

胚発生における拡散反応モデルの確率的シミュレーション

中野克俊 岩崎麗 倉田博之

九州工業大学大学院 情報工学研究科

要旨

現在、生命分子ネットワークの動的挙動を解明するために常微分方程式を用いた決定論的シミュレーションが盛んに行われている。しかし、細胞内の遺伝子発現は確率的に起こり、物質が拡散する。決定論的シミュレーションでは、パラメータが決定すると分子濃度の時間変化が決定する。そこで、確率的な遺伝子発現、時空間における物質の拡散を適用したシミュレーションを実現するために、新たな時空間モンテカルロシミュレーションの手法を提案する。

A Stochastic Simulation of Diffusion Reaction Model in Embryo Development

Katsutoshi Nakano Rei Iwasaki Hiroyuki Kurata
Graduate School of Computer Science and Systems Engineering
Kyushu Institute of Technology

Abstract

The deterministic simulation that uses ordinary differential equations to clarify dynamic behaviors of life-giving molecular networks is actively implemented now. However, gene expressions in cells happen stochastically and materials diffusion. In the deterministic simulation, time variations of molecular concentrations are decided when parameters are decided. Therefore, we propose the new method of spatiotemporal Monte Carlo simulation for achieving the simulation applied to gene expression and diffusion of materials in space and time.

1 はじめに

細胞の分子ネットワークがうみだす動的挙動を解明するために、微分方程式モデルを用いた決定論的シミュレーションが行われている。しかし、実際の細胞内では物質は拡散等によって運動し、遺伝子発現を含む生化学反応は確率的に起こるためノイズが発生する。そのような細胞の確率挙動を解明するためには、決定論的シミュレーションが適用できない。そのため、細胞内の遺伝子発現のようなノイズを含む細胞モデルには確率的アルゴリズムを適用する必要がある[1]。これまでの具体的な研究では、Stochastic reaction-diffusion simulation with MesoRD という文献から the next subvolume method を使った方法が出されている[2]。そこで、本研究の目的は、生化学反応や物質の移動を考慮した確率的時空間モ

デルリング法を開発し、数値シミュレーションを実現する。問題点は、確率的シミュレーションは膨大な計算時間を必要とすることである。本研究では、計算時間を軽減するために、我々が開発した二相分離法[3]を偏微分方程式に適用したマスタ方程式を構築し、それに Gillespie アルゴリズム[4]を適用する新規なモンテカルロシミュレーション法を提案する。本方法を用いてショウジョウバエの胚発生モデル[5][6]のシミュレーションを行い、その有用性を証明する。

2 方法

2.1 二相分離法

微分方程式モデルを代数方程式で記述する結合相と常微分方程式を用いて記述する反応相に分けることによって計算を高速化する。システムにおける全

ての分子相互作用を表現できるという特徴を持ち、測定するパラメータ数の減少、および微分方程式の STIFNESS が軽減することができる[3]。

2.2 偏微分方程式

物質の反応や拡散が存在している細胞内のダイナミックモデルは偏微分方程式で記述できる。二相分離法を用いて、偏微分方程式の結合・解離反応部分を代数方程式に、転写、翻訳、変換反応、輸送、拡散は微分方程式を適用する。偏微分方程式はクラックニコルソンの方法で解く[7]。

2.3 Gillespie のアルゴリズム

Gillespie のアルゴリズムとは、物質はその反応速度に依存した確率によって分子個数を離散的に変化させる方法である。反応速度を反応全体で割ったものを確率としている。さらに、すべての反応速度と乱数 $R(0 < R < 1)$ から次の反応イベントの時刻を求める。

$$t_{new} = t + \frac{\ln(1.0/R)}{total} \quad (1)$$

t_{new} : 次の時刻 t : 現在の時刻
 R : 乱数 $total$: 全反応の合計

これを繰り返すことによりシステムは更新され続け、時間発展型の確率的シミュレーション可能となる[4]。

2.4 確率的時空間モデルへの二相分離法の適用

二相分離法の反応相に Gillespie のアルゴリズムを適用した拡散型偏微分方程式を加え、全ての分子相互作用、時空間、確率を考慮した新たなアルゴリズムを提案する。結合相では、代数方程式を Newton-Raphson 法により解くことができる。これにより、与えられている初期値や平衡定数から、各区画における物質の単体、複合体の濃度を算出することができる。一方の反応相では、時空間を考慮した偏微分方程式に Gillespie のアルゴリズムを適用することにより、各区画の反応を表すことができる。

2.5 確率的時空間の数理モデルとシミュレーション

空間を考慮した確率論的シミュレーションを実現するために、細胞や系を直方体に近似した。その中に 1 から n までの計 n 個の区画が存在すると考え、この中にあるタンパク質濃度 C が存在すると仮定した。そして、それぞれの区画で拡散方程式を立て、Gillespie のアルゴリズムを反応相に適用した。例を以下に示す。

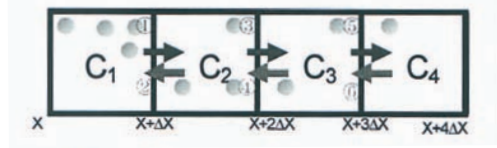


図 1. $n=4$ の時の物質の流入・流出

$n=4$ の時は、区画を図 1 のように分けることができ、項を 6 つ作成できる。①について見てみると、 $\frac{dC_1}{dt} = D \frac{C_2 - C_1}{\Delta x^2}$ となる。しかし、これでは片方の濃度の方がもう片方の濃度より大きい場合一方にしか物質の流入・流出が起こらないため、物質の流入・流出を正確に表せていない。そこで、拡散項を分割する。

①について分割すると、 $\frac{dC_1}{dt} = D \frac{C_2}{\Delta x^2} - D \frac{C_1}{\Delta x^2}$ となる。同様に他のものを行うと、項は 12 個できる。しかし、図 1 のモデルでは流入・流出は 6 つからなる。そこで、12 項のうち同じものを 1 つにする。そうすると項が 6 つになり、流入・流出を示すことができる。

2.6 ショウジョウバエの胚発生と数理モデル

生物モデルとしてショウジョウバエの胚発生を用いた。今回は母性効果遺伝子からギャップ遺伝子間の相互作用の中で、bicoid (ピコイド)、nanos (ナノス) による hunchback (ハンチバック) の発現制御に焦点を当て、コンピュータシミュレーションを行った。ショウジョウバエの初期胚では、母親由来の bicoid、nanos の mRNA が前方、後方でそれぞれ局在している。これらは、胚全体にわたって、指数関数的な濃度勾配を形成する[5][6]。また、hunchback の mRNA も卵形成時に転写され、胚の中を均一に分布している。発現した bicoid は前方において hunchback の転写活性[5]、nanos は後方において hunchback の翻訳抑制をする[6]。その結果から、hunchback は胚の中で前方から後方へと濃度勾配を形成する。

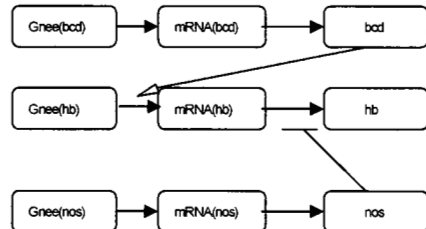


図 2. bicoid、nanos による hunchback の発現制御

3 結果

3.1 タンパク質拡散

確率論的シミュレーションが拡散を再現できているかどうかを検証してみる必要がある。そこで、簡単な例題を設定し、決定論的シミュレーション、確率論的シミュレーションの両方を行い、結果を比較した。2.5 のモデルを使い、細胞を直方体とみなし、細胞内を 4 区画存在すると考え、細胞の拡散方向の長さを $3.0 \times 10^{-4}(\text{m})$ とした。さらに拡散係数を $D=9.0 \times 10^{-8}(\text{m}^2/\text{min})$ とし、初期条件として時刻 $t=0.0(\text{min})$ において、区画 1 に 100 個のタンパク質が存在すると仮定した。

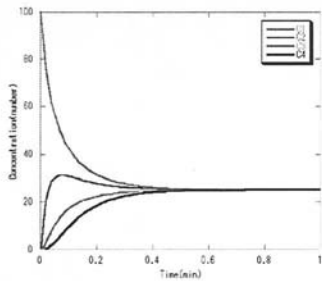


図3. 決定論的シミュレーション

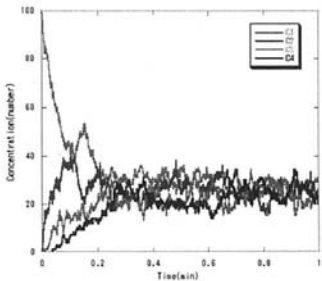
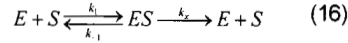


図4. 確率論的シミュレーション

図3と図4を比較すると、0.4(min)付近で両方も収束していることがわかる。このことから、確率論的シミュレーションは拡散を再現できている。

3.2 二相分離法が確率的時空間シミュレーションの計算時間に与える効果

二相分離法を時空間におけるモンテカルロシミュレーションを使用することにより実際に計算速度が速くなるかどうかの測定を行った。測定モデルとして、酵素反応を使用した。それぞれ酵素反応のモデルは以下に示す。



この酵素反応を細胞モデルとして 2.5 のモデルを使い、分割区画数を 20 区画にし、初期値を 1 区画目の酵素 E、基質 S の分子数をそれぞれ 100 とした。Michaelis-Menten 式、CMA(Conventional Mass Action)、二相分離法の各々で計算時間を計測した。

表2. 測定基準パラメータ

パラメータ	数値 [単位]
k_1	1×10^7 [個 $^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}$]
k_{-1}	1 [sec $^{-1}$]
k_x	2 [sec $^{-1}$]
K_M	3×10^{-7} [個]

表1のパラメータ数値を基準として、 k_1 及び k_{-1} と k_x でそれぞれ基準値の1,10,10²,10³,10⁴倍して、5回ずつ計算した。結果を図5と図6に示す。

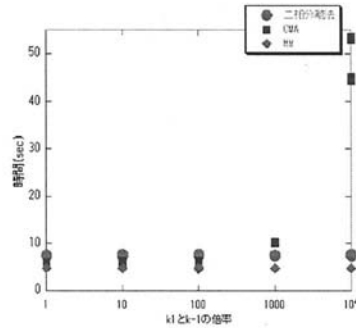


図5. k_1 及び k_{-1} の倍率の変化による時間変化

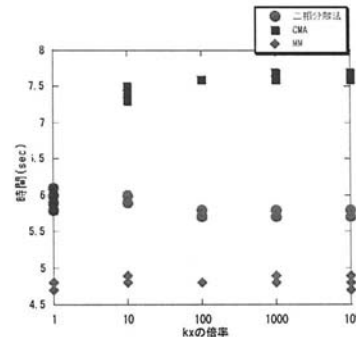


図6. k_x の倍率の変化による時間変化

k_1 及び k_{-1} の両値が大きくなるにつれて、すなわち、結合・解離反応速度が増大し、迅速平衡近似となるにつれて、CMAは計算速度が遅くなった。二相分離法及びMichaelis-Menten式を適用した場合の計算時

間はあまり変化しなかった。次に、 k_x 変化では、二相分離法は計算時間があまり変化せず、10 倍の時点で CMA の計算速度は遅くなった。しかし、以降は変化しなかった。Michaelis-Menten 式はほとんど変化しなかった。

Michaelis-Menten 式は、酵素複合体濃度が基質濃度に比べて無視できるという仮定を二相分離法に付与してできる方程式と考えることができる。よって Michaelis-Menten 式は代数方程式が省略できるので、計算速度はやや速くなっている。

ただし、二相分離法はすべての反応の相互作用を明示的に記述できるが、Michaelis-Menten 式は、分子濃度が低いタンパク質や DNA 同士の反応を含む複雑な相互作用ネットワークのダイナミクス近似にはあまり適していない。

3.3 ショウジョウバエの胚発生シミュレーション

図 7、8 は前後軸形成が始まってから 1.0 分後の初期胚における bicod、nanos、hunchback タンパク質の分布を示したものである。区画数は 100 で、0 の方向を前方としている。横軸は、区画の番号を示し、縦軸は各区画におけるタンパク質の個数を示している。

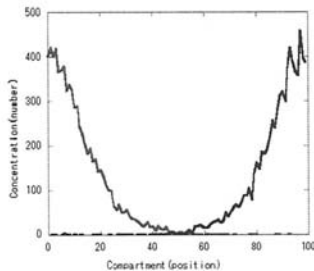


図7. bicod、nanosの発現分布

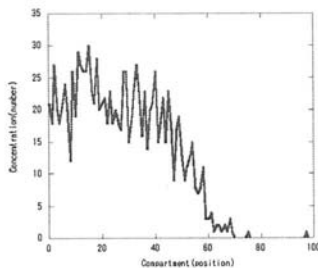


図8. hunchbackの発現分布

hunchback は前方から後方への濃度勾配を形成している。だから、hunchback の発現を再現している[5]。

4 おわりに

確率的時空間シミュレーションモデルに二相分離法を適用する新規なシミュレーション方法を提案し、計算速度を向上させることに成功した。さらに、確率的時空間における胚発生モデルに適用し、その動的挙動を再現することができた。

参考文献

- [1]J. Elf and M. Ehrenberg(2004)
Spontaneous separation of bi-stable biochemical systems into spatial domains of opposite phases
Systems biology, Vol 1, No 2, December 2004
- [2]J. Hattne, D. Fange and J. Elf(2005)
Stochastic reaction-diffusion simulation with MesoRD
Bioinformatics, Vol 21, No 12,
pp2923-2924
- [3]H. Kurata and K. Taira (2000).
Two-phase partition method for simulating a biological system at an extremely high speed.
Genome Informatics Vol 11, pp185-195
- [4]Daniel T. Gillespie(1967)
A General Method for Numerically Simulating the Stochastic Time Evolution of Coupled Chemical Reactions
Journal of Computational Physics Vol 22, pp403-434
- [5]E. Houchmandzadeh, E. Wieshaus and S. Leibler(2002)
Establishment of developmental precision and proportions in the early Drosophila embryo
Nature, Vol 415, 14 February 2002, pp798-802
- [6]J. Sonoda, and Robin P. Wharton(1999)
Recruitment of Nanos to hunchback mRNA by Pumilio
Genes & Development
Vol 13, pp2704-2712
- [7]Farlow, S. D. [著], 伊里正夫, 伊里由美[訳] (1996).
偏微分方程式 科学者・技術者のための使い方と解き方
pp323-328 朝倉書店