3P309

同一遺伝型大腸菌の一定環境下での表現型多様性が環境変化時に果たす役割の検討

○若本 祐一、安田 賢二（東大院・総合文化・広域科学）

[目的] 同じ遺伝型を持つ大腸菌集団を一定環境下に置いたとしても、内部の細胞の表現型には必ず分布が見られる。実際、我々の過去の研究で、大腸菌 1 細胞由来の 4 細胞を一定環境下で培養した場合、その状態は世代間で大きく変動し同調しないことを明らかにした。これは大腸菌では一定環境下であっても集団に速やかに表現型多様性が生じることを示唆し、予測不能な環境の中で、様々な可能性に対して適者を存続させる為の表現の多様性を用意する機構があると考えられる。この一定環境下での多様な表現型の意味を実際に明らかにする為には、同一遺伝型から生じた、異なる表現型を持つ細胞に対し、特定の環境変化条件を与え、その中で個々の細胞の状態変化過程と、環境変化前後での履歴の存在の有無を確認する必要がある。そこで我々は、既に 1 細胞レベルで世代間比較を行ってきたオンチップ 1 細胞培養システム中で、対数増殖期の細胞に静止期培養環境を環境変化条件として与え、その中で個々の細胞の状態変化過程と環境変化前後での履歴の有無を観察した。

[方法・結果] 静止期バッチ培養系から細胞を除いた培養液を、対数増殖期の細胞に新たな環境条件として課したところ、栄養の有無に関わらず即座に全ての細胞が成長を停止した。元の培地に戻すと細胞の成長は速やかに再開し、環境変化前と同程度の成長率・分裂周期を保つ為、静止期培養液環境下の状態も引摺られないことが分かった。更に静止期培養液を希釈し、新たな環境条件として課した場合、静止期培養液濃度 60 % 程度から成長抑制が掛かり、濃度が上がるにつれ急激に抑制の度合いが大きくなる非線型の応答があることが分かった。静止期培養液濃度 50-80% では環境変化前の成長率と変化後の成長率に相関は無く、以上のことから環境変化前の成長率は静止期培養環境変化に対する応答の情報を持たないと考えられる。

Y. Wakamoto and K. Yasuda : Analyzing the roles of phenotypic diversity produced under a uniform condition in determining new phenotypes at environmental changes

3P311

確率的ゆらぎに対する細胞周期の安定性の解析

○岡部 ゆりえ¹、笹井 理生^{1,2}（¹名大院・情報科学・複雑系、²名大院・工・計算理工）

【目的】細胞周期では転写調節とタンパク質相互作用によって制御される分子個数の時間変化から一連の形態的变化が引き起こされるが、この過程において、細胞レベルでの確率性と分子の少数個性に起因する分子レベルでの反応の確率性は、ともに細胞にとって大きなノイズとなる。本研究では出芽酵母の細胞周期の確率論的モデルを構築し、細胞レベルと分子レベルの確率的ゆらぎに対する細胞周期の安定性を解析する。

【方法】出芽酵母の細胞周期に関する 200 例以上の実験的報告を基に、13 種類のタンパク質とその遺伝子から構成される細胞周期の制御ネットワークモデルを構築した。ネットワーク構造はチェックポイントを通過する毎に変化を受け、細胞周期の進行速度、遺伝子複製のタイミング、細胞体積の分配比には確率性が伴う。一方、分子レベルのゆらぎはマスター方程式によって記述され、平均場近似とガウス近似を用いて、遺伝子のオン/オフの確率と mRNA、タンパク質の個数の平均と分散に対する 262 変数の連立微分方程式に帰着された。

【結果】実験から見積もったパラメータを与えて微分方程式を数值的に解いた結果、広範囲のランダムな初期値から出発したトラジェクトリは一定範囲に収束し周期的振る舞いを示した。この振る舞いはパラメータの変化に対してもロバストであり、分子レベルのゆらぎは主にユビキチン依存的分解のために強く抑制されていることが分かった。細胞質レベルのゆらぎはタンパク質の個数空間におけるトラジェクトリのばらつきで評価されるが、S 期で広がった後、チェックポイントを順に通過しながら収束していく様子が観察された。さらに、トラジェクトリの速度変化の様子から、チェックポイントを通過するたびに順に現れるアトラクタによって、トラジェクトリが周期的になるように誘導されていることが分かった。

Y.Okabe and M.Sasai : Stability against stochastic fluctuations of yeast cell cycle

3P310

クラミドモナス細胞周期制御モデルの検討

○松村 和典¹、八木 俊樹²、安田 賢二¹（¹東大院・総合文化、²東大院・理）

酵母など多くの細胞は、大きさによる細胞周期の制御を受け、一定の大きさになると分裂を開始する。一方、単細胞緑藻類クラミドモナスの細胞周期はサイザー（一定の大きさになると分裂）とタイマー（一定時間後に分裂）と呼ばれる 2 つの制御機構により支配されることが知られているが、相互の関係は良くわかっていない。われわれは、オンチップ 1 細胞培養解析系を用いて、培地の灌流による均一な栄養条件を保ちながら、顕微鏡下で照射する光強度や時間を制御し、孤立した 1 つの細胞の細胞周期・分裂数を測定してきた。その結果、成長時間について、（1）連続光照射条件ではサイザーによる制御を受ける、（2）細胞の成長の途中で光照射をやめる条件では、照射停止時の細胞の大きさ、および、照射強度に依存して遅延時間を決定するタイマーによる制御を受ける、（3）光照射を停止後再開させる条件では、照射停止後ある一定時間を過ぎると、サイザーの優位性が消失し再びタイマーが支配することを示した。これらの結果は、サイザーとタイマーが環境条件に応じて支配権を交代することを示唆している。本研究では、細胞周期制御機構のモデルを構築し、（1）～（3）を説明できるかどうか検討した。まず、（1）を詳細に解析した結果、時間 t の細胞体積 V が $V(t)=V(0)e^{kt}$ と表されることがわかり、各照射強度ごとに体積増加速度 k を求め、成長時間 T と比較したところ、 $kT=一定$ 、つまり、 $e^{kT}=V(t)/V(0)=4$ 。0 になることがわかり、照射強度によらず初期体積の 4 倍の大きさになった時に分裂を開始するという結論を再び導くことができた。これより、サイザーは、サイクリン様の分子が、指数関数的に増加し、ある閾値に達した時分裂が始まる機構であることが予想された。本年度では、（2）と（3）の結果も踏まえたモデルの検討を報告する。

K. Matsumura, T. Yagi and K. Yasuda : Investigation of Chlamydomonas cell cycle control systems

3P312

遺伝子スイッチにおけるゆらぎと緩和の理論的解析

岡部 ゆりえ¹、○八木 悠¹、笹井 理生^{1,2}（¹名大院・情報科学・複雑系、²名大院・工学・計算理工）

遺伝子発現においては、反応に関わる分子が少数個であるために大きな確率的ゆらぎが本質的であると考えられている。これまでに遺伝子ネットワークの確率過程を記述するいくつかのモデルが提案され、合成される蛋白質の個数 n の分散 $\langle n(t) \cdot \langle n(t) \rangle \rangle^2$ などの計算が行われてきた。これらの結果が細胞集団中のばらつきの程度についての情報を与えるのに対し、我々は経路積分の方法を用いて個々の細胞の時間変化を記述する理論を展開する。例えば 2 時間相関関数 $\langle n(t)n(t') \rangle$ や、反応条件 X の変化に伴う応答関数 $d \langle n(t) \rangle / dX(t')$ などが計算できれば、細胞の時間変化や応答についてより深い洞察を得られるはずである。

one gene negative self-feedback loop は、ひとつの遺伝子から生産されたリプレッサータンパク質がそれ自身の発現を抑制するネットワーク・モチーフであるが、このネットワークの確率過程をタンパク質の個数と遺伝子発現のオンオフを変数としたマスター方程式によって記述する。さらに、これを Sasai and Wolynes(PNAS, 100, 2374 (2003)) の方法を用いて量子力学の形式に変換した上で、経路積分の定式化を展開する。経路積分の古典経路は決定論的反応方程式に一致するが、そのまわりのゆらぎを 2 次まで取り入れた半古典近似を用いる。一般に平衡系では相関関数と応答関数の間に揺動散逸関係が成立する。我々は、effective な温度を導入することにより、遺伝子発現のような非平衡系においても相関関数と応答関数の間に揺動散逸関係が成立することを、経路積分を用いた理論及びモンテカルロ・シミュレーションの二方面から論証する。さらに、この effective な温度がネットワークのゆらぎの指標となるか議論する。

Y.Okabe,Y.Yagi,M.Sasai : Stochastic Fluctuation and Relaxation in a Genetic Feedback Loop