

理論生物学研究部門

望 月 敦 史

近年の生命科学の急速な進展により、多くの生物種でゲノム情報が解明され、現在もその情報は増加しつつある。一方で、多数の生体分子とその複雑なネットワークを統合的に理解し、そこから構築される高次生命現象を解明することは、次の生物学の課題である。この要請に対応していくために、理論生物学研究部門は、計算機や数理的手法を用いて、生命現象に取り組んでいる。特に、空間中にパターンが展開する過程である発生・形態形成現象や、遺伝子制御ネットワークの解析を中心課題として、研究を行っている。

増加し続ける生命科学の情報を統合し、高次生命現象の理解につなげることが我々の目標である。新しい理論生物学の構築を目指して、我々は大きく二つの方針を立てて、研究を展開している。(1) 具体的な生命現象に対して、理論的予測を提案し、仮説検証型の理論 - 実験の共同研究を推進する。(2) 生命現象一般に基づいた数理モデルを展開し、普遍的な新しい定理を導く。これらの例として、最近の具体的な研究成果を以下で二つ紹介する。

シアノバクテリア概日リズムの分子機構

シアノバクテリアは、概日リズムを示す唯一の原核生物であり、24 時間振動の本体として 3 つの時計遺伝子、KaiA、KaiB、KaiC が同定されている。近年、転写やタンパク質分解が起こらない *in vitro* 条件下でも、KaiC がリン酸化・脱リン酸化の 24 時間振動を繰り返すことが分かってきた。すなわち、これら 3 つのタンパク質が作る化学反応系こそが、体内時計の本体である。

我々は数理モデルを用いて、Kai タンパク質が分子全体の量を保存したまま、リン酸化状態の振動を起こす機構を明らかにした。まず、実験的に解明された状態遷移を取り込んだ数理モデルを解析し、既知のタンパク質間相互作用だけでは、反応速度をいかに選ぼうとも、決して振動が起こらないことを示した。そこで数理モデルを一般化し、そもそも分子が保存される系において、状態分布の振動が起きるための条件を、数学的に求めた。その結果、状態遷移にフィードバックが必要であること、さらにフィードバックを受ける遷移と与える因子が、一定の状態数以上離れていることが必要であると分かった。

ここで得た結果を基に、既知の状態遷移を再

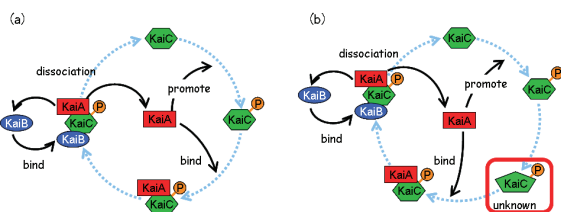


図 1. シアノバクテリア時計遺伝子のリン酸化振動 (a) 既知の情報に基づくモデル。決して振動しない。(b) 数理解析の結果、予測された「複数リン酸化状態モデル」。振動には第二のリン酸化状態が必要。

検討したところ、タンパク質間相互作用に負のフィードバックが、陰に含まれていることを発見した。しかし、この作用によりリン酸化振動が起きるためには、「KaiC がリン酸化された後、KaiA との複合体を形成する前に、未知の状態を経ていること」が必要である。我々は、異なる性質を持った複数のリン酸化状態が存在し、それらの状態を順に経た後に、初めて複合体形成が起こることを予測し、「複数リン酸化状態モデル」と名づけた。最近、KaiC のリン酸化部位を識別する実験により、異なるリン酸化状態の存在と、それらが時間的に異なるタイミングで現れることが報告された。

遺伝子制御ネットワークと細胞状態の多様性

一般に遺伝子の発現は、複数の転写因子の調節領域への結合によって、コントロールされている。発生過程においては、遺伝子間相互作用により活性に違いが生じ、多様な細胞の分化や複雑な体制が実現されるのだと考えられる。我々は、遺伝子制御の複雑なネットワーク構造と、そこから作り出される細胞の多様性との関係について、理論的説明を行ってきた。

相互作用ネットワークに基づいた発現レベルの動的な変化を、一般的に扱える常微分方程式モデルを考えた。発現レベルが持続する定常状態を細胞状態とみなすことで、定常状態多様性を解析できた。その結果、遺伝子の数や相互作用の数が、発現の定常状態 (細胞状態) の多様性に寄与しないことが、明らかとなった。近年のゲノムプロジェクトにより、「複雑な体制をもった生物が、必ずしも多数の遺伝子を持っているわけではない」と分かったが、我々の研究はこれを説明する初めての理論だといえる。

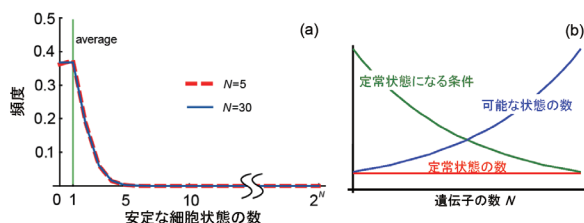


図 2. 細胞状態の多様性は遺伝子数に依存しない
(a) 横軸は一つのネットワークが作る細胞状態の数。縦軸はその頻度。ネットワークのほとんどは、分化状態を数個しか持たず、遺伝子が増えてもそれは変わらない。実際の生物の遺伝子ネットワークは、分布の中心から極端に偏った位置にある。(b) 直感的説明。遺伝子が増えることによる状態数の増加と、定常条件の変化がちょうど相殺する。

では、体制の複雑さの根源である細胞状態の多様性は、どのように創出されるのだろうか？さらに解析を進めて、遺伝子制御ネットワークから、発現ダイナミクスの振る舞いを絞り込み、細胞状態を制御する部分構造を、抽出する方法を開発した。その結果、複雑な制御ネットワークの中のループ構造こそが、細胞状態を生み出す構造であると分かった。

参考文献

1. Takigawa-Imamura, H. and Mochizuki, A. (2006) Predicting regulation of the phosphorylation cycle of KaiC clock protein using mathematical analysis. *J. Biol. Rhythms* 21, 405-416.
2. Mochizuki, A., Yahara, K., Kobayashi, I. and Iwasa, Y. (2006) Genetic addiction: selfish gene's strategy for symbiosis in the genome. *Genetics* 172, 1309-1323.
3. Mochizuki, A. (2005) An Analytical Study of The Number of Steady States in Gene Regulatory Networks. *J. theor. Biol.* 236, 291-310.
4. Shoji, H., Mochizuki, A., Iwasa, Y., Hirata, M., Watanabe, T., Hioki, S. & Kondo, S. (2003) Origin of directionality in the fish stripe pattern. *Dev. Dyn.* 226, 627-633.