

令和 5 年 5 月 31 日現在

機関番号：12601

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2021～2022

課題番号：21K20626

研究課題名（和文）細菌の休眠ダイナミクスを示す代謝ネットワーク構造の解明

研究課題名（英文）Exploring roles of the metabolic network structure in bacterial dormancy

研究代表者

姫岡 優介（Himeoka, Yusuke）

東京大学・大学院理学系研究科（理学部）・助教

研究者番号：70903160

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究課題は大腸菌のような単純な生物において「休眠状態」と呼ばれる特殊な生化学的状态がどのようにして生じるかを明らかにすることを目的としたものである。本研究では代謝状態恒常性が乱されることによる休眠状態への遷移の可能性に着目し、代謝状態恒常性の乱れが細胞内部の代謝反応の小さな揺らぎからどのように生じるかを研究した。

本研究では数々の大腸菌代謝動力学モデルを実装し、代謝状態の小さな揺らぎへの応答かを調べた。その結果、「補酵素」と呼ばれる、多くの代謝反応とカップルしている分子と、また代謝反応ネットワークの疎なネットワーク構造が代謝状態恒常性の破れに大きな寄与を果たしていることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

休眠状態は細胞の成長速度がほぼゼロになるだけでなく、小さい死滅速度によっても特徴づけられる状態であり、「生きている状態」と「死んだ状態」の境目に近い状態であると考えられる。休眠状態への遷移のトリガーとなりうる、代謝状態恒常性の乱れを数理的に理解することは基礎研究として「生きている状態」の数理解を確立するための基盤のひとつとなる。

また、休眠状態において細胞はさまざまなストレスへ高い耐性能を示すことが知られており、特に抗生物質耐性などは臨床において強い関心が持たれている。本研究の深化は応用研究へのフィードバックも期待される。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this research project is to clarify how a special biochemical state called dormancy arises in a simple organism such as Escherichia coli. In this study, we focused on the possibility of a transition to a dormant state due to a disruption of metabolic homeostasis, and investigated how a disruption of metabolic homeostasis can arise from small fluctuations in metabolic reactions inside cells.

In this study, we implemented a number of E. coli metabolic kinetics models and examined their responses to small fluctuations in metabolic state. The results revealed that cofactors, molecules that couple with many metabolic reactions, and the sparse network structure of the metabolic reaction network play a major role in the breakdown of metabolic state homeostasis.

研究分野：システム生物学

キーワード：システム生物学 数理モデル 代謝 微生物 休眠

## 1. 研究開始当初の背景

「対数期」、つまり十分な栄養供給により細菌が定常的かつ指数関数的に増殖するフェーズについての理解は、過去 30 年間で飛躍的に進展してきた。例えば「代謝バランス解析」(Varma et al., 1993)に代表される、細菌の代謝状況を予測する手法や、細菌の増殖速度とリボソーム量の間には存在する線形関係を明らかにした研究(Scott et al., 2010)などが有名な研究成果として挙げられる。

近年では「休眠状態」と呼ばれる、飢餓等のストレスにより細胞の成長と死滅速度が低下する状態に注目が集まってきた。休眠状態特有にみられる興味深い現象として(i). 栄養が回復した後でも、細胞が成長を再開するまでの時間は飢餓の時間に依存して長くなること(Reisman et al., 2010)、(ii). 飢餓状態では細胞内の代謝物質の濃度が数日間にわたって徐々に変化するという特性 (Radzikowski et al., 2016)が報告されている。これらの実験結果より、休眠状態における細胞内の化学物質濃度は長い時間スケールで変化するダイナミクスを持ち、細菌は「記憶現象」を示すことが示唆される。対数期における細胞の理論モデルは、細菌が一定の周期で分裂し増殖し、その結果細胞内の化学物質濃度がほぼ定常状態に保たれるという定常性の仮説を基盤にしているため、休眠細菌の記憶現象を理解することができず、新たな理論モデルの構築が求められている。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、どのような細胞内化学反応がこの「遅いダイナミクス」を生じさせているか、またどのように「記憶現象」が発生しているかを明らかにすることである。特に、本研究では細胞内代謝に着目し、「代謝ネットワークのどのような要素が遅いダイナミクスを引き起こすのか」の解明を目指す。これにより休眠状態の生理学的機構の解明や、休眠状態の制御へつながると考えられる

## 3. 研究の方法

本研究では、複数の大腸菌中心代謝経路動力学モデルの数値計算を行い、その挙動とネットワーク構造やモデル設計との関係を調べる。具体的には

- (1). モデルデータベースから大腸菌中心代謝経路動力学モデルを取得、あるいは代謝反応データベースなどから代謝経路を取得のうえにモデルを作成する。それらの中から記憶現象に対応する「異常緩和」と呼ばれる挙動を示すモデルを特定する。
- (2). モデル選別によって得られた、異常緩和を示すモデルを簡略化し、記憶現象を示す最小限のネットワークモデルを作成する。これらによって、「遅いダイナミクス」を代謝反応系が示すために必要な要素を特定する。

## 4. 研究成果

### (1). 大腸菌中心代謝経路の緩和特性とネットワーク構造

本課題では、複数の大腸菌中心代謝動力学モデルのシミュレーションを通じて、異常緩和を示すモデルを探索した。その結果、3つのモデルが異常緩和や遅いダイナミクスに相当する挙動を示すことが分かったため、それらを詳細に解析した。

細胞が飢餓などのストレスに晒されて代謝状態が見出された状態を計算機上で再現するために、代謝物質の濃度を定常状態の値から 20-40%程度摂動するという数値計算を行った。ランダ

ムにさまざまな摂動を行った結果、多くの場合代謝状態は元の定常状態へと単調に緩和した。しかし一定の割合で、最終的には元の定常状態に戻るものの、その過程で多くの代謝物質の濃度が大きく(100倍近く)変化することがあることが分かった。摂動への応答の強さについて定量的な差はあるものの、この現象自体は調べた3つのモデル全てに見られる現象であった。代謝物質濃度の大きな変化は細胞機能の阻害や、休眠状態への遷移、場合によっては細胞死を誘発し得るものであるため、これを数理モデルにおける代謝状態恒常性の乱れと捉え、そのメカニズムを調べた。

機械学習やネットワーク拡張を用いた数値解析の結果、代謝状態恒常性の乱れには ATP などの補酵素のダイナミクスと代謝反応ネットワークが疎なネットワークであることの2点が重要な役割を果たしていることが分かった。これらの観察をもとに、上述の2要素を持つ単純な化学反応ネットワークモデル(ミニマルモデル)を構築し、その数値計算を行った。その結果補酵素と共役している反応が多く、代謝反応ネットワークが疎であるときに、摂動に対する応答性が高くなることが分かった。本研究成果は現在投稿準備中である。

## (2). 人工的な化学反応ネットワークの緩和特性とネットワーク構造

上述した課題は大腸菌の中心代謝経路を対象としたものであった。では、生体内の化学反応が「遅い」ダイナミクスを示すための、より普遍的な理論を構築することは出来ないだろうか。そこで本研究では、ネットワーク構造とダイナミクスの関係を理解するために人工的な化学反応ネットワークモデルを構築した。これは各反応素過程で物質量が保存されるような化学反応ネットワークに化学反応動力学を導入したものであり、反応系に供給される栄養物質と目的物質に応じて多様なネットワーク構造をとる。

人工的代謝ネットワークのダイナミクスを網羅的に数値計算した結果、定常状態への緩和には(i).指数緩和,(ii).指数緩和+プラトー,(iii).異常緩和の3通りがあることが分かった。また、これらダイナミクスの定性的特徴とネットワーク構造の関係を調べたところ、ダイナミクスのタイプは化学量論行列の(a).ランク、(b).左零空間、そして(c).Stoichiometric Cone と呼ばれる指標によって決まることが分かった。本研究は現在投稿準備中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Himeoka Yusuke, Kirkegaard Julius B., Mitarai Namiko, Krishna Sandeep	4. 巻 -
2. 論文標題 Structural determinants of relaxation dynamics in chemical reaction networks	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 bioRxiv	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1101/2022.05.25.493374	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 3件／うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Yusuke Himeoka
2. 発表標題 Emergence of growth and dormancy from a kinetic model of the Escherichia coli central carbon metabolism
3. 学会等名 RIKEN iTHEMS Seminar（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yusuke Himeoka
2. 発表標題 Emergence of growth and dormancy from a kinetic model of the Escherichia coli central carbon metabolism
3. 学会等名 Roles of Heterogeneity in Nonequilibrium Collective Dynamics 2022（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yusuke Himeoka
2. 発表標題 Disruption of metabolic homeostasis : Sensitivity due to the network structure
3. 学会等名 Quantitative Biology of Non-growing Microbes,（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 姫岡優介
2. 発表標題 大腸菌中心代謝ネットワークから生じる休眠状態様のダイナミクス
3. 学会等名 理論合成インシリコ生物学セミナー（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 姫岡優介
2. 発表標題 細胞の休眠ダイナミクスと代謝ネットワーク構造
3. 学会等名 ネットワーク科学研究会2022（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yusuke Himeoka
2. 発表標題 Emergence of growth and dormancy from a kinetic model of the Escherichia coli central carbon metabolism
3. 学会等名 , Major ideas in quantitative microbial physiology: Past, Present and Future, (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 姫岡優介
2. 発表標題 人工的な代謝ネットワークの緩和特性とネットワーク構造
3. 学会等名 日本物理学会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
インド	SimonsCentrefortheStudyofLivingMachines	National Centre for Biological Sciences		
デンマーク	Copenhagen University			