

ゲノムスケールの DNA 設計・合成による細胞制御技術の創出  
2019 年度採択研究者

2020 年度 年次報告書
------------------

海津 一成

理化学研究所 生命機能科学研究センター  
上級研究員

ゲノム配列から自動で全細胞モデリングする技術の開発

## § 1. 研究成果の概要

急速に進歩するゲノム合成技術に呼応して、本研究は設計されたゲノム配列に対する細胞の表現型の予測を目指し、原核細胞生物を対象とした全細胞モデリング技術を開発している。全細胞シミュレーションは、個別の細胞機能や経路を対象とするのではなく、様々な細胞機能を全ゲノム規模でまるごとモデル化・計算する。これにより代謝、遺伝子発現、ゲノム複製といった壁をこえてそれらがどのように関係し全体としてふるまうのかを計算できる反面、モデリングには幅広い知識や高度な最適化が求められる上、日々発見される新規な知見に対して保守し続けなければならないという問題があった。そこで本研究はゲノム配列を入力することで自動的に全細胞モデルを構築し、シミュレーションまで実行する仕組みを提案した。配列を入力としたモデリングの自動化により、高度な数理的知識なしにゲノム配列を細胞表現型レベルで評価でき、新たな知見に対してモデルも自動的に更新し続けられる。

本年度は、大腸菌のゲノム配列を入力としてこれに遺伝子領域やオペロン、複製起点といったアノテーションの予測を行い、その結果からシミュレーションを繰り返すことで実験的に取得されたオミクスデータをもとにした未知パラメータの決定を行い、全細胞モデルとその表現型を出力するワークフローを構築した。同時にアノテーション付きのゲノム配列 (GenBank 形式) を適切に編集できるソフトウェアを開発し、ゲノム配列を直観的に操作してワークフローへ入力できるようにした。また全細胞シミュレーションの結果は各時間における全ゲノム規模の発現、代謝 (in silico オミクス) データであり、これらを解釈して新たな発見に資するためのダッシュボードを開発した。このダッシュボード上ではゲノム配列、遺伝子発現、代謝など様々なデータを横断的に比較しデータを閲覧できる。