

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. 生命現象を数理的に解く
2. 予測検証型の生命科学

キーワード :

理論生物学、数理生物学、計算生物学、複雑系、制御ネットワーク、形態形成、進化

研究概要

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、予測検証の繰り返しによって展開する、新しい生物学を構築したいと考えている。

1. 生体分子ネットワークの構造とダイナミクス (望月)

近年の生命科学の発展によって、高次生命現象に関わる多くのシステムが、生体分子の複雑な制御ネットワークとして明らかにされてきた。つまり、複雑な制御ネットワークに基づく遺伝子発現やタンパク質分子の動態が、時間変動や空間パターンを作り出し、それこそが高次の生命機能の本質なのだと考えられている。しかし、制御ネットワークは生体分子活性の依存関係だけを示しており、その情報だけではダイナミクスを決定できない。これに対して私は、制御ネットワークの構造とダイナミクスとの関係を直接に結びつける強力な理論を構築した。基本アイデアはごく簡単であり、「各生体分子の活性は、それを制御する因子の状態の関数である」という自明の論理だけを用いる。これは数学的には、微分方程式系の関数の引数の情報だけから、ダイナミクスの性質を議論することに相当する。この理論により、i)システムから作り出されるあらゆるダイナミクスは、ネットワークに含まれる一部の分子の振る舞いで捉えられる、ii)それらの分子は制御ネットワークの構造だけから決定できる、iii)これらの分子の操作によりシステム全体のダイナミクスを操作できる、

ことが分かった。これはグラフ理論における **Feedback vertex set** と、力学系理論における **Determining set** という、二つの概念を結び付ける理論である。この理論を用いて、ホヤの細胞分化、シグナル伝達系、概日リズムなど、実際の生命の複雑ネットワークを解析した。

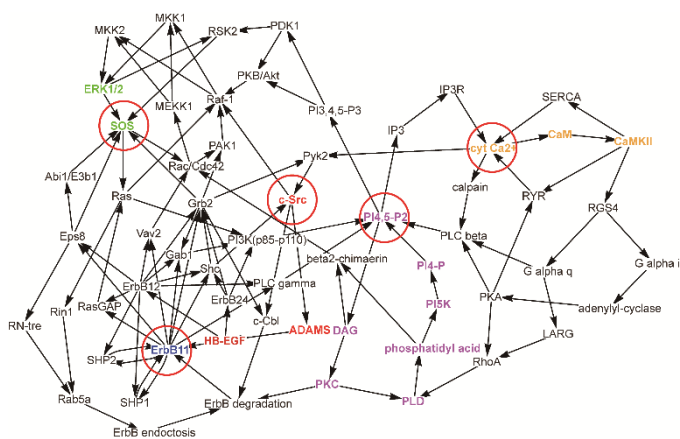


Fig. 1: シグナル伝達系ネットワークの解析

2. 細胞内膜系の物理学的解明 (立川)

真核細胞にはさまざまな形態をした生体膜からなるオルガネラがあり、それぞれの形態と深くリンクした細胞機能を担っていると考えられている。しかし、その小ささ故直接観測が困難であるため、動態を含めたオルガネラの包括的な理解には至っていない。一方、オルガネラの小ささは熱ゆらぎが支配的なスケールの構造物であることを示唆しており、その形態形成・維持に自己組織的メカニズムが働いていることが期待される。そこでこの性質に注目して、我々は『物理に基づいたオルガネラ形態形成の理解』を目指し、理論生物学の立場から研究を進めている。具体的には粗視化した物理膜モデルを扱い、理論解析計算とコンピューターシミュレーションを用いて以下の三つの課題に取り組んだ。1) ゴルジ体再集合過程のコンピューターによる再構成実験を行い、その過程において膜融合プロセスの制御が形態形成に重要であることを示した。2) 細胞膜陥入構造カベオラの張力に対する応答を理論解析とシミュレーションを用いて調べ、カベオラ形態に依存して収縮か拡張という逆の変形を示すことを見出した。この応答の多様性は共同研究者の奈良先端大の末次志郎教授により実際の細胞で起きていることが部分的に確認されている。3) オートファゴソーム形成期の隔離膜の形態をもとに、理論解析によりオートファゴソーム形成に必要な分子の種類とその分布に関する予言を行った。

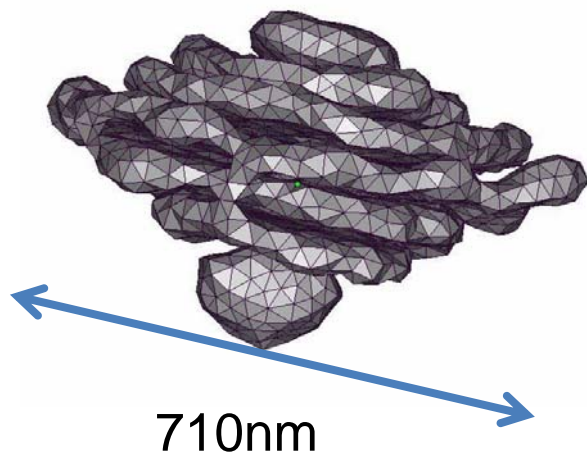


Fig. 2: ゴルジ体形態形成の計算機シミュレーション

3. 画像解析による細胞移動の解明（望月、中里）

マウス胚における原腸陥入期には、細胞の移動が生じることで、エピブラストの陥入と中胚葉の拡張が起こり、三胚葉構造が完成する。しかしながら、従来のライブイメージング技術では細胞の移動を正確に把握することは困難であった。そこで我々は、新たなライトシート型の顕微鏡（DSLIM）の開発を行い、GFP 発現をする細胞核の時系列画像をとることに成功した。次に、新規のプログラムを開発することで時系列画像を解析し、エピブラスト、及び中胚葉における細胞の追跡をすることに成功した。そして、得られた細胞軌跡を数理的に解析することで細胞移動が示す力学的な性質を明らかにした。新たに得られた知見は以下の通りである。（1）INM と呼ばれる細胞核の運動が E6 期から E6.5 期のエピブラストに見出される。（2）多層化していない E5.5 期のエピブラストにおいても INM のような動きは観察される。（3）E6.5 期の INM は近隣細胞から受ける圧力では説明できない。（4）中胚葉を構成する細胞はシート状の構造を保ったまま移動するのではなく、細胞ごとに独立して移動する。

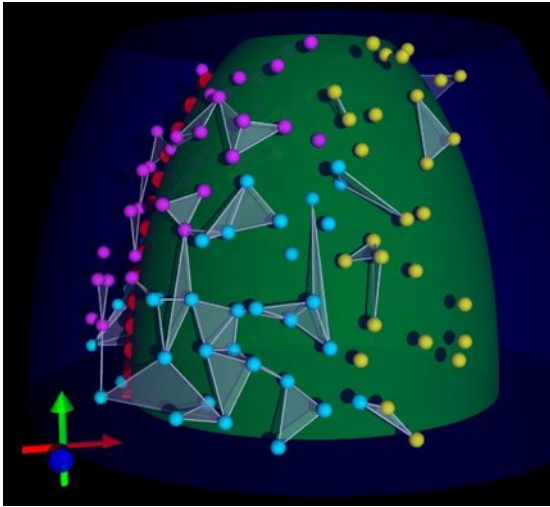


Fig. 3: マウス原腸陥入期杯における細胞移動の解析

Key Sentence :

1. Solving biological phenomena by mathematical methods
2. theoretical prediction and the experimental verification

Key Word :

theoretical biology, mathematical biology, computational biology, complex systems, regulatory networks, pattern formation, evolution

Outline

The progress of modern biology revealed that biological phenomena are governed by complex network systems including many molecules, cells or organs. For the aim of understanding the functions of complex systems, we adopt mathematical and computational methods. By theoretical approaches we decipher huge amounts of experimental information, and to give integrative understanding for the biological systems. Our final goal is to open a new bioscience which will progress by the repeats of the theoretical predictions and the experimental verifications. We are promoting multiple projects of collaborations with experimental biologists. The followings are some examples of our projects for these four years.

1. Dynamics of complex network systems (Mochizuki)

Modern biology provides many networks describing regulations between many species of molecules. It is widely believed that the dynamics of molecular activities based on such regulatory networks are the origin of biological functions. In this study we develop a new theory to provide an important aspect of dynamics from information of regulatory linkages alone. We consider systems of differential equations which model complex regulatory networks by a graph structure of dependencies. We show that the "determining nodes" of a system coincide with the notion of "feedback vertex sets" from graph theory. The theory assures that i) any long-term dynamical behavior of the whole system, such as steady states, periodic or quasi-periodic oscillations, can be identified by measurements of a subset of molecules in the network, and that ii) the subset is determined from the regulatory linkage alone. For example, dynamical attractors possibly generated by a signal transduction network with 113 molecules can be identified by measurement of the activity of only 5 molecules, if the information on the network structure is correct. We also demonstrate that controlling the dynamics of the FVS is sufficient to switch the dynamics of the whole system from one attractor to

others, distinct from the original. We are analyzing several biological network systems by collaborating experimental groups based on this theory.

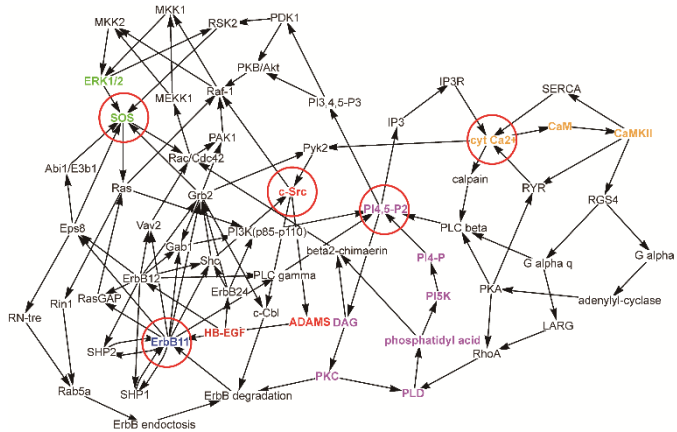


Fig. 1: Analysis of signal transduction pathway

2. Physical understanding of membrane structures (Tachikawa)

Eukaryotic cell has various organelles made of lipid membrane. They are identified by their characteristic shapes as well as their biological functions. However the mechanisms to form and maintain these shapes are poorly understood. In this study, applying *course-grained physical modeling* for the lipid membrane system, we reconstruct dynamical behaviors of membrane bounded organelles and uncover these mechanisms. In the modeling, a membrane is described as a two dimensional continuum material (sheet) and energies concerning large scale deformations are taking into account. Combining theoretical analysis and computer simulation for the model, we studied following issues; i) we reconstructed Golgi reassembly process with computer simulations and proposed a possible distribution of membrane fusion machinery for robust construction of Golgi shape. ii) We theoretically estimated the force applied to caveolae at a hypo-osmotic condition, and confirmed it by computer simulations. iii) Using theoretical analysis, we listed possible distributions of membrane-bending proteins at the formation of autophagosome.

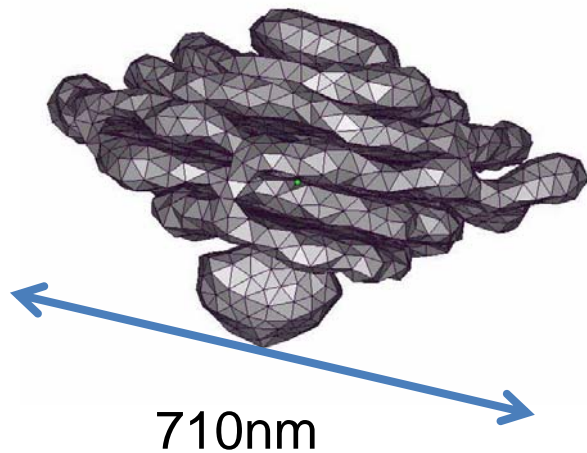


Fig. 2: Computer simulation for pattern formation of Golgi body.

3. Understanding cellular movement from 4D microscope images (Mochizuki, Nakazato)

During gastrulation in the mouse embryo, dynamic cell movements including epiblast invagination and mesodermal layer expansion lead to the establishment of the three-layered body plan. The precise details of these movements, however, are sometimes elusive, because of the limitations in live imaging. To overcome this problem, we developed techniques to enable observation of living mouse embryos with digital scanned light sheet microscope (DSLM). The achieved deep and high time-resolution images of GFP-expressing nuclei. From analysis of the image, we extract trajectories of cells, and developed new software to trace the cells in epiblast and mesodermal layer semi-automatically. Finally we analyzed the trajectories of cells mathematically to elucidate mechanical aspects of the cellular migration at this stage. The analysis revealed the following findings: (i) Interkinetic nuclear migration (INM) occurs in the epiblast at embryonic day (E)6 and 6.5. (ii) INM-like migration occurs in the E5.5 embryo, when the epiblast is a monolayer and not yet pseudostratified. (iii) Primary driving force for INM at E6.5 is not pressure from neighboring nuclei. (iv) Mesodermal cells migrate not as a sheet but as individual cells without coordination.

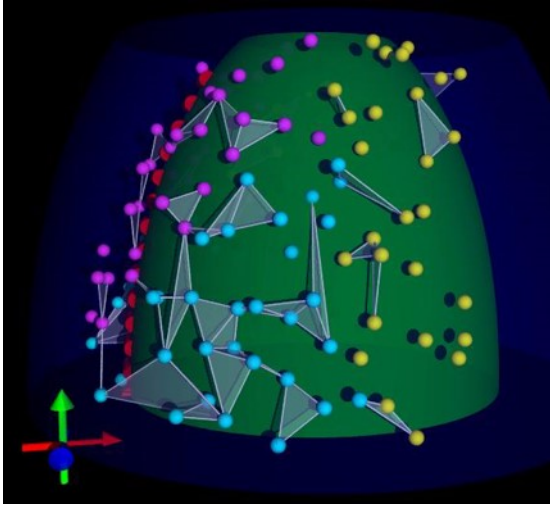


Fig. 3: Cell movements in Mice embryo at gastrulation stage