

2005 年度 森泰吉郎記念研究振興基金 研究助成金報告書

研究課題名: システムバイオロジーアプローチを用いたアカパンカビ概日リズムの考察

所属: 政策メディア研究科博士課程3年

氏名: 三由文彦

はじめに

近年、生体現象を細胞、あるいは生物個体をシステムとして理解しようとする研究方法が脚光を浴びている。概日リズムが生じるメカニズムは時計遺伝子が転写され、転写産物からタンパク質が作られて、修飾等を受けたのちに核の中に入り自己の遺伝子の転写を抑制する。このような遺伝子制御メカニズムによって概日振動が作られ、さらに概日リズムを形成していると考えられている。このように転写・翻訳におけるフィードバック機構が重要な役割を果たしている動的で複雑な生命現象である概日リズムの仕組みを知るためには、システムとして理解する必要性が求められている。

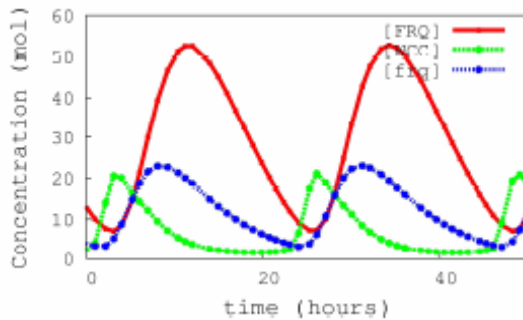
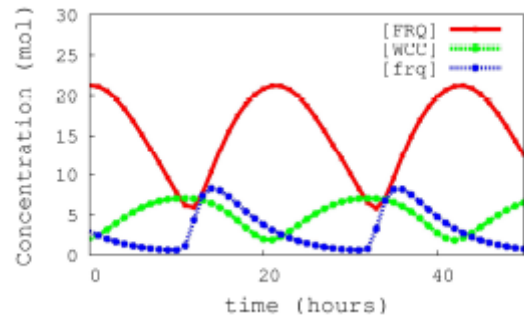
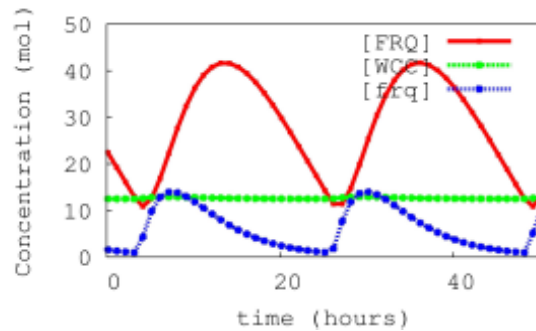
概日リズム研究において、多細胞・真核生物であるアカパンカビ (*Neurospora crassa*) はこのような面から非常に注目を集めているモデル生物であり、数多くの数理モデルが数多く構築されてきている。アカパンカビの概日リズムは分生子形成として実際に観察が容易なため、概日リズム研究のモデル生物として実験でのアプローチが多くなされてきた。しかしながら、概日リズム機構を維持しているネットワークに関しては諸説が乱立している。そこで今回は報告されているモデルを構築することを行い、それらのモデルを比較することで、何が振動機構に重要なのかを検証することにした。

アカパンカビの概日リズム

アカパンカビの時計蛋白質で最もよく理解されているのはFRQ である。FRQはアカパンカビ概日時計の振動ループの中心的な役割を担っている。FRQ蛋白質をコードする *frq* 遺伝子は三つのORF(open reading frame)を含んでいるが、実際に翻訳されるのは第一と第三のORF である。最初のORF からFRQ-L タンパク質が、第三のORF からFRQ-S タンパク質が翻訳される。両者はリズム制御に必須であるが、温度感受性に関しては機能的な差異が報告されており、FRQ-L は高温で優先的に翻訳され、FRQ-S は低温で優先的に翻訳されるという特徴を持っている。これらのことからこの二つは温度補償性に関与する可能性が十分にある。

結果

今回新たに3つのモデルを構築し、これを構築済みのSmolen, Sriramのモデルを含め、実験結果との比較を行った。



(左上)Francois の One loop model. (右上) Francois の First two loop model, (左下) Francois の Second two loop model.横軸(時間), 縦軸(濃度).

考察

それぞれのモデルの問題点を以下に記した。

Smolen modelは「FRQ タンパク質は10段階のリン酸化の過程を経て分解へ至る」という仮説を盛り込んでモデルを構築したため、モデルの構造が複雑になっていた。FRQのリン酸化について既知の知見は乏しく、現在までにリン酸化が進むと分解活性が上がることしか分かっていない。この仮説であるリ部分を変化させてシミュレーション実験を行ったところ、大きくモデルの挙動が変化する事が分かった。よってSmolen modelは、このリン酸化反応の部分に依存しすぎた点が問題点であると言える。

Sriram modelではWC-1 をノックアウトした時にFRQ は振動現象を示した。だがこれはWC-1 をノックアウトした時にFRQ は発現しないという実験結果に矛盾してしまい、この点が問題点であると言える。

Francois modelでは、*frq* をノックアウトした時の結果が、野生型と異なっていた。これはモデルのWCCの生成表現に問題があるため生じた結果であると考えられる。モデルではWCC は一定速度で生成され

ると表現されているため、 frq によるWCC への翻訳制御は考慮されていない。よって frq をノックアウトしてもWCC の生成には影響がないため、発現レベルには変化を与えなかったものと考えられる。今後モデルを立てる際には frq によるWCC への翻訳制御の反応を表現した方が良いと考える。

展望

今回取り上げたモデルは既知の反応のみで構成されたモデルではなく、それぞれ仮説を含んだモデルとなっていた。今回の比較を踏まえて、既知の反応からなるネットワークで振動現象が再現されるかを確認することを行って、その結果を踏まえてさらに研究を進めて行きたい。