

## 増えるために食べる～中央代謝と細胞分裂の接合点～

柘植 陽太

栄養を摂取して分裂する。微生物を含む単細胞生物から多細胞生物まで、すべての生命体に共通する現象である。生物学の研究に従事する研究者にとって、微生物は「細胞工場」という位置づけだが、当然ながら彼らは、我々のためにバイオ燃料や化成品原料を作ろうとして栄養を摂取するのではなく、自らが分裂し生存するためにやっている。

代謝と細胞分裂（複製）の研究はそれぞれ長い歴史を重ねているが、それぞれ独立した研究領域として発展してきた。しかし、中央代謝経路の酵素や代謝物により細胞分裂のタイミングが制御されていることが明らかになりつつある。

細菌は摂取した栄養源を代謝して核酸やアミノ酸、脂質やATPなどに変換し、それらを材料や駆動力にすることで染色体の複製や、細胞壁や細胞膜などの細胞構成成分の合成を行い、自らのコピーを作る。複製が完了した後に二つの娘細胞に分裂するが、分裂の際はチューブリン様タンパク質であるFtsZが細胞の中央に局在し、他の細胞分裂に必要な因子とともに分裂環（Zリング）を形成する。最後に分裂環が徐々に収縮することで細胞は二つに分裂する。この細胞分裂は細胞の複製が完了した後に行われることが必須であるため、細胞分裂のタイミングが代謝酵素や代謝物のレベルにより厳密に制御されている可能性は考えられていたが、その詳細は不明であった。

はじめに、Weartらは枯草菌（*Bacillus subtilis*）で細胞壁の主成分であるリポタイコ酸を細胞壁にアンカリングするジアシルグリセロールの合成に関わるグルコシルトランスフェラーゼUgtPが細胞分裂と代謝を橋渡しする「メタボリックセンサー」として働くことを見いだした<sup>1)</sup>。ugtP遺伝子は富栄養培地では発現が誘導されたが、貧栄養培地では発現が著しく抑制され、ugtP欠損株は野生株よりも細胞の長さが短くなった。UgtPタンパク質はFtsZと同様に細胞の中央に局在し、*in vitro*での精製タンパク質を用いた実験では、UgtPは濃度依存的にFtsZの重合を阻害した。このことから、代謝酵素であるUgtPが栄養状態に応じて発現レベルを変動させ、グルコシルトランスフェラーゼ活性とは関係なくそのタンパク質自体が、細胞が一定の大きさになるまで細胞分裂を阻害する役割を果たしていると考えられた。大腸菌（*Escherichia coli*）においてもUgtPと相同性はないが、同じグルコシルトランスフェラーゼであるOpgHが

UDP-glucose依存的にFtsZによる分裂環の形成を阻害することが報告されている<sup>2)</sup>。

他にも、枯草菌では解糖系の最終産物であるピルビン酸を生成するpyruvate kinaseの欠損株においてFtsZタンパク質の異常な局在が見られたが、外部からのピルビン酸投与により解消されたことから、解糖系と細胞分裂の関わりが示唆された<sup>3)</sup>。

枯草菌や大腸菌以外の細菌からも同様の因子が見いだされている。*Caulobacter crescentus*はグラム陰性の低栄養性細菌（oligotroph）であり、鞭毛を持つswarmer cellと柄を持つstalked cellの異なる二つの娘細胞に分裂する。本菌は各細胞間の細胞周期の同調が可能なることから、細菌における細胞周期の研究に広く用いられている。Beaufayらはこの*C. crescentus*でグルタミン酸と $\alpha$ -ケトグルタル酸の相互変換を行うグルタミン酸デヒドロゲナーゼが前述のUgtPと同様、細胞の栄養状態を感知するメタボリックセンサーとして働き、FtsZの重合をタンパク質自体が直接的に阻害することで細胞分裂の開始を阻害していることを明らかにした<sup>4)</sup>。また、同じ*C. crescentus*では $\alpha$ -ケトグルタル酸がRNA結合タンパク質Hfqを介して細胞壁合成に関わる酵素を制御する可能性も報告されている<sup>5)</sup>。

以上のように長年、異なる分野として研究されてきた代謝と細胞分裂（複製）の懸け橋となるプレイヤーが明らかになり、馴染み深い酵素や代謝物が有する新たな機能について報告されている。異なる二つ（以上）の機能を持つタンパク質はmoonlight proteinと呼ばれるが、解糖系やTCAサイクルを初めとする中央代謝経路には多くのmoonlight proteinが存在する。今後も中央代謝と細胞分裂（複製）をリンクする他のプレイヤーが見つかることで、その制御ネットワークの全容が明らかになることが期待される。

概して微生物をツールとして用いる場合は、いかにスマートな代謝経路を設計・構築することに気を取られがちだが、時には微生物の立場に立って複雑かつ精密な営みに想いを馳せるのも有意義かもしれない。

- 1) Weart, R. B. *et al.*: *Cell*, **130**, 335 (2007).
- 2) Hill, N. S. *et al.*: *PLoS Genet.*, **9**, e1003663 (2013).
- 3) Monahan, L. G. *et al.*: *MBio*, **5**, e00935 (2014).
- 4) Beaufay, F. *et al.*: *EMBO J.*, **34**, 1786 (2015).
- 5) Irnov, I. *et al.*: *PloS Genet.*, **13**, e1006978 (2017).