

No. 1

シグナル伝達系と遺伝子発現制御の包括モデル解析を目指して

Comprehensive modeling approach for understanding of signal transduction–regulated gene expression

畠山真里子

Mariko Hatakeyama

理化学研究所 ゲノム科学総合研究センター 情報伝達システムバイオロジー研究チーム
(Cellular Systems Biology Team, RIKEN Genomic Sciences Center)

e-mail: marikoh@gsc.riken.jp

細胞内のシグナル伝達系は、多くの癌遺伝子や癌抑制遺伝子が関与していることから、癌と分子機能の関連がよく研究されている分野である。しかしながら、シグナル伝達系に関わる分子はリン酸化などによる一分子あたりの修飾種が非常に多く、活性化・不活性化の分子制御が複雑であるだけでなく、さまざまな生化学反応形態(タンパク質による酵素反応・分子間相互作用・局在・拡散や遺伝子発現制御)が同じ反応時間枠にオーバーラップして混在することから、それぞれの反応を独立して解析するだけでは全体像を理解できないという問題点が生じている。このことから、シグナル伝達系を連続的な大きなひとつのネットワークとして理解することが必要になってきている。

シグナル伝達系の数理モデル化解析は、従来の分子生物学的手法と補完的になり得る、シグナル伝達ネットワーク理解のための手段の一つである。細胞実験データをもとに、基本となる数理モデルを構築し、シミュレーション解析を行うことで、多分子・多段階からなる反応系をひとつのネットワークとしてそのダイナミクスを解析したり、実験的に測定が困難な分子の反応を予測することができる。また、一見複雑と思われる細胞現象を合理的に理解し、背後にある細胞制御のメカニズムを推測することが可能である。数理モデルの構築とそれに引き続くシミュレーション解析は、日常的な実験計画を立案するためだけではなく、細胞制御のメカニズムを巨視的な視点から理解することにもつながる。

我々は、上皮成長因子(EGF)誘導性のシグナル伝達を細胞内のリン酸化反応のネットワークとそれに制御される遺伝子発現の実験的解析を定量的にほぼ同じタイムスパンで行うことによって、連続的な数理モデルを構築し、シグナル伝達による遺伝子発現の制御機構やキイとなる分子や分子ダイナミクスの同定を行っている。また、シミュレーションで得られた分子を変異や阻害剤で阻害することによって、その結果がシミュレーション結果と一致するかどうかなどの実験的検証も行っている。現在、EGF受容体をもつ複数のヒト由来がん細胞で、これらのシグナル伝達と遺伝子発現の包括的モデルを作成し、細胞制御メカニズムに関する新しい知見を複数得ている。本研究では、数理モデル化や遺伝子発現解析の手法とともに、その実施例を紹介する。

Reference

- [1] Quantitative transcriptional control of ErbB receptor signaling undergoes graded to biphasic response for cell differentiation. Takeshi Nagashima, Hidetoshi Shimodaira, Kaori Ide, Takashi Nakakuki, Yukitaka Tani, Kaoru Takahashi, Noriko Yumoto & Mariko Hatakeyama. *J. Biol. Chem.* 282, 4045-4056, 2007.
- [2] A computational model on the modulation of MAPK and Akt pathways in heregulin induced ErbB

signaling. Mariko Hatakeyama, Shuhei Kimura, Takashi Naka, Takuji Kawasaki, Noriko Yumoto, Mio Ichikawa, Jae-Hoon Kim, Kazuki Saito, Mihoro Saeki, Mikako Shirouzu, Shigeyuki Yokoyama & Akihiko Konagaya. *Biochem J.*, 373, 451-463, 2003.

[3] System properties of ErbB receptor for the understanding of cancer progression. Mariko Hatakeyama. *Molecular BioSystems*, 3, 111-16, 2007.

[4] 細胞制御理解に向けた RTK シグナル伝達系の統合システム解析. 畠山真里子. *実験医学* 25, 1649-1655, 2007.

[5] RTK シグナル伝達系のシステムバイオロジー -数理解析の基礎と創薬への応用. 畠山真里子、中荃隆、仲隆. *実験医学* 16, 2530-2535, 2006.