

提出日付：2014年11月11日

授業科目名：バイオシミュレーション1

学部学年：環境情報学部3年 ログイン名：t12517mt

学籍番号：71245175 氏名：高藤真由子

### 1) 振動が継続する理由について

パラメーターを変更していない状態では、作られたpreMPF (pM) はactive MPF (M)となるため、振動1回分の35分をかけて徐々に増加していく (図1A)。しかし、ある一定値までいくとMへと脱リン酸化する。作られたMは分解と合成を経て、またpMまで生成される。

この反応が連続的に起こるのは、Reaction 4 (R4) の影響である。R4の科学量論係数はpMが-1, Mが-1, CTが0と定義されているため、pMとMについて検討を行った。MとpMだけの振動をみてみた。pMは0.30で閾値に達しており、閾値に達すると同時に減少する。逆にMはpMが閾値に達すると同時にスパイク状に増加している。これらの逆の相互作用によってpMとMには周期振動が起こっている。周期振動を行っているモデルを相空間プロットすると、同じ軌道を通っている結果が得られる (図1B)。実際にpMとMのをプロットしてみると、同じ結果が得ることができた。

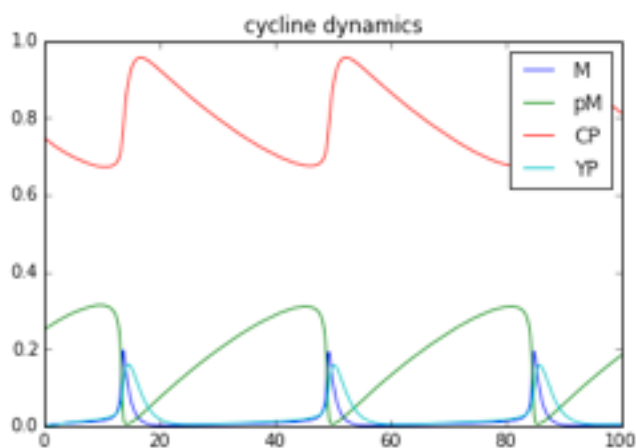


図1A, M, pM, CP, YPの振動について

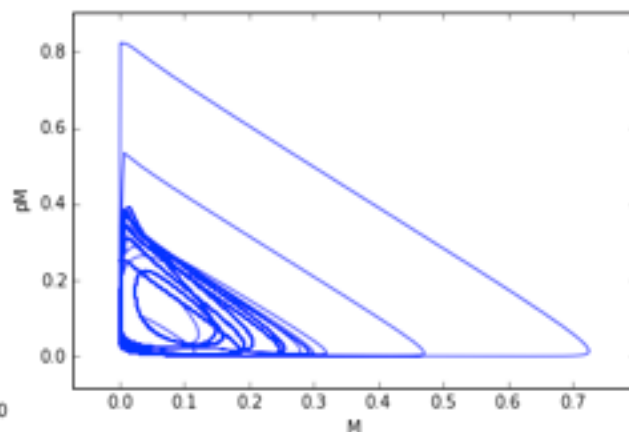


図1B, MとpMについて

### 2) YPとCPについて

YPは急増後、急速に減少するのに対し、CPは急増後の減少がゆるやかである (図1A)。この差を生み出す原因について検討した。YPの式は $k_6 * M$ と定義されているため、その挙動はMに依存する。1)で議論したように、MはpMと相互作用をなしているため、pMの減少とともに急増するスパイク状の形をとっている。そのため、YPもMと同じようなスパイク状をとると考えられる。CPがゆるやかな減少を行うのはCPの分解には複数の行程を踏まなければならないからである。CPの次の反応であるReaction 3では、cyclinの結合のみが行われ、分解が行われるのはR4の脱リン酸化である。

### 3) パラメーターを変化させた時の変化

K4とK6のパラメーターを様々な値に変化させた時、定常状態に陥るときと振動を続けるときが見られる振動の波形には差がみられた (図2)。しかし、振動周期は全て35分の周期となっていることがわかった。これは振動周期の式が $[YT]_{\max} - [YT]_{\min} / (k1[aa])$ で計算されており、K6とK4の値に依存した式ではないためである。

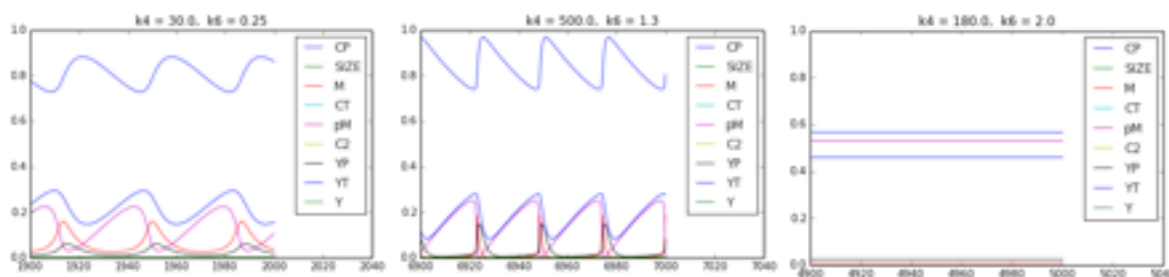


図2. K4, K6のパラメーターを同時に変化させたとき

K4のパラメーター値を下げて行くと、設定値の180から90に変えたあたりで振動しなくなる (図3)。K4の式は $pM.Value * (k4prime + k4 * pow(M.Value / CT.Value, 2))$ でできているがCTの値はパラメーター値に限らず一定であるため、pMとMの量に依存することとなる。K4は、activation of cdc2 kinaseと設定されているようにcdc2の脱リン酸化を行う反応であり、このパラメータを下げることによって脱リン酸化が弱まることとなる。その結果、図3の赤線にあるようにMは生成されなくなり、その後に位置するCPも減少する。しかし、cyclin合成の経路はK4, K6のパラメーターには依存していないため、cyclinが算出される量は常に一定である。そのため、cyclinが蓄積しpMの量は増加してる。作られる量の約半分しか代謝では使われないため、ベースラインは0に戻らず、弱い振動を続ける。

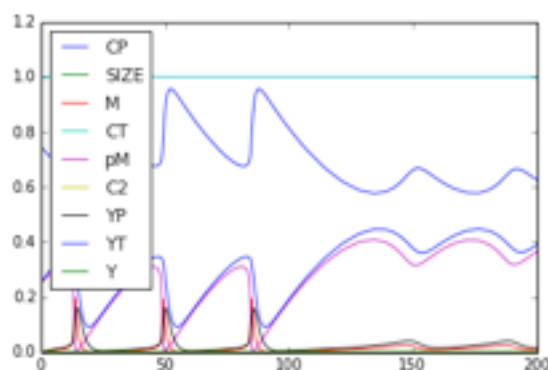


図3. K4のパラメーターを低下させたとき

このように値を変化させると、MPFが作られる量が変化することがわかった。パラメーターを変化させることによって値が変化するため、論文のFig2 [1] のように、受精卵から初期胚の流れを示すことができるのである。例えば、K6の値が小さい時は、未受精卵の中期停止を促す高MPF活性＝定常状態となるため、Mは0.3と閾値限界の値をとる。K6が適度な値の時、初期胚における急速な細胞周期の自立振動を示すことで、Mは急速な細胞分裂と共に変化する。K6の値が大きい時、細胞分裂は休止し、細胞増殖によってMPFの活動が制御される間期に相当する低MPF活性に

なる。そのため、MPFは0に戻る。このようにパラメーターを変化させたとき、例えば振動が定常状態にあっても、MPFが生成される量が異なっているため、シミュレーションされる状態も異なることがわかった。

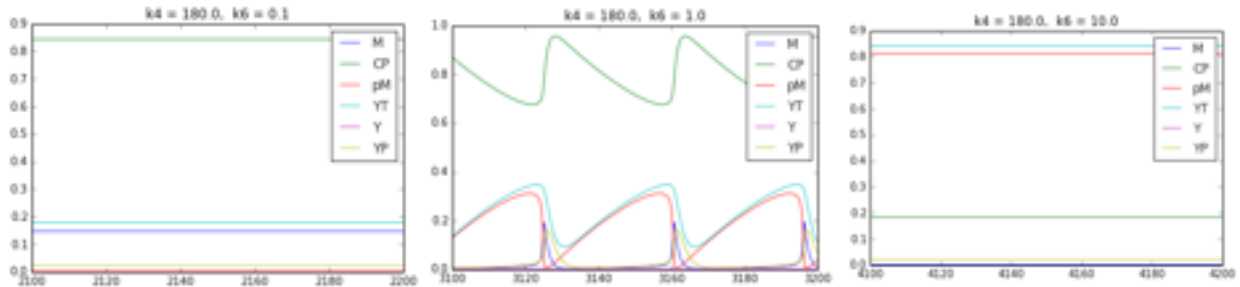


図4. K6のパラメーターを変化させたとき

#### 参考文献

[1] J. J. Tyson, Modeling the cell division cycle: cdc2 and cyclin interactions, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol. 88, pp. 7328–7332, 1991.