

ショウジョウバエにおけるギャップ遺伝子発現パターンの進行波解による特徴づけ

明治大学 先端数理科学研究科 博士前期過程2年

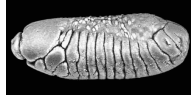


研究背景 | 体節を決定するギャップ遺伝子

● 体節構造を決定するギャップ遺伝子

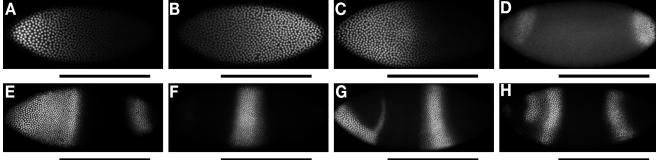
体節とは体を分ける節の繰り返し構造のこと

- 受精後3時間で母性効果遺伝子に活性化される
- 生成された蛋白質は合胞体内の細胞質を拡散する
- 他の遺伝子の発現を調節し、発現パターンを形成する



ショウジョウバエの体節構造。受精後およそ10時間に胚全体を等間隔に分ける溝が明確化する (The Interactive Flyより抜粋)。

ギャップ遺伝子の発現パターンが根源的に体節位置を決定する



母性効果遺伝子とギャップ遺伝子の発現パターン (Perkins, et al., PLoS Comput Biol, 2007 Figure 1 より抜粋)。第13核分裂周期における Bcd (A), Cad (B), 母性 Hb (C) 蛋白質を蛍光したものと第14核分裂周期における Tll (D), Hb (E), Kr (F), Kni (G), Gt (H) 蛋白質を蛍光したものである。写真の左が頭部前方側、上が背側である。黒棒の範囲は胚長 35%から92%までの範囲に対応する。

ギャップ遺伝子発現の数理モデル

● 反応拡散モデル (Perkins, et al., PLoS Comput Biol, 2006)

$$\frac{\partial v^a(x, t)}{\partial t} = \zeta(t) R^a g(u^a) - \lambda^a v^a(x, t) + D^a \frac{\partial^2 v^a(x, t)}{\partial x^2}$$

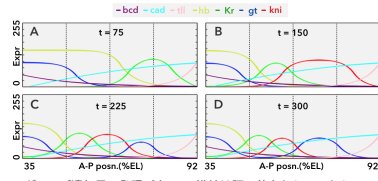
$$u^a = \sum_{m \in M} T^{a \leftarrow m} v^m + \sum_{g \in G} T^{a \leftarrow g} v^g - 3.5$$

$M = \{bcd, cad, tll\}$ $G = \{hb, Kr, kni, gt\}$
 遺伝子 b による調節作用の強さ: $T^{a \leftarrow b}$
 $T^{a \leftarrow b} > 0$: 活性化 $T^{a \leftarrow b} < 0$: 抑制
 ステップ関数: $g(u) = \begin{cases} 1 & (u > 0) \\ 0 & (u \leq 0) \end{cases}$

● 数値シミュレーション結果

平行移動して形成されるパターン

- (A) hbが後方へ一様に広がり, Krが発現する
- (B) hbとKrが前方へ移動し, kniが発現する
- (C) gtは他の遺伝子にตอบสนองして前方に局在
- (D) 胚前方でhb, Kr, kni, gtのパターンを形成



なだらかな形状の遷移層をもつ進行波解として捉えることもできる

目標 | 遺伝子の発現メカニズムを数理的に理解

ギャップ遺伝子の発現パターンを進行波解により特徴づける

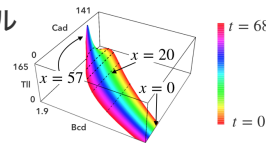
ギャップ遺伝子の発現パターンは, Perkins氏らの数理モデルにより再現されている。しかし, 発現パターンを数学的には特徴付けはならず, メカニズムを説明するには不十分である。本研究では, ギャップ遺伝子の発現パターンを遷移層をもつ進行波解またはパルス型進行波解により特徴付けることで, メカニズムを数理的に理解する。

本研究の数理モデル

● パラメータ ε を導入した反応拡散モデル

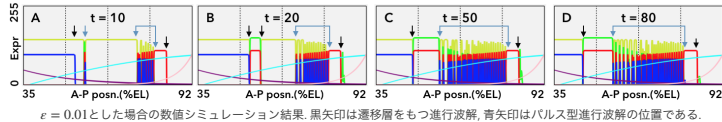
$\zeta(t) = 1$ として, v^m にフィッティングした関数を使用した。

$$\frac{\partial v^a(x, t)}{\partial t} = \frac{R^a}{\varepsilon} g(u^a) - \frac{\lambda^a}{\varepsilon} v^a(x, t) + \varepsilon D^a \frac{\partial^2 v^a(x, t)}{\partial x^2}$$



v^m を適当な関数でフィッティングして得た曲線。曲線は t に関して色分けされており, 同色上で位置 x が変化する。 $v^m = 48.1$ の線上では $x = 0$ であり, $v^{bcd} = 1.9$ の線上では $x = 52$ である。破線はそれぞれ $x = 10, 20, 30, 40, 50$ の位置である。

ε の値を小さくすると遷移層をもつ解またはパルス状の解が見える



本研究の流れ

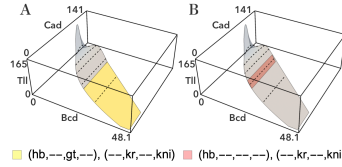
パターンを異なる進行波解が連結したものと捉える

1. 進行波解を導出するため, 定数定常解を求め, 解の存在範囲を調べる
2. 双安定系となる範囲で, パラメータ v^m を定数として扱い進行波解を導出
3. v^m の分布と進行波解を関連づけて, 定常解に落ち着く様子を説明する

結果と考察 | 定数定常解と進行波解の導出

● 定数定常解の導出と双安定系となる範囲

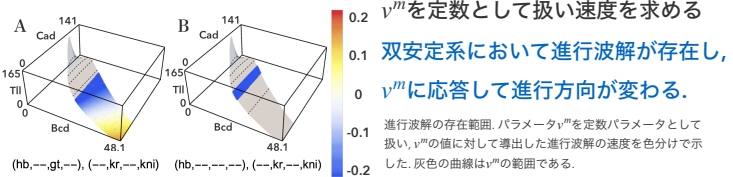
定数定常解 $v^a = 0$ ($u^a < 0$), R^a/λ^a ($u^a \geq 0$) の存在を仮定すると, v^m の不等式が得られる。定数定常解が存在する範囲の共通部分とパラメータ v^m が変わる範囲では双安定となる。



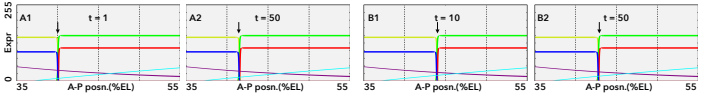
4変数 (A) と3変数 (B) の進行波解が存在し, 連結することが示唆される

$v^m = (bcd, cad, tll)(x, t)$ の範囲と定数定常解 v^a の存在範囲。灰色の曲線は v^m の範囲であり, 破線は $x = 10, 20, 30, 40, 50$ の位置に対応する。凡例は定数定常解 $v^a = (v^{hb}, v^{Kr}, v^{kni}, v^{gt})$ の値を指し, $v^a = R^a/\lambda^a$ なら $v^a = 0$ なら - と表記している。

● 遷移層をもつ進行波解を導出



遷移層をもつ進行波解が平行移動しながら, やがて定常解に落ち着く様子が理解できる。



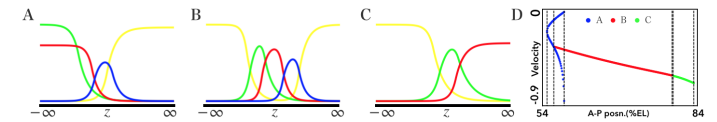
パラメータ $v^m(x, 68)$ を用いたモデル式に対する数値シミュレーション結果。区間長を前方領域に対応する $L = 20$ とした。境界条件は $(\partial v^a/\partial x)(0, t) = 0$, $(\partial v^a/\partial x)(L, t) = 0$ とし, (A1)-(A2) と (B1)-(B2) では初期条件を変更した。

結果について 進行速度とパラメータ v^m の分布を対応づける

- 反対方向の進行速度をもつことから, 速度ゼロの定常解の存在を示唆
- 4変数 (A) と3変数 (B) の進行波解は連結し, 速度が連続的に変化

● パルス型進行波解を導出

位置 (%EL) ごとにパルス型進行波解 (A)-(C) の進行速度を導出した結果を (D) に示す。



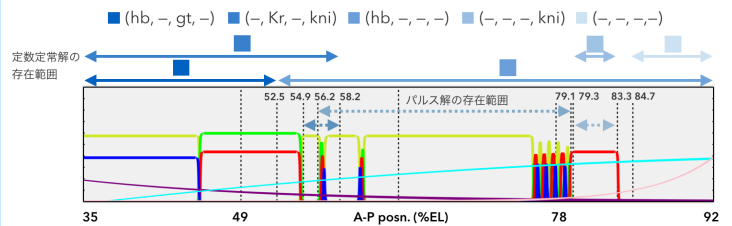
結果について 負の速度をもち, 平行移動しながら形を変える

- (A)-(C) の存在範囲は連続するため, 平行移動し形を変える
- (A) のパルス型進行波解と遷移層をもつ進行波解の存在範囲は重複する

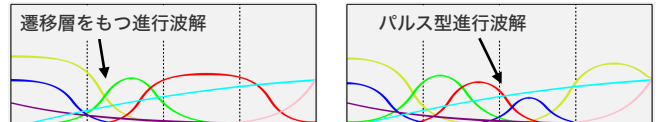
結論と今後の研究目標

● 進行波解によって発現パターンを特徴づけた

- 胚中央より前方領域では, 4変数の定常解の存在が示唆される
- 胚中央では, 4変数と3変数の進行波解が連結し, パルス型進行波解も存在
- 胚中央より後方領域では, 複数のパルス型進行波解が存在



(下図) $\varepsilon = 1$ とした場合の数値シミュレーション結果を進行波解で特徴づける。



遷移層をもつ進行波解とパルス型進行波解が連結して, パターンが形成される

● 研究課題 | 後方領域に存在する hb, Kr の発現パターン

83.3%ELより後方はゼロ解に見えるが, 83.3%から84.7%まではhbの定数定常解が存在する。この範囲では, hb, Krがわずかに発現し消失することを繰り返す。