
大腸菌の走化性における シグナル伝達と情報の流れ

伊藤 創祐
理学系研究科物理学専攻
佐野研究室 D3

(In collaboration with Takahiro Sagawa*)

*Dept. of Basic Science, the Univ. of Tokyo, Associate professor

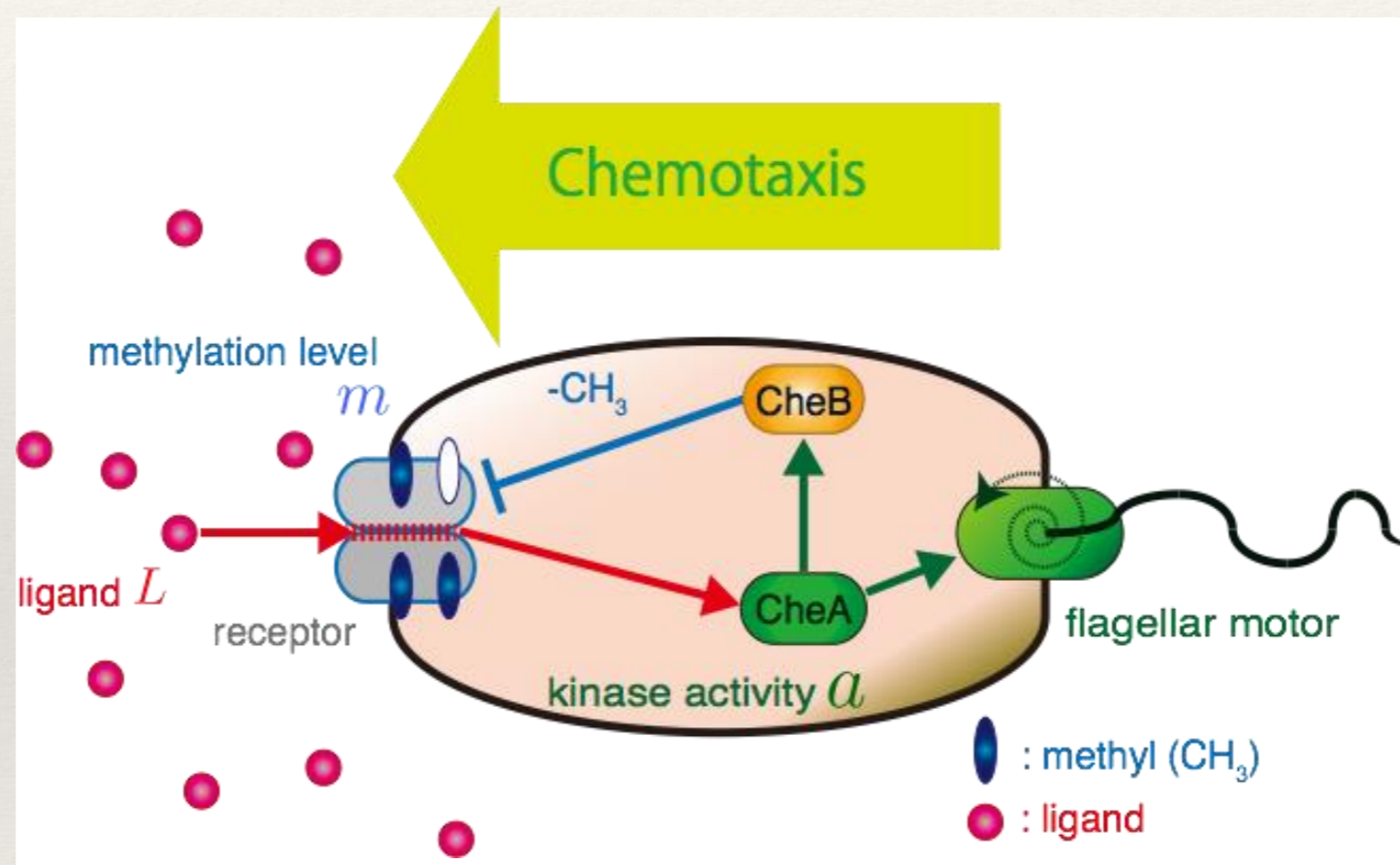
S. Ito and T. Sagawa, Phys. Rev. Lett. **111**, 180603 (2013).

S. Ito and T. Sagawa, submitted. arXiv:1406.5810 (2014).

大腸菌(E. coli)走化性のシグナル伝達

❖ Signal transduction in bio-chemical chemical network

e.g. Signal transduction in E. coli chemotaxis



▪ 負のフィードバックループによるsensory adaptationのモデル系

▪ ロバストなシグナル伝達機構

N. Barkai and S. Leibler, Nature **387**, 913 (1997).

P. Mehta *et. al.*, Mol. Syst. Biol. **5**, 826 (2004).

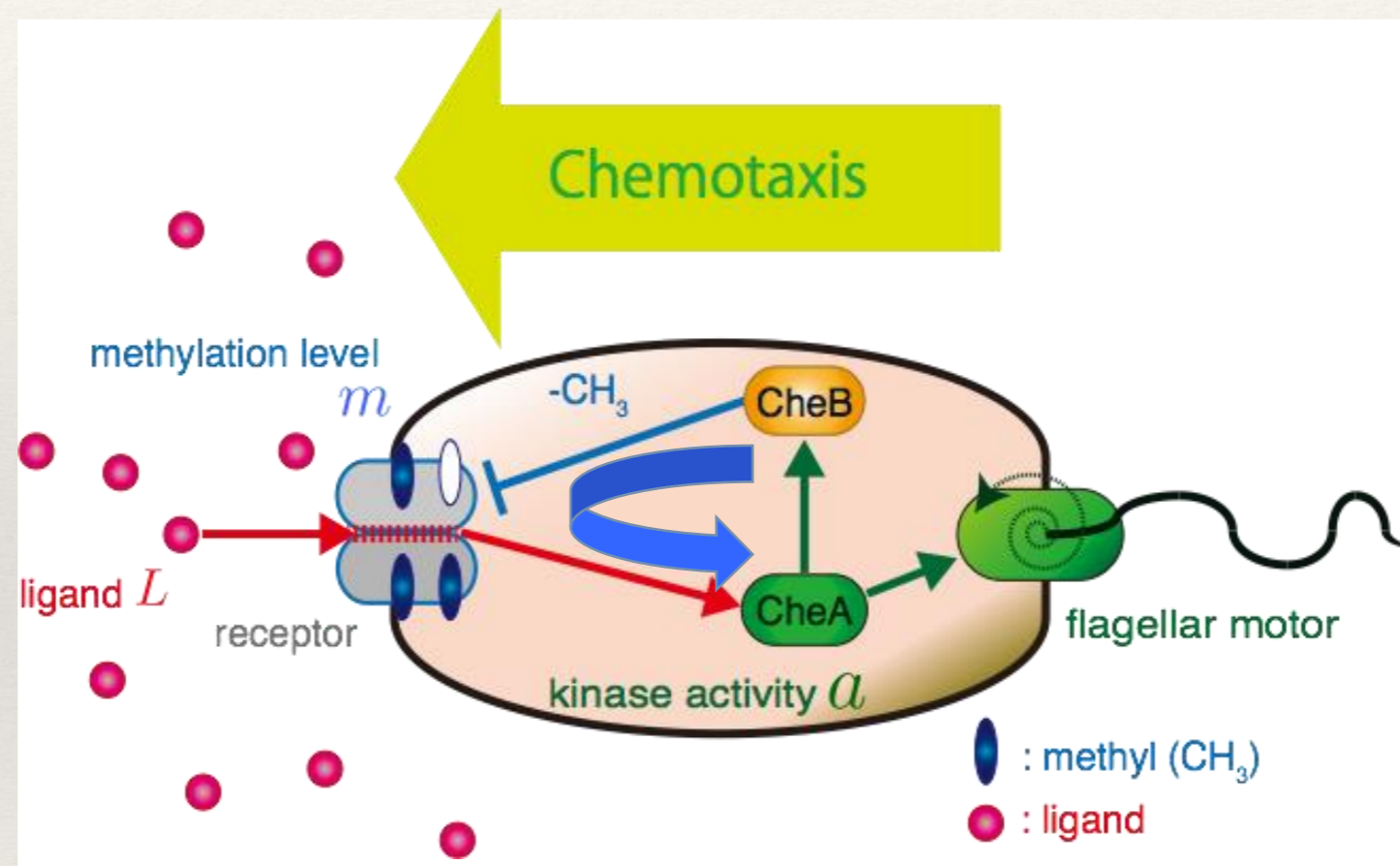
Y. Tu *et. al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA **105**, 14855 (2008).

F. Tostevin and P. R. ten Wolde, Phys. Rev. Lett. **102**, 218101 (2009).

大腸菌(E. coli)走化性のシグナル伝達

❖ Signal transduction in bio-chemical chemical network

e.g. Signal transduction in E. coli chemotaxis



▪ 負のフィードバックループによるsensory adaptationのモデル系

▪ ロバストなシグナル伝達機構

N. Barkai and S. Leibler, Nature **387**, 913 (1997).

P. Mehta *et al.*, Mol. Syst. Biol. **5**, 826 (2004).

Y. Tu *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA **105**, 14855 (2008).

F. Tostevin and P. R. ten Wolde, Phys. Rev. Lett. **102**, 218101 (2009).

大腸菌(E. coli)走化性のシグナル伝達

❖ 2次元Langevin方程式によるモデル化

Y. Tu *et. al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 105, 14855 (2008).

$$\dot{a}_t = -\frac{1}{\tau^a} \kappa_t(a_t, m_t, L_t) + \xi_t^a$$

$$\dot{m}_t = -\frac{1}{\tau^m} a_t + \xi_t^m$$

$$\kappa_t(a_t, m_t, L_t) = a_t - \alpha m_t + \beta L_t$$

$$\langle \xi_t^x \xi_{t'}^{x'} \rangle = 2T_t^x \delta(t - t') \delta_{xx'}$$

$$\langle \xi_t^x \rangle = 0$$

a_t : Kinase activity

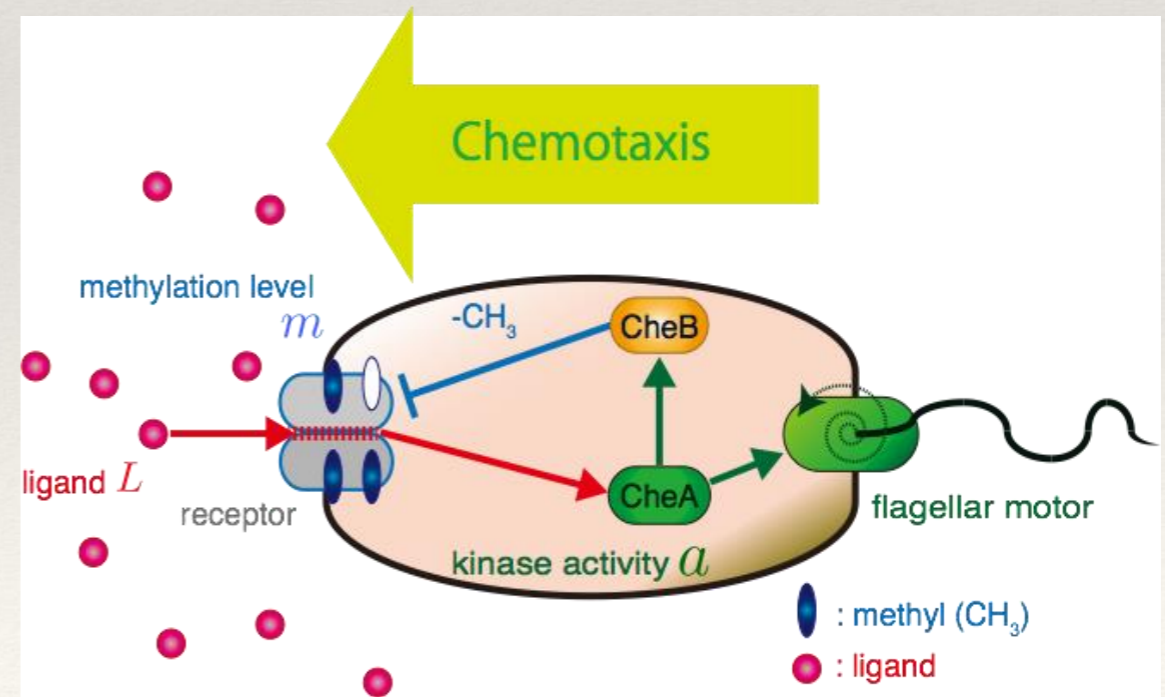
m_t : Methylation level (receptor)

L_t : Ligand density

α, β : Positive constant

(Linearization of Monod-Chandeuux-Wyman model)

$\tau^m \gg \tau^a > 0$: Time constant



大腸菌(E. coli)走化性のシグナル伝達

❖ 2次元Langevin方程式によるモデル化

Y. Tu *et. al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 105, 14855 (2008).

$$\dot{a}_t = -\frac{1}{\tau^a} \kappa_t(a_t, m_t, L_t) + \xi_t^a$$
$$\dot{m}_t = -\frac{1}{\tau^m} a_t + \xi_t^m$$

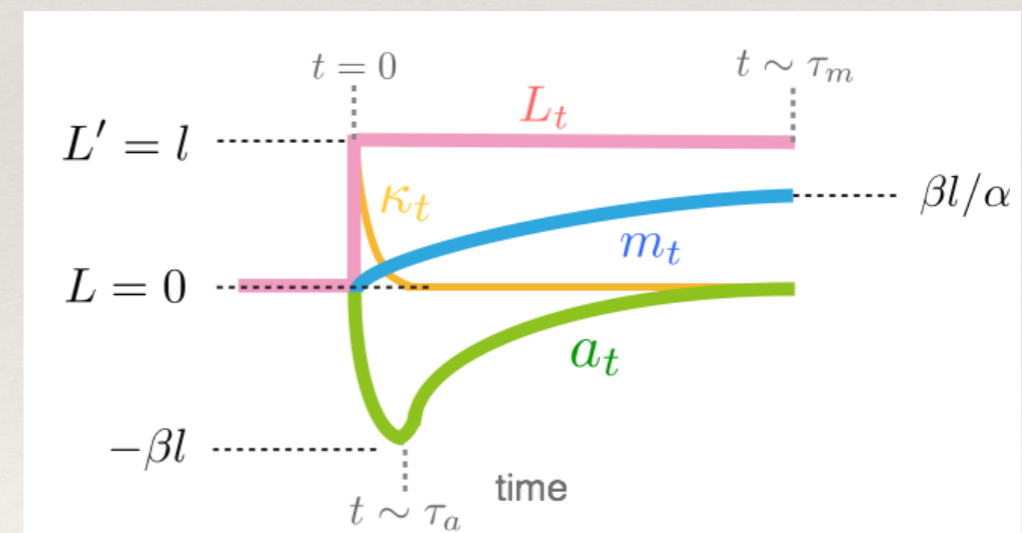
$$\langle \xi_t^x \xi_{t'}^{x'} \rangle = 2T_t^x \delta(t - t') \delta_{xx'}$$
$$\langle \xi_t^x \rangle = 0$$

$$\kappa_t(a_t, m_t, L_t) = a_t - \alpha m_t + \beta L_t$$

a_t : Kinase activity

m_t : Methylation level (receptor)

L_t : Ligand density



- ・リガンド L_t の変化が, キナーゼ a_t の変化を引き起こす. (シグナル伝達)
- ・メチル化 m_t によって, キナーゼ a_t の変化が抑制される. (フィードバック)

大腸菌(E. coli)走化性のシグナル伝達

❖ 2次元Langevin方程式によるモデル化

Y. Tu *et. al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 105, 14855 (2008).

$$\dot{a}_t = -\frac{1}{\tau^a} \kappa_t(a_t, m_t, L_t) + \xi_t^a$$
$$\dot{m}_t = -\frac{1}{\tau^m} a_t + \xi_t^m$$

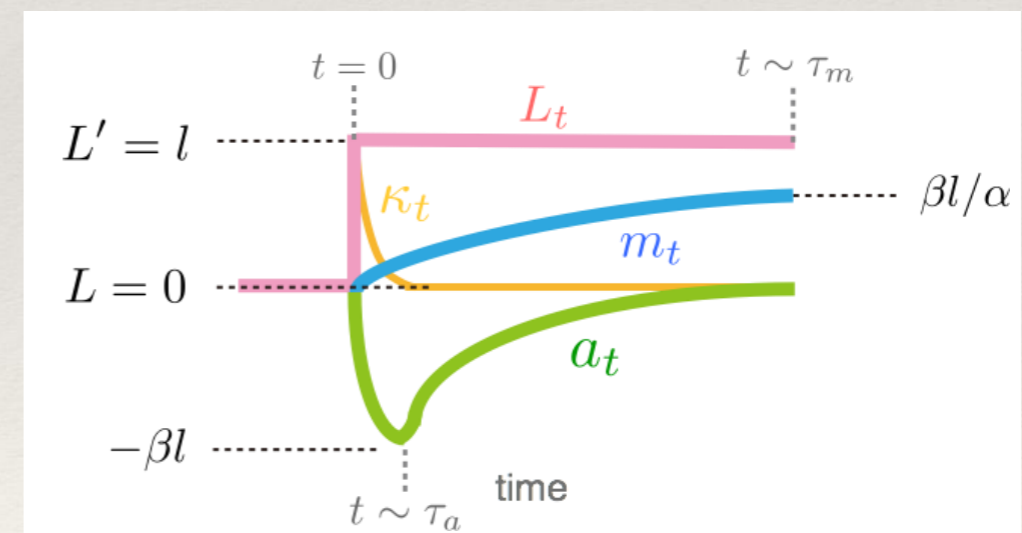
$$\langle \xi_t^x \xi_{t'}^{x'} \rangle = 2T_t^x \delta(t - t') \delta_{xx'}$$
$$\langle \xi_t^x \rangle = 0$$

$$\kappa_t(a_t, m_t, L_t) = a_t - \alpha m_t + \beta L_t$$

a_t : Kinase activity

m_t : Methylation level (receptor)

L_t : Ligand density

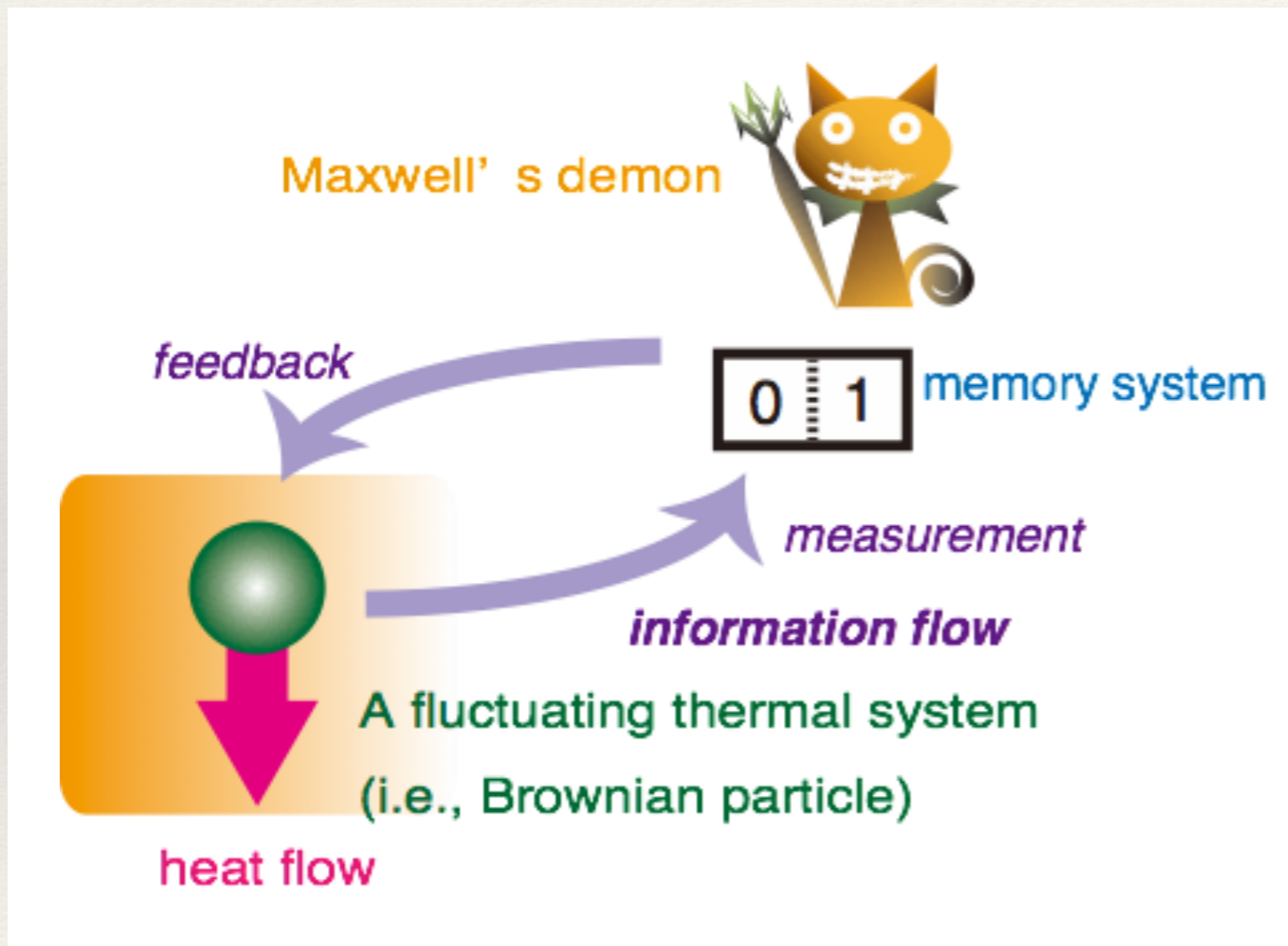


- ・熱力学的に, この**負のフィードバック**の役割を解析し, 生体内の「**情報の流れ**」の役割を明らかにする.

フィードバックの熱力学: 「情報の流れ」と「エントロピー生成」

❖ Maxwellのデーモン

J.C. Maxwell “Theory of heat” (1871).



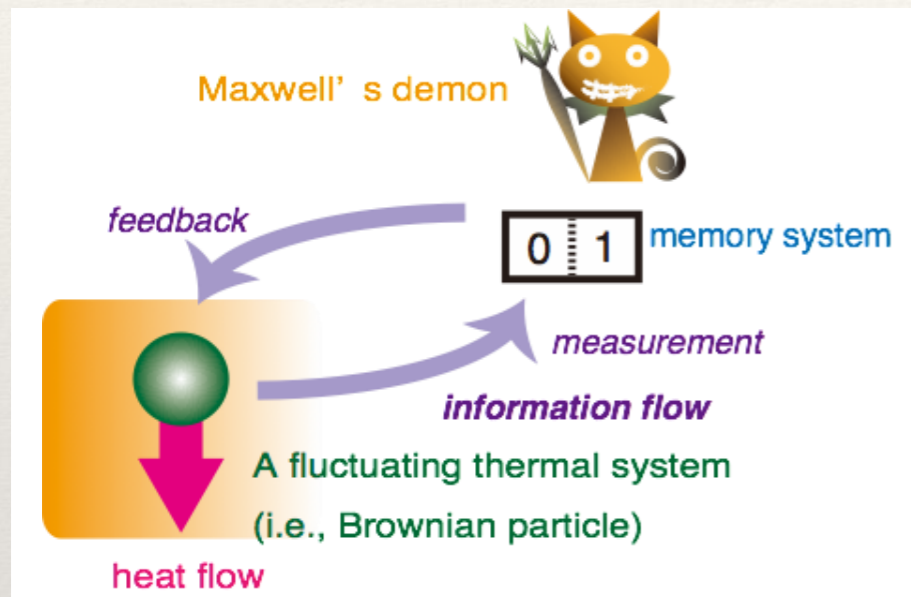
負のフィードバックが出来る存在(Maxwellのデーモン)がいると、熱力学的に「得することができる」

⇒「エントロピー生成」が負

フィードバックループ内の「情報の流れ」が「得することができる量」の上限を与える。

フィードバックの熱力学: 「情報の流れ」と「エントロピー生成」

❖ Maxwellのデーモンの現象の定式化



フィードバックループ内の
「情報の流れ」が
「得ることができる量」
の上限を与える.

L. Szilard, Z. Phys. 53, 840 (1929). etc...

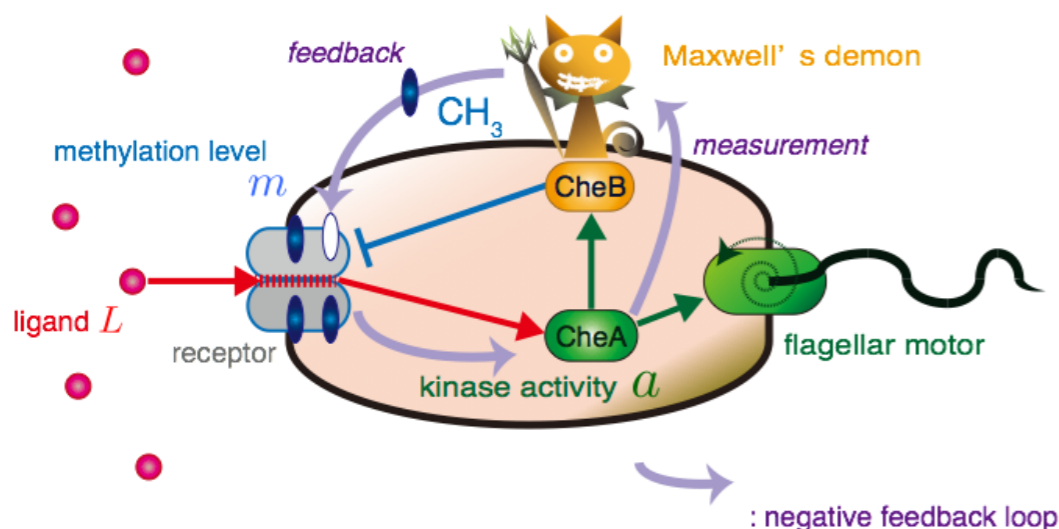
人工的なフィードバックへの定式化.

T. Sagawa and M. Ueda, Phys. Rev. Lett. 104. 090602 (2010).

人工的でない(シグナル伝達などの)フィードバックループにも
適用可能な定式化.

S. Ito and T. Sagawa, Phys. Rev. Lett., 111. 180603 (2013).

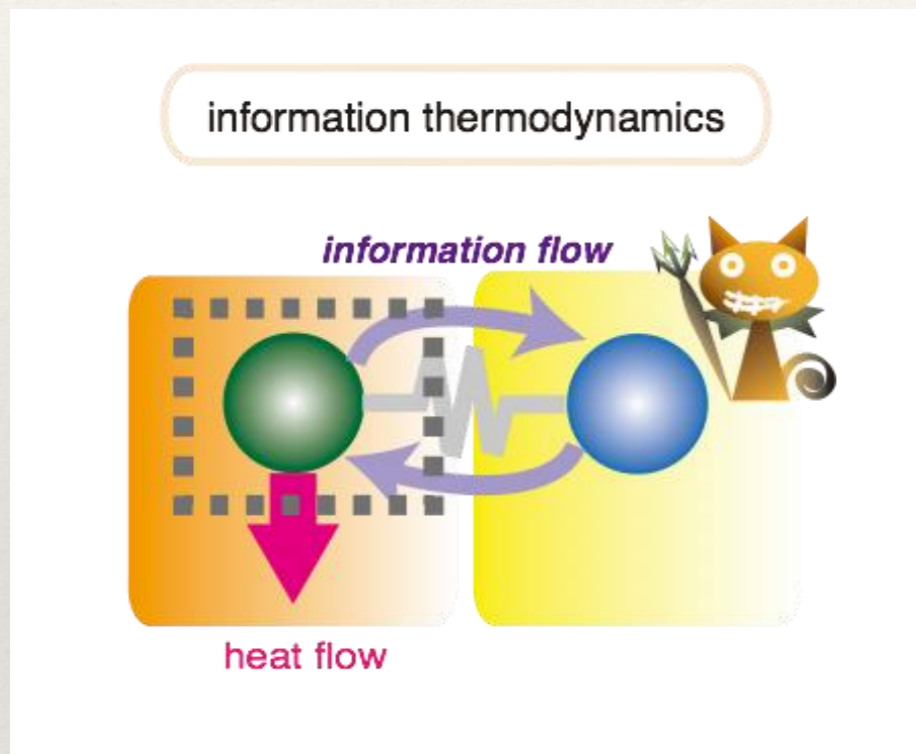
S. Ito and T. Sagawa, submitted. arXiv:1406.5810 (2014).



E. coli走化性モデルにおける、「情報の流れ」の役割は?

フィードバックの熱力学: 情報-熱力学“第二法則”

❖ 相互作用するLangevin粒子 (E. coli走化性のモデルに対応)



人工的でない(シグナル伝達などの)フィードバックループにも適用可能な定式化.

S. Ito and T. Sagawa, Phys. Rev. Lett., 111. 180603 (2013).

S. Ito and T. Sagawa, submitted. arXiv:1406.5810 (2014).

$$dI_t^{\text{tr}} := \int da_t dm_t dm_{t+dt} p[a_t, m_t, m_{t+dt}] \ln \frac{p[m_{t+dt} | a_t, m_t]}{p[m_{t+dt} | m_t]}$$

$$J_t^a := \int da_t dm_t da_{t+dt} dm_{t+dt} p[a_t, m_t, a_{t+dt}, m_{t+dt}] [\dot{a}_t \circ (\xi_t^a - \dot{a}_t)]$$

定常状態で

$$\frac{dI_t^{\text{tr}}}{dt} \geq \frac{J_t^a}{T_t^a}$$

「情報の流れ」

「得することができる量」(=熱浴のエントロピー変化)

Remark:

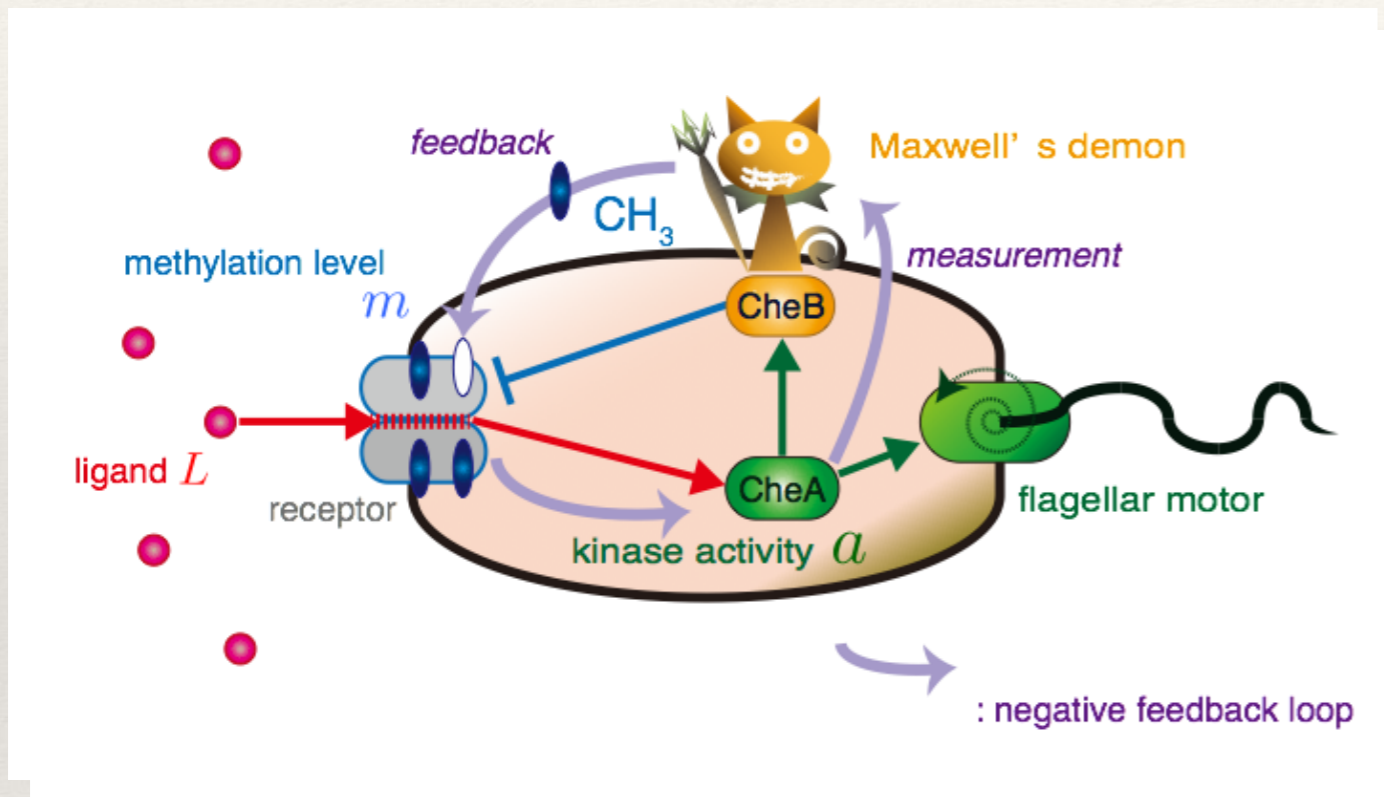
フィードバックループがないときは

$$0 \geq \frac{J_t^a}{T_t^a}$$

フィードバックの熱力学: 情報-熱力学“第二法則”

❖ E. coli走化性のモデルでは…

S. Ito and T. Sagawa, submitted. arXiv:1406.5810 (2014).



「得ることができる量」
= 「ノイズに対するロバストさ」

$$\frac{J_t^a}{T_t^a} = \frac{1}{T_t^a \tau^a} \left[T_t^a - \frac{1}{\tau^a} \langle \kappa_t^2 \rangle \right]$$

$\langle \kappa_t^2 \rangle$: シグナル伝達のゆらぎ
($\langle \rangle$ はアンサンブル平均)

Remark:

フィードバックループがないときは

$$\langle \kappa_t^2 \rangle \geq \tau^a T_t^a$$

シグナル伝達のゆらぎは
環境のノイズの大きさ T_t^a を下回れない

定常状態で

$$\langle \kappa_t^2 \rangle \geq \tau^a T_t^a \left[1 - \tau^a \frac{dI_t^{\text{tr}}}{dt} \right]$$

「情報の流れ」の分だけ

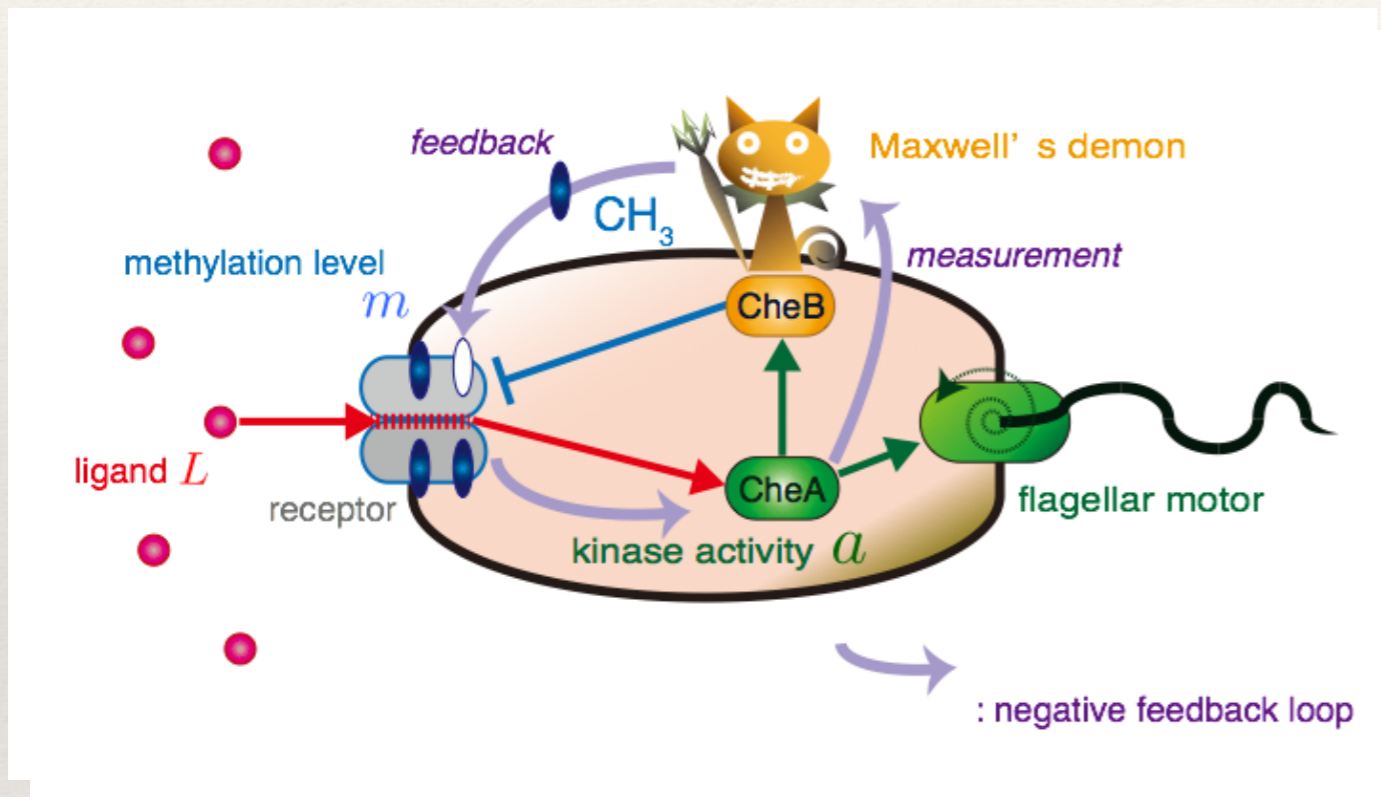
環境のノイズに対して「ゆらぎを小さくできる」(誤差の少ない通信)

$$\left(\frac{dI_t^{\text{tr}}}{dt} \geq 0 \right)$$

フィードバックの熱力学: 「情報の流れ」の解析的表現

❖ E. coli走化性のモデルでは…

S. Ito and T. Sagawa, submitted. arXiv:1406.5810 (2014).



$$\dot{P}_t := \frac{(\rho_t^{am})^2 V_t^a}{\tau_m^2}$$

:キナーゼ a からメチル化 m へのシグナルの大きさ [power]

$$N_t := 2T_t^m$$

:メチル化 m のノイズの大きさ

「情報の流れ」はメチル化へのシグナルの power-noise 比で与えられる

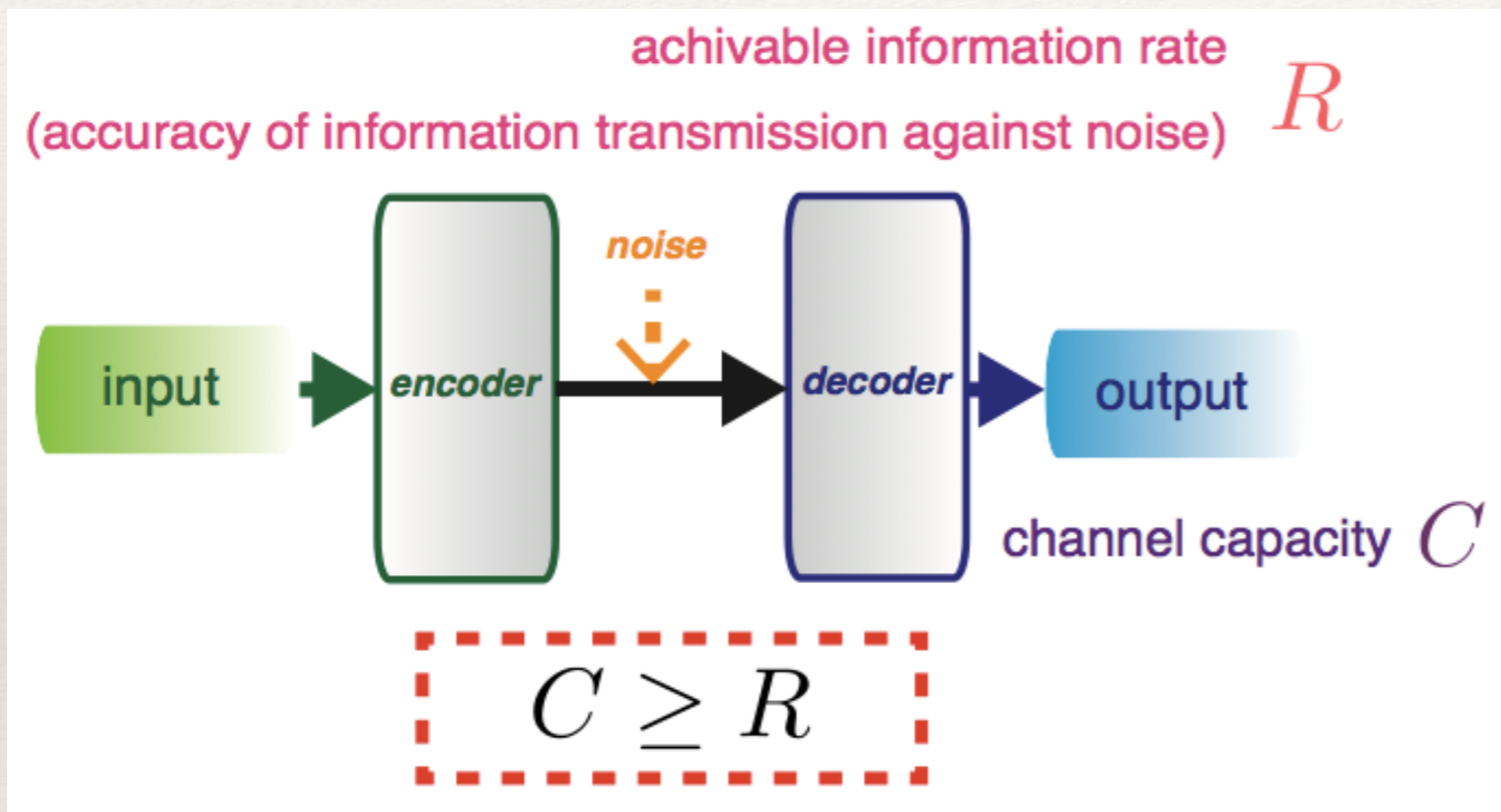
$$dI_t^{\text{tr}} = \frac{1}{2} \ln \left(1 + \frac{\dot{P}_t}{N_t} dt \right)$$

$$V_t^x := \langle x_t^2 \rangle - \langle x_t \rangle^2$$

$$\rho_t^{am} := \frac{\langle a_t m_t \rangle - \langle a_t \rangle \langle m_t \rangle}{\sqrt{V_t^a V_t^m}}$$

Shannon情報理論: 人工的な通信装置の基礎理論

- ❖ Shannon-Hartleyの定理 (Shannonの情報理論の根幹を成す基礎定理)



C. E. Shannon (1948)

“A mathematical theory of communication”

Bell System Technical Journal 27 (3),
379–423 (1948).

正確な(エラーのない)通信レート R は、
通信路の容量 C が上限になっており、ガウス型の通信路では次の形で与えられる。

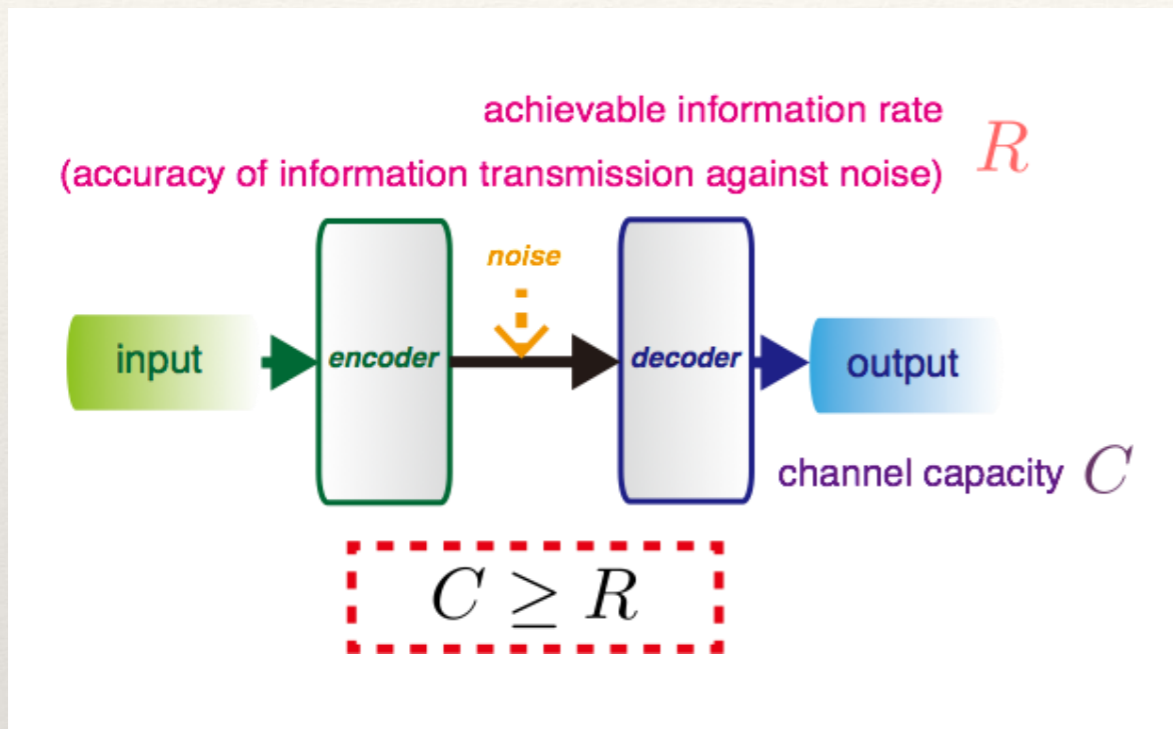
$$C = \frac{1}{2} \ln \left(1 + \frac{P}{N} \right)$$

P : 信号の入力power

N : 通信路のノイズ

Shannon情報理論 と 我々の手法の比較： 人工通信 vs 生化学反応ネットワーク

人工通信

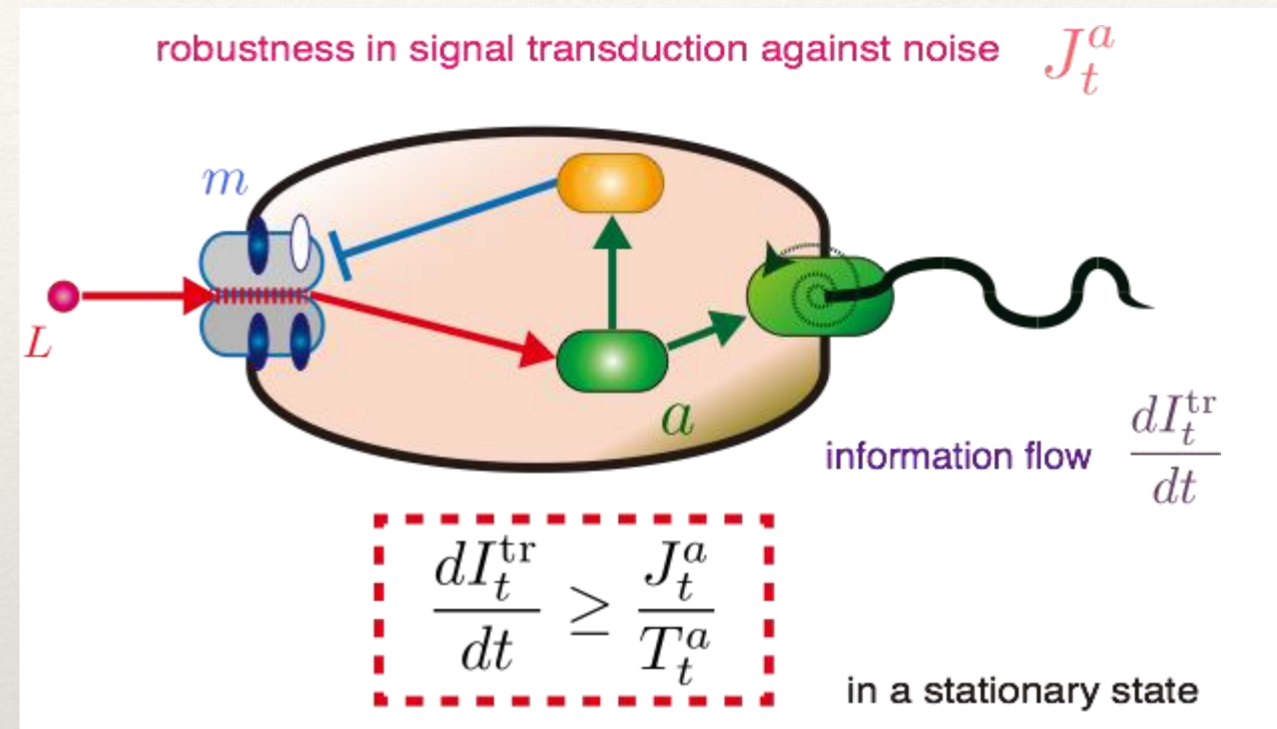


Shannon-Hartley theorem:

$$C = \frac{1}{2} \ln \left(1 + \frac{P}{N} \right)$$

エラーのない通信のレート R は、
ノイズのある通信路に対して、正確に信号を通信
できる量を表し、通信路容量 C が上限を与える。

生化学反応ネットワーク



Information thermodynamics:

$$dI_t^{\text{tr}} = \frac{1}{2} \ln \left(1 + \frac{\dot{P}_t}{N_t} dt \right)$$

熱力学的に「得ることができる量」 J_t^a は、
シグナル伝達系内のノイズに対するロバストさ
を表し、「情報の流れ」 dI_t^{tr} が上限を与える。

SUMMARY

- ❖ 我々は生化学的なシグナル伝達における、ノイズに対するシグナル伝達のロバストさを特徴付ける、「情報-熱力学的な」新たな手法を構築した。
- ❖ 我々の理論[情報-熱力学的なアプローチ]と、人工情報通信の基礎理論[Shannon情報理論]との間にアナロジーが成り立つ:
i.e., 生化学ネットワークのフィードバックループ内の「情報の流れ」 dI_t^{tr}/dt と、人工通信における通信路容量 C .
- ❖ 我々の結果はシグナル伝達系への新たな解析手法を与えると期待している。特に「情報の流れ」は実験的に測れる量であり、これを調べることで、(人工通信路で、通信路容量を測るがごとく)生化学ネットワーク上の各成分間の役割を「定量的に」調べることができるはずである。

