

Title	肝臓での窒素代謝に見られる代謝区域化の成因の理論的解明
Sub Title	Construction of a theoretical model of metabolic zonation of nitrogen metabolism in the liver
Author	内藤, 泰宏(Naito, Yasuhiro)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2018
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2017. )
JaLC DOI	
Abstract	<p>肝臓内での様々な代謝に空間的な不均質性(metabolic zonation)が観察されているが、その機能的意義の多くは未解明である。私たちは、数理生物学的アプローチを用い、窒素代謝を対象に肝内のmetabolic zonationの意義の解明、ならびに進化的成立過程の推定を目指している。</p> <p>哺乳類は窒素の大部分を尿素として腎臓から排泄する。尿素回路をはじめとする窒素代謝関連遺伝子は、肝内で空間的発現制御を受けている。窒素を尿酸として排泄する爬虫類、鳥類では類似する空間的不均質性は見られないことから、尿素による窒素排泄に適応するためにmetabolic zonationが進化した可能性がある。</p> <p>その蓋然性を検討するために、全身の窒素恒常性を考慮した数理モデルを構築し、爬虫類、鳥類などと同様に空間的不均質性のない平坦な肝窒素代謝モデルを祖先モデルとし、数理モデルの進化シミュレーションに取り組んだ。</p> <p>今年度実施した探索では、グルタミン合成は中心静脈側(下流)で優勢に発現する場合に、尿素回路は特にアンモニア合成と共発現して門脈側(上流)で優勢に発現する場合にエネルギー効率が向上すると示唆された。これらの発現勾配は、実際に哺乳類の肝臓で測定されているグルタミン合成酵素やカルバモイルリン酸合成酵素の発現勾配をよく再現している。また、最適化されたグルタミン合成と尿素回路・アンモニア合成の発現勾配を結合すると、相加的にエネルギー効率が向上することも示された。</p> <p>ただし、今回示した探索結果は試行回数が不十分であり、探索対象のパラメータも限定されているため、得られたモデルが局所解である可能性がある。より自由度の高い進化シミュレーションを数多く試行する必要がある。</p> <p>While spatial heterogeneity (metabolic zonation) has been observed in various metabolic pathways in liver, much of their functional significance is unknown. Using mathematical approaches, we aim to elucidate the significance and deduce evolutionary process of metabolic zonation in liver especially for nitrogen metabolism.</p> <p>Mammals excrete most of the nitrogen from the kidney as urea. Gene expressions related to nitrogen metabolism, including urea cycle, are spatially regulated within the liver. Since similar spatial heterogeneity is not seen in reptiles and birds, those excrete nitrogen as uric acid, metabolic zonation may have evolved to adapt to nitrogen excretion by urea.</p> <p>In order to investigate its probability, we constructed a mathematical model of the whole body nitrogen homeostasis, use a flat liver nitrogen metabolism model without spatial heterogeneity like reptiles and birds as an ancestral model, and are accumulating simulation results of artificial evolutions.</p> <p>In the parameter search performed in this academic year, it was suggested that energy efficiency is improved when glutamine synthesis is predominantly expressed in the perivenous zone (downstream), and when the urea cycle predominantly expressed in the periportal zone (upstream) in particularly co-expressed with ammonia synthesis. These expression gradients well reproduce the expression gradient of glutamine synthetase or carbamoyl phosphate synthase actually measured in mammalian liver. In addition, it was also shown that when the optimized glutamine synthesis and the expression gradient of urea cycle / ammonia synthesis are combined, the energy efficiency is additionally improved.</p> <p>However, since the number of trials presented here is insufficient, and the number of parameters for optimization are also restricted, there is a possibility that the obtained models are just local solutions. It is necessary to try many evolution simulations with higher degrees of freedom.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2017000001-20170080">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2017000001-20170080</a>



研究代表者	所属	環境情報学部	職名	准教授	補助額	300 (A) 千円
	氏名	内藤 泰宏	氏名 (英語)	Yasuhiro Naito		
研究課題 (日本語)						
肝臓での窒素代謝に見られる代謝区域化の成因の理論的解明						
研究課題 (英訳)						
Construction of a theoretical model of metabolic zonation of nitrogen metabolism in the liver						
1. 研究成果実績の概要						
<p>肝臓内での様々な代謝に空間的な不均質性 (metabolic zonation) が観察されているが、その機能的意義の多くは未解明である。私たちは、数理生物学的アプローチを用い、窒素代謝を対象に肝内の metabolic zonation の意義の解明、ならびに進化的成立過程の推定を目指している。</p> <p>哺乳類は窒素の大部分を尿素として腎臓から排泄する。尿素回路をはじめとする窒素代謝関連遺伝子は、肝内で空間的発現制御を受けている。窒素を尿酸として排泄する爬虫類、鳥類では類似する空間的不均質性は見られないことから、尿素による窒素排泄に適応するために metabolic zonation が進化した可能性がある。</p> <p>その蓋然性を検討するために、全身の窒素恒常性を考慮した数理モデルを構築し、爬虫類、鳥類などと同様に空間的不均質性のない平坦な肝窒素代謝モデルを祖先モデルとし、数理モデルの進化シミュレーションに取り組んだ。</p> <p>今年度実施した探索では、グルタミン合成は中心静脈側 (下流) で優勢に発現する場合に、尿素回路は特にアンモニア合成と共発現して門脈側 (上流) で優勢に発現する場合にエネルギー効率が向上すると示唆された。これらの発現勾配は、実際に哺乳類の肝臓で測定されているグルタミン合成酵素やカルバモイルリン酸合成酵素の発現勾配をよく再現している。また、最適化されたグルタミン合成と尿素回路・アンモニア合成の発現勾配を結合すると、相加的にエネルギー効率が向上することも示された。</p> <p>ただし、今回示した探索結果は試行回数が不十分であり、探索対象のパラメータも限定されているため、得られたモデルが局所解である可能性がある。より自由度の高い進化シミュレーションを数多く試行する必要がある。</p>						
2. 研究成果実績の概要 (英訳)						
<p>While spatial heterogeneity (metabolic zonation) has been observed in various metabolic pathways in liver, much of their functional significance is unknown. Using mathematical approaches, we aim to elucidate the significance and deduce evolutionary process of metabolic zonation in liver especially for nitrogen metabolism.</p> <p>Mammals excrete most of the nitrogen from the kidney as urea. Gene expressions related to nitrogen metabolism, including urea cycle, are spatially regulated within the liver. Since similar spatial heterogeneity is not seen in reptiles and birds, those excrete nitrogen as uric acid, metabolic zonation may have evolved to adapt to nitrogen excretion by urea.</p> <p>In order to investigate its probability, we constructed a mathematical model of the whole body nitrogen homeostasis, use a flat liver nitrogen metabolism model without spatial heterogeneity like reptiles and birds as an ancestral model, and are accumulating simulation results of artificial evolutions.</p> <p>In the parameter search performed in this academic year, it was suggested that energy efficiency is improved when glutamine synthesis is predominantly expressed in the perivenous zone (downstream), and when the urea cycle predominantly expressed in the periportal zone (upstream) in particularly co-expressed with ammonia synthesis. These expression gradients well reproduce the expression gradient of glutamine synthetase or carbamoyl phosphate synthase actually measured in mammalian liver. In addition, it was also shown that when the optimized glutamine synthesis and the expression gradient of urea cycle / ammonia synthesis are combined, the energy efficiency is additionally improved.</p> <p>However, since the number of trials presented here is insufficient, and the number of parameters for optimization are also restricted, there is a possibility that the obtained models are just local solutions. It is necessary to try many evolution simulations with higher degrees of freedom.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			
内藤泰宏、富田勝	肝臓における窒素代謝の metabolic zonation の機能的意義を探るための数理モデル	2017 年度 生命科学系学会合同年次大会	2017 年 12 月 6 日			
内藤泰宏、富田勝	肝臓の窒素代謝 zonation の進化シミュレーション	日本進化学会第 19 回大会	2017 年 8 月 26 日			