

Title	肝窒素代謝に代謝区域化を惹起した進化的選択圧の数理モデルによる探索
Sub Title	Mathematical exploration of selective pressures that induce metabolic zonation in hepatic nitrogen metabolism
Author	内藤, 泰宏(Naito, Yasuhiro)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2021
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2019.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>肝臓の組織学的構成単位である肝小葉内には、エネルギー代謝、脂質代謝、窒素代謝、シトクロムP450による異物代謝など数多くの代謝経路について、血流の上流から下流にかけて、metabolic zonation と呼ばれる代謝酵素の活性、代謝物質の量、代謝動態の不均一性がみられる。現象論としては1990年代には数多くの知見が集積しており、近年、空間的遺伝子発現調節を制御するシグナル伝達経路の解明も進んでいる。その一方で、それぞれの代謝経路について、なぜ zonation が存在するかについては、直観的な解釈に止まり、定量的な検討はほとんど進んでいない。本研究では、数理モデルとコンピュータシミュレーションを用い、野生型とは異なる zonation との比較を通して、野生型の metabolic zonation がいかなる選択圧によって象られたのかを推定する。今回は、数理モデルを単純化するために、肝臓に局限して発現する尿素回路を中心とする窒素代謝を対象に選んだ。哺乳類は排出する窒素の大部分を尿素として尿中に排泄し、尿素産生は専ら肝臓で行われる。また、個体内への窒素の流入のほとんどは下部消化管を通して行われる。恒常性維持の観点から、下部消化管から体内への窒素流入量と肝臓における尿素産生量は、週～月程度の時間枠で見たとき厳密に均衡していなければならない。こうした窒素恒常性の制約や、腹腔循環など循環器系の構成、肝内質素代謝経路の速度論的特性などを盛り込んだマウス窒素代謝の数理モデルを構築した。</p> <p>進化的アルゴリズムを用いて窒素恒常性を維持できるモデルパラメータを 950 通り見つけた。これらのモデルを肝窒素代謝のエネルギー効率を指標に順位づけしたところ、パラメータの分布に特徴的な構造が見いだされ、最上位を、現実の肝臓にみられるものに類似する metabolic zonation を呈するモデルが占めた。</p> <p>In the hepatic lobule, the histological unit of the liver, there is heterogeneity in the activity of metabolic enzymes, the amount of metabolites, and metabolic kinetics, called metabolic zonation, from upstream to downstream of the bloodstream for numerous metabolic pathways, including energy metabolism, lipid metabolism, nitrogen metabolism, and metabolism of foreign substances by cytochrome P450. This is called metabolic zonation. A great deal of measurements was accumulated in the 1990s, and recently, the signaling pathways that regulate spatial gene expression have been elucidated. However, the reason why zonation exists in each metabolic pathway has been interpreted intuitively, and little quantitative study has been done.</p> <p>In this study, we use a mathematical model and computer simulations to estimate what kind of selective pressure causes the wild type metabolic zonation through comparison with thousands of mutated zonation models. In order to simplify the mathematical model, we chose nitrogen metabolism, mainly the urea cycle, which is confined in the liver. Mammals excrete most of their nitrogen in the urine as urea, and urea production takes place exclusively in the liver. In addition, most of the nitrogen flow into the individual is through the lower gastrointestinal tract. From the aspect of maintaining homeostasis, the amount of nitrogen flowing into the body from the lower digestive tract and the amount of urea production in the liver must be strictly balanced over a time window of weeks to months. We have developed a mathematical model of nitrogen metabolism in mice that incorporates these constraints on nitrogen homeostasis, the composition of the circulatory system, including the abdominal circulation, and the kinetic properties of the hepatic pathways of nitrogen metabolism.</p> <p>Using an evolutionary algorithm, we found 950 model parameters that can maintain nitrogen homeostasis. When these models were ranked by the energy efficiency of hepatic nitrogen metabolism, a characteristic structure was found in the distribution of the parameters, and the model with metabolic zonation similar to that found in real livers occupied the top position.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2019000007-20190073

研究代表者	所属	環境情報学部	職名	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)						
肝窒素代謝に代謝区域化を惹起した進化的選択圧の数値モデルによる探索						
研究課題 (英訳)						
Mathematical exploration of selective pressures that induce metabolic zonation in hepatic nitrogen metabolism						
1. 研究成果実績の概要						
<p>肝臓の組織学的構成単位である肝小葉内には、エネルギー代謝、脂質代謝、窒素代謝、シトクロム P450 による異物代謝など数多くの代謝経路について、血流の上流から下流にかけて、metabolic zonation と呼ばれる代謝酵素の活性、代謝物質の量、代謝動態の不均一性がみられる。現象論としては 1990 年代には数多くの知見が集積しており、近年、空間的遺伝子発現調節を制御するシグナル伝達経路の解明も進んでいる。その一方で、それぞれの代謝経路について、なぜ zonation が存在するかについては、直観的な解釈に止まり、定量的な検討はほとんど進んでいない。</p> <p>本研究では、数値モデルとコンピュータシミュレーションを用い、野生型とは異なる zonation との比較を通して、野生型の metabolic zonation がいかなる選択圧によって象られたのかを推定する。今回は、数値モデルを単純化するために、肝臓に局限して発現する尿素回路を中心とする窒素代謝を対象に選んだ。哺乳類は排出する窒素の大部分を尿素として尿中に排泄し、尿素産生は専ら肝臓で行われる。また、個体内への窒素の流入のほとんどは下部消化管を通して行われる。恒常性維持の観点から、下部消化管から体内への窒素流入量と肝臓における尿素産生量は、週～月程度の時間枠で見たとき厳密に均衡していなければならない。こうした窒素恒常性の制約や、腹腔循環など循環器系の構成、肝内質素代謝経路の速度論的特性などを盛り込んだマウス窒素代謝の数値モデルを構築した。</p> <p>進化的アルゴリズムを用いて窒素恒常性を維持できるモデルパラメータを 950 通り見つけた。これらのモデルを肝窒素代謝のエネルギー効率を指標に順位づけしたところ、パラメータの分布に特徴的な構造が見いだされ、最上位を、現実の肝臓にみられるものに類似する metabolic zonation を呈するモデルが占めた。</p>						
2. 研究成果実績の概要 (英訳)						
<p>In the hepatic lobule, the histological unit of the liver, there is heterogeneity in the activity of metabolic enzymes, the amount of metabolites, and metabolic kinetics, called metabolic zonation, from upstream to downstream of the bloodstream for numerous metabolic pathways, including energy metabolism, lipid metabolism, nitrogen metabolism, and metabolism of foreign substances by cytochrome P450. This is called metabolic zonation. A great deal of measurements was accumulated in the 1990s, and recently, the signaling pathways that regulate spatial gene expression have been elucidated. However, the reason why zonation exists in each metabolic pathway has been interpreted intuitively, and little quantitative study has been done.</p> <p>In this study, we use a mathematical model and computer simulations to estimate what kind of selective pressure causes the wild type metabolic zonation through comparison with thousands of mutated zonation models. In order to simplify the mathematical model, we chose nitrogen metabolism, mainly the urea cycle, which is confined in the liver. Mammals excrete most of their nitrogen in the urine as urea, and urea production takes place exclusively in the liver. In addition, most of the nitrogen flow into the individual is through the lower gastrointestinal tract. From the aspect of maintaining homeostasis, the amount of nitrogen flowing into the body from the lower digestive tract and the amount of urea production in the liver must be strictly balanced over a time window of weeks to months. We have developed a mathematical model of nitrogen metabolism in mice that incorporates these constraints on nitrogen homeostasis, the composition of the circulatory system, including the abdominal circulation, and the kinetic properties of the hepatic pathways of nitrogen metabolism.</p> <p>Using an evolutionary algorithm, we found 950 model parameters that can maintain nitrogen homeostasis. When these models were ranked by the energy efficiency of hepatic nitrogen metabolism, a characteristic structure was found in the distribution of the parameters, and the model with metabolic zonation similar to that found in real livers occupied the top position.</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	Which constraint shaped the metabolic zonation of liver nitrogen metabolism? : a simulation study	日本進化学会第 21 回大会	2019 年 8 月			