

論文内容の要旨

博士論文題目

Analysis on Biological Functions Controlled by Spatial and Stochastic Reaction Networks

(空間的確率的な化学反応回路に制御される生物学的機能の解析)

氏名

本田 直樹

This thesis analyzes and discusses principles of reaction networks for biological functions in unicellular and multicellular organisms with theories and computer simulations. Biological systems form complicated reaction networks which exert functions for the survival of organisms. How the reaction networks are controlled is an important question for understanding these functions.

Throughout this thesis, spatial and/or stochastic biochemical processes are focused to answer the question, based on two physiochemical facts: 1) biochemical reactions are spatially taking place from local to global area, and 2) reactions are inevitably stochastic if the copy number of each molecular species is low. How do the spatiality and stochasticity contribute into biological functions? Three functions are studied for examining those effects on each function.

First, a potential problem of entangled information in a second-messenger transduction is examined. To clarify a spatial regulation, a spatial model of calcium signaling during the induction of synaptic plasticity was constructed. Computer simulations revealed that local and global calcium signaling distinguishably behave, that local signaling prevents the entangled information processing.

Second, spontaneous cellular migration, which is regulated by spontaneously generated signals in intracellular reactions, is addressed. To examine the mechanisms that generate the spontaneous signals and how they contribute to gradient sensing during chemotaxis, a simple biophysical model of intracellular signal transduction was constructed. A theoretical analysis revealed that the spontaneous signal generation is occurred by a noise-induced excitation emerging from the non-linear dynamics and

stochasticity of the signal transduction, and that gradient sensing is efficiently achieved by preferential generation of the spontaneous signals on the side of the cell exposed to the higher chemical concentration.

Finally, preciseness of an embryonic pattern formation that is consisting of noisy cellular elements due to the reaction stochasticity, using an example of a vertebrate somitogenesis, is addressed. To examine the mechanism by which a somite is precisely formed, I constructed a cellular population model of somitogenesis. Using a bifurcation diagram, it was theoretically showed that a somite is segmented by a bistable intracellular reactions and a segmentation clock.

(論文審査結果の要旨)

生命システムは進化の過程において様々な高度な機能を獲得してきた。それらの機能のほとんどが、細胞内の化学反応回路に支えられている。そのため、生命システムを理解するためには、化学反応回路の動態を生命機能と関連させて議論することが必要不可欠である。本論文では、数理的・物理的手法を用いることで、生命システムの理論的な理解を目指している。特に本論文は、細胞内化学反応による情報処理過程における空間性および確率性の効果に注目し、それらの効果の生命機能における役割を議論している。主な成果は以下のように要約される。

1. シナプス可塑性を誘導するカルシウムシグナリングの空間的モデルを構築し、計算機シミュレーションにより空間的な制御機構を明らかにした。さらに、セカンドメッセンジャーの拡散が速いことによって生じる「シグナル混線」問題は、空間的な制御によって解決されることが示された。
2. 走化性を制御するシグナル伝達系の確率的モデルを構築し、理論解析により、細胞の自発的かつ確率的な移動は反応の確率性から生じる揺らぎに誘導されることを明らかにした。この知見から、反応の確率性を利用した、新しい濃度勾配検知機構を示した。
3. 脊椎動物の発生過程における体節形成の細胞集団モデルを構築し、理論解析により、体節が周期的に形成される機構を提案した。細胞内化学反応の確率性は、空間的な細胞間相互作用を通して、発生を乱そうとするが、分節時計によりその外乱が抑えられることが明らかになった。

一般的に、細胞は生命機能における最小単位として働き、外部シグナルを細胞内シグナル伝達経路に伝えることで情報処理している。このような情報処理過程における、空間的・確率的効果に注目し、生命機能を議論した例は少ない。また、本研究は数学的・物理学的に生命機能の謎を解き明かすという理論的な興味を惹くだけでなく、実験生物学へのフィードバックが期待できることから、生物学に与えるインパクトもある。

以上のように、意義深い成果が得られており、博士（理学）の学位論文として価値あるものと十分認められる。