

不可逆循環と適応

単純な化学走性システムが生み出す揺らぎからの機能情報の取得

松尾美希 (東京大学大学院理学系研究科)

生物の行動をきめるものは何か。そこでは簡単にエネルギーやエントロピーではすまない、生物らしさがある。その行動を分子論的に追及して分子の演ずるドラマとして記述してしまいうことが出来るであろうか (大沢文夫 [1] より)。

大腸菌のようなバクテリアのマクロな行動は、ミクロに言えばその内部における蛋白分子機械の相互作用ネットワークを作動させることによって生み出されている。そこで演ぜられるドラマには、大沢の言う通り、エネルギーやエントロピーといった熱力学的な量ではすまされない生物的とでも言ってよい要素が加わっている。例えば、化学走性における特徴的振る舞いの一つに適応という現象がある。適応とは、化学的な刺激に対して速い反応をした後に続く、ゆっくりと刺激を受ける前の状態に落ち着くことを示す反応である。この適応現象によってバクテリアは誘因物質への運動を可能にしており、それゆえにシステムの生物的功能と直結する現象であるといえる。また、この適応現象は過渡的なものであり、エネルギーやエントロピーでは済まされないものである。非常に単純であるが、それゆえに基本的機能単位ともいえるこの適応機能は、生物のマクロな行動が、その内部の情報伝達系からいかにして生成されるかを理解する上で基本的素材を提供していると言える。この論考では、適応現象を生み出すシステムの動力学とそのゆらぎを、少数自由度力学系として捉えて理解を深めていきたい。

まず適応を生み出す蛋白の相互作用ネットワークをみておこう。相互作用ネットワークは、膜貫通型受容体である MCP (methyl-accepting chemotaxis protein) ならびに、6つのシグナル伝達タンパク: CheA, CheB, CheR, CheW, CheY, CheZ からなっている (図 1)。直接的なシグナルの流れとしては、MCP を介して伝達された環境変動が CheY のリン酸化-脱リン酸化シグナルと変換され、モーター部位のオンオフスイッチとして働くことによってタンブリング頻度へと変換されていく。そしてこの直接のシグナル伝達経路に、さらにメチル化-脱メチル化酵素である CheR と CheB が関与する。メチル化-脱メチル化された MCP は CheY のリン酸化率を変化させ、それによりシステムに適応が生み出される。具体的にシグナルの流れを見ていくと、忌避物質が受容体に取り付くと受容

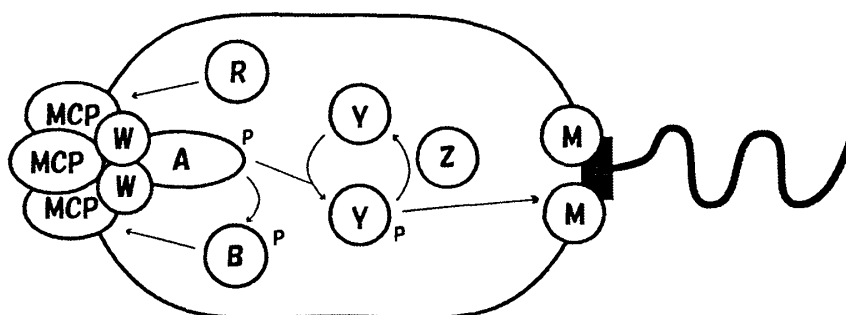


図 1: 大腸菌走化性シグナル伝達ネットワーク

体が活性化し、CheA、CheY とリン酸化カスケードを起こしてモーターを活性化させてべん毛の時計回りの回転を引き起こす。それと同時に CheA のリン酸化は CheB のリン酸化を引き起こし、こ

れが受容体を不活性化させるという負のフィードバックを形成する。この遅いフィードバック反応によって適応が成立する。

このように大腸菌のシグナル伝達回路に関して言えば、適応機能はメチル化酵素の関与する受容体近傍に局在していると言える。そこで適応現象に関してみるならば、受容体の状態遷移に関してのみ着目すれば十分である。そこで数理モデルとして受容体の状態遷移モデルを図2のように単純にモデル化しよう。このモデルの動力学を、ゆらぎを無視してさらに縮約していくと、以下の2変数力学系として記述できる [2]。

$$\dot{X} = aX + bA \quad (1)$$

$$\dot{A} = -bX + cA + L, \quad (2)$$

ここで X は受容体のメチル化の度合いを表し、 A は受容体の活性度 (activity) を表す変数であり、パラメータ a は受容体の脱メチル化と他の反応との相対的反応率を表すパラメータである。環境のリガンド濃度 L の変化により系の活性が

どのように変化するかを図3に示しておく。Leibler らによって提案された適応の正確さ (adaptation

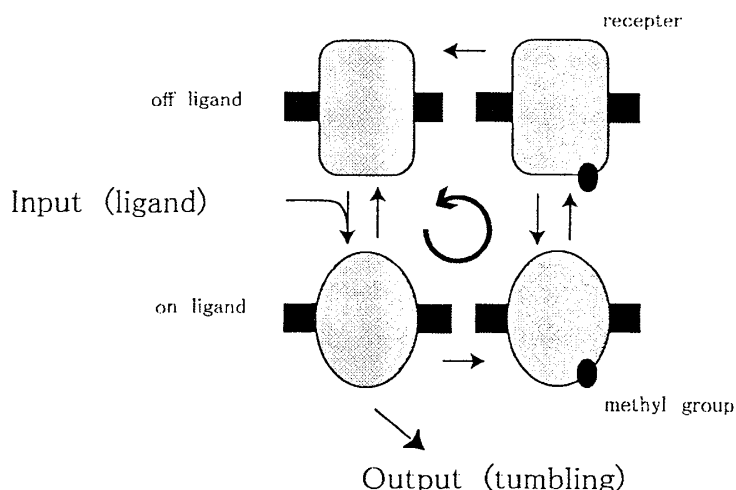


図2: 走化性受容体の四状態モデル。メチル化部位の数は実際には一つとは限らないので、状態の数は任意に増やしてもよいが、適応の本質を理解するためには一つで十分である。

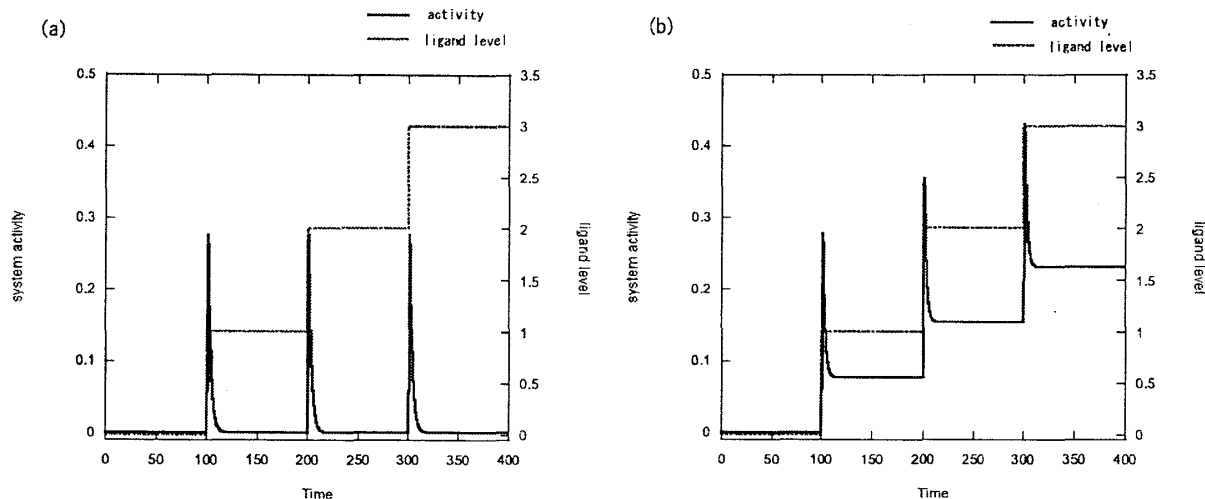


図3: 基本モデルの化学走性応答。(a) $a = 0$ のときの系の活性。リガンド濃度の階段変化に対して完全適応する。(b) $a = 0.1$ のときの系の活性。

precision) と呼ばれる適応を特徴付ける量は [3]、脱メチル化反応率が相対的に小さいと1に近づく (完全適応する)。このように四状態モデルは、非常に単純な力学系ながら大腸菌の適応反応を、適応-不適応まで含めて再現できるといってよい。

さて次に適応系のゆらぎに着目したい。生物にとって、ゆらぎはその行動のヴァライティを形成するものであり、自身の生存に関わるものといってよい。しかしそのヴァライティ自体は生物固有のものではなく、むしろ力学的に形成されていると考えてよいかもしれない。そのことを以下で確かめていきたい。図3はCluzelらによって計測された、大腸菌のタンブリングのパワースペクトルである[4]。彼らは野生型とIPTG誘導によってCheR発現量を変えた変異型のゆらぎをそれぞれ計測しており、CheR発現量によってゆらぎがどのように変わるかをここから知ることができる。図を見てわかる通り、CheR発現量を増やすことによってゆらぎは抑制されるようになる。ここから彼らは、シグナル伝達ネットワークそれ自体にゆらぎを生成する仕組みが備わっているということを仮説として提出し、IPTG誘導によるネットワーク要素の変更によってそのネットワークを変更することによって、ゆらぎを生成する仕組みが阻害されてこのようなゆらぎの減少が起こっていると主張している[4]。彼らの主張に賛成するかは置いておいて、ここでは我々は彼らの提出したデータの解釈を四状態モデルに基づいて行いたい。四状態モデルから厳密にパワースペクトルを計算すると、図4(右

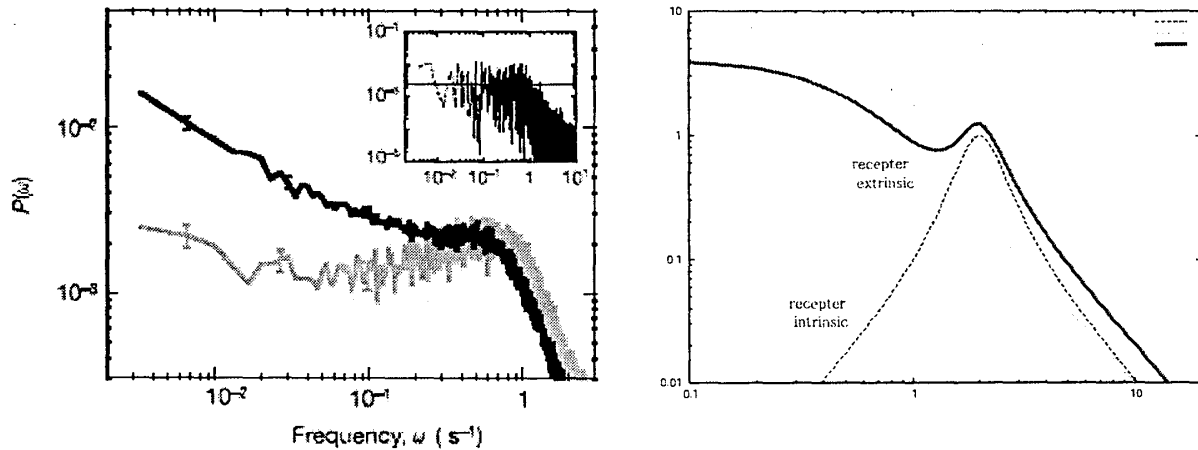


図4: (左図) 大腸菌のタンブリングの実測パワースペクトル (Cluzel, et. al.[4]より引用)。黒は野生型、灰はIPTG誘導によりCheR発現量を増やした変異型。変異型のほうが行動のバライティが下がる。(右図) 四状態モデルによるパワースペクトルの解釈。化学走性受容体由来のバンドパス型ゆらぎと他のローパス型ゆらぎの重ね合わせとして理解できる。

図) のようになることがわかる。この図は完全適応 ($a = 0$) の場合がバンドパスタイプになり、他の成分が入っていくるとそこにローパスタイプのゆらぎが加わることを表している。図4右図と左図を比較してみるとスペクトルの正確な形などは再現しきれていないと思うかもしれないが、これはシグナル伝達経路のうち受容体のみしかモデルに考慮していないためであるのであって、定性的にはこれで尽きているのではないだろうか。こうしてスペクトルのうちのバンドパス成分のピークの部分が受容体の適応能と関係していると予想される。

それではさらに理論を進めて、彼らの示したパワースペクトルのデータから変異系と野生型それぞれの適応能力を定量的に語るができるであろうか。実際これはかなりのところ可能である。先の定性的議論からの予想自体を証明することはできないが、近似的には以下の式が成立することを示すことができる[2]。

$$p \simeq \frac{\alpha^{xy} \sigma_{yx}}{D^{xx} \sigma_{yy} - D_{xy} \sigma_{yx}}. \quad (3)$$

ここで D はノイズ強度、 σ はゆらぎの量、 α はゆらぎのうち、特にゆらぎの各運動量を示すといわれる不可逆循環と呼ばれる量である。

$$\alpha_{xy} = \frac{1}{2} \langle \dot{x}y - y\dot{x} \rangle. \quad (4)$$

この関係式は、富田-富田によって証明された、弱い非平衡性を持つ系において成り立つ揺動散逸定理をもって示すことができる [5]。この結論を言葉で大まかにまとめて言えば、適応系に本質的な相補的な2変数(ここではメチル化度合いと活性度)のゆらぎを測ることができれば、その系の応答を実際に観測することなく、その系がどれほど適応能力があるかを定量的に予言することができるということである。特に正確さの表式の分子にきているものに着目すると、それは不可逆循環と呼ばれる非平衡性由来のゆらぎである。このように不可逆循環は、適応現象に積極的な意味を持って登場してくるのである。大腸菌の走化性においては、適応はその生存機能に直接関連している。「ノイズは必ずしも無意味なものではなく、細胞内の情報処理について重要な情報を保持している (Cluzel. et. al[4])」の通り、ゆらぎを測ることによって機能情報を知ることができることを意味している。不可逆循環は、ゆらぎのうちでも比較的基本的な成分であり、そのゆらぎは適応能に主たる役割を担っているのではないだろうか。

はじめに引用した文章では、大沢は簡単にエネルギーやエントロピーではすまない部分に生物らしさを求めた。大腸菌の適応現象は生物らしさのなかでも普遍的記述が可能な基本現象であり、そこで行動のヴァライティを生み出す仕組みは、ほぼ力学系世界にしたがっていると言える。そこにはエネルギーやエントロピーで表されない要素として、不可逆循環という要素が加わることとなった。不可逆循環は最も基本的階層から、一段だけ生物方向にステップアップしたゆらぎの量であり、それが適応現象には主として役割を果たしているというのがこの論考の結論である。富田も晩年また生物らしさの記述を求めた先人であったが、彼が別文脈で定義した不可逆循環という要素が生物らしさを賄って適応現象に現れたのは感慨深いものである。

この抄録は柴田達夫氏ならびに藤本仰一氏との共同研究に基づいており、両氏に大きく負っております。

- [1] 生命の物理、岩波講座 現代物理学の基礎 9
- [2] M. Matsuo, K. Fujimoto and T. Shibata, in preperation.
- [3] N. Barkai and S. Leibler, Nature 387, 913 (1997).
- [4] E. Korobkova, T. Emonet, J. M. Vilar, T. Shimizu and P. Cluzel, Nature 428, 574 (2004).
- [5] K. Tomita and H. Tomita, Progress of Theoretical Physics, Vol. 51, No. 6 (1974).