

細胞極性形成における位置決定の仕組（２）数理解析

桑村雅隆

神戸大学人間発達環境学研究所
kuwamura@main.h.kobe-u.ac.jp

In this talk, we study the dynamics of a localized unimodal pattern in reaction-diffusion systems with mass conservation, which are mathematical models for the polarity formation of cells. Our result provides a quantitatively precise characterization of the motion of the localized unimodal pattern, which suggests that the location of polarity peaks can be determined in a site where the maximal extracellular signal is present.

本講演では、細胞の極性化の数理解析モデルとして利用されている保存量をもつ反応拡散方程式系に現れる単峰形の局在パターンの挙動を考察する。我々の結果は、局在パターンの挙動を定量的に正確に特徴づけるものであり、極性パターンのピークの位置は外部シグナルが最大になる箇所によって決定されていることを示唆する。

1 はじめに

区間 $I = (-K/2, K/2)$ 上で定義された次の反応拡散方程式系

$$\begin{cases} \dot{u} = d_1 u_{xx} - \gamma_1 \{f(u, v) + \varepsilon g(x, u, v)\} \\ \dot{v} = d_2 v_{xx} + \gamma_2 \{f(u, v) + \varepsilon g(x, u, v)\} \end{cases} \quad (1)$$

を周期境界条件の下で考える。ここで、 $d_1, d_2, \gamma_1, \gamma_2, K$ は正のパラメータであり、 ε は十分小さい正の数もしくは 0 であるとする。また、 f と g は十分滑らかな実数値関数であり、

$$g(x, u, v) = -g_1(u, v)g_2(x)$$

であるとする。(1) は保存則

$$\int_I (\gamma_2 u(x, t) + \gamma_1 v(x, t)) dx \equiv \int_I (\gamma_2 u(x, 0) + \gamma_1 v(x, 0)) dx \quad (2)$$

をみたすので、保存量をもつ反応拡散方程式系とよばれる。とくに、(1) で $\varepsilon = 0$ といった反応拡散方程式系は自発的な細胞の極性化の概念的なモデルとして利用されている [1, 2, 4, 5]。本講演では、 $\varepsilon > 0$ のとき (1) に現れる単峰形の局在パターンのダイナミクスを考察する。それは、外部シグナルの影響下で細胞極性のピークの位置を調べるときに役立つと思われる。

2 基本的な仮定

まず、 $\varepsilon = 0$ のとき (1) が安定な単峰形の定常局在解をもつと仮定する。この仮定は、自発的に細胞極性が形成されたことを意味する。

仮定 2.1 $\varepsilon = 0$ のとき, (1) は次の性質をみたす定常解 $S(x) = (p(x), q(x))$ をもつ:

(i) p と q は周期 K の偶関数である.

(ii) $0 \leq x \leq K/2$ のとき, p と q はそれぞれ狭義単調減少および狭義単調増加である.

注意 2.1 周期境界条件により, $S(x) = (p(x), q(x))$ を平行移動した $S(x - \ell) = (p(x - \ell), q(x - \ell))$ も $\varepsilon = 0$ のときの (1) の定常解である. このことは, 外部シグナルが与えられていなければ, 局在パターンのピークの位置が任意の場所に現れることを意味する.

次に, 外部シグナルの効果を表す g について次の仮定をおく. この仮定は, $x = 0$ に好ましい刺激が与えられていることを意味する.

仮定 2.2 g_1 と g_2 は次の性質をみたす:

(i) $g_1 \geq 0$ ($g_1 \neq 0$).

(ii) g_2 は周期 K の偶関数である.

(iii) $0 \leq x \leq K/2$ のとき, g_2 は狭義単調減少である.

(1) を数学的に解析するために, (1) をヒルベルト空間 $L^2(I) \times L^2(I)$ 上の発展方程式

$$\mathbf{u}_t = \mathcal{L}(\mathbf{u}) + \varepsilon G(x, \mathbf{u}), \quad \mathbf{u} = (u, v) \quad (3)$$

の形で書き表す. ここで,

$$\mathcal{L}(\mathbf{u}) = \begin{pmatrix} d_1 u_{xx} - \gamma_1 f(u, v) \\ d_2 v_{xx} + \gamma_2 f(u, v) \end{pmatrix} \quad \text{and} \quad G(x, \mathbf{u}) = \begin{pmatrix} -\gamma_1 g(x, u, v) \\ \gamma_2 g(x, u, v) \end{pmatrix}$$

である. 保存則 (2) に注意すると, (3) は $L^2(I) \times L^2(I)$ 上の超平面

$$X_\xi = \{ \mathbf{u} \in L^2(I) \times L^2(I) \mid \langle \mathbf{u}, \mathbf{a} \rangle = \xi \} \quad \xi \in \mathbf{R}$$

上の semi-flow を定義することがわかる. ただし,

$$\mathbf{a} = \frac{1}{\sqrt{K(\gamma_1^2 + \gamma_2^2)}} \begin{pmatrix} \gamma_2 \\ \gamma_1 \end{pmatrix}, \quad \langle \mathbf{a}, \mathbf{a} \rangle = 1$$

である.

\tilde{L} は $\varepsilon = 0$ のときの (3) の右辺の $S = S(x) \in X_\xi$ における線形化作用素であるとする. \tilde{L} は $L^2(I) \times L^2(I)$ 内の部分空間

$$X = \{ \mathbf{u} \in L^2(I) \times L^2(I) \mid \langle \mathbf{u}, \mathbf{a} \rangle = 0 \}$$

で定義されている. すなわち, $\tilde{L} = L|_X : X \rightarrow X$ は $L : L^2(I) \times L^2(I) \rightarrow L^2(I) \times L^2(I)$ の X 上への制限である. ここで,

$$L = \begin{pmatrix} d_1 & 0 \\ 0 & d_2 \end{pmatrix} \partial_x^2 + \begin{pmatrix} -\gamma_1 \tilde{f}_u & -\gamma_1 \tilde{f}_v \\ \gamma_2 \tilde{f}_u & \gamma_2 \tilde{f}_v \end{pmatrix}$$

であり, $\tilde{f}_u = f_u(p, q)$, $\tilde{f}_v = f_v(p, q)$ および $S = (p, q) \in X_\xi$ である. $S_x \in X$ と $LS_x = \tilde{L}S_x = 0$ より, $\tilde{L} : X \rightarrow X$ は固有値 0 をもち, 対応する固有関数として S_x をもつことがわかる. 次の仮定は, $\varepsilon > 0$ のとき $S(x)$ で表される単峰形の局在パターンが形を保ったまま平行移動するというを数学的に保証するために必要なものである.

仮定 2.3 (i) 0 は \tilde{L} の単純固有値である。

(ii) ある正の数 δ に対して, $\text{Re}(\sigma(\tilde{L}) \setminus \{0\}) < -\delta$ が成り立つ。

3 局在パターンのダイナミクス

$\varepsilon > 0$ のとき, (1) の局在パターンは形を保ったまま平行移動することが期待される。そこで, $\varepsilon > 0$ のとき, X_ε 内の 1 次元多様体 (曲線) $M = \{S(x - \ell) \mid \ell \in \mathbf{R}\}$ 付近の (3) のダイナミクスを調べよう。ここで, ℓ は局在パターンのピークの位置を表す。

$\mathbf{u} = \mathbf{u}(x, t)$ は X_ε 上の発展方程式 (3) の解とする。 M が ℓ によって parameterize されていることに注意して,

$$\mathbf{u}(x, t) = S(x - \ell(t)) + V(x - \ell(t), t) = S(z) + V(z, t) \quad (4)$$

とおく。ただし, $z = x - \ell(t)$ および $V \in X$ である。 $\ell(t)$ のみたす常微分方程式が M のまわりの (3) のダイナミクスを与える。

(4) を t で微分すると

$$\mathbf{u}_t = -\dot{\ell}S_z + V_t - \dot{\ell}V_z, \quad \dot{\ell} = d\ell/dt$$

となる。一方, (4) を (3) の右辺に代入すると

$$\begin{aligned} \mathcal{L}(\mathbf{u}) + \varepsilon G(x, \mathbf{u}) &= \mathcal{L}(S + V) + \varepsilon G(z + \ell, S + V) \\ &= \mathcal{L}(S) + \tilde{L}V + O(\|V\|^2) + \varepsilon G(z + \ell, S) + O(\varepsilon\|V\|) \\ &= \tilde{L}V + \varepsilon G(z + \ell, S) + O(\varepsilon^2 + \|V\|^2) \end{aligned}$$

を得る。よって,

$$V_t - \dot{\ell}V_z = \tilde{L}V + \dot{\ell}S_z + \varepsilon G(z + \ell, S) + O(\varepsilon^2 + \|V\|^2)$$

が成り立つ。したがって, $\max(\|V\|, \|V_z\|) = O(\varepsilon)$ および $|\dot{\ell}| = O(\varepsilon)$ ならば, 高次の誤差項を無視すれば

$$V_t = \tilde{L}V + \dot{\ell}S_z + \varepsilon G(z + \ell, S) \quad (5)$$

を得る。仮定 2.3 の下で, (5) が X 上で一様に有界な解をもつための条件は

$$\langle \dot{\ell}S_z + \varepsilon G(z + \ell, S), \Phi^* \rangle = 0$$

であるから,

$$\frac{d\ell}{dt} = \varepsilon H(\ell) + O(\varepsilon^2) \quad (6)$$

が成り立つ。ここで,

$$H(\ell) = -\frac{J(\ell)}{\langle S_z, \Phi^* \rangle} \quad \text{and} \quad J(\ell) = \langle G(z + \ell, S), \Phi^* \rangle$$

である。(6) より $|\dot{\ell}| = O(\varepsilon)$ であることに注意すると, (5) より $\max(\|V\|, \|V_z\|) = O(\varepsilon)$ および $V \in H^1(I) \times H^1(I)$ が成り立つ。ゆえに, (5) と (6) が数学的に保証されることがわかる。

注意 3.1 $H(\ell)$ は具体的に計算できる.

次の定理は, 常微分方程式 (6) のダイナミクスを特徴づけるものである.

定理 3.1 [3] $d\ell/dt = \varepsilon H(\ell)$ は 2 つの平衡点 $\ell = 0$ と $\ell = K/2 (= -K/2)$ をもつ. また, 次のいずれかの条件が成り立つとき, $\ell = 0$ は安定で, $\ell = K/2$ は不安定である:

(i) $0 < x < K/2$ のとき $f_v(p(x), q(x)) < 0$.

(ii) ある $\alpha \in (0, K/2)$ が存在して, $0 < x < \alpha$ 上で $f_v(p(x), q(x)) < 0$ かつ $\alpha < x < K/2$ 上で $f_v(p(x), q(x)) > 0$ であり,

$$\int_0^{K/2} x f_v(p(x), q(x)) p'(x) dx > 0 \quad \text{or} \quad \int_0^{K/2} x f_v(p(x), q(x)) q'(x) dx < 0$$

が成り立つ.

4 具体例

例 4.1

$$\begin{cases} \dot{u} = d_1 u_{xx} - \gamma \{F(u) - v - \varepsilon \chi(x)\} \\ \dot{v} = d_2 v_{xx} + \gamma \{F(u) - v - \varepsilon \chi(x)\} \end{cases} \quad (7)$$

ただし,

$$F(u) = \left(a_0 + \frac{a_4}{a_1 + a_2 u + a_3 u^2} \right) u \quad \text{and} \quad \chi(x) = b_0 \cos\left(\frac{2\pi x}{K}\right) + b_1$$

であり, $a_j (a_1^2 + a_2^2 + a_3^2 \neq 0, j = 0, 1, 2, 3, 4)$ と $b_k (k = 1, 2)$ は非負のパラメータである.

図 1 は適当なパラメータ値の下で (7) を数値計算したものであり, 局在パターンが原点に向かって移動していることを示している.

この結果は, 定理 3.1 によって数学的に保証されている. 実際,

$$\frac{\partial}{\partial v} f(u, v) = \frac{\partial}{\partial v} (F(u) - v) \equiv -1 < 0$$

により, 定理 3.1 の条件 (i) が成立していることがわかる. また, 局在パターンのピークの位置を表す常微分方程式 (6) は

$$\frac{d\ell}{dt} = -\varepsilon C \sin\left(\frac{2\pi\ell}{K}\right) + O(\varepsilon^2) \quad (8)$$

のようになる. これにより, 局在パターンのピークの位置は完全に決定され, 外部シグナルを表す項 $\chi(x)$ の最大点に向かって移動することがわかる.

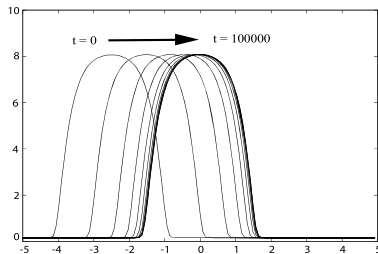


図 1: $\varepsilon = 0.01$ のときの (7) の局在パターンのダイナミクス. 初期の局在パターンのピークの位置は $x = -2.5$ である. パラメータの値は $a_0 = 0.3$, $a_1 = 0.25$, $a_2 = 0.1$, $a_3 = 1.0$, $a_4 = 6.225$, $\gamma = 0.2$, $b_0 = 1.0$, $b_1 = 1.0$, $d_1 = 0.0048$, $d_2 = 0.288$ であり, 区間の長さは $K = 10.0$ である. $t = 10000n$ ($n \in \mathbf{Z}$, $0 \leq n \leq 10$) のときの $-5 \leq x \leq 5$ における $u(x, t)$ のグラフを表示した. 局在パターンのピークの位置が $x = -2.5$ から $x = 0$ まで移動していることがわかる. この場合, ピークの位置を表す常微分方程式 (8) の定数 C の値は $C \approx 1.0 \times 10^{-2}$ である.

参考文献

- [1] S. Ishihara, M. Otsuji, A. Mochizuki, Transient and steady state of mass-conserved reaction-diffusion systems, *Phys. Rev. E* **75** (2007), 015203.
- [2] A. Jilkine, L. Edelstein-Keshet, A comparison of mathematical models for polarization of single eukaryotic cells in response to guided cues, *PLoS Comp. Biol.* **3** (2011) e1001121.
- [3] M. Kuwamura, S. Seirin-Lee, S.-I. Ei, Dynamics of localized unimodal patterns in reaction-diffusion systems for cell polarization by extracellular signaling, *SIAM J. Appl. Math.*, in press.
- [4] M. Otsuji, S. Ishihara, C. Co, K. Kaibuchi, A. Mochizuki, S. Kuroda, A mass conserved reaction-diffusion system captures properties of cell polarity, *PLoS Comp. Biol.* **3** (2007) e108.
- [5] S. Seirin-Lee, Positioning of polarity formation by extracellular signaling during asymmetric cell division, *J. Theo. Biol.* **400** (2016) 52-64.