

情報・システム研究機構シンポジウム2011  
システムズ・レジリエンス 「想定外」を科学する

セッション2 生物に学ぶレジリエンス

Biological Robustness

生物学的 頑健性(ロバスト性)

生命が持つ特別なシステムの安定性

情報・システム研究機構／新領域融合研究センター

馬場 知哉

2012年2月15日 一橋記念講堂

# 現代生物学の変遷



分類学

遺伝学

分子生物学

ゲノム生物学

システム生物学

1922 大腸菌K-12株の単離

1946 大腸菌の遺伝的組換え、形質導入の発見 (J. Lederberg 1958生理学・医学賞)

1953 DNA二重らせん構造の発見 (J. Watson, F. Crick, M. Wilkins 1962生理学・医学賞)

1956 DNAの複製機構の解明 (A. Kornberg 1959生理学・医学賞)

1959 遺伝子発現の調節の解明 (F. Jacob, J. Monod, A. Lwoff 1965生理学・医学賞)

1961 DNAの遺伝情報の解読 (M. Nirenberg 1968生理学・医学賞)

1962 制限酵素の発見 (W. Arber, H. Smith 1978生理学・医学賞)

1977 DNAの塩基配列決定法の開発 (F. Sanger, W. Gilbert 1980化学賞)

1986 DNA解析技術の開発 (K. Mullis, M. Smith 1993化学賞)

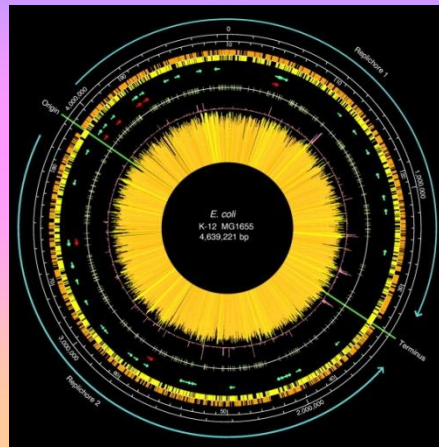
1987 大腸菌ゲノムの物理地図の構築 (Y. Kohara)

DNA塩基配列解析装置の開発

1988 ヒトゲノム解析計画の開始

1997 大腸菌ゲノムの決定

2004 ヒトゲノムの決定



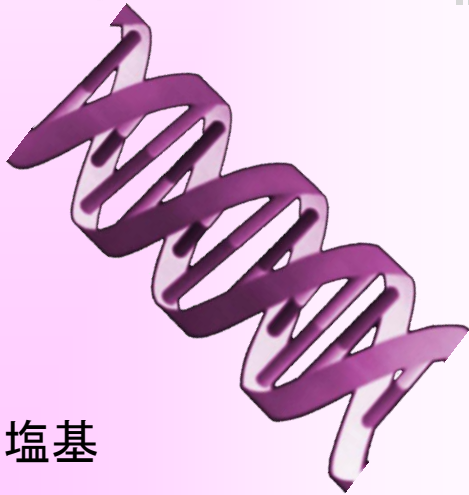
生命システムの全容解明

# システムの階層性



設計図

ゲノムDNA



塩基

4種 (A, C, G, T)



部品

タンパク質



アミノ酸

20種

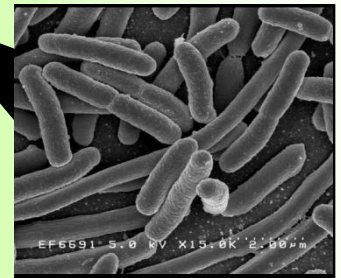


完成品

生物

ヒト

大腸菌




GCCCGAGTCGTTGTCGCCCTCCAGCGCCCAAGGATTTTGCCTTTTTCAAGTCTTTCCGGAATCAGTGTGCGCCGCTGATTGGCCGCTTCTGTCTGTGCGCGAGGAACACACATTAGCGGATGAGTAATATCAATATTCAGCCCGACAATATGAATTTTCATGATTTTCCCAG  
ACCGTGGAAAATTTCCACGCCGGAATAAGATTCAACGCCAGTCCCGAAACGTTTCTCTCTGCTGGCGGATTCACGCTGTGGTGTTCATGGTCCGTTGATCCAGCGGTGCCAGCCGCTCTGACTGCGCGGTTGACCCGAATGCTTCTGGCGTTCAGGCAGCCATTCGGAAGC  
TGTGGTATGCGTGTGACAGGTCGTAATCACTGCATAATTCTGTGCTCTCAACGCCAGTCCCGGATGTTGCTGACTGAAAGGTTGGTGGCGC  
AGGTAATCGAAATGAAAGCAATTTCCGCTACTGGAAGTGGTGGCGC  
TGTAACCTCGAAGGCGCTTATCGCGACAATCCACCCCGCCTTTTT  
ACAATCCAGGCACTTTCCGGCAACGGCGAAGCCCTCTGCACTACTG  
CCGTTTTATTCAGAACTGTTGTAATGTACCGAAGGAAGAACGAGAAGC  
ATCAGAAAAAACCCTGTATTCCAGCGCCACTGTTTGTCTCGGAATGAAGAAAGAAAAAACACTCTACTGCTCGCCTGAAGCAACTACGTACGAACTGACCAGCGCGCCGGCTGCGCAAGTTTCCGTCCGCGCATATGGCTTTCCCGCAATACCCCTTCGCAATATTCGCAATACGCTCT  
TTCGGTGGCGTAGTGCCTTTGTGCAAAAAAGCGAATTCGCGCTGGAGAAAAATTTCCAGGTGGTGCATCTCGCCGTTTCTCTGCTCCGTCGCCGTCACCGCTGGCGGCTTATACGTGTGAAAAAGAGTAATCCCAGCCGTCACATGTTTTTATGCAGGATAATGATTTACCCT  
ATTTGGCGCTCCGCCGAAAGCTCCCTCAAGTATGATGCCACAGCCGCGCAGATTGAGATTACCCGATTGCCGGAACACGCCACCGGTCGTCGCGCGGATGGTTCACTGGACAGAGATCTCGACAGCCGTTGAAGCTGGAATGCGTACCAGCTCATAAAGAGCTGCTGAAC  
ATCTGATGCTGGTGTATCTCCGCGTAATGATCGTGGCAGCATTTCACCCCGGCGCCGCTGCGCCGCTTCACCAAAGTGTACCGTTCCTATGTGATCGCTGCTCGGTAATGCGGCAACTGCGGTACAGTCTTCACCCCTGTCAGCTGCTGTTACCGCCTG  
ATGAATATGGGACCTTAAGCCGTTAGCCGCTAAGCCTAAGTAACTCGGAGTTCAGTAACTTCGCGAGTTCGAGTTCACCGGCTTACCGGTTCCTGCGCTGCGGTGCGGCGCCGAGTTTACCGCGTATTCGCAACTGACTCTGCACCTGACTGTTGATCCGCTCGCCGCTGCAAAACCGTATCGCCAC  
CGTGAAGCGGCTGCTGGTGTAGTCTTGTATCTTCCCGAGTCGGAAGCCGAGCAAAACCCTGAACA  
GGCAGATCAGTTGCGCAGCAATGGGCATAACGCTGGTATTACCGCAAACATATCCGGCGCAAA  
GCAAGTGCCTATTATGGCATTGTCCGAGATCAGGCGATTGTCGAAGCTTACGGGCGC  
CTGGTTGGCAGTAACTTCGCGCCGTTAAACCATCAACGCCAATTTAATGGCATGGTGA  
ACTAGGCCAGCCAACAGCTGCAACCGATTCTGGAAAACTGTATCAGGCGCAGAGC  
TCCCGGGCGAGCAACCGCTACTGGAAGCGCAGCAGCGTCCCGCGCCCGGATTA  
AGGCTCAGTAAATCTGGTTCGCTGCGATGCTGCGCGCGTTTCGTTTAAATCT  
CCGACCCCTGTTCATGTGCTGGGCGAATTAACAGCTATCAGCTCAC  
CGCCGACAATCGTTCGCGAATGCAAGCCGGAATTAAGAGCTATCAGCTCAC  
GCCGTCGCTGCGAACGTCGCATGTAATGCGCTGCATGGCCATGAAGATCGA  
GGCGATTGGTGAAGCCGCAACAGCAGCAACCCTGGCAGTTTCAGAAATG  
CACGATGCGCCGTTATAAATCAGCTTCGGCAATTTCCGGTGTGACTGAT  
CAGGCCGATGCTTATTAATGCTTTCAGTACTGGATGACGACCAATATCGCA  
GGTATTGTCGATGACTCAACCGTACCAGCGAGCTTGCAGCAGCAGTGGGCA  
CCGCGTGGCCGCGTGTTCGCTGGGTGAGAATAAAGTATGTGCCTGACGCGTGGCA  
CAGTATGTTGGCGTTCGCAATCAGCATTTGCGGATGTTGGGAGCAACGATG  
CCTGCCGCGCCGAGTTTACGACGTTGATAAATATGTTTTAGACAAGCCAGGTGGA  
GACTGATTTAATTTCTGTGTAGAGTCGCAACCGGCACTAAAGAGCGCACGCTTTTGCCGCTTCAAGGAGCTCAAGAGCGCAGCTCTTTGGCCTTCAAGGAGCTCAACCGCGGCTCAGAACTCAGCCCGCTTCCAGGCTCAGTTCAAC  
CGGATGGGTAACCGAAATC  
GGTGCATAGCGGTTCCGCGACGCTGAA  
TGGAAGAGAAGGTCCGCTGCCGATGCCGTTATCGCCTGTTGCGCGCGGTTGCAATGCCATCG  
GTGGGTATCTTCGGTATGAAGCGCGATGATGCAAAACCGAAGCGGGCAGATTGAAGAAATTCATC  
AGCCCTCAAAACGTTGCTGTCACGAGCAGCGGTACCGCGCGAAGAAACCGCGCGCTCCGACCGCCTCGGCTTCCGCTTTCGGGTAAGAGCTG  
CACGAGGGAAATCTGATGGAACGCTACGAATCTCTGTTTGGCCAGTTGAAGGAGCGCAAAAGAAGCGCATTCTGTC  
TCTCCGACCCACTGGCGGATGGCCCGACGATTCAAAACCGCACTTTCGCGCGCTTTGCGCGAGGTGACTCCGGCAAA  
GAGTTTTATGCCAGTGGCAAAAAGTCGGCGTTCGATTCCGGTCTGGTTCGCGATGTCCGAGTTGAAGAGTCCCGCCTTCGGC  
TGTTACACCTATTTCGCTGTCACGAGCAGCGGTACCGCGCGAAGAAACCGCGCGCTAACCCCTCAATCTCTGCGGTTGCGAAAGCTG  
GCGGATTTCTGGTTCCGCGCATGTTAAATCATCGAGCAACATATAATAGCCAGAGAAAAATGTGGCGGCACTGAAAGTTTTGTACAACCGATGAAAGCGCGCACGCGCAGTTAATCCACAGC  
AATCTAAATTCAATTAATTTATCTTTTACCCTGTCGCTTACCCTCGCAAGCTCACTTACGTCATTTTCCGCCAACAGTAATAATAAACAATAATCCCACAATAACACAGTA  
ATATCCAGAATGTTCTCAAAATATATTTTCCCTCTATCTTCTCGTTCGCTTAACTTGACTAAATTCTATAGGCAGTAATTTAATGAGTGTGCACACACAACATATTAATGAAAAATGGA  
TTTCCGCGAAGCGTGGAGAAGGCATCCGACGACGCGCTAAAGCGGTGACAGTACGCGGTAATTTAAAAATATTCCGCAACCGCATGGAAGCGGTAAAAAGCGGCTCAACCAAGCGGT  
TGATAAAGATAATTGCACTGCGGCGGATGGCTCGCAGTATTTCACTGGAAAAAATAATGAATATGAGACCATGAAAGATGATTATTACCTGCTTTCAGATACCTACAGCGAGAAAAACA  
ATTAAGTCAGGCTTTTCATGCGCACCTCGAGGAACTCATGGACAGATGAAGCTATTGATCAAGTTGGAGTCCGAATCGAACTGAAATTAAGCGCATGAAATGTGTGGCAATGGAAGGCTTA  
GTGATGCCGCACTGATTGCCGCGACAGAAAGTCGAGCA  
AACGTAATAAGAAAAGCCGAAAAATAAGCCCTGAAATAGA  
TAATTTACTGAACTACCGGCTCGTATTGAACAACATCT  
AAATAGTCAAAGGCTCTATAGCGGATATGCTTCCAGCA  
ACAATGAGAAATTTTTAATTCGCTTGAATGATGGG  
TTGCTGACCCGCGCTTAATAATGGCGGTGATCG  
ATCCATATCAAAGAAGTGGTGTAGTTAATACCTGCC  
AATCCACCAATGTGTGCTCGCATATAAGTAAACG  
GCCAGAGAGAAGTGTACTGCCAAAGCCGCACTGTT  
TTGCAATGAGAAATCCTGGTTAATGTGATTTAAATCAATTT  
AACGAGGTTAATTCGCTGATGAGTCGCAACCGGCACTAAAGAGACGACGCTCTTTGGCCTTCAAGGAGCTCAAGAGCTCAAGGAGCTGATGCTTATCAGCGCGCAGTTCGTTACCGTGCACCGGAA

# ゲノムDNAの塩基配列情報

TACGT  
AAGCTTCGT  
TTGCGGGTGCA  
AGGTTGCTGC  
TGCTTTTCAA  
GACACCG

### 設計図

## ゲノムDNA



塩基  
4種 (A, C, G, T)

10,000 塩基 / ページ  
大腸菌K-12株: 465 ページ  
ヒト: 300,000 ページ

# 制御遺伝子

# 制御領域

## タンパク質構造遺伝子(trpE)

## タンパク質構造遺伝子(trpD)

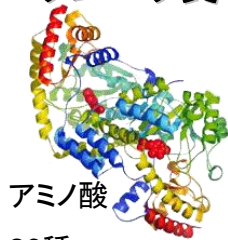
## タンパク質構造遺伝子(trpC)

## タンパク質構造遺伝子(trpB)

## タンパク質構造遺伝子(trpA)

# 終結領域

### 部品 タンパク質



アミノ酸  
20種

遺伝子の数  
大腸菌K-12株: 4,296  
ヒト : 約25,000

### 設計図 ゲノムDNA

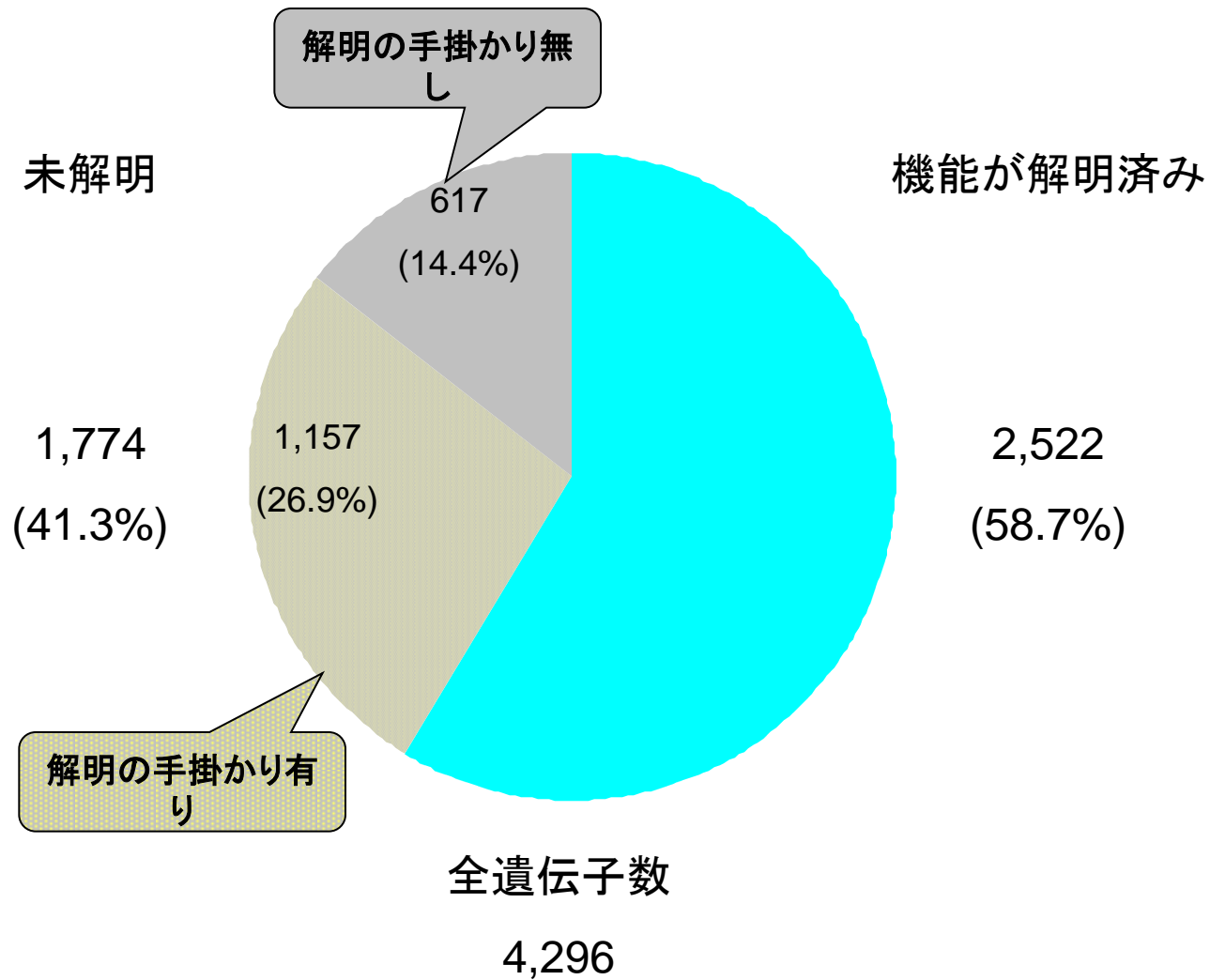


塩基  
4種(A, C, G, T)

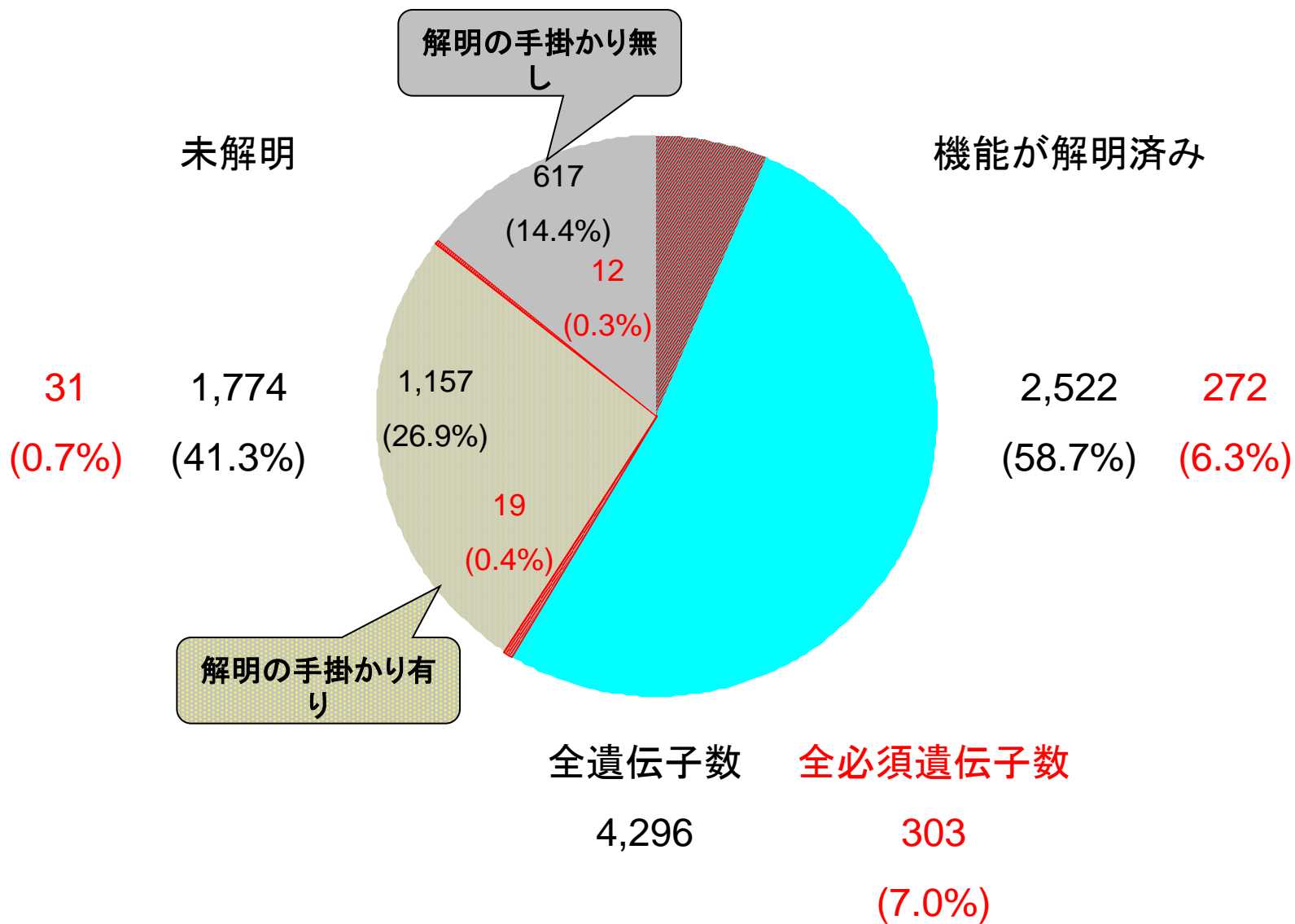
Genomic DNA sequence of E. coli K-12, showing various genes and regulatory regions. The sequence is presented in a grid format with colored highlights for specific genes: trpE (red), trpD (purple), trpC (orange), trpB (yellow), and trpA (green). The sequence includes start and stop codons, and is flanked by control regions (制御遺伝子 and 制御領域) and a termination region (終結領域).



# 大腸菌K-12株で機能が説明された遺伝子の数

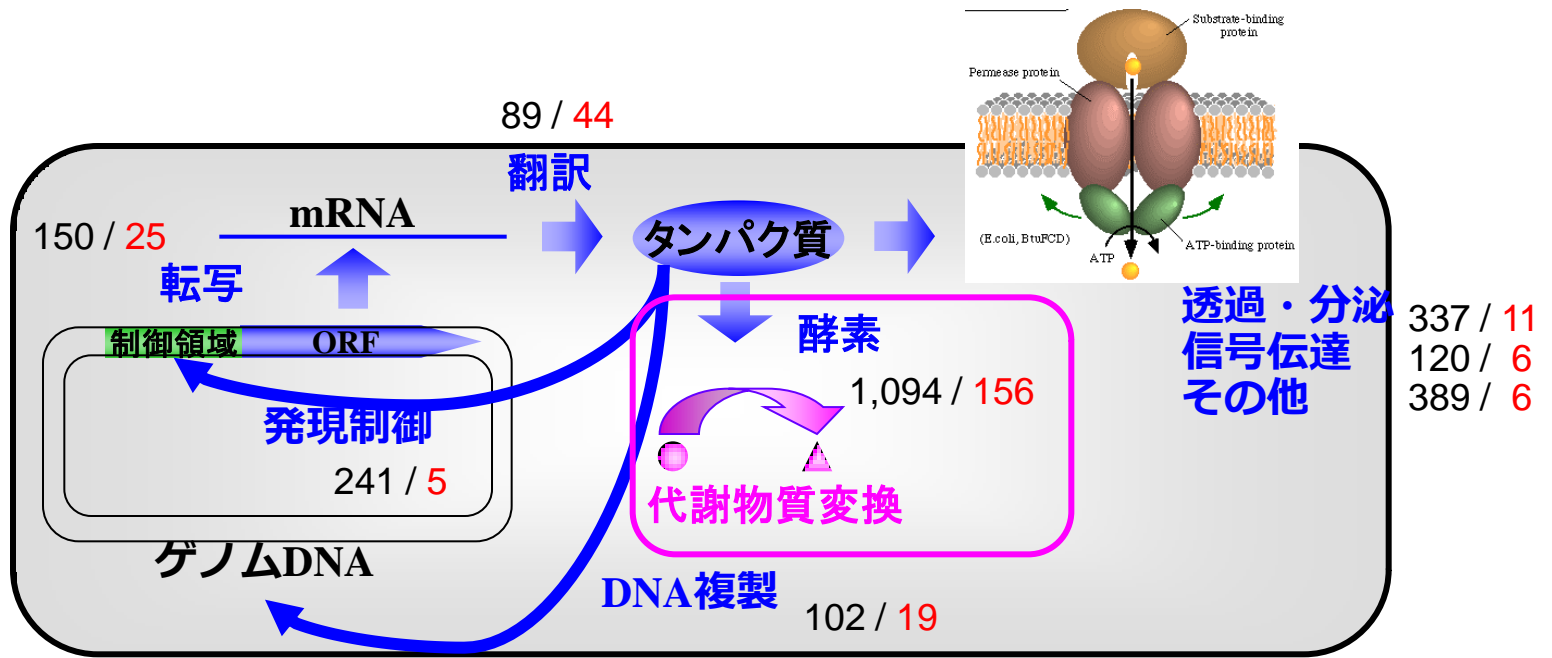


# 大腸菌K-12株で生存に必須の遺伝子の数



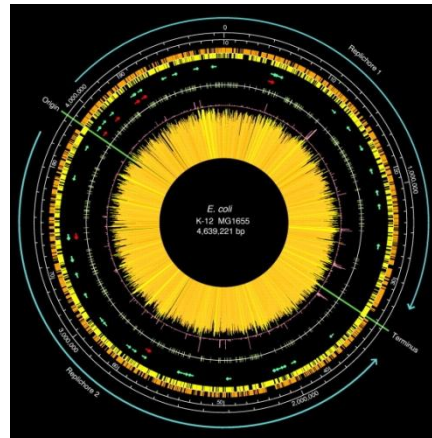
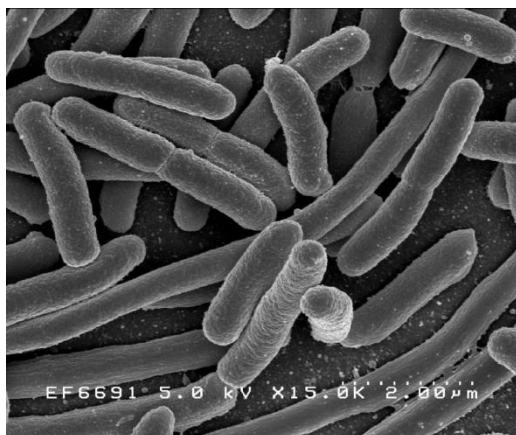
# 大腸菌の細胞システムの概要

## 大腸菌細胞



機能が解明済み

遺伝子	必須遺伝子
2,522	272





# 大腸菌の代謝経路(634遺伝子)

最少限の栄養素から全ての代謝物を作ることができる



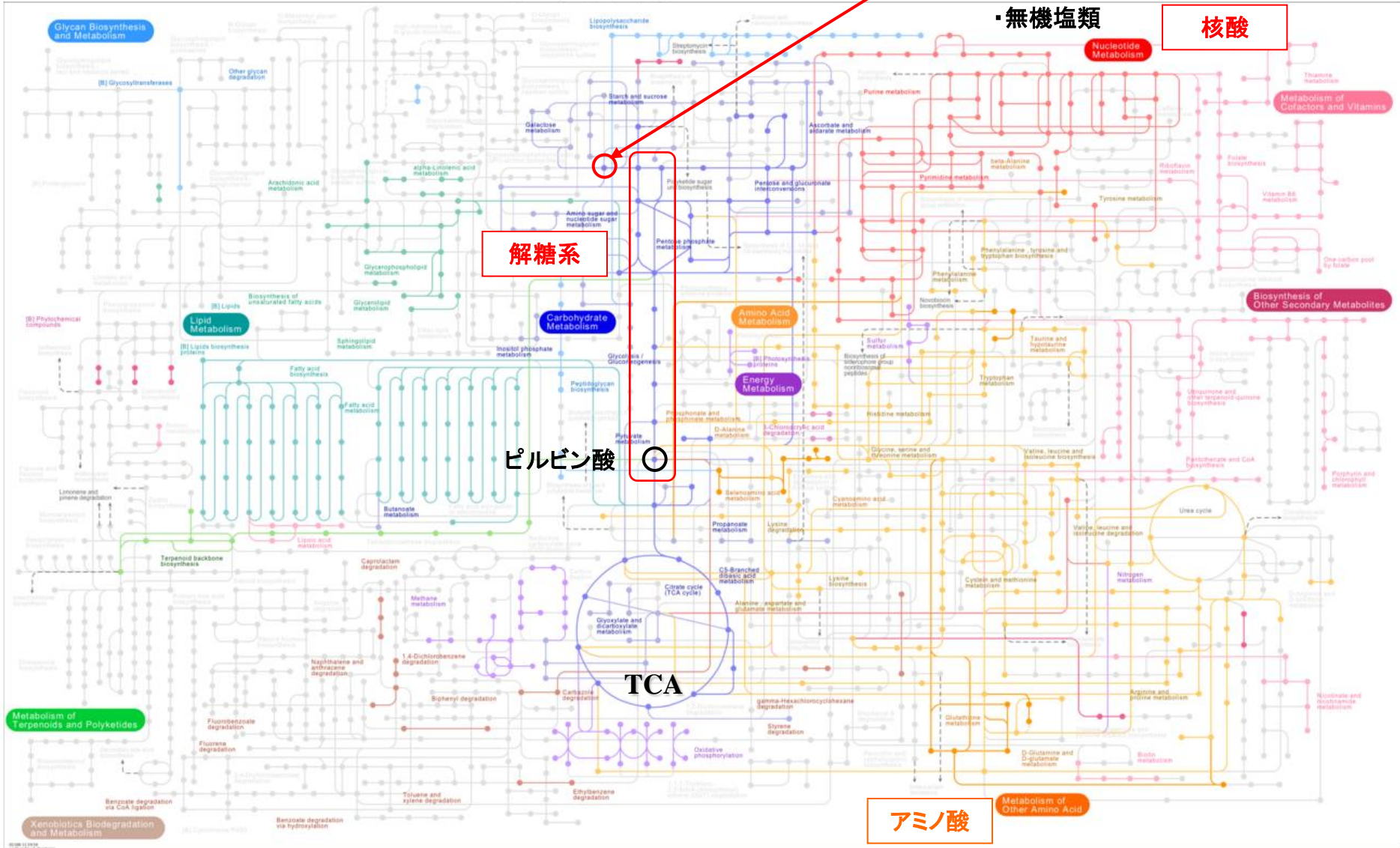
Metabolic pathways - Escherichia coli K-12 W3110

[ Pathway menu | Pathway entry | User data mapping ]

Escherichia coli K-12 W3110

Go

- = +



- ・グルコース(C:炭素源)
- ・アンモニア(N:窒素源)
- ・リン酸(P:リン源)
- ・無機塩類

解糖系

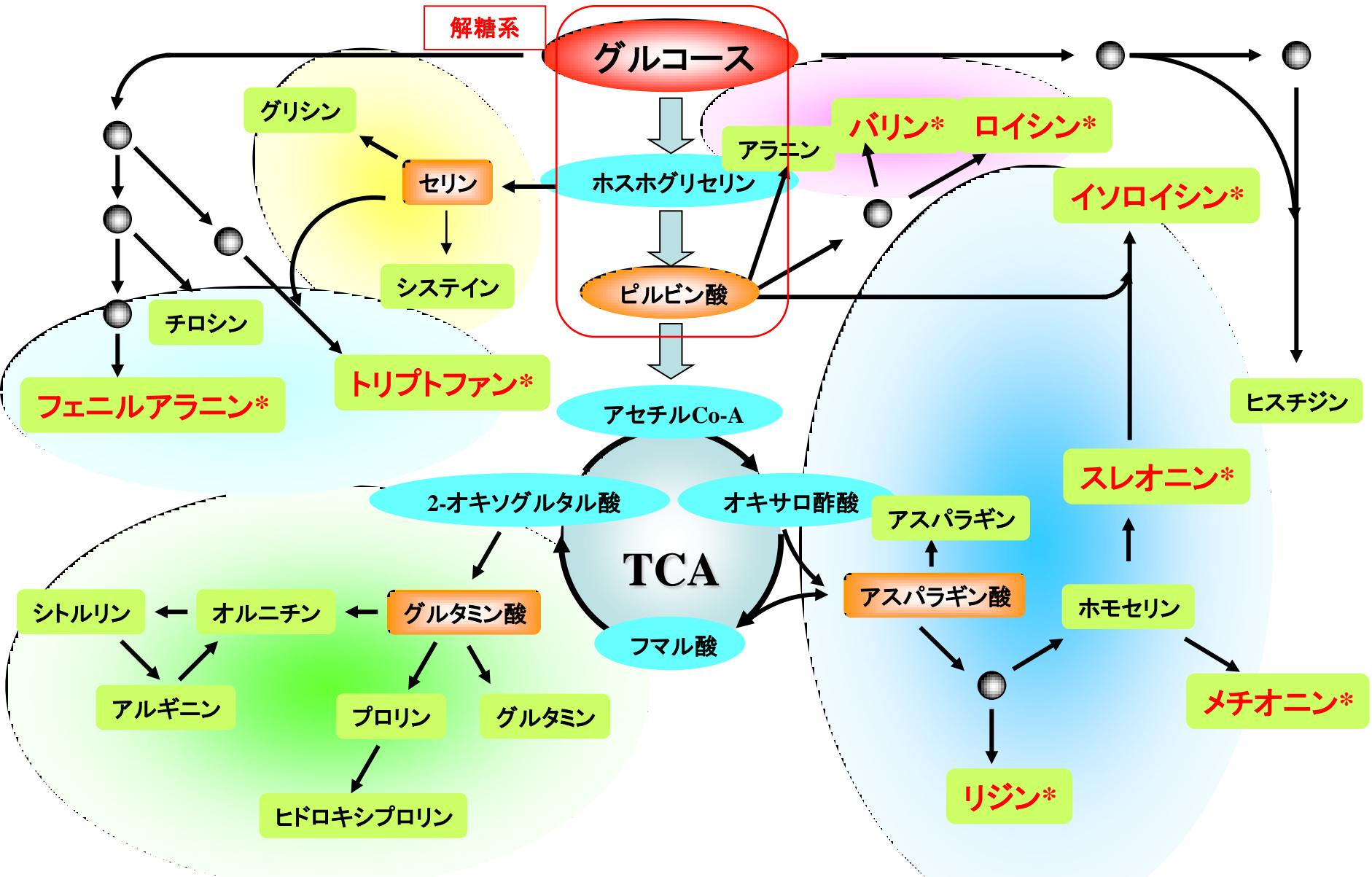
ピルビン酸

TCA

アミノ酸

核酸

# 大腸菌は全てのアミノ酸を合成する



(20種類のアミノ酸のうち、人間にとって8種類は必須アミノ酸\*)

# 大腸菌の代謝経路(634遺伝子)

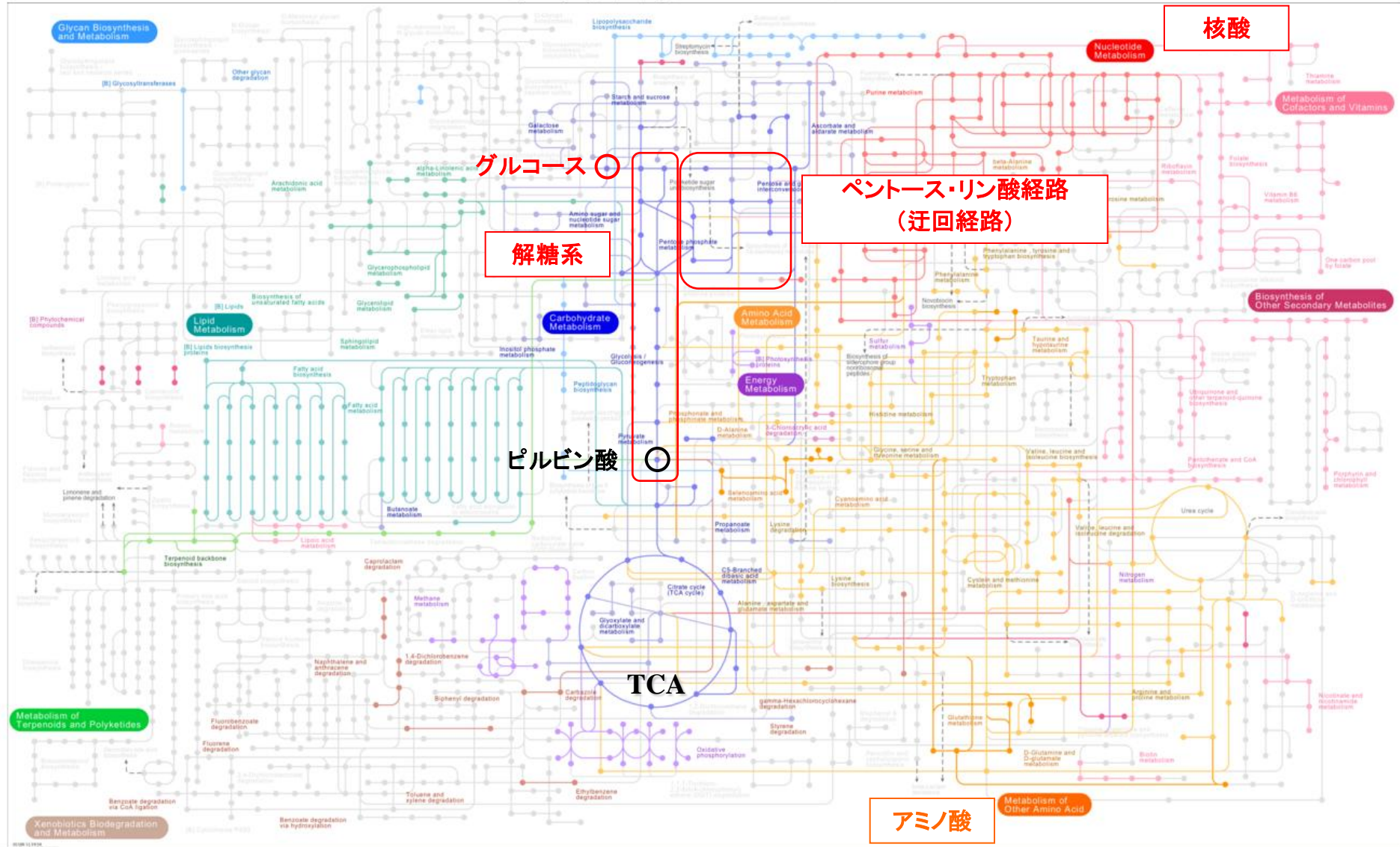


Metabolic pathways - Escherichia coli K-12 W3110

[ Pathway menu | Pathway entry | User data mapping ]

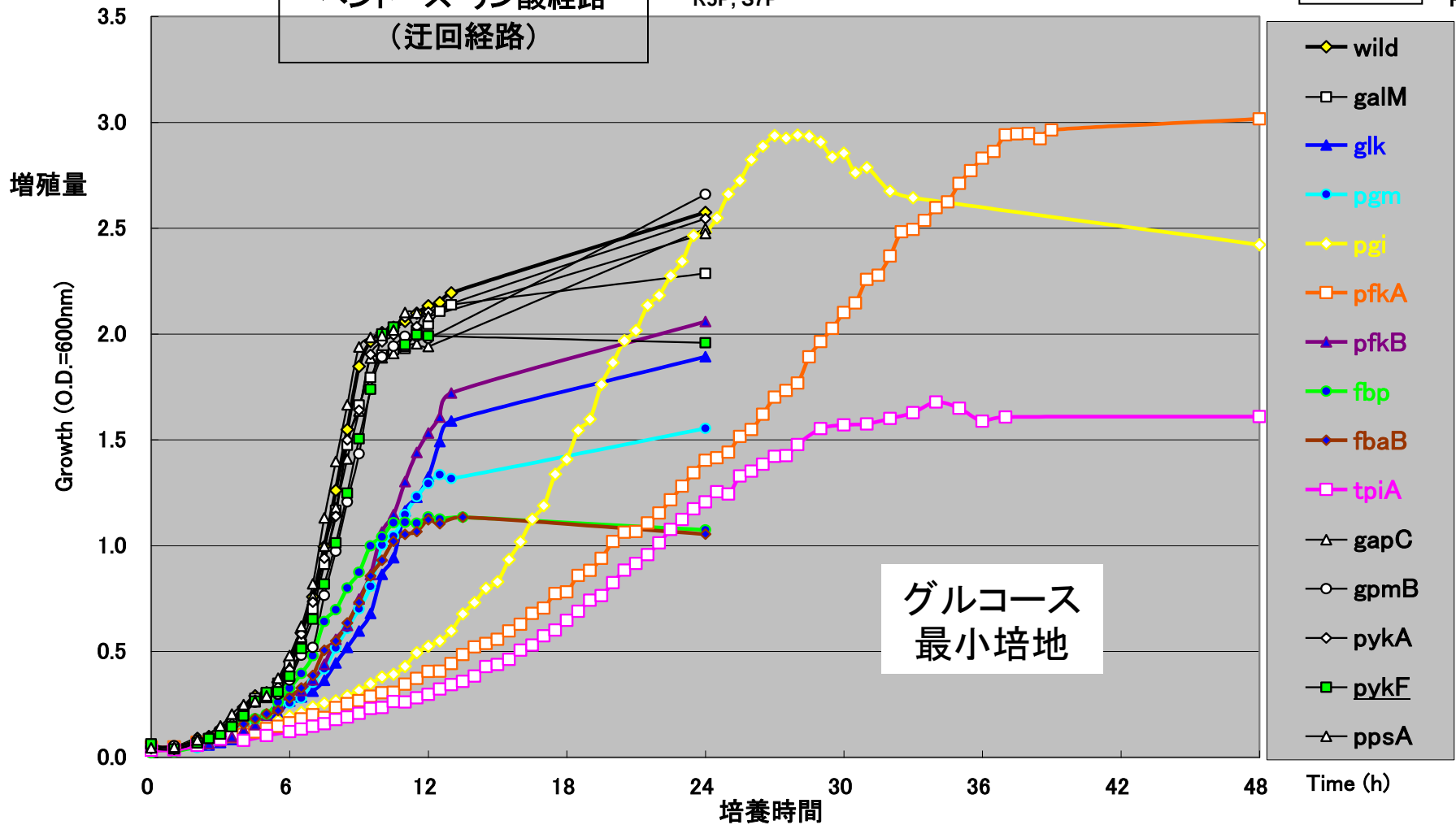
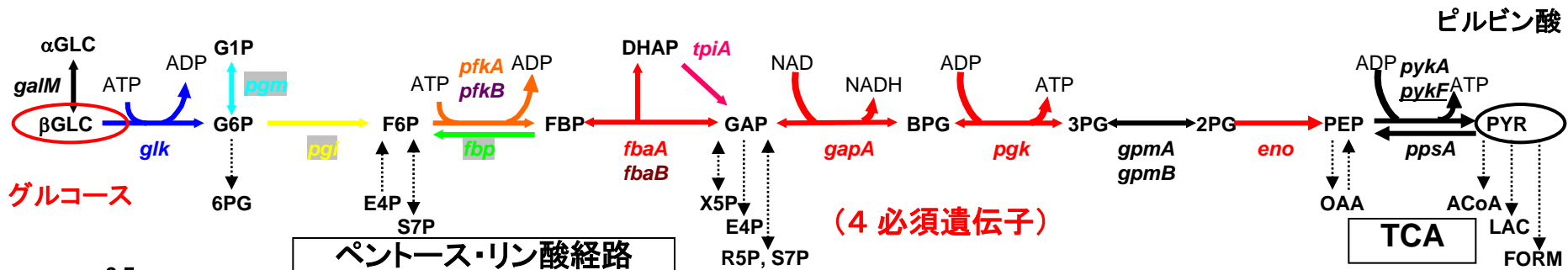
Escherichia coli K-12 W3110

Go





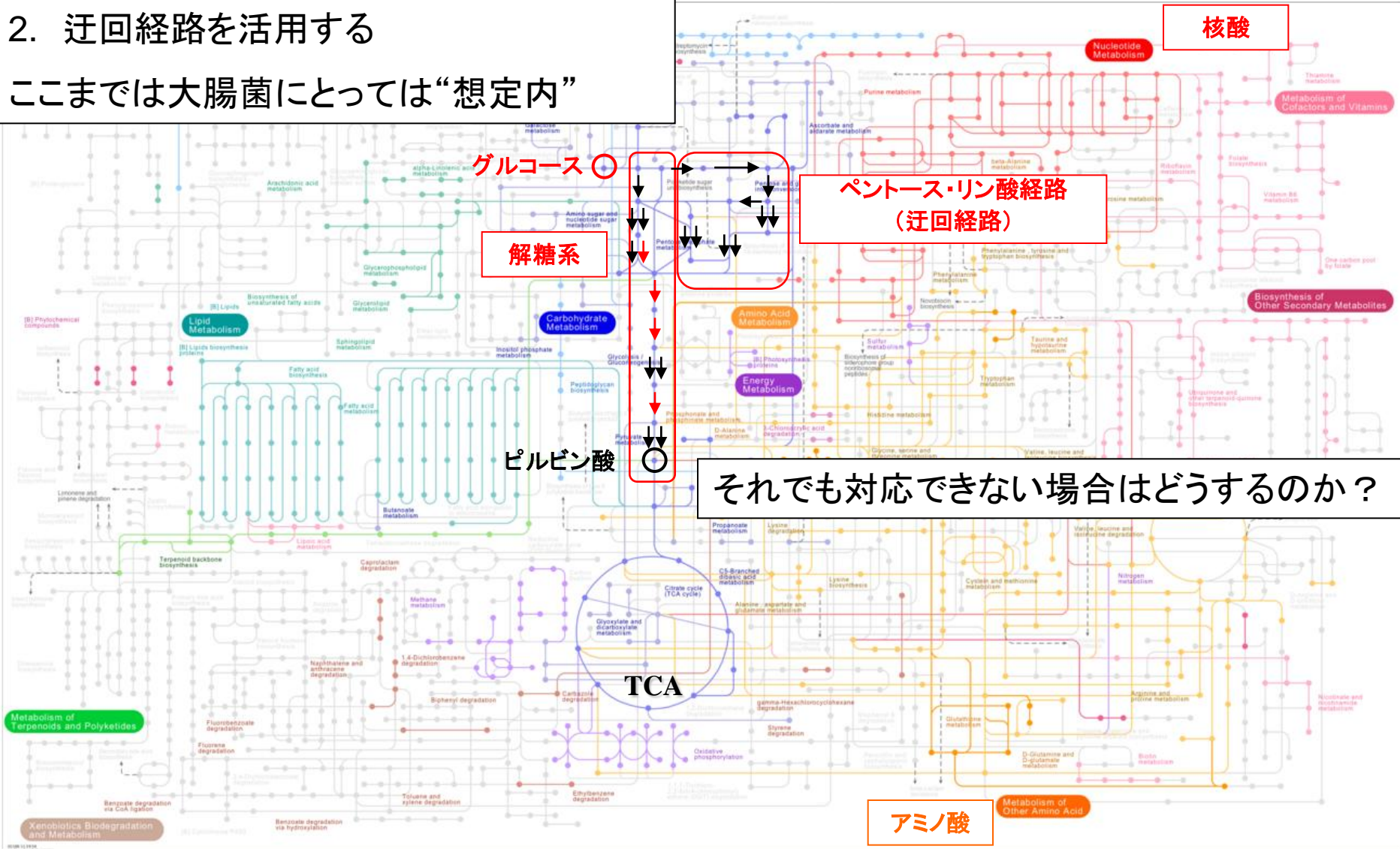
# 大腸菌の解糖系遺伝子の欠失による増殖への影響



# 大腸菌の代謝経路(634遺伝子)

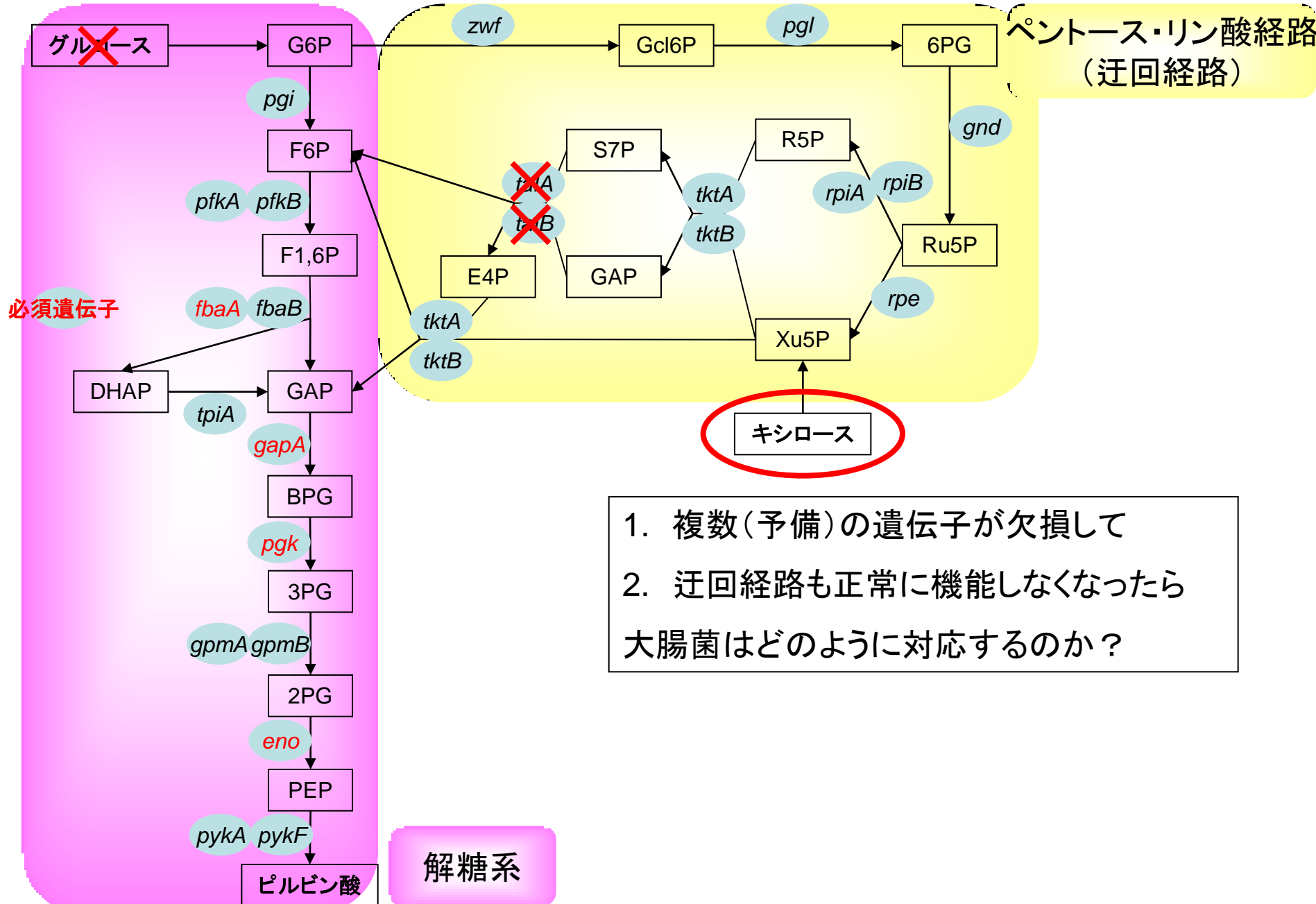
## 大腸菌の非常時への対処方法

1. 複数(予備)の遺伝子を用意しておく
  2. 迂回経路を活用する
- ここまでは大腸菌にとっては“想定内”



それでも対応できない場合はどうするのか？

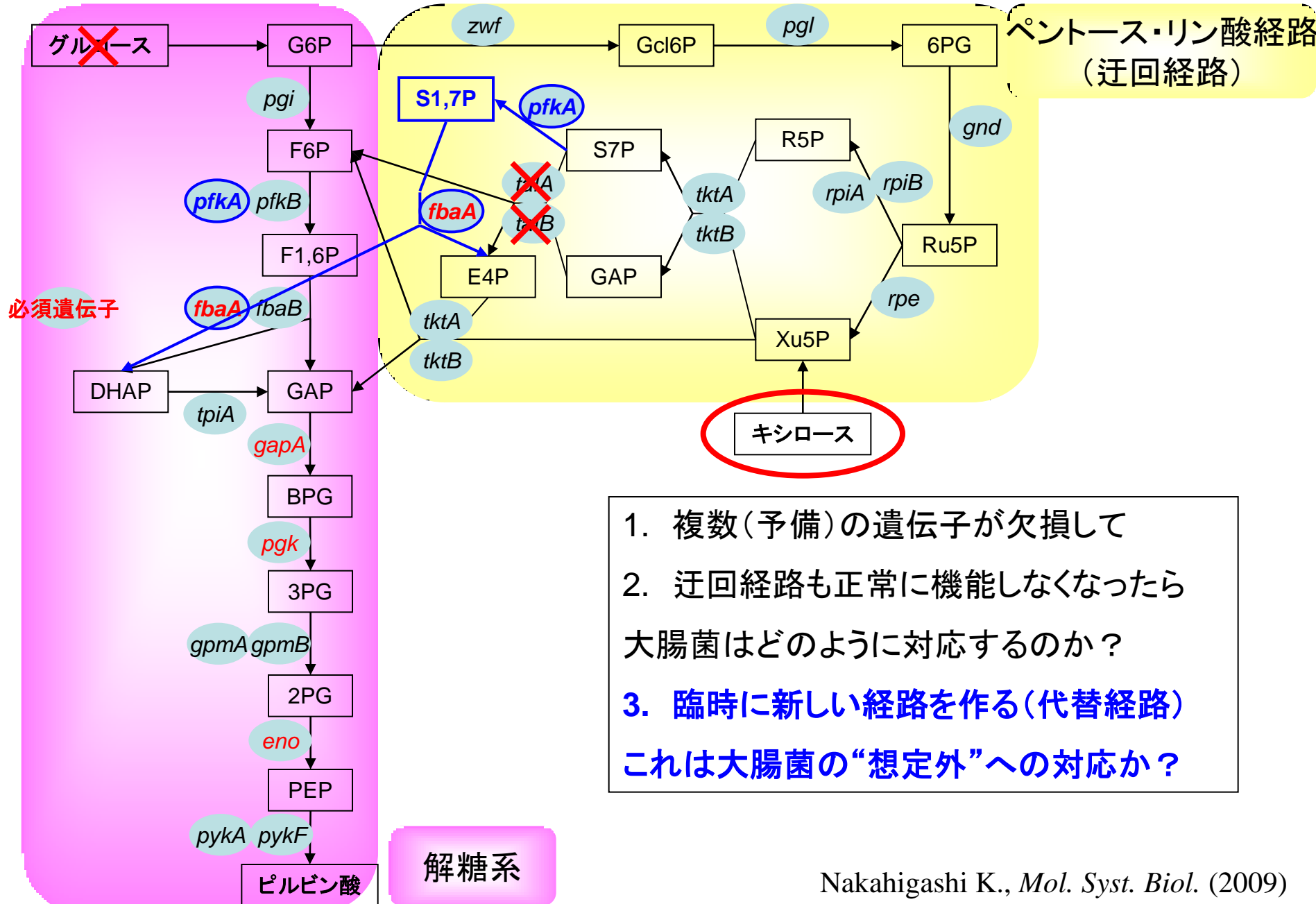
# 大腸菌の解糖系とペントース・リン酸経路(迂回経路)



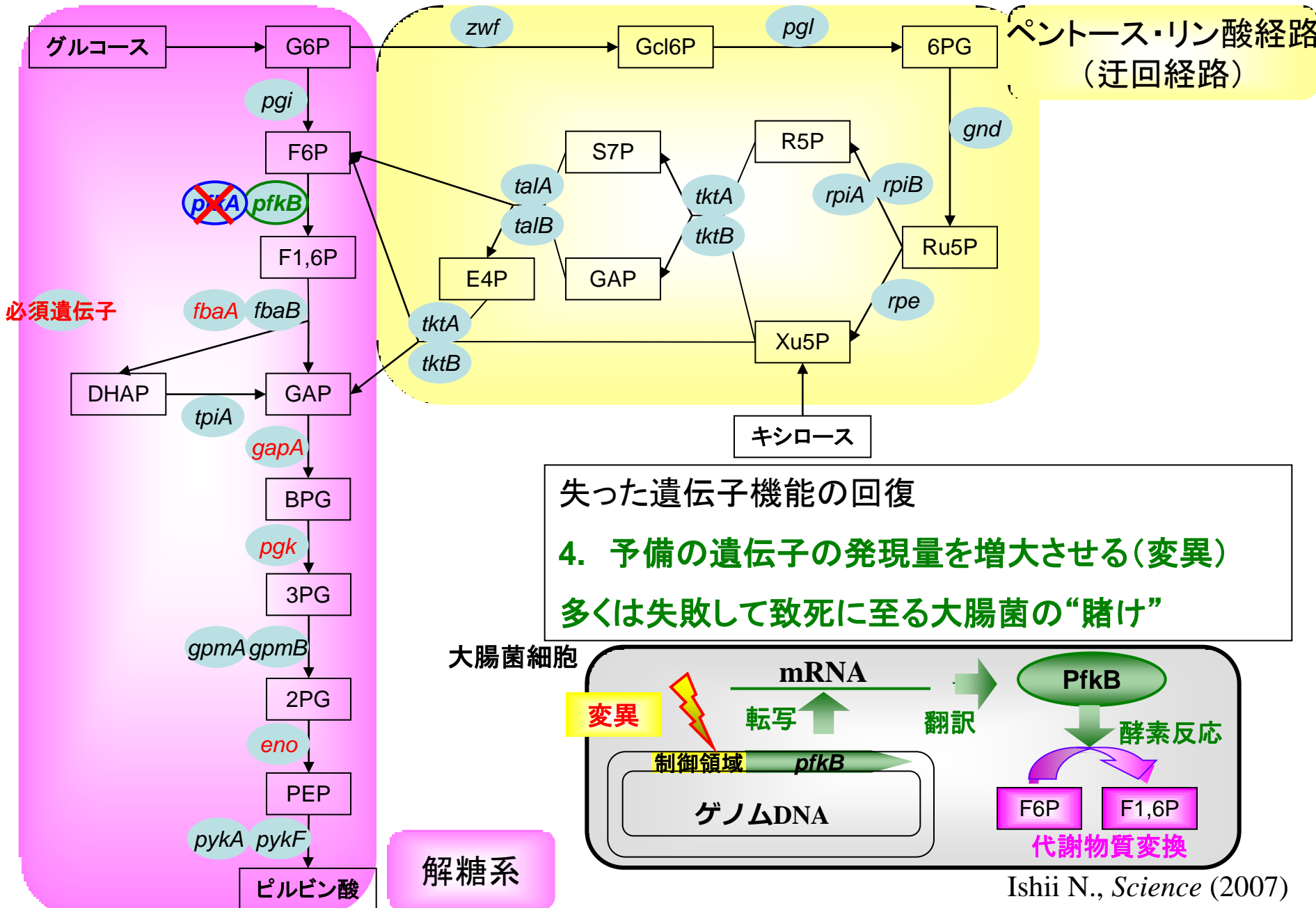
1. 複数(予備)の遺伝子が欠損して  
 2. 迂回経路も正常に機能しなくなったら  
 大腸菌はどのように対応するのか？



# 大腸菌の解糖系とペントース・リン酸経路(迂回経路)



# 大腸菌の解糖系とペントース・リン酸経路(迂回経路)



## まとめ

システム生物学により明らかにされた大腸菌の非常時への対処方法

1. 複数(予備)の遺伝子を用意しておく
2. 迂回経路を活用する

ここまではゲノム上にプログラムされた大腸菌にとっての“想定内”

3. 臨時に新しい経路を作る(代替経路)

大腸菌の“想定外”に対応した生存戦略か？

4. 予備の遺伝子の発現量を増大させ、失った遺伝子機能を回復させる(変異)

“想定外”には“想定外”で機能回復を試みる大腸菌の生存戦略一つ