

Signal, noise and memory in chemotaxis

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

バクテリアの振る舞いは、同じ遺伝子を持ったクローン集団を一様な環境下で培養したとしても、必ずしも均一になるとは限らない。これは細胞内のイベントが確率的に起こることに起因する非遺伝的なばらつきで、“非遺伝的個性”として以前より認識されていた。この非遺伝的個性を詳しく調べるために、Spudich と Koshland は、バクテリアのクローン集団において走化性に関する性質がどれほどばらついているかを詳しく調べた [1]。

走化性 (chemotaxis) とはバクテリアなどの細胞が誘引物質や忌避物質などの化学刺激に反応して方向性のある運動をすることである。バクテリアの運動は鞭毛による直進と確率的に起こる方向転換の繰り返しで構成されるランダムウォークであると考えられている [2]。誘引物質の濃度の時間変化を感知してバクテリアは方向転換運動の確率を変える。そうして方向転換の頻度をコントロールすることで方向性のある運動を生み出している [3]。実際、誘引物質の濃度が増すとバクテリアの運動中に占める方向転換頻度が下がり、直進性の運動の割合が増す。一方、誘引物質の濃度が減少すると方向転換頻度が上がり、直進性の運動の割合が増す。方向転換頻度の変化はいつまでも続くわけではなく、時間が経つともとの頻度に戻る適応が起こる。大腸菌の場合、適応は数分から長くても数十分の範囲で起こることが最近の実験で確かめられている [4]。誘引物質のある場所ではバクテリアは直進性の運動を長く続けるのだから、はたしてこの運動によってバクテリアは誘引物質の高い場所に集まるのかどうかは自明な問題ではないが、実際集まる。簡単なシミュレーションをしてみても確かに集まることが確認できる。

Spudich と Koshland は、誘引物質の濃度を瞬時に上げた後、適応が起こりバクテリアが通常の運動に戻るまでの適応時間を、各個体について調べた [1]。その結果、同一環境下で培養したバクテリアにもかわらず、適応時間は 1 分から 3 分程度まで分布していることが分かった。これが、たまたま測定したときの決まる確率変数ならば、適応時間の違いを個性と呼ぶには異論があるだろう。彼らは各個体について、適応時間の長短が実験を繰り返しても維持されることを明らかにした。これは同時に適応時間のばらつきが細胞の周期の特定の位相や、環境の特定の位置に依存した現象ではないことも示している。1976 年の時点でこれ以上の詳細な実験は難しかったのかもしれない。彼らは、適応時間のばらつきが細胞中に含まれるある種類の分子の数が時間毎に揺らいでいて、それゆえ、個体毎にそれが違っていることに原因を求めたが、それ以上の実験はしなかった。

細胞は極めて微小なシステムである [5]。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 [6]。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コピーの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コピー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、 λ 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

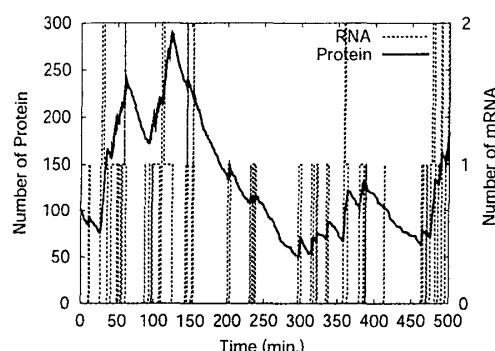


図 1: 遺伝子発現量の時間変化。ただし、分裂は考慮していない。タンパクのコピー数の平均値が 100 となるようにパラメータを選んだ。

確率過程によって記述される [7]。従って、分子のコピー数が少数であることは、細胞内の化学反応は極めてノイズに満ちていることを示唆している。

細胞内の化学反応のメインプレイヤーの代表格はタンパクである。タンパクはそれ自体極めて多くの自由度をもつ複雑なシステムである。細胞スケールから見たとき、タンパクは有限の大きさを持ち、また固有の時間スケールをもつことを無視することは出来ない。その特長時間はミリ秒から長い場合で数秒に及ぶ。細胞内のタンパクの拡散定数はだいたい $10\mu\text{m}^2/\text{s}$ である。これは水中よりも 10 倍程度小さい。それでも細胞は極めて小さいから、細胞を構造のない均一な環境であると考えれば、0.1 から 1 秒もあればタンパク 1 分子は細胞内を十分拡散する。つまり、タンパクの内部自由度の特徴的な時間とタンパク 1 分子が細胞中をブラウン運動によって経めぐる時間が同程度である可能性がある [8]。質点の衝突からはほど遠い状況である。

細胞中にはタンパクや核酸など水以外の高分子が極めて高密度に詰まっていて、細胞質中に占める割合は体積にして 30% から 50%、その密度は 320 から $440\text{mg}/\text{ml}$ に及ぶ [5]。このような環境下で起こる化学反応の時間発展はどのように記述されるであろうか。もしも十分に多くのコピー数が含まれるならば濃度の概念がなりたち、その時間発展は Langevin 方程式や微分方程式で記述できるかもしれない。しかし、数分子しか含まない場合、離散的なマルコフ過程で記述するより方法はないかもしれない。そもそも、マスター方程式で記述される化学反応の確率過程は、その熱力学極限がマクロで成り立つ質量作用の法則を満たすように作られた、といったほうが適当かもしれない。希薄ガス中で起こる化学反応と違い、細胞のような環境で起こる化学反応の確率過程がそもそもどのように記述されるかに関する基礎的な研究は私の知る限り皆無である。

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 [9]。また、反応がネットワークになったときに揺らぎがどのように振る舞うかについても研究が進みつつある [12]。このような研究を進めている研究者に物理学者が多い点は興味深い。

これらの研究をふまえて Spudich と Koshland の実験に戻るならば、彼らの示した細胞の個性はこのタンパクの発現量の揺らぎに起因していると考えられる。原核細胞においてタンパク 1 分子が分解されるまでの時間は長短あるが、典型的には 1 時間から数時間である。また、1 時間程度の周期で起こる分裂による希釈も考慮しなくては行けない。そうすると、バクテリアの示した個性はおそらく数時間程度の特長時間を持つ“個性”であると予測される。

細胞の振る舞いは多くの場合、過渡的応答である。走化性の場合、誘因刺激の濃度の時間変化に対する応答と緩和である。ただし、この場合は濃度変化にも関わらず濃度変化前とまったく同じ状態に緩和

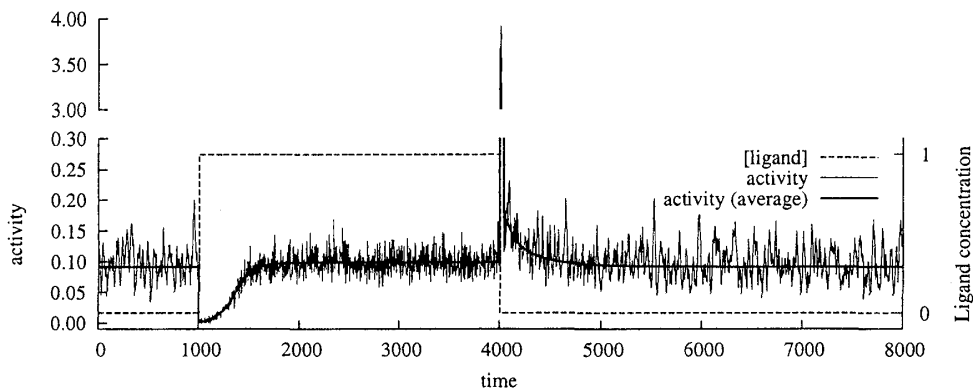


図 2: 誘引物質の濃度変化に対して方向転換頻度の時間変化をプロットした。誘引物質の濃度変化は波線で描かれている。その時の方向転換頻度の平均値が太線、確率的時間発展のあるサンプルがあわせて描かれている。濃度の変化に対して応答し、その後に適応する様子が分かる。しかし、平均値の周りの揺らぎの大きさは適応した濃度によって違っている。

する点に注意、つまり、適応である。このような細胞の刺激に対する応答を、細胞内に典型的に見られるシグナル伝達反応について調べると、その応答はある限定された範囲で線形応答理論の枠組みで議論できる。すなわち、応答係数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 [10]。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、大沢文夫がつとに指摘していたことである [11]。大沢の指摘により実験が追いつきつつあり、その理論的整備が始まった段階であると言える。

揺らぎが積極的に細胞機能を担う可能性はあるだろうか。この点は多くの研究者が関心を持つところである [9]。図 2 は、走化性の応答についてこれまで提案されているモデル [13] を用いてその確率的時間発展を調べたものである。平均値の振る舞いを見ると刺激の濃度が変わるとそれに応答してやがて適応が起こる様子が分かる。ところが、その周りの揺らぎは適応した刺激の濃度に依存して異なる。つまり、ノイズは適応していない。二つの可能性が考えられるかもしれない。一つは、ノイズのレベルも適応すべきで、このモデルが不適當であるか、あるいは、何らかのフィルター機構が他にあるだろうと考える可能性である。しかし、もう一つの可能性は、このノイズから積極的に情報をとり出す仕組みがあるかもしれない、という可能性である。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てみるより他に方法がないが、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。

研究会では“signal, noise and memory in chemotaxis”というタイトルで講演をおこなったが記憶に関する内容に踏み込むことは出来なかった。ゾウリムシの温度記憶など昔から知られている興味深い現象が、分子生物学の発展で理論的考察の対象になってきた。次の機会にはぜひそこまで踏み込んでみたい。

シグナルとノイズに関しては多くを藤本仰一氏 (東京大学) との議論と共同研究に拠っています。ノイズ自身が情報源になる可能性については佐甲靖志氏と上田昌宏氏 (ともに大阪大学) に別の機会に指摘していただきました。石原秀至氏 (東京大学) には原稿を丁寧に読んでいただきました。ここにあらためて感謝します。

参考文献

- [1] J. L. Spudich and D. E. Koshland, "Non-Genetic Individuality - Chance in Single Cell," *Nature* 262(5568), 467-471 (1976).
- [2] H. C. Berg and D. A. Brown, "Chemotaxis in *Escherichia coli* analysed by three-dimensional tracking," *Nature* 239(5374), 500-504 (1972).
- [3] 大沢文夫, 講座：生物物理, 丸善 (1998)
- [4] U. Alon, M. G. Surette, N. Barkai, and S. Leibler, "Robustness in bacterial chemotaxis," *Nature* 397(6715), 168-171 (1999).
- [5] 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).
- [6] D. S. Goodsell, 生命のメカニズム, 裳華房 (1994)
- [7] 例えば、N. G. v. Kampen, *Stochastic processes in physics and chemistry*, (North-Holland, Amsterdam ; New York, 1992)
- [8] B. Hess and A. Mikhailov, "Microscopic Self-Organization in Living Cells - a Study of Time Matching," *Journal of Theoretical Biology* 176(1), 181-184 (1995).
- [9] C. V. Rao, D. M. Wolf, and A. P. Arkin, "Control, exploitation and tolerance of intracellular noise," *Nature* 420(6912), 231-237 (2002).
- [10] T. Shibata and K. Fujimoto, "Gain-fluctuation relation", (2004) in preparation
- [11] 岩波講座 現代物理学の基礎 生命の物理, 岩波書店 (1978)
- [12] 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).
- [13] N. Barkai, U. Alon, and S. Leibler, "Robust amplification in adaptive signal transduction networks," *Comptes Rendus De L Academie Des Sciences Serie Iv Physique Astrophysique* 2(6), 871-877 (2001).