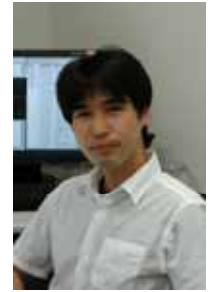


望月理論生物学研究室
Theoretical Biology Laboratory

主任研究員 望月 敦史 (理学博士)
MOCHIZUKI, Atsushi (Ph.D)



キーセンテンス：

1. 数理的手法・理論的手法による生命現象の解明
2. 生物学固有の理論の構築

キーワード：

数理モデル、複雑系、制御ネットワーク、数理解析、形態形成

研究目的

生命科学における分子レベルの解明は現在目覚しく進み、その情報量の増加はとどまることを知らない。高次な生命現象の多くが、分子や細胞などの要素が複雑に相互作用しあうネットワークに支配されており、そのシステム全体から機能が生まれることが明らかとなってきた。我々は増加し続ける情報を処理し、複雑なシステムに統合的な理解を与えるために、数理科学などの理論的手法を用いて、生命現象に取り組んでいる。理論的手法を用いることで、複雑に見えるシステムに対しても、それを支配する単純な法則を導くことができる。我々は、実験生物学者との共同研究を積極的に進めており、その繰り返しにより予測検証型の新しい生物学を構築したいと考えている。同時に、生物学固有の問題意識に基づいた一般理論の構築も目指している。

1. 生体分子ネットワークの構造とダイナミクス (望月、斉藤)

生命現象の様々な局面において、多数の生体分子が相互作用するネットワークの存在が示されている。一方で、相互作用ネットワークの構造と、分子の活性ダイナミクスとを結びつける理解は、ほとんど進んでいない。我々は、実験的に得られた生体分子相互作用の情報から、システム全体のダイナミクスを捉える理論を考案した。基本アイデアはごく簡単である。制御ネットワークは、生体分子の活性の関数関係を示しており、これだけからダイナミクスへの制約を導くことができる。この考えには二つの側面があり、生体分子活性状態の「不和合性 (incompatibility)」、及び「独立性 (independency)」と名づけた。前者の「不和合性」の性質によって、活性状態の定常状態の可能性を絞り込み、可能な状態数の上限を決定できる。さらに活性状態を特徴付ける、少数の因子を抽出することも可能である。一方で後者の「独立性」から、分子の活性状態の可能な組み合わせについての条件を導くことができる。ネットワークの構造から決まるこれら二つの制約 (活性状態の上限数および可能な組み合わせ) を用いることで、実験データから未知の分子間相互作用や活性状態を、予測することが可能である。現在この理論を、ウニの初期発生を制御する遺伝子群や、シグナル伝達系など、複数の制御ネットワークに適用している。

2. 線虫 *C. elegans* の温度走性の数理解析 (望月、中里)

生物の環境適応の例として温度走性が挙げられる。線虫は温度走性を示す単純な生物であり、その機構を研究するモデルと考えられ、個体レベルや集団レベルでの温度走性行動が実験的に調べられてきた。しかし、過去に行われた実験の中には、特に好温行動 (低温から適温へと移動する行動) に関して矛盾する結果が得られており、現在議論の的になっている。我々は biased random walk に基づくモデルを構築し、過去の実験データの検証を行った。その結果我々のモデルは、過去の実験結果を全て再現し、統合的に説明することができた。ただし、好温行動が観察されるためには、実験環境における温度勾配が充分緩やかであることが必要だと分かった。幾つかの過去の実験においては温度勾配が大きすぎるため、好温行動が現れなかったのだと理解できた。この研究は、名古屋大学の森教授との共同研究である。

3. 神経細胞の樹状突起の空間制御機構の解明 (望月)

ある種の神経細胞は、樹状突起を2次元的な曲面上で、むら無く一様に分布させることから、space filling type と呼ばれる。この神経細胞は、樹状突起の一様分布形成に加えて、曲面を樹状突起の分布領域で分割

するタイリングや、突起が切断された後の一様分布の再生など、様々な空間秩序の性質を備えている。これらは突起間の抑制的相互作用に基づくと考えられ、(1)直接の接触による成長の抑制と、(2)拡散性の物質による抑制、という二つの仮説が提唱されてきた。しかし第二の仮説に対しては、抑制物質を分泌する突起が自らの成長を妨げてしまい、突起が伸長できないのではないか、という批判がなされていた。我々は、あえて抑制因子仮説に基づいた数理モデルを構築し、樹状突起パターンが形成できることを示した。また数理モデルの解析により、「抑制因子の非一様な分泌」を考慮することで、拡散性抑制因子仮説は上記の批判を克服できることを示した。この研究は、京都大学の上村教授、下野研究員および、理研脳科学研究センターの杉村研究員との共同研究である。

Key Sentence :

1. Solving biological problems by mathematical or theoretical methods
2. Develop general theories originated from the context of modern biology

Key Word :

Mathematical model, Complex system, regulatory network, mathematical analysis, pattern formation

Purpose of Research

The progress of modern biology causes rapid increase in the information of molecular level. We now understand that the biological phenomena are governed by complex interactions between molecules, cells or organs and that the biological functions are emerged from the whole of the systems. We adopt mathematical or theoretical methods to decipher huge amounts of molecular information, and to give integrative understanding for the complex biological systems. We have multiple projects of collaboration works with experimental biologists. In these projects we try to derive testable prediction as far as possible. At the same time, we try to develop general theories originated from the context of modern biology.

1 . Structure of regulatory networks and dynamics of bio-molecules (Mochizuki, Saito)

Regulations of biological molecules constitute complex network systems which generate various developmental or physiological functions via dynamics of molecular activities. However, we have very little understanding about the relationship between the structure of network and its dynamical nature. In this study, we introduce a mathematical theory of network dynamics, and show examples of its applications to some experimentally determined regulatory networks. The basic premise is the "functionality": the dynamics of an activity of molecule should be uniquely determined by the activities of controlling entities in the network. We formalize two aspects of this idea, "incompatibility" and "independency". The "incompatibility" determines the upper limit of number of possible steady states of molecular activities realized by a given network. The "independency" determines the possible combinations of states of the system. These constraints (upper limit and possible combinations) on the molecular activities are determined only from the topological structure of a regulatory network without any assumptions of dynamics. Thus, if we found any inconsistencies in the experimental data using the theory, they lead to the prediction of unknown states or unknown regulations. This method was applied to some regulatory networks including the gene network for early development of sea urchin. We also applied this method to the regulatory network of signal transduction pathway.

2 . Mathematical analysis of thermotaxis in C. elegans (Mochizuki, Nakazato)

One of adaptive behaviors of animals to their environment is thermotaxis, by which they migrate toward preferred temperature. C. elegans show thermotaxis and their migration behavior has been analyzed experimentally both in population and individual level. However, some experimental data are inconsistent especially on thermophilic movement, which has been expected to be observed in lower than favorable temperature. Here we develop a simple biased random walk model, which describes

population behavior, but is based on results of individual assays. Our model can integrate all the previous experiments without any contradiction. We regenerate all the patterns of population reported in past experimental studies and give a consistent explanation for conflicting experimental results. Our results suggest that thermophilic movement would be observed even in individual movements when thermal gradient is sufficiently mild. On the contrary thermophilic movement would disappear when thermal gradient is too steep. The thermal gradient should be essential for comprehensive understanding for experimental studies of thermotaxis in *C. elegans*. This study is collaboration with Prof Mori in Nagoya University.

3 . Pattern formation of neuronal dendrites (Mochizuki)

Morphogenesis of class-specific neuronal dendrite gives rise to functional nervous system. For instance, tiling of dendritic arbors (complete, but minimum-overlapping innervation of a field) realizes homogeneous reception of input stimuli. Inhibitory interactions between dendrites are considered to be essential for the spatial regulation. Two possible mechanisms were proposed, though both have drawbacks: (1) Contact-dependent retraction of dendrites, and (2) repulsion between dendrites via diffusive suppressors. In this study, we examine validity of the latter hypothesis by using mathematical models. From the analysis, we conclude that inhomogeneous secretion of the suppressor overcomes the criticism to the second hypothesis. This study is collaboration with Prof. Uemura and Dr. Shimono in Kyoto University and Dr. Sugimura in RIKEN BSI.

Head

望月 敦史 Atsushi Mochizuki

Members

齋藤 大助 Daisuke Saito

中里 研一 Kenichi Nakazato

Assistant and Part-timer

奥村 知恵子 Chieko Okumura