

# 間接結合によるリプレッシーターの同期制御

佐藤晴菜 (指導教員：オベル加藤ナタナエル)

## 1 はじめに

リプレッシーター (repressilator) とは、少なくとも3つの遺伝子を含む、少なくとも1つのフィードバックループで構成されるような遺伝子調節ネットワークのことである。ループ内では各々の遺伝子が次の遺伝子の発現を抑制する。また、一定の周期をもつ安定した自律振動が可能であると考えられている。

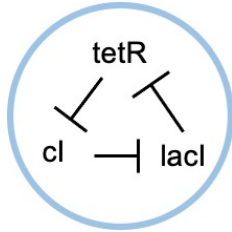


図 1: リプレッシーターの例

本研究では、酵素の飽和を介して間接的に相互作用するような、3つのリプレッシーターの同期制御について研究する。このような結合は酵素の飽和度と活性に依存するため、時間の経過とともに調整でき、システムの制御機構として利用できる。まずは先行研究 [1] 再現のため、元のプログラムを参考にしつつ新たに Python でプログラムを組み直した。その際、将来的に様々な数値の変更が容易になるような関数の作成に努めた。

## 2 先行研究

先行研究では、3つのリプレッシーターの間接結合について研究している。

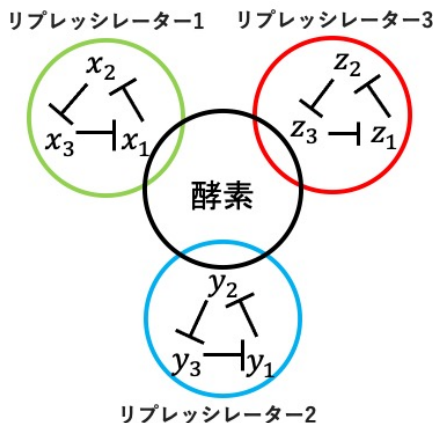


図 2: 酵素を介して間接的に結合する3つのリプレッシーター

自己相関の拡張を行い、システム全体の周期の特定と、リプレッシーターの結合の仕方を調べている。酵素の飽和に対する各リプレッシーターの分子種濃度のパラメータ空間を探索し、リプレッシーター同士が結合していない状態、部分的に結合している状態、完全に結合している状態の間で急激な遷移を伴う空間領域を見つけている。

態、完全に結合している状態の間で急激な遷移を伴う空間領域を見つけている。

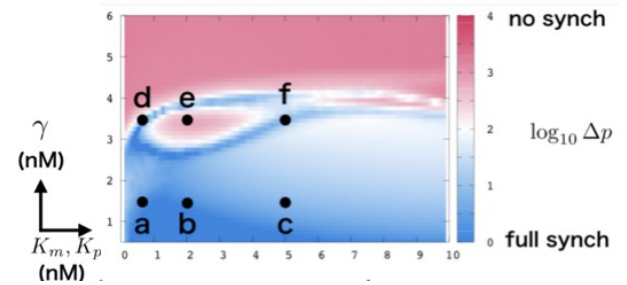


図 3: システム内の同期を表すヒートマップ : 白色は部分的に同期していることを表す。

## 3 実験方法

### 3.1 モデル

リプレッシーターは以下のように表せる。

$$\frac{dm_i}{dt} = -m_i + \frac{\alpha}{1 + p_i^{n-1}} + \alpha_0$$

$$\frac{dp_i}{dt} = -\beta(p_i - m_i)$$

ここで、 $m_i$  と  $p_i$  はそれぞれ mRNA とタンパク質の濃度に比例する。 $n$  は抑制の協調性を表す。 $\alpha_0$  と  $\alpha$  はそれぞれ、抑制されたプロモーターと遊離プロモーターの転写速度であり、 $\beta$  はタンパク質と mRNA の減衰率の割合を表す。

これらの式を、酵素を介して結合する複数のリプレッシーターへと応用すると、

$$\frac{dm_{i,j}}{dt} = \frac{\alpha_i}{1 + p_{i,j-1}^n} + \alpha_{0,i} - \frac{km_{i,j}}{K_m + \sum_{r,s} m_{r,s}}$$

$$\frac{dp_{i,j}}{dt} = \beta_i m_{i,j} - \frac{kp_{i,j}}{K_p + \sum_{r,s} p_{r,s}}$$

のように表せる。ここで、 $m_{i,j}$  と  $p_{i,j}$  はそれぞれリプレッシーター  $i$  における  $j$  番目の mRNA とタンパク質の濃度を表している。 $k$  は分解の最大速度であり、 $K_m$  と  $K_p$  はそれぞれ mRNA とタンパク質のミカエリス定数である。本研究ではモデルを単純にするため、 $k$  は mRNA とタンパク質で同じ値を用いる。

### 3.2 シミュレーション

本研究では先行研究に倣い、 $n = 2.4$ ,  $\alpha_{0,i} = 0.1$ ,  $\beta_i = 1.0$ ,  $k = 10.0$  で数値を設定する。これらのパラメータ値は  $m_{i,j}$  と  $p_{i,j}$  の振幅範囲を制限するために設定しており、他のパラメータ値に関する広い振動領域を実現する。さらに各リプレッシーターの活性化率は、 $\alpha_2 = 6.0$ ,  $\alpha_1 = \alpha_2 - \gamma$ ,  $\alpha_3 = \alpha_2 + \gamma$  のように設定した。 $\alpha_2$  の値は先行研究におけるシステム動作の予備調査を通じて選択されており、複雑な構造の出現を示している。 $m_{i,j}$  と  $p_{i,j}$  の初期値は 0 から 1 の間でランダムに設定する。

### 3.3 周期と同期の測定方法

周期を計算するために使用する自己相関関数  $R$  は、タイムラグ  $k\Delta t$  を用いて、

$$R_{m_{ij}m_{ij}}(k) = \frac{\frac{1}{N} \sum_{l=0}^{N-1} \overline{m_{ij}}(l\Delta t) \cdot \overline{m_{ij}}((l+k)\Delta t)}{\frac{1}{N} \sum_{l=0}^{N-1} \overline{m_{ij}}(l\Delta t) \cdot \overline{m_{ij}}(l\Delta t)}$$

$$\text{with } \overline{m_{ij}}(l\Delta t) = m_{ij}(l\Delta t) - \frac{1}{N} \sum_{k=1}^N m_{ij}(k\Delta t)$$

のように表し、 $N$  はサンプル数を表す。周期を測定するため、0.7 以上の強い自己相関を示すタイムラグを探索する。明確にいうと、周期  $\tau_i = \tilde{k}_i \Delta t$  の場合、 $\tilde{k}_i$  は  $R_{m_{ij}m_{ij}}(k_i) > R_{m_{ij}m_{ij}}(k_i - 1)$  かつ  $R_{m_{ij}m_{ij}}(k_i) > R_{m_{ij}m_{ij}}(k_i + 1)$  かつ  $R_{m_{ij}m_{ij}}(k_i) > 0.7$  を満たすような最小の  $k_i$  である。

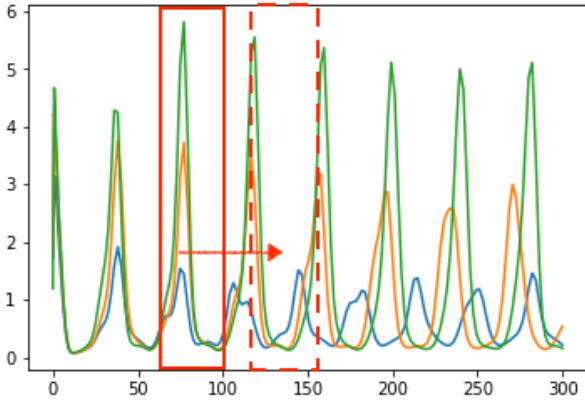


図 4: タイムラグ探索の様子

また同期評価のため、リプレッシャー間の周期のずれ  $\Delta p$  について以下のように計算する。

$$\Delta p = \sum_{i>j} (\tau_i - \tau_j)^2$$

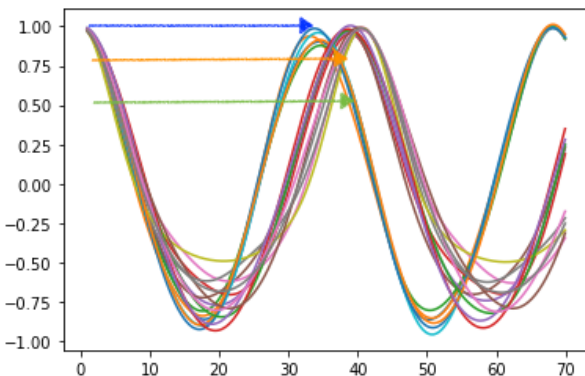


図 5: 各周期のずれの様子

## 4 実験結果

新たに作成したプログラムを用いて、先行研究に近い結果 (ヒートマップ) を得た。しかし最大探索上限と

探索範囲を変えると、ヒートマップが僅かに変化した。図 6 と図 7 を比べると、右側中央に見える半楕円の縁が僅かに異なっている。

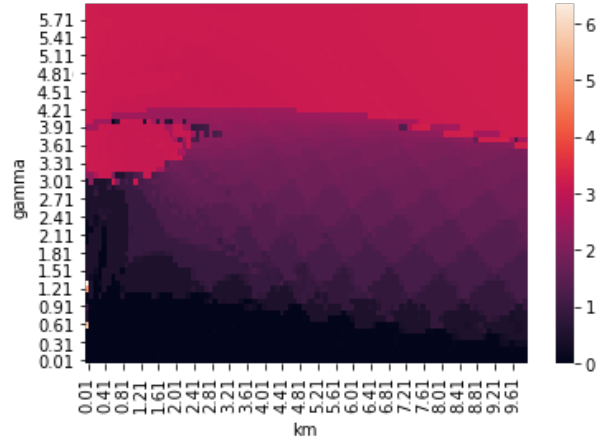


図 6: 最大探索上限 3000(step) において探索範囲を 1000-1200(step) としたときのシステム内の同期を表すヒートマップ

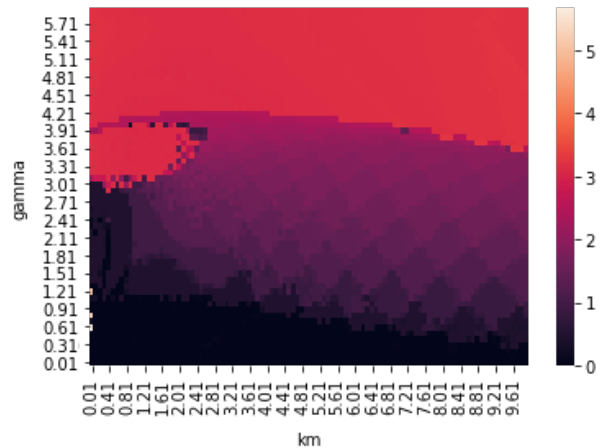


図 7: 最大探索上限 5000(step) において探索範囲を 3000-3500(step) としたときのシステム内の同期を表すヒートマップ

## 5 まとめと課題

探索範囲が変わると同期の様子も僅かに変わることから、システムが不安定であることが分かった。今後は様々な探索範囲の組み合わせを試し、変化の仕方をより詳しく研究したい。

## 参考文献

- [1] Shiho Inagaki and Nathanael Aubert-Kato. Controlling the synchronization of molecular oscillators through indirect coupling. *Micromachines*, 2022.
- [2] Michael B. Elowitz and Stanislas Leibler. A synthetic oscillatory network of transcriptional regulators. *nature*, 2000.