

TSUBAME 共同利用 令和7年度 産業利用 成果報告書

利用課題名 クモ胚に基づく発生-進化の数理解析

英文: Mathematical modeling analysis of development and evolution of spider embryos

利用課題責任者

小田広樹

所属

JT 生命誌研究館

<https://www.brh.co.jp/>

邦文抄録(300 字程度)

節足動物は初期胚発生において体軸形成と体節形成を行う。本プロジェクトでは、クモ胚を参考にして、球体表面に細胞を配置させたプラットフォームを構築し、この球面プラットフォーム上で多細胞集団を細胞力学に基づいて挙動させて体軸形成を再現し、同時に、細胞間相互作用ネットワークを作動させて体節形成(周期縞パターン形成)を再現することを目指している。さらに発生過程に関わる様々な因子および因子間相互作用にランダム変異と適応度に基づく選択が作動する遺伝的仕組みを導入し、多世代に渡って発生-進化の試行実験を可能とする球面多細胞体プラットフォームの開発を試みている。本年度は、昨年度 TSUBAME 環境で動作確認したプログラムを用いて発生と選択のサイクルを繰り返す進化シミュレーションの数値計算を行った。

英文抄録(100 words 程度)

Arthropods undergo body axis formation and segmentation during early embryogenesis. In this study, using spider embryos as a reference, we develop a spherical-shaped platform where virtual cells are arranged on the surface of a sphere. Using this computational platform, we intend to reproduce body axis formation and segmentation by simulating the behavior of multicellular assembly and the network of cell-cell interactions. Furthermore, we develop the platform to achieve computational experiments testing multiple generations of development and evolution. This year, we conducted numerical simulations of cycles of development and selection using our programs in the TSUBAME4.0 environment.

Keywords: arthropods, pattern formation, cell vertex model, mathematical modeling

背景と目的

動物は形態や発生様式などに基づいて門などの高次分類グループに分類される。それぞれのグループは特有のボディプラン(特徴的な体構造)を持っている。しかし、そのボディプランを実現する発生過程や分子的仕組みは同じグループの中でも系統や種によって様々に異なる。

このような生物種間の発生過程や仕組みの違いは実際の生物種を用いた実験に基づく比較解析によって検出されるが、何世代にもわたる進化の過程でどのように違いが生じるかを理解することは、現存の生き物を使った実験に基づく解析だけでは不可能である。この問題を克服する一つの方向性が、コンピュータ上で発生と進化を仮想的に実現する遺伝的仕組みを構築することである。

私たちは、この方向性の努力を推し進めるために、節足動物の分節化したボディプランの基礎となる体軸形成と体節形成に着目し、発生と進化の過程を再現する仮想多細胞体プラットフォームの開発を行っている。このプラットフォームではクモ胚を参考にして、球体表面に細胞を配置し、Cell vertex model で細胞力学に基づいて細胞集団を挙動させる。同時に、細胞間相互作用ネットワークを作動させて細胞フィールドにパターン形成が展開する設計となっている。さらに、ランダムな変異と適応度に基づく選択が作動する遺伝的システムを導入し、多世代に渡って発生進化の試行実験を行うことで、発生と進化の関係を解析する。

本年度は、昨年度 TSUBAME 環境で動作確認したプログラムを用いて、進化シミュレーションという大規模計算を行った。

概要

節足動物では多様な種が進化してきた。本研究課題では、節足動物の進化・多様化の過程を理解するために、クモ胚に基づいて独自に構築した多細胞体数理モデルを用いて、「節足動物らしさ」の基盤となる体軸と反復パターンを生む発生過程と進化過程のシミュレーション解析を行う。多細胞体モデルでは、細胞骨格と細胞間接着(アドヘレンスジャンクション)の働きを想定した力学系が組み込まれており、力制御に基づいて細胞が動的に振る舞い、遺伝子ネットワークの作用で動的な細胞場においてパターンが形成される。各世代の多数個体の遺伝子ネットワークに変異を与え、表現型としての形態とパターンに基づいて各個体の次世代への生き残りが決まる(選択)。発生と選択のサイクルをシミュレーションによって再現し解析することで、発生と進化の関係を探究する。加えて、節足動物胚のジャンクション機能の解析ツールを開発する目的でバインダー生成を行う。

結果および考察

1. シミュレーション解析

昨年度は、私たちが構築したプログラムがTSUBAME環境で動作するのかテストを行った。そして、個体の発生過程のシミュレーションは動作することが確認できた(図1)。本年度は、そのプログラムを用いて、TSUBAME環境で進化過程のシミュレーションの計算を行った。

進化過程のシミュレーションでは、数理モデルのパラメータを変化させて進化過程を再現する。そのため、一

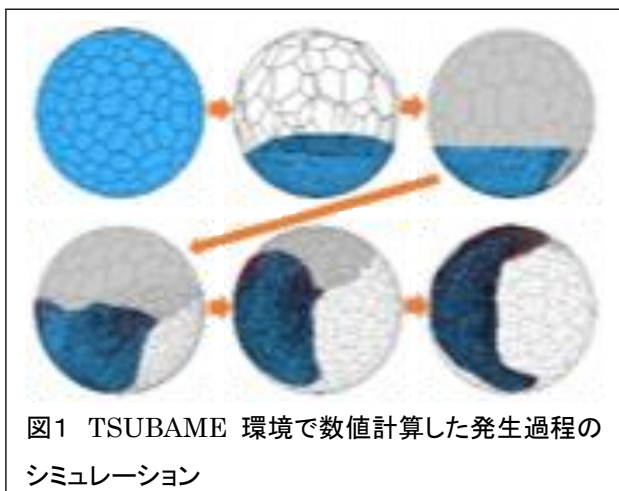


図1 TSUBAME環境で数値計算した発生過程のシミュレーション

部のクモ胚の発生過程で数値の発散が起こることがある。昨年度は、数値の発散により進化過程のシミュレーションが、TSUBAME環境ではうまく動作することができなかった。本年度は、数値の発散の原因を調査したところ、TSUBAME環境では、C++のisnan関数がisnan(nan)で0を返し、nanを認識できておらず、数値が発散してしまうと数値計算が止まってしまっていた。そこで、icpx -fno-fast-mathとコンパイルすることでTSUBAME環境でもnanを認識させて数値計算を行うことが確認できた。そして、発生過程と進化過程を組み合わせたシミュレーション解析を行い、「節足動物らしさ」の基盤となる体軸の伸長と反復パターンを生む仕組みを探求しているところである(図2)。ただ、その仕組みをまだ見出せておらず、体軸の伸長と反復パターンの間をつなぐパラメータの調整が必要だと思われる。

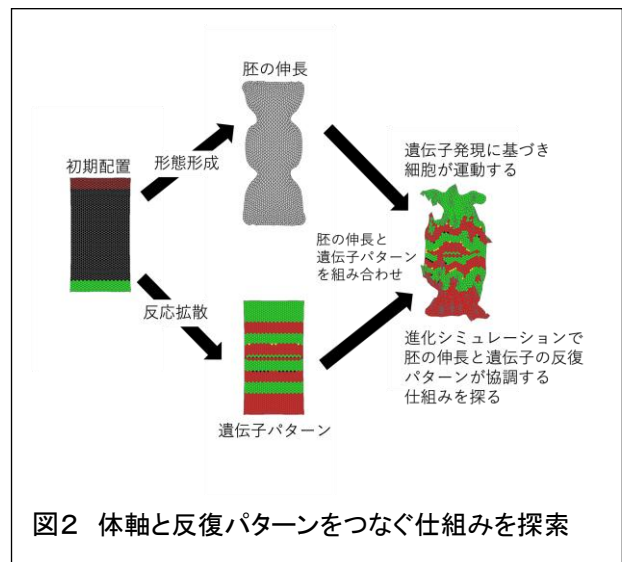


図2 体軸と反復パターンをつなぐ仕組みを探る

2. バインダー生成

ジャンクション機能を阻害する解析ツールを得る目的で、アドヘレンスジャンクションの接着分子であるクラシカルカドヘリンの細胞外領域(N末から6番目のカドヘリンリピート[EC]までの領域、DEEC6と呼ぶ)に結合するバインダーの設計を試みた。RFdiffusionとProteinNPMMとTSUBAME4.0の連携により、EC4(4番目のカドヘリンリピート)に対し-45.0kcal/molの強結合を示すバインダーを予測した。一方、設計分子が小さく発現困難な課題が判明した。

まとめ、今後の課題

本年度は、発生過程のシミュレーションに加えて、進化シミュレーションも行うことができた。しかし、「節足動物らしさ」の基盤となる体軸の伸長と反復パターンを生む仕組みは、見出せておらず、今後の課題である。

バインダー探索において今後は標的を DEEC6 全体へ拡張し、ナノボディ様のより大きな構造を設計する。これまでの解析で得られた結合界面の知見を大型骨格へ反映することで、発現安定性と高親和性を両立した実用的なバインダー創出を目指している。