

Title	ゆらく細胞のシグナル伝達(ナノバイオダイナミクス,研究会報告)
Author(s)	柴田, 達夫
Citation	物性研究 (2006), 85(5): 663-667
Issue Date	2006-02-20
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2433/110397">http://hdl.handle.net/2433/110397</a>
Right	
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

## ゆらぐ細胞のシグナル伝達

柴田達夫

広島大学大学院理学研究科数理分子生命理学専攻

〒739-8526 東広島市鏡山 1-3-1

shibata@hiroshima-u.ac.jp

細胞は極めて微小なシステムである [1]。バクテリアの場合、その典型的なサイズは  $1\mu\text{m}$  で、体積にして  $10^{-15}\text{liter}=10^{-18}\text{m}^3$  となる。その中に多種多様な分子が高密度に詰め込まれている [2]。そのような環境で起こる化学反応の特徴は何であろうか。まず第1に上げられるのは、分子のコピー数の少数性である。分子の多様性にもかかわらず、ある特定の分子に注目するとその細胞中での個数は極めて少ないかもしれない。例えば、遺伝子の調節に関わるタンパクの分子の個数はそれぞれの種類について典型的には 10 から 100 コピーと言われている。大腸菌において *lac repressor* 4 量体は 10 から 20 コピー、 $\lambda$  repressor 2 量体は 50 から 100 コピーといった具合である。もちろん大量に含まれている分子種もあるのだが。また、mRNA にいたってはほとんどの場合、転写されたそれぞれの種類について 1, 2 コピーしか存在していないと言われている。分子のコピー数の時間発展に注目すると、化学反応は確率過程によって記述される（後述） [3]。従って、分子の個数が少数であることは、確率的な変動が平均の個数に比べて相対的に大きく、個数が大きくゆらぐことを示唆している。

化学反応による成分の濃度変化は確率過程として記述される。例として、分子 A、B が C になる化学反応を考えよう： $A + B \rightarrow C$ 。化学反応キネティクスによれば、反応の起こっている体積  $V$  が十分に大きく、空間中で濃度が十分に均一なとき、C が増える速度は  $k[A][B]$  と表わされる。ここで、 $k$  は反応速度定数、 $[A]$  は A の濃度を表わす。この表現では濃度は確率性のない決定論的な時間変化を示す。一方、体積  $V$  が十分に大きくないときは、化学反応が確率的に進行することが無視できなくなる。このとき、上の反応速度は単位時間・体積当たりの反応の起こる確率と解釈される。すなわち、1 秒の間に A と B から C の 1 分子が生じる確率は  $Vk[A][B]$  となる。ここで、 $[A]$  は A 分子の個数を体積で割った値である。ある時刻において次の反応が起こるまでの時間  $\tau$  は確率的に決まり、 $\tau$  の分布  $P(\tau)$  は

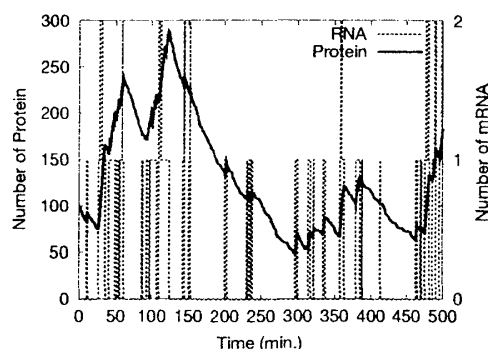


図 1: 遺伝子発現量の時間変化。タンパクのコピー数の平均値が 100 となるようにパラメータを選んだ。

### 指数分布

$$P(\tau) = ve^{-v\tau}$$

に従うと考える。ここで  $v$  は定数で  $v = Vk[A][B]$  で与えられる。 $\tau$  の平均値  $\bar{\tau}$  は  $\bar{\tau} = 1/v$  で与えられる。つまり、 $v$  は反応の起こる平均の速度を与える。体積当たりの平均速度  $v/V$  は、従来の反応キネティクスの速度  $k[A][B]$  に一致する。次の反応が起こるまでの時間  $\tau$  のばらつきを標準偏差  $\sigma$  で調べると、 $\sigma = \sqrt{\tau^2 - \bar{\tau}^2} = 1/\sqrt{v}$  となる。つまり、濃度を変えないで体積  $V$  を増加させると、反応が起こるまでの時間のばらつきは  $1/\sqrt{V}$  に比例して小さくなる。これは中心極限定理から予想される通りである。つまり、体積が小さい細胞では反応の確率性が顕著になることが予想される。

では実際、細胞内の分子数はどれほど揺らいでいるだろうか。これに関する研究が理論と実験の両面から遺伝子発現量について行われている。細胞中のあるタンパクのコピー数の時間変化を測定することは現在は難しいが、細胞中の状況に出来るだけ忠実にタンパクの発現量をシミュレーションすれば図 1 のようになる。その揺らぎはポアソン分布から予想されるよりもずっと大きいことが示されている [4]。

シグナル伝達系は、細胞の内・外の環境の微小変化を増幅して、細胞が必要に応じて振る舞いを変化させるために働くシステムである。通常、シグナル分子の濃度が増加する、ある蛋白質の状態が変化し、それが他の蛋白質を修飾するなどして働きを調節し、その調節を受けた蛋白質が更に他の蛋白質を調節する、などして連鎖を成して反応が進む。細胞の反応がゆらぐから増幅反応は、必要なシグナル変化だけではなく、そのまわりの揺らぎ成分=ノイズも増幅するだろう。また、増幅反応自身はどの程度のノイズを生成するのだろうか。これをシグナル伝達を担う典型的な反応について調べると、それはある範囲で線形応答理論の枠組みで議

論できる。すなわち、応答の強さは刺激を与える前の揺らぎの大きさに比例するのである [5]。

いま、ある反応に対する入力情報を担う分子の濃度を  $S$ 、その反応の出力分子の濃度を  $X$  とする。反応のシグナル増幅は、 $S$  とその微小変化  $\Delta S$  の相対量  $\Delta S/S$  と  $X$  とその変化  $\Delta X$  の相対量  $\Delta X/X$  の比、ゲイン  $g = \frac{\Delta X/X}{\Delta S/S}$  で定量化できる。 $g > 1$  であれば増幅反応と考える。シグナル濃度  $S$  が時間的に変化しない定数の時に、 $X$  は反応の確率性からある幅で時間的にゆらいでいる。濃度  $X$  は定常状態においてひとつの時定数  $\tau$  をもつ簡単な場合、 $X$  の分散  $\sigma_X^2$  とゲイン  $g$  の間には次の比例関係が成り立つ。

$$\sigma_X^2 = g\bar{X}\kappa$$

ここで、 $\kappa$  は  $X$  の単位に依存するパラメータである。このことから、細胞内に応答の強い反応があればそのノイズは大きい可能性があるし、また逆に、ノイズの大きい成分があれば刺激に対して強い応答を示すかもしれない。刺激に対する応答の強さとノイズの大きさを独立にコントロールすることは出来ないのである。このことは大沢がつとに指摘していた [6]。

このように濃度のゆらぐ分子が別の蛋白質の活性を調節すると、調節を受けた分子の濃度の時間変化は影響を受けるだろう。調節を受けた分子自身の生成するノイズを内因ノイズ (intrinsic noise) とすると、他の成分のノイズに由来する成分を外因ノイズ (extrinsic noise) と呼ぼう [7]。外因ノイズの大きさ、特に、ゲイン  $g$  との関係性を調べよう。そのために、シグナル分子の濃度  $S$  が分散  $\sigma_S^2$  の大きさ、時定数が  $\tau_S$  で時間的に確率的にゆらいでいるとしよう。 $X$  の平均値  $\bar{X}$  に対する相対的なゆらぎの大きさ (分散) は線形の範囲で次の式で与えられる。

$$\frac{\sigma_X^2}{\bar{X}^2} = g\frac{\kappa}{\bar{X}} + g^2\frac{\tau_S}{\tau_S + \tau}\frac{\sigma_S^2}{S^2}$$

第1項が内因ノイズ、第2項が外因ノイズである。ゲイン  $g$  が大きいと  $S$  のノイズが大きく増幅される。内因ノイズが  $g$  の比例するのに対して、外因ノイズが  $g^2$  に比例して大きくなることから、 $g$  が小さければ外因ノイズは小さくなって内因ノイズが優勢になるだろうが、 $g$  が大きければ外因ノイズが優勢になることが考えられる。また、反応の時定数  $\tau$  が  $\tau_S$  に比べてずっと大きければ、反応は  $S$  の速い変化に追従できないから、ノイズは平均化されて外因ノイズは小さくなる。文献 [5] ではこれらのことを具体的な反応にそって議論したのでご覧いただきたい。

内因ノイズと外因ノイズは、それぞれのパワースペクトルに違いが特徴的に現れる (図2)。上流から伝わる外因ノイズは、反応によって高周波数成分がカットされるからである。その結果、ノイズの総量で外因ノイズが優性であっても、高周波成分では内因ノイズが優勢となり、低周波成分では外因ノイズが優性となる。

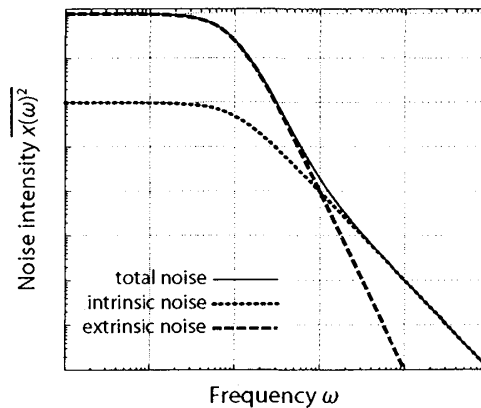


図 2: 内因ノイズ（波線）、外因ノイズ（点線）と全ノイズ（実線）のパワースペクトル。

このゆらぎのスペクトル解析を用いた興味深い実験がバクテリアの走化性シグナル伝達系に対して行われている [8]。バクテリアは直進運動と方向転換運動を確率的に切り替えることでランダムウォークする。直進か方向転換かは鞭毛の運動が反時計回りか時計回りかでデジタルに区別することができる。Korobkova らは刺激のない状態で鞭毛の運動を 10 数分連続測定してその時系列のパワースペクトルを求めた。鞭毛の運動の切り替えの確率性は、鞭毛モーターかあるいはその上流の走化性シグナル伝達系と関係があるはずである。つまり、バクテリア運動のパワースペクトルは鞭毛ばかりではなくその上流の反応が反映している可能性がある。Korobkova らは走化性レセプターに対するメチル化酵素 CheR の濃度をいろいろ換えた変異株を用意して、運動のパワースペクトルを野生株と比較した。その結果、CheR の濃度の上昇とともに、運動のパワースペクトルの低周波成分が低減し、バクテリアのランダムウォーク運動は野生株に比べて単純なものになった。バクテリアの運動のパワースペクトルで低周波成分が減少したのは、レセプターで生成されたノイズで鞭毛まで伝わる外因ノイズ成分が減少したこと示していると考えられる [5, 9]。野生株のランダム運動にはシグナル伝達系を伝搬する外因ノイズが重要な役割を果たしていることが想像できる。

以上が、シグナル伝達反応のゆらぎに関する基礎である。外因ノイズの存在は、ゆらぎがシグナル伝達経路を伝搬していくことを示唆している。微小シグナルを増幅するというシグナル伝達系の基本的な機能と、ノイズが増幅伝搬するということはどのように両立するのだろうか。シグナル伝達系の適切な設計法があつて、細胞は進化の過程でそれを獲得してきたかもしれない。一方、反応ゆらぎは細胞にとってしばしば不可欠である。例えば、バクテリアの運動がランダムウォークを基本とするが、その確率性はここで議論してきた反応ゆらぎに関係すると考えられる（分子機械が確率的に動作することも含めて）。すなわち、反応ノイズが完

全に抑えられたのではバクテリアの運動は機能しない。また、ノイズは細胞の振る舞いの多様性をもたらし、それは個体を越えた集団としての生存に関係するだろう。さらに、ゆらぎが積極的にシグナル情報を担う可能性や仕組みは考えられるだろうか。細胞はそもそも確率性が大前提となる環境で進化してきた。いまのところ情報論のアナロジーから時系列をシグナルとノイズに分ける見方に立っているが、細胞の情報処理についてはあらゆる可能性を捨てきれない。

## 参考文献

- [1] H. Kuthan, "Self-organisation and orderly processes by individual protein complexes in the bacterial cell," *Prog Biophys Mol Biol* 75(1-2), 1-17 (2001).
- [2] D. S. Goodsell, 生命のメカニズム, 裳華房 (1994)
- [3] 例えば、N. G. v. Kampen, *Stochastic processes in physics and chemistry*, (North-Holland, Amsterdam ; New York, 1992)
- [4] C. V. Rao, D. M. Wolf, and A. P. Arkin, "Control, exploitation and tolerance of intracellular noise," *Nature* 420(6912), 231-237 (2002).
- [5] Shibata, T. and Fujimoto, K.: Noisy signal amplification in ultrasensitive signal transduction. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102 (2005) 331-6.
- [6] 岩波講座 現代物理学の基礎 生命の物理, 岩波書店 (1978)
- [7] M. B. Elowitz, A. J. Levine, E. D. Siggia, and P. S. Swain, "Stochastic gene expression in a single cell," *Science* 297(5584), 1183-1186 (2002).
- [8] Korobkova, E., Emonet, T., Vilar, J. M., Shimizu, T. S. & Cluzel, P. (2004) *Nature* 428, 574-8.
- [9] 柴田達夫、「細胞の中の揺らぎ：生成と伝搬」、*生物物理* (2005)、投稿中