

# 生物物理学/生物物理学特論 I : 伊藤担当分授業ノート

伊藤 創祐

(Dated: April 30, 2021)

このノートは 2021 年度に東京大学で行った学部 4 年生/大学院生向けの授業「生物物理学/生物物理学特論 I」(伊藤担当分, 全 4 回) に関するノートです.

誤りや不明点を発見した時は, 伊藤 (sosuke.ito@ubi.s.u-tokyo.ac.jp) までおしらせください.

## Contents

<b>0. 導入</b>	2
0.1 生物物理学について	2
<b>1. 平衡統計力学の応用: リガンド-受容体結合を例にして</b>	2
1.1 リガンドと受容体の結合確率	2
1.2 レート方程式からの導出	3
<b>2. 生化学反応のキネティクス</b>	4
2.1 レート方程式と Hill 関数	4
2.2 ミカエリス-メンテン式	5
2.3 キネティックプルーフリーディング	6
<b>3. 確率過程と生体ダイナミクスのモデル化</b>	9
3.1 リガンドと受容体の結合と確率過程	9
3.2 確率過程によるモデル化の例: 分子モーター $F_1$ -ATPase	10
3.3 バクテリアの情報処理: 大腸菌 (E.coli) の走化性と適応応答	11

## 0. 導入

### 0.1 生物物理学について

生物物理学とは、生物に関する物理学の研究分野である。生物物理学と一言にいても、生物現象を物理学を用いてモデル化する研究、物理学の視点から生物現象の物理学を作ろうとする研究、物理学の手法を使って生物現象を実験する手段を開発する研究などの方向性がある。よって生物物理学といったときに、どのような生物現象を扱うのか、どのような実験手段を開発するのかというのに応じて使う物理学は異なる。そのため、教える人によって生物物理学を指す範囲は異なっており、生物物理学と呼ぶ時の標準的な内容というのはコンセンサスが得られていないように思う。

しかしながら、生物物理学を統計力学の一分野とみなす考え方がある。そもそも生物の構成要素は細胞でありその細胞のサイズは分子の体積に対して十分に大きいため、構成する粒子が多い世界での物理学すなわち統計力学の手法が用いられるからである。そのため多くの生物物理学者が統計力学の手法を多かれ少なかれ利用しており、この考え方に大きく異議を唱える人はいないようにも思う。特に生物現象はスケールとしてはマクロな現象なので量子現象は殆ど効かず、古典的な領域の統計力学的な手法を用いることで多くの生物現象が理解可能だと考えられている。よって私の講義では生物物理学における古典的な統計力学的な側面に光を当てて、これまで確立されてきた様々な話を紹介する。

もちろん生体内の現象が古典的な統計力学だけで全て説明可能であるというのは、真ではない。生体内でもミクロな現象は量子力学が支配的になるので、タンパク質の構造に興味がある場合は量子力学が有効なこともあるだろう。光合成反応などの一部の生物現象に対しては、量子光学的な見方が有効なことも議論されつつある。また渡り鳥の生体コンパスでも、スピンなどの量子力学の考えを用いることが重要だとされつつある。これらの話は量子生物学として新たな分野を作りつつあり、今後一層発展していくのだろうと思う。いずれにせよ、今回は古典の統計力学の範囲に限って伝統的な話を説明していきたい。

#### 1. 平衡統計力学の応用：リガンド-受容体結合を例にして

##### 1.1 リガンドと受容体の結合確率

受容体とは生体内において細胞膜や核内にあるタンパク質であり、特異的な物質であるリガンドが受容体と結合することで、情報処理を担う化学反応を開始させるものである。この受容体がリガンドと結合する確率的な振る舞いはアーチボルド・ヴィヴィアン・ヒル (Archibald Vivian Hill) などによって経験的に導入されていた。特にヒルは1910年にヘモグロビンを受容体、酸素をリガンドとしたときの、結合率と酸素濃度の関係を調べ、Hill関数と呼ばれる経験的な関数を導入した。その後、Hill関数が平衡統計力学から求められるということがわかり、統計力学を用いた生物現象の理論としての生物物理学の歴史的な成功例の一つとなっている。受容体にリガンドの結合部位が1つしかない簡単なケースに注目して、この話を紹介する。

まず受容体がリガンドに結合しているかどうかを  $x \in \{0, 1\}$  という状態であらわし、結合している状態を1、結合していない状態を0とする。リガンドが受容体に結合しているときのエネルギーは  $\epsilon_1$ 、リガンドに受容体が結合していないときのエネルギーは  $\epsilon_0$  とする。今受容体の近傍にリガンドを溶質とした理想希薄溶液があり、リガンドの粒子浴に接しているとみなせるような状況を考える。そのリガンドの化学ポテンシャルを  $\mu_L^{\text{eq}}$  とする。また溶媒自体は逆温度  $\beta$  をもつ熱浴とみなせる。このような設定で平衡条件の下で状態  $x$  を取る確率分布  $p_x^{\text{eq}}$  を、平衡統計力学に基づいて求めてみよう。今回の状況設定で、平衡分布はグランドカノニカル分布でも記述可能であり、

$$p_1^{\text{eq}} = 1 - p_0^{\text{eq}} = \frac{\exp[-\beta(\epsilon_1 - \mu_L^{\text{eq}})]}{\exp[-\beta\epsilon_0] + \exp[-\beta(\epsilon_1 - \mu_L^{\text{eq}})]} \quad (1)$$

で計算できる。今理想希薄溶液の一粒子あたりの化学ポテンシャル  $\mu_L^{\text{eq}}$  は平衡状態のリガンドの濃度  $[L]^{\text{eq}}$  に対して

$$\mu_L^{\text{eq}} = \mu_L^\circ + \beta^{-1} \ln[L]^{\text{eq}} \quad (2)$$

のような依存性を持つことが化学熱力学において知られている (例えば <http://sosuke110.com/noneq2020.pdf>。ただしこちらのノートでは単位濃度あたりで考えている)。ただし  $\mu_L^\circ$  は一粒子あたりの標準化学ポテンシャルである。よってまとめ直すと、

$$p_1^{\text{eq}} = 1 - p_0^{\text{eq}} = \frac{[L]^{\text{eq}} \exp[-\beta(\epsilon_1 - \epsilon_0) + \beta\mu_L^\circ]}{1 + [L]^{\text{eq}} \exp[-\beta(\epsilon_1 - \epsilon_0) + \beta\mu_L^\circ]} \quad (3)$$

と書き直せる。この  $[L]^{\text{eq}}$  の依存性が (Hill 係数が1のときの)Hill関数、もしくはLangmuirの等温吸着式と呼ばれることもある重要な式で議論されてきた内容であり、リガンドの濃度  $[L]^{\text{eq}}$  に依存して結合確率がシャープに立ち上がってい

く様子を定量的に表わすものである。このような平衡統計力学における簡単な事実から、リガンド受容体の結合を介した生体内での情報処理の振る舞いを見出すことができる。ちなみに一般に Hill 関数とは受容体のリガンド結合箇所が複数ある場合に成り立つ式であり、これについてはのちに詳しく議論する。

## 1.2 レート方程式からの導出

以上の話は平衡統計力学をベースに議論したわけであるが、平衡に緩和する非平衡な化学反応ダイナミクスから同様の事実を導出することが可能である。今リガンドに結合していない受容体の状態を  $R$ 、リガンド単体を  $L$ 、受容体とリガンドが結合している状態を  $LR$  と表記しよう。すると次のような化学反応が今回の状況設定に相当する。



ここで  $L + R \rightarrow LR$  のレート係数を  $k^+$ 、 $LR \rightarrow L + R$  のレート係数を  $k^-$  とすると、希薄な溶媒中にリガンドと受容体が溶質として溶けているときのリガンドの濃度  $[L]$ 、受容体の濃度  $[R]$ 、リガンド-受容体複合体の濃度  $[LR]$  の時間発展は次のレート方程式で与えられる。

$$\frac{d[L]}{dt} = k^- [LR] - k^+ [L][R] \quad (5)$$

$$\frac{d[R]}{dt} = k^- [LR] - k^+ [L][R] \quad (6)$$

$$\frac{d[LR]}{dt} = k^+ [L][R] - k^- [LR] \quad (7)$$

化学平衡はそれぞれの濃度に変化しない状態として

$$\frac{d[L]}{dt} = \frac{d[R]}{dt} = -\frac{d[LR]}{dt} = 0 \quad (8)$$

を満たしている状況になる。この化学平衡の時の濃度を  $[L]^{\text{eq}}$ 、 $[R]^{\text{eq}}$ 、 $[LR]^{\text{eq}}$  で記述するとすると、

$$k^- [LR]^{\text{eq}} = k^+ [L]^{\text{eq}} [R]^{\text{eq}} \quad (9)$$

を満たす。今  $d/dt([R] + [LR]) = 0$  より  $[R] + [LR] = [R]^{\text{eq}} + [LR]^{\text{eq}} = [R]_{\text{tot}}$  と受容体の全濃度は保存する。平衡状態の時のリガンドの結合確率を

$$p_1^{\text{eq}} = 1 - p_0^{\text{eq}} = \frac{[LR]^{\text{eq}}}{[R]_{\text{tot}}} = \frac{[LR]^{\text{eq}}}{[R]^{\text{eq}} + [LR]^{\text{eq}}} \quad (10)$$

と置けるだろう。化学平衡の条件を用いることで

$$\begin{aligned} p_1^{\text{eq}} &= \frac{\frac{[LR]^{\text{eq}}}{[R]^{\text{eq}}}}{1 + \frac{[LR]^{\text{eq}}}{[R]^{\text{eq}}}} \\ &= \frac{\frac{k^+}{k^-} [L]^{\text{eq}}}{1 + \frac{k^+}{k^-} [L]^{\text{eq}}} \end{aligned} \quad (11)$$

となる。ちなみに  $k^-/k^+ = [L]^{\text{eq}} [R]^{\text{eq}} / [LR]^{\text{eq}} =: K_d$  を解離定数と呼ぶこともある。この量の物理的な意味は

$$p_1^{\text{eq}} = \frac{\frac{[L]^{\text{eq}}}{K_d}}{1 + \frac{[L]^{\text{eq}}}{K_d}} \quad (12)$$

となることから、 $p_1^{\text{eq}} = 1/2$  になる濃度  $[L]^{\text{eq}} = K_d$  に相当している。

今  $R$  と  $LR$  の平衡状態の化学ポテンシャルを

$$\mu_R^{\text{eq}} = \mu_R^\circ + \beta^{-1} \ln [R]^{\text{eq}} \quad (13)$$

$$\mu_{LR}^{\text{eq}} = \mu_{LR}^\circ + \beta^{-1} \ln [LR]^{\text{eq}} \quad (14)$$

と定義して、平衡状態においては

$$\mu_L^{\text{eq}} + \mu_R^{\text{eq}} = \mu_{LR}^{\text{eq}} \quad (15)$$

と化学ポテンシャル間の釣り合いが成り立つとすると、レート係数の比は

$$\frac{k^+}{k^-} = \exp[\beta(\mu_L^\circ + \mu_R^\circ - \mu_{LR}^\circ)] \quad (16)$$

と標準化学ポテンシャル差でかけることがわかる。一方で、グランドカノニカル分布と比較すると、レート係数の比は

$$\frac{k^+}{k^-} = \exp[-\beta(\epsilon_1 - \epsilon_0) + \beta\mu_L^\circ] \quad (17)$$

とりガンド結合に関するエネルギー差で記述できていることがわかるが、これは

$$\mu_{LR}^\circ - \mu_R^\circ = \epsilon_1 - \epsilon_0 \quad (18)$$

のように受容体の状態変化に応じた標準化学ポテンシャル差だと思うことで整合性が保たれる。

## 2. 生化学反応のキネティクス

### 2.1 レート方程式と Hill 関数

次に、受容体 1 つに対してリガンドが複数結合するような状況を考えていこう。すなわち



という状況を考える。ここで  $nL + R \rightarrow L_nR$  のレート係数を  $k^+$ 、 $L_nR \rightarrow nL + R$  のレート係数を  $k^-$  とすると、希薄な溶媒中にリガンドと受容体が溶質として溶けているときのリガンドの濃度  $[L]$ 、受容体の濃度  $[R]$ 、リガンド-受容体複合体の濃度  $[L_nR]$  の時間発展は次のレート方程式で与えられる。

$$\frac{d[L]}{dt} = nk^- [L_nR] - nk^+ [L]^n [R] \quad (20)$$

$$\frac{d[R]}{dt} = k^- [L_nR] - k^+ [L]^n [R] \quad (21)$$

$$\frac{d[L_nR]}{dt} = k^+ [L]^n [R] - k^- [L_nR] \quad (22)$$

ここで、平衡状態におけるそれぞれの濃度  $[L]^{\text{eq}}$ 、 $[R]^{\text{eq}}$ 、 $[L_nR]^{\text{eq}}$  は

$$k^- [L_nR]^{\text{eq}} = k^+ ([L]^{\text{eq}})^n [R]^{\text{eq}} \quad (23)$$

を満たし、平衡状態の時のリガンドの結合確率は

$$p_1^{\text{eq}} = 1 - p_0^{\text{eq}} = \frac{[L_nR]^{\text{eq}}}{[R]^{\text{eq}} + [L_nR]^{\text{eq}}} = \frac{\frac{k^+}{k^-} ([L]^{\text{eq}})^n}{1 + \frac{k^+}{k^-} ([L]^{\text{eq}})^n} \quad (24)$$

で与えられる。この形が Hill 係数が  $n$  の時の Hill 関数と呼ばれる形である。先ほどと同様に  $p_1^{\text{eq}} = 1/2$  となる濃度として解離定数  $K_d$  を定義すると  $K_d^n = ([L]^{\text{eq}})^n [R]^{\text{eq}} / [L_nR]^{\text{eq}}$  で与えられ、

$$p_1^{\text{eq}} = 1 - p_0^{\text{eq}} = \frac{\left(\frac{[L]^{\text{eq}}}{K_d}\right)^n}{1 + \left(\frac{[L]^{\text{eq}}}{K_d}\right)^n} \quad (25)$$

となる。 $n$  が大きい時、平衡状態でリガンドの濃度  $[L]^{\text{eq}}$  を上げていくと、最初ゆっくりと立ち上がってある閾値  $K_d$  周りで急激に  $p_1^{\text{eq}}$  が 1 に近づく振る舞いが見れる。これは、複数のリガンドが協同 (cooperative) してリガンドに結合している、と標語的に語られることがある。

## 2.2 ミカエリス-メンテン式

次に酵素反応のモデルを考えてみよう。酵素反応とはある酵素  $E$  が触媒となって基質  $S$  との複合体であるを反応の中間状態として酵素基質複合体  $ES$  を作り、その後生成物  $P$  を作るという反応である。酵素反応において、基質  $S$  が消費され生成物  $P$  が生成する過程で、酵素  $E$  は消費されない。このような酵素反応は生体内の化学反応でよく見られる現象である。化学反応式で書くと次のようにかける。



ここで  $E + S \rightarrow ES$  のレート係数を  $k_1^+$ 、 $ES \rightarrow E + S$  のレート係数を  $k_1^-$ 、 $ES \rightarrow P + E$  のレート係数を  $k_2^+$ 、 $P + E \rightarrow ES$  のレート係数を  $k_2^-$  とする。

酵素反応においては  $k_2^+ \gg k_2^-$  という状況をよく考える。これは生成物  $P$  から酵素基質複合体  $ES$  に戻ることはほとんどないことを意味する。その時反応は



と「不可逆」に起きていると考える。我々は熱力学を知っているので真に「不可逆」な化学反応というものを作ろうとすると、無限に大きい化学ポテンシャル差を用意しなければならず実際には存在しないことを知っているが、それでも  $k_2^+ \gg k_2^-$  (および  $k_1^+ \gg k_2^-$ 、 $k_1^- \gg k_2^-$ ) という状況で逆反応を無視すること自体はダイナミクスを見る上では近似的に問題がないだろう。ただし、この描像は無限に大きい化学ポテンシャル差に相当するので、熱力学を議論するときは適切に逆反応を導入しなければならず注意が必要である。

さて、希薄溶液においては各濃度  $[E]$ 、 $[S]$ 、 $[ES]$ 、 $[P]$  の時間発展方程式として次のようなレート方程式が得られる。

$$\frac{d[E]}{dt} = k_1^- [ES] - k_1^+ [E][S] + k_2^+ [ES] \quad (29)$$

$$\frac{d[S]}{dt} = k_1^- [ES] - k_1^+ [E][S] \quad (30)$$

$$\frac{d[ES]}{dt} = k_1^+ [E][S] - k_1^- [ES] - k_2^+ [ES] \quad (31)$$

$$\frac{d[P]}{dt} = k_2^+ [ES] \quad (32)$$

これは

$$\frac{d[E]}{dt} = k_1^- [ES] - k_1^+ [E][S] + k_2^+ [ES] - k_2^- [P][E] \quad (33)$$

$$\frac{d[S]}{dt} = k_1^- [ES] - k_1^+ [E][S] \quad (34)$$

$$\frac{d[ES]}{dt} = k_1^+ [E][S] - k_1^- [ES] - k_2^+ [ES] + k_2^- [P][E] \quad (35)$$

$$\frac{d[P]}{dt} = k_2^+ [ES] - k_2^- [P][E] \quad (36)$$

で  $k_2^+ \gg k_2^-$  および  $k_1^+ \gg k_2^-$ 、 $k_1^- \gg k_2^-$  を用いて近似した式とみなすことができる。基本的にはこの連立常微分方程式を解けば、生成物  $[P]$  の時間変化が見て取ることができる。ただし  $[E][S]$  の寄与により非線形性があるので、解析的に求めるのは大変である。そこで次のような近似を用いて生成物の時間変化  $d[P]/dt$  を  $[S]$  の関数として得ることにする。その近似とは、反応の途中で  $E + S \rightleftharpoons ES$  と  $ES \rightarrow P + E$  の反応が釣り合って

$$\frac{d[ES]}{dt} = 0 \quad (37)$$

と中間状態が変化しなくなった、というものがある。この近似は、化学反応が始まった直後と、終わる寸前以外ではおおよそ成り立ってくれることが期待できる。この近似のもとでは

$$k_1^+ [E][S] - k_1^- [ES] - k_2^+ [ES] = 0 \quad (38)$$

より

$$[ES] = \frac{k_1^+}{k_1^- + k_2^+} [E][S] \quad (39)$$

で与えられる。また  $d([E] + [ES])/dt = 0$  より、 $[E]_{\text{tot}} = [E] + [ES]$  という定数を導入できるため

$$[ES] = \frac{k_1^+}{k_1^- + k_2^+} ([E]_{\text{tot}} - [ES])[S] \quad (40)$$

より

$$[ES] = \frac{\frac{k_1^+}{k_1^- + k_2^+} [E]_{\text{tot}} [S]}{1 + \frac{k_1^+}{k_1^- + k_2^+} [S]} \quad (41)$$

となり、 $d[P]/dt$  の  $[S]$  に関する依存性は

$$\frac{d[P]}{dt} = k_2^+ [E]_{\text{tot}} \frac{\frac{k_1^+}{k_1^- + k_2^+} [S]}{1 + \frac{k_1^+}{k_1^- + k_2^+} [S]} \quad (42)$$

と近似できる。 $d[P]/dt \leq k_2^+ [E]_{\text{tot}}$  であることから  $[S] \rightarrow \infty$  での最大速度を  $V_{\text{max}} = k_2^+ [E]_{\text{tot}}$  のように導入し、さらに解離定数と同じノリで  $d[P]/dt = V_{\text{max}}/2$  となる時の基質濃度としてミカエリス定数と呼ばれる定数  $K_m = (k_1^- + k_2^+)/k_1^+$  を導入してやると

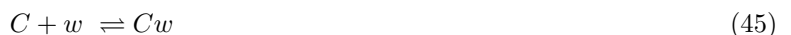
$$\frac{d[P]}{dt} = V_{\text{max}} \frac{\frac{[S]}{K_m}}{1 + \frac{[S]}{K_m}} \quad (43)$$

という表記が得られる。これがミカエリス-メンテンの式と呼ばれるものである。この関数形を用いて多くの酵素反応がフィッティングできることから有用とされている。

### 2.3 キネティックプルーフリーディング

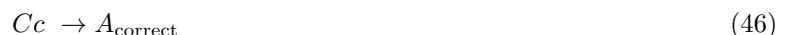
細胞内では様々な化学物質が共存しているため、目的の反応以外の反応が起こりうる。このような状況で如何に目的の反応を高い精度で起こすか、ということが問題になりうる。特に遺伝暗号の読み込みなどの重要な細胞の情報処理プロセスで、間違った化学反応を起こさないようにするというのは重要な問題であり、その仕組みの一つとして知られるキネティックプルーフリーディングが John Hopfield によって 1974 年に議論された。この話を紹介しよう。

細胞内でタンパク質を産生する過程において、DNA の遺伝情報が mRNA に転写され、それがタンパク質産生工場であるところのリボソームに運ばれる。そのリボソーム内で、mRNA 中の 3 つの塩基配列であるコドンに対して、対応するアミノ酸を運ぶ一つの tRNA が結合していくことを繰り返すことで、タンパク質が産生される。さて、今 tRNA とコドンの結合に注目しよう。あるコドン  $C$  に対して正しい tRNA である  $c$  と間違った tRNA である  $w$  が結合できるという化学反応を考える。



ここで  $C + c \rightarrow Cc$  のレート係数を  $k_c^+$ 、 $Cc \rightarrow C + c$  のレート係数を  $k_c^-$ 、 $C + w \rightarrow Cw$  のレート係数を  $k_w^+$ 、 $Cw \rightarrow C + w$  のレート係数を  $k_w^-$  とすることにする。

またコドンと tRNA が  $Cc$ 、 $Cw$  のように結合した後に、tRNA が運んでいたアミノ酸が翻訳途中のタンパク質に結合して、正しいタンパク質  $A_{\text{correct}}$  と、間違ったタンパク質  $A_{\text{wrong}}$  が出来上がる。その化学反応は



とかき、それぞれのレート係数は両方とも  $v$  とする。ただし、レート係数  $v$  は  $k_c^+$ 、 $k_c^-$ 、 $k_w^+$ 、 $k_w^-$  に比べて十分小さいとする。またミカエリス-メンテン式の話で「不可逆」な反応を導入した時と同様、 $A_{\text{correct}} \rightarrow Cc$  や  $A_{\text{wrong}} \rightarrow Cw$  といった

アミノ酸とタンパク質の結合が外れるような逆反応のレートは  $v$  よりも十分小さいとして、影響を無視する近似を行っている。

この状況でのレート方程式は次のように立式できる。

$$\frac{d[C]}{dt} = -k_c^+[C][c] - k_w^+[C][w] + k_c^-[Cc] + k_w^-[Cw] \quad (48)$$

$$\frac{d[c]}{dt} = -k_c^+[C][c] + k_c^-[Cc] \quad (49)$$

$$\frac{d[w]}{dt} = -k_w^+[C][w] + k_w^-[Cw] \quad (50)$$

$$\frac{d[Cc]}{dt} = k_c^+[C][c] - k_c^-[Cc] - v[Cc] \quad (51)$$

$$\frac{d[Cw]}{dt} = k_w^+[C][w] - k_w^-[Cw] - v[Cw] \quad (52)$$

$$\frac{d[A_{\text{correct}}]}{dt} = v[Cc] \quad (53)$$

$$\frac{d[A_{\text{wrong}}]}{dt} = v[Cw] \quad (54)$$

ただし  $[x]$  は  $x \in \{C, c, w, Cc, Cw, A_{\text{correct}}, A_{\text{wrong}}\}$  の濃度である。ミカエリス-メンテン式の議論と同様に、中間状態が  $d[Cc]/dt = 0$ 、 $d[Cw]/dt = 0$  のように釣り合って時間変化しなくなった状況を考えよう。この時

$$[Cc] = \frac{k_c^+}{k_c^- + v}[C][c] \simeq \frac{k_c^+}{k_c^-}[C][c] \quad (55)$$

$$[Cw] = \frac{k_w^+}{k_w^- + v}[C][w] \simeq \frac{k_w^+}{k_w^-}[C][w] \quad (56)$$

とみなすことができるだろう。よって間違っただアミノ酸と正しいアミノ酸が作られる速度の比、すなわち誤り率  $F$  は

$$F = \frac{d[A_{\text{wrong}}]/dt}{d[A_{\text{correct}}]/dt} = \frac{k_w^+ k_c^- [w]}{k_w^- k_c^+ [c]} := F_0 \quad (57)$$

で与えられる。以前の標準化学ポテンシャルの議論と同様に、比  $k_w^+/k_w^-$ 、 $k_c^+/k_c^-$  はそれぞれの分子  $x \in \{c, C, Cc, w, Cw\}$  の標準化学ポテンシャル  $\mu_x^\circ$  を用いて

$$\frac{k_c^+}{k_c^-} = \exp[\beta(\mu_c^\circ + \mu_C^\circ - \mu_{Cc}^\circ)] \quad (58)$$

$$\frac{k_w^+}{k_w^-} = \exp[\beta(\mu_w^\circ + \mu_C^\circ - \mu_{Cw}^\circ)] \quad (59)$$

と表されるため、

$$F_0 = \exp[\beta(\mu_w - \mu_{Cw}) - \beta(\mu_c - \mu_{Cc})] \quad (60)$$

と化学ポテンシャル差が主に誤り率を決定していることがわかる。ただしここで、 $w$  と  $c$  の化学ポテンシャルとして  $\mu_w = \mu_w^\circ + \beta^{-1} \ln[w]$ 、 $\mu_c = \mu_c^\circ + \beta^{-1} \ln[c]$  という表記を導入している。よって翻訳の過程で誤り率を減らすためには適切に化学ポテンシャル差を設計すれば良いことになる。しかしながら、この描像だけでは実験結果と合わないことが知られている。実験的には  $F \simeq 10^{-4}$  程度であるのに対して、 $(k_w^+ k_c^-)/(k_w^- k_c^+) \simeq 10^{-2}$  程度しかないといわれるからである。 $[w]$  と  $[c]$  が 100 倍も異なるのはもっともらしくないため、この誤り率を達成するための仕組みが何かあると考えるのが適切である。その仕組みがキネティックブルーフリーディングである。

ブルーフリーディングは日本語に訳すと「校正」であり、間違っただ反応をした時に校正してくれるという仕組みである。実は翻訳プロセスにはもう一つ別の反応があることがわかっている。それはコドンと tRNA が結合した後の化学修飾である。化学修飾を \* で記述すれば、化学反応は



のようにかける。 $Cc \rightarrow C^*c$  と  $Cw \rightarrow C^*w$  の修飾反応のレートを  $m$ 、 $C^*c \rightarrow A_{\text{correct}}$  と  $C^*w \rightarrow A_{\text{wrong}}$  の反応のレートを  $v$  としよう。さらに



という差し戻しの反応があるということを入れ、 $C^*c \rightarrow C + c$  の反応レートを  $l_c$ 、 $C^*w \rightarrow C + w$  の反応レートを  $l_w$  とおくことにしよう。この差し戻しの化学反応がキネティックな「校正」に相当し、この仕組みをキネティックプルーフリーディングと呼ぶ。先ほどと同様にレート係数  $v$  は、 $k_c^+$ 、 $k_c^-$ 、 $k_w^+$ 、 $k_w^-$  や  $l_c$ 、 $l_w$  に比べて十分小さいとする。またレート係数  $m$  も  $k_c^+$ 、 $k_c^-$ 、 $k_w^+$ 、 $k_w^-$  に比べて十分小さいとする。このような状況でのレート方程式は次のように修正を受ける。

$$\frac{d[C]}{dt} = -k_c^+[C][c] - k_w^+[C][w] + k_c^-[Cc] + k_w^-[Cw] + l_c[C^*c] + l_w[C^*w] \quad (65)$$

$$\frac{d[c]}{dt} = -k_c^+[C][c] + k_c^-[Cc] + l_c[C^*c] \quad (66)$$

$$\frac{d[w]}{dt} = -k_w^+[C][w] + k_w^-[Cw] + l_w[C^*w] \quad (67)$$

$$\frac{d[Cc]}{dt} = k_c^+[C][c] - k_c^-[Cc] - m[Cc] \quad (68)$$

$$\frac{d[Cw]}{dt} = k_w^+[C][w] - k_w^-[Cw] - m[Cw] \quad (69)$$

$$\frac{d[C^*c]}{dt} = m[Cc] - l_c[C^*c] - v[C^*c] \quad (70)$$

$$\frac{d[C^*w]}{dt} = m[Cw] - l_w[C^*w] - v[C^*w] \quad (71)$$

$$\frac{d[A_{\text{correct}}]}{dt} = v[C^*c] \quad (72)$$

$$\frac{d[A_{\text{wrong}}]}{dt} = v[C^*w] \quad (73)$$

ここで、先ほどと同様に中間状態が釣り合っていると近似して  $d[Cc]/dt = 0$ 、 $d[Cw]/dt = 0$ 、 $d[C^*c]/dt = 0$ 、 $d[C^*w]/dt = 0$  とおくと、

$$[C^*c] = \frac{m}{l_c + v}[Cc] = \frac{m}{l_c + v} \frac{k_c^+}{k_c^- + m}[C][c] \simeq \frac{m}{l_c} \frac{k_c^+}{k_c^-}[C][c] \quad (74)$$

$$[C^*w] = \frac{m}{l_w + v}[Cw] = \frac{m}{l_w + v} \frac{k_w^+}{k_w^- + m}[C][w] \simeq \frac{m}{l_w} \frac{k_w^+}{k_w^-}[C][w] \quad (75)$$

で与えられるため、

$$F = \frac{\frac{d[A_{\text{wrong}}]}{dt}}{\frac{d[A_{\text{correct}}]}{dt}} \simeq \frac{k_w^+}{k_w^-} \frac{k_c^-}{k_c^+} \frac{l_c}{l_w} \frac{[w]}{[c]} \quad (76)$$

となる。よって、先ほどの  $F_0 = (k_w^+ k_c^- [w]) / (k_w^- k_c^+ [c])$  に比べて、 $F \simeq F_0 (l_c / l_w)$  だけ変更を受ける。もし  $l_c / l_w \simeq 10^{-2}$  として与えられるのであれば、実際の実験事実である  $F \simeq 10^{-4}$  を再現する。このように化学修飾後の差し戻しという工夫を一回経由することで、化学修飾がない時よりも誤り率を下げるのが可能である。

余談ではあるがこの反応における熱力学が気になる場合、「非可逆」な反応も本当は非常に小さい反応レートの逆反応があることを適切に考慮すればいい。すなわち、 $C^*c \rightarrow Cc$  という逆反応のレートを  $m^- (\ll m)$ 、 $C + c \rightarrow C^*c$  という逆反応のレート  $l_c^- (\ll l_c)$  が本来は存在しているとするのがよい。このような状況では、 $C + c \rightarrow Cc \rightarrow C^*c \rightarrow C + c$  という反応のサイクルに注目して、関連するレートの積を考えて順反応と逆反応の比をとると、

$$\mathcal{F}_{\text{cycle}} = \ln \frac{k_c^+ m l_c}{k_c^- m^- l_c^-} \gg 0 \quad (77)$$

と0よりも十分大きい値になる。実はこのような値  $\mathcal{F}_{\text{cycle}}$  が0にならないということは、熱力学的には外部の温度差や化学ポテンシャル差などでサイクルが非平衡に駆動されていることに相当している。(詳しくは <http://sosuke110.com/noneq.pdf> を読んでいただきたい。 $\mathcal{F}$  はサイクルの力に相当している。) 実際に今回の場合は GTP の加水分解反応が化学修飾で共役していることによって、外部の化学ポテンシャル差によってサイクルが駆動されるような状況になっている。



### 3. 確率過程と生体ダイナミクスのモデル化

#### 3.1 リガンドと受容体の結合と確率過程

先ほどのようにレート方程式に代表されるようなダイナミクスをみることで、平衡統計力学を超えた非平衡なダイナミクスを用いて生体システムを調べることができる。レート方程式では濃度の時間発展を考察しているが、より詳細に状態の確率のダイナミクスを考察することも可能であろう。まず最初にリガンドと受容体の結合確率の例に戻って、確率分布のダイナミクスすなわち確率過程を導入していこう。

以前のリガンドと受容体の結合の例



に立ち戻ると、受容体の濃度  $[R]$ 、リガンド-受容体複合体の濃度  $[LR]$  の時間発展は次のレート方程式で与えられる。

$$\frac{d[R]}{dt} = k^- [LR] - k^+ [L][R] \quad (79)$$

$$\frac{d[LR]}{dt} = k^+ [L][R] - k^- [LR] \quad (80)$$

また、 $d[R]/dt + d[LR]/dt = 0$  より、 $[R]_{\text{tot}} = [R] + [LR]$  という時間に依存しない定数を導入可能である。よって、リガンドが結合していない状態の確率  $p_0$  を

$$p_0 = \frac{[R]}{[R]_{\text{tot}}} \quad (81)$$

リガンドに結合している状態の確率  $p_1$  を

$$p_1 = \frac{[LR]}{[R]_{\text{tot}}} \quad (82)$$

とおけば、 $x \in \{0, 1\}$  に対して確率の規格化  $\sum_x p_x = 1$  と非負性  $p_x \geq 0$  を満たす。この確率表記  $p_x$  を用いて  $d[R]_{\text{tot}}/dt = 0$  を用いてレート方程式を書き直すと

$$\frac{dp_0}{dt} = k^- p_1 - k^+ [L] p_0 \quad (83)$$

$$\frac{dp_1}{dt} = k^+ [L] p_0 - k^- p_1 \quad (84)$$

と線形な微分方程式になることがわかる。遷移レートと呼ばれる係数を  $W_{1 \rightarrow 0} = -W_{0 \rightarrow 1} = k^-$ 、 $W_{0 \rightarrow 1} = -W_{1 \rightarrow 0} = k^+ [L]$  のように導入すると

$$\frac{dp_x}{dt} = \sum_{x'} W_{x' \rightarrow x} p_{x'} \quad (85)$$

となる。このような形で確率分布の時間発展が線形な常微分方程式で表されるとき、この常微分方程式をマスター方程式と呼ぶ。このマスター方程式は確率過程が Markov 過程のときに広く正当化されるため、様々な系で成り立つと考えられ、非常に重要な出発点になっている。(詳しくは <http://sosuke110.com/noneq.pdf> を読んでいただきたい。) また確率の保存  $d(\sum_x p_x)/dt = d(1)/dt = 0$  のため、遷移レートは  $\sum_{x'} W_{x \rightarrow x'} = 0$  という性質を持っている。今回の場合もきちんとそれが満たされていることがわかる。この遷移レートの性質を用いることで  $W_{x \rightarrow x} = -\sum_{x' | x' \neq x} W_{x \rightarrow x'}$  を使って

$$\frac{dp_x}{dt} = \sum_{x' | x' \neq x} [W_{x' \rightarrow x} p_{x'} - W_{x \rightarrow x'} p_x] = \sum_{x'} [W_{x' \rightarrow x} p_{x'} - W_{x \rightarrow x'} p_x] \quad (86)$$

のように書き直すことも可能である。

さて、ここで  $W_{x \rightarrow x'}/W_{x' \rightarrow x}$  のような遷移レートの比を考察しよう。 $x = x'$  ならば比  $W_{x' \rightarrow x}/W_{x \rightarrow x'}$  は自明に 1 であるため、今回は非自明な  $x = 0$  と  $x' = 1$  の場合だけを考えれば良い。この比は

$$\frac{W_{0 \rightarrow 1}}{W_{1 \rightarrow 0}} = \frac{k^+ [L]}{k^-} \quad (87)$$

で与えられる。以前の議論でレート係数は

$$\frac{k^+}{k^-} = \exp[-\beta(\epsilon_1 - \epsilon_0 - \mu_L^\circ)] = \exp[\beta(\mu_L^\circ + \mu_R^\circ - \mu_{LR}^\circ)] \quad (88)$$

で与えられることがわかっているため、濃度  $[L]$  の時の  $L$  の化学ポテンシャル  $\mu_L = \mu_L^\circ + \beta^{-1} \ln[L]$  を導入すると

$$\frac{W_{0 \rightarrow 1}}{W_{1 \rightarrow 0}} = \exp[-\beta(\epsilon_1 - \epsilon_0 - \mu_L)] = \exp[\beta(\mu_L + \mu_R^\circ - \mu_{LR}^\circ)] \quad (89)$$

と整理できる。さらにここで  $\Delta s_{0 \rightarrow 1}^{\text{bath}} := -\beta(\epsilon_1 - \epsilon_0 - \mu_L)$  という項は状態が  $x = 0$  から  $x' = 1$  に変化するとき熱浴でどれだけエントロピー変化するかという量になっていることに着目すると、

$$\frac{W_{0 \rightarrow 1}}{W_{1 \rightarrow 0}} = \exp[\Delta s_{0 \rightarrow 1}^{\text{bath}}] \quad (90)$$

という式が成り立つ。この式は局所詳細釣り合い条件と呼ばれており、マスター方程式で記述される確率過程と熱力学を結びつける式である。生体システムのモデル化では、しばしばこの局所詳細釣り合いを課したマスター方程式から出発して議論することがある。その代表的な例は次に述べる分子モーターの運動である。

### 3.2 確率過程によるモデル化の例: 分子モーター $F_1$ -ATPase

分子モーターとは、ATP を ADP に加水分解するときの化学ポテンシャル差を力学的な運動に変換するタンパク質の総称である。ここでは ATP の酵素の一種である回転分子モーター  $F_1$ -ATPase に着目して、確率過程による変化の記述を行う。

$F_1$ -ATPase は生体内の膜にくっついている膜タンパク質の一部であり、 $\alpha, \beta, \gamma, \delta, \epsilon$  という 5 種類のサブユニットと呼ばれる構成要素でできている。 $\alpha, \beta$  は三つずつあり、交互に 3 つずつ  $\gamma$  サブユニットを中心としてくっついており 3 回の回転対称性を持つような形をしている。この  $\alpha_3\beta_3\gamma$  の組 ( $F_1$  と呼ばれる) が回転の最小単位になっており、ATP の加水分解が  $\alpha$  と  $\beta$  サブユニットに挟まれた境界で起きることで、 $\gamma$  サブユニットが 120 度回転するということが知られている。すなわち化学反応としては



のように回転と ATP の加水分解が共役しているとラフに考えることができる。ここで  $120^\circ, 240^\circ, 360^\circ$  はそれぞれ  $\gamma$  サブユニットの回転状態を意味する。より詳細には 120 度の回転の途中で、 $F_1$  からの ADP が解離したあとに P が解離するまでの中間状態 (サブステップ) が存在し、そのときの角度は 80 度であると言われているが、今回は簡単のため 3 状態  $x \in \{120^\circ, 240^\circ, 360^\circ\}$  のみに注目することにしよう。

素朴に確率過程を用いたモデル化する場合、3 状態  $x \in \{120^\circ, 240^\circ, 360^\circ\}$  に対して、マスター方程式

$$\frac{dp_x}{dt} = \sum_{x'} [W_{x' \rightarrow x} p_{x'} - W_{x \rightarrow x'} p_x] \quad (94)$$

を立て、局所詳細釣り合い条件

$$\frac{W_{x' \rightarrow x}}{W_{x \rightarrow x'}} = \exp[\Delta s_{x' \rightarrow x}^{\text{bath}}] \quad (95)$$

を課せば良い。ここで  $\Delta s_{x' \rightarrow x}^{\text{bath}}$  は  $x' \rightarrow x$  という状態変化に伴った熱浴のエントロピー変化である。この熱浴のエントロピー変化は基本的には角度  $x$  と角度  $x'$  の状態での  $F_1$  のエネルギー差や、ATP, ADP, P の化学ポテンシャル差に依存するはずである。また  $F_1$  ATPase が生体内の膜にくっついている時は、回転が  $F_0$  と呼ばれるイオンポンプと共役するため、 $F_0$  の構造変化のエネルギー差や化学ポテンシャル差も考慮する必要が出てくる。このように外界と複雑な相互作用をする状態変化に対して、熱浴のエントロピー変化  $\Delta s_{x' \rightarrow x}^{\text{bath}}$  の詳細を考えるのは大変である。

さらに面倒なことに、現在の実験においては  $\gamma$  サブユニットの回転を、系の詳細を変えずに直接測定することができていない。多くの場合、 $\gamma$  サブユニットに ( $F_1$  に比べて十分大きな) コロイド粒子をくっつけることで測定が行われる。このコロイド粒子は溶媒と相互作用してブラウン運動をするため、 $\gamma$  サブユニットの回転はブラウン運動する粒子を介して

間接的に測定することになる。そのため確率過程で実験結果をモデル化するためには、コロイド粒子の位置  $\theta \in [0, 2\pi)$  と  $\gamma$  サブユニットの状態  $x \in \{120^\circ, 240^\circ, 360^\circ\}$  の同時確率分布  $p_{x,\theta}$  のマスター方程式

$$\frac{dp_{x,\theta}}{dt} = \sum_{x'} \int_0^{2\pi} d\theta' [W_{(x',\theta') \rightarrow (x,\theta)} p_{x',\theta'} - W_{(x,\theta) \rightarrow (x',\theta')} p_{x,\theta}] \quad (96)$$

を考えることになる。ただし同時確率分布  $p_{x,\theta}$  は  $\sum_x \int_0^{2\pi} d\theta p_{x,\theta} = 1$  という規格化がされているとする。

このマスター方程式をより詳細に扱うには、例えば次のようなやり方がある。コロイド粒子の位置と  $\gamma$  サブユニットの状態は同時に変化しないとして

$$W_{(x',\theta') \rightarrow (x,\theta)} = W_{x' \rightarrow x}^X \delta(\theta - \theta') + w_{\theta' \rightarrow \theta}^\ominus \delta_{xx'} \quad (97)$$

と遷移レートをおけば、

$$\frac{dp_{x,\theta}}{dt} = \sum_{x'} [W_{x' \rightarrow x}^X p_{x',\theta} - W_{x \rightarrow x'}^X p_{x,\theta}] + \int_0^{2\pi} d(\Delta\theta) [w_{\theta - \Delta\theta \rightarrow \theta}^\ominus p_{x,\theta - \Delta\theta} - w_{\theta \rightarrow \theta - \Delta\theta}^\ominus p_{x,\theta}] \quad (98)$$

となるだろう。ただし  $\Delta\theta = \theta - \theta'$  という変数変換を考えている。ここで  $W_{x' \rightarrow x}^X$  に対する条件として、コロイド粒子の位置が  $\theta$  の時の  $x' \rightarrow x$  という状態変化に伴った熱浴のエントロピー変化  $\Delta s_{x' \rightarrow x}^{\text{bath}}$  を用いて  $\ln(W_{x' \rightarrow x}^X / W_{x \rightarrow x'}^X) = \exp[\Delta s_{x' \rightarrow x}^{\text{bath}}]$  という局所詳細釣り合い条件を課するのが適当だろう。

さらに  $w_{\theta - \Delta\theta \rightarrow \theta}^\ominus = w_{\Delta\theta, \theta - \Delta\theta}$  というノーテーションを導入し、 $w_{\Delta\theta, \theta - \Delta\theta} p_{x,\theta - \Delta\theta}$  の項を  $\Delta\theta$  の二次までの Taylor 展開で近似できると仮定すると、マスター方程式における角度方向の遷移の寄与は

$$\int_0^{2\pi} d(\Delta\theta) [w_{\theta - \Delta\theta \rightarrow \theta}^\ominus p_{x,\theta - \Delta\theta} - w_{\theta \rightarrow \theta - \Delta\theta}^\ominus p_{x,\theta}] \quad (99)$$

$$= \int_0^{2\pi} d(\Delta\theta) [w_{\Delta\theta, \theta - \Delta\theta} p_{x,\theta - \Delta\theta} - w_{-\Delta\theta, \theta} p_{x,\theta}] \quad (100)$$

$$= \int_0^{2\pi} d(\Delta\theta) \left[ w_{\Delta\theta, \theta} p_{x,\theta} - (\Delta\theta) \frac{\partial}{\partial \theta} [w_{\Delta\theta, \theta} p_{x,\theta}] + \frac{1}{2} (\Delta\theta)^2 \frac{\partial^2}{\partial \theta^2} [w_{\Delta\theta, \theta} p_{x,\theta}] - w_{-\Delta\theta, \theta} p_{x,\theta} \right] \quad (101)$$

$$= -\frac{\partial}{\partial \theta} [A_1 p_{x,\theta}] + \frac{1}{2} \frac{\partial^2}{\partial \theta^2} [A_2 p_{x,\theta}] := \mathcal{L}_{\text{FP}} p_{x,\theta}, \quad (102)$$

のように二階の偏微分方程式の形でかける。ただし  $A_n = \int_0^{2\pi} d(\Delta\theta) (\Delta\theta)^n w_{\Delta\theta, \theta}$  である。この偏微分方程式はコロイド粒子の(回転)ブラウン運動のダイナミクスを与える Fokker-Planck 方程式に相当する。(より詳しい Fokker-Planck 方程式の説明については、詳しくは <http://sosuke110.com/noneq.pdf> を参考にして欲しい。) その結果として例えば  $A_n$  を具体的な物理的なパラメータとして入れることで

$$\frac{dp_{x,\theta}}{dt} = \sum_{x'} [W_{x' \rightarrow x}^X p_{x',\theta} - W_{x \rightarrow x'}^X p_{x,\theta}] + \mathcal{L}_{\text{FP}} p_{x,\theta} \quad (103)$$

$$\mathcal{L}_{\text{FP}} p_{x,\theta} = -\frac{\partial}{\partial \theta} [\mu F_{x,\theta} p_{x,\theta}] + \frac{\partial^2}{\partial \theta^2} [\mu \beta^{-1} p_{x,\theta}] \quad (104)$$

$$\frac{W_{x' \rightarrow x}^X}{W_{x \rightarrow x'}^X} = \exp[\Delta s_{x' \rightarrow x}^{\text{bath}}] \quad (105)$$

のような確率過程を、 $\theta = 2\pi$  を  $\theta = 0$  とする周期境界条件のもとで考えることができるだろう。ただし  $F_{x,\theta}$  は状態  $x$  の時に位置  $\theta$  のコロイド粒子に加わる外力、 $\beta$  はコロイド粒子が浮かんでいる媒質の逆温度、 $\mu$  は媒質の易動度である。このような確率過程をもとに、実験で得られたコロイド粒子の振る舞いから F<sub>1</sub>-ATPase のエネルギー論を理解しようとする試みが近年行われ始めている。

### 3.3 バクテリアの情報処理: 大腸菌 (E.coli) の走化性と適応応答

ここではこれまで説明してきたような話が、生物現象でどのように機能しているのかを具体例を挙げて考察しよう。一般に物理学を使って何かを考える上での常套手段として、その現象を説明可能なシンプルなミニマルモデルを考えるということが行われる。よって生物現象を物理学を用いて理解したいと思った場合、生物の構成要素として最もミニマ

るなものを考察するのは自然な考え方であろう。そのような考えのもと、構成要素が比較的少ない単細胞のバクテリアである大腸菌 (*E. coli*) は生物物理の文脈で詳しく調べられてきたという歴史的な経緯がある。今回はこの大腸菌の情報処理の仕組みの一つとして、以下で述べる走化性をを具体例にして説明し、その確率過程によるモデル化の例を提示しよう。

この大腸菌 (*E. coli*) は外部のリガンド (例えばアスパラギン酸など) の濃度が高い方に動く走化性と呼ばれる振る舞いを示すことが知られている。この情報処理の仕組みは外部のリガンドが受容体に結合することで開始され、細胞内の化学反応のリレー (シグナル伝達) によって達成されている。その主要な化学反応は以下のようなものとされている。

まず受容体とリガンドの結合が、受容体の細胞内部側に結合しているキナーゼの活動状態を活性化させる。このキナーゼとはリン酸化酵素の総称であり、大腸菌走化性の場合には CheA と呼ばれるタンパク質がキナーゼに相当する。このキナーゼが自己リン酸化して活性を示し、大腸菌が動くための鞭毛モーターの回転を制御するタンパク質 (CheY) にリン酸基に転移する。このタンパク質 CheY と、リン酸化した CheY すなわち CheY-P の比率に応じて、鞭毛モーターの回転方向が時計回り (ClockWise, CW) か反時計回り (Counter ClockWise, CCW) かを確率的に制御している。リン酸化していない CheY の比率が増えると鞭毛モーターが反時計回り (CCW) に回転して大腸菌は直線的な遊泳を行い、リン酸化した CheY-P の比率が増えると鞭毛モーターが時計回り (CW) に回転して大腸菌はランダムな方向転換をする。この結果として、リガンドの受容体への結合が、CheA の活性化と CheY のリン酸化を通して大腸菌の動きの変化を引き起こしている。この走化性は大腸菌がある種の”餌”を求めて動き回る仕組みであり、大腸菌の生命維持にとって非常に重要な振る舞いである。

この走化性においては、大腸菌は適応応答と呼ばれる応答性を示すことが知られている。適応応答とは、一言で言うと、現在の状態に慣れるということである。例えば大腸菌の走化性の場合、現在の水中のリガンドの濃度に対して慣れることで、現在の濃度よりも高いリガンド濃度に接した時だけキナーゼを不活性化させて鞭毛モーターを反時計回りにして直線的な遊泳を行い、現在の濃度から変化しない場合や現在の濃度より低くなった場合はキナーゼを活性化させて鞭毛モーターを時計回りにしてランダムな方向転換をする。このような方法を取ることで、より濃度の高い場所にたどり着こうとする戦略を大腸菌はとっているのである。

この適応応答の仕組みを引き起こすには、受容体とリガンドが結合してキナーゼ活性を引き起こす際の過程において、以前のリガンドの濃度の情報を覚えておいて参照することでキナーゼ活性の仕方を変える仕組みが必要である。このリガンドの情報を保持する役目として、実際の大腸菌では受容体のメチル化が使われている。より具体的には受容体が脱メチル化されている場合は敏感にキナーゼの不活性化が起きるようにして、メチル化されている場合は不感症に (すなわちキナーゼの不活性化が起きにくいように) しておく。さらにキナーゼの不活性化がなされた時に、メチル化が行われるようにし不感症を引き起こす。その結果として、一度不活性化が起きると刺激に「慣れて」不感症になる現象、すなわち適応応答が実装できる。

この適応応答の仕組みをモデル化する場合、例えば次のような確率過程のモデルが考えられる。受容体にメチル基がついているかどうかの状態を  $m \in \{0, 1\}$  とし、0 がついている状態、1 がついていない状態とする。またキナーゼが活性しているかどうかの2状態を  $a \in \{0, 1\}$  で表す。ただし1が活性状態であり、0が不活性状態である。また大腸菌外部のリガンドの濃度を  $[L]$  としよう。  $m, a$  の同時確率分布を  $p_{m,a}$  とすると、確率過程のダイナミクスを記述するマスター方程式として

$$\frac{dp_{m,a}}{dt} = \sum_{m',a'} [W_{(m',a') \rightarrow (m,a)} p_{m',a'} - W_{(m,a) \rightarrow (m',a')} p_{m,a}] \quad (106)$$

が与えられる。ただしここでメチル化/脱メチル化と、キナーゼの活性化/不活性化は同時に行われずとして遷移レートを

$$W_{(m',a') \rightarrow (m,a)} = W_{m' \rightarrow m|a}^M \delta_{aa'} + W_{a' \rightarrow a|m}^A ([L]) \delta_{mm'} \quad (107)$$

とおく。キナーゼの活性化に関する遷移レート  $W_{a' \rightarrow a|m}^A ([L])$  はリガンド濃度  $[L]$  の関数であり、受容体のメチル化に関する遷移レート  $W_{m' \rightarrow m|a}^M$  はリガンド濃度に依存しないとする。

この遷移レート  $W_{m' \rightarrow m|a}^M$  と  $W_{a' \rightarrow a|m}^A ([L])$  を現象に即して、以下のように設定すれば適応応答のダイナミクスを説明可能である。まずキナーゼが活性していない時には

$$W_{1 \rightarrow 0|0}^M < W_{0 \rightarrow 1|0}^M \quad (108)$$

とメチル化が行われる方がおこりやすいとする。またキナーゼが活性している時は

$$W_{0 \rightarrow 1|1}^M < W_{1 \rightarrow 0|1}^M \quad (109)$$

と脱メチル化が解離しやすいとする。またキナーゼの不活性化に関するレート  $W_{a' \rightarrow a|m}^A ([L])$  について、メチル化してい

る時としていないときでの活性化の感度の違いとして、例えば

$$\frac{W_{1 \rightarrow 0|0}^A([L])}{W_{0 \rightarrow 1|0}^A([L])} > \frac{W_{1 \rightarrow 0|1}^A([L])}{W_{0 \rightarrow 1|1}^A([L])} \quad (110)$$

という条件をおくと、適応現象のダイナミクスがモデル化できる。この条件は受容体がメチル化していない方が不活性化が起きやすいことを意味している。さらにこの比  $[W_{1 \rightarrow 0|m}^A([L])/W_{0 \rightarrow 1|m}^A([L])]$  はリガンドの濃度  $[L]$  に関する単調増加関数とし、リガンドの濃度が濃いほど不活性化が起こりやすいという条件を追加しておこう。

このモデルの下での典型的な適応のダイナミクスは次のような過程である。まず  $(m, a) = (0, 1)$  という初期状態から始まったとしよう。不活性化する遷移レートの比  $W_{1 \rightarrow 0|0}^A([L])/W_{0 \rightarrow 1|0}^A([L])$  は比較的大きいため、この初期状態からあるリガンド濃度  $[L] = [L]_0$  に刺激されることで、遷移レート  $W_{1 \rightarrow 0|0}^A([L]_0)$  でキナーゼの不活性化が確率的に起こる  $((0, 1) \rightarrow (0, 0))$ 。不活性化状態ならばメチル化が行われやすい  $(W_{1 \rightarrow 0|0}^M < W_{0 \rightarrow 1|0}^M)$  ため、受容体のメチル化が確率的に行われる  $((0, 0) \rightarrow (1, 0))$ 。メチル化された後はキナーゼは確率的にそのうち不活性化状態に遷移する  $((1, 0) \rightarrow (1, 1))$ 。このメチル化された活性状態が不活性化状態に戻る遷移レートの比  $W_{1 \rightarrow 0|1}^A([L])/W_{0 \rightarrow 1|1}^A([L])$  は比較的小さいため、現在のリガンド濃度  $[L]$  が  $[L]_0$  よりも高くないと不活性化が起きづらい状態になる。しかしながら、活性状態ならば脱メチル化が起こりやすい  $(W_{0 \rightarrow 1|1}^M < W_{1 \rightarrow 0|1}^M)$  のでいずれ脱メチル化が進行して、現在のリガンド濃度  $[L]$  が  $[L]_0$  でも不活性化が可能な初期状態  $(m, a) = (0, 1)$  に戻る  $((1, 1) \rightarrow (0, 1))$ 。

この一連の過程において、低いリガンド濃度  $[L]_0$  でも不活性化しやすい状態  $(m, a) = (0, 1)$  から一度不活性化を起こした  $((0, 1) \rightarrow (0, 0))$  後は、メチル化を経て低いリガンド濃度  $[L]_0$  では不活性的にくくなる状態  $(m, a) = (1, 1)$  へ変わる。よって適応応答、すなわちリガンドの刺激に「慣れる」現象が起きている。この一連の過程は  $(0, 0) \rightarrow (1, 0) \rightarrow (1, 1) \rightarrow (0, 1) \rightarrow (0, 0)$  というサイクルで達成される、本質的に非平衡な現象である。

ちなみに以前考えた詳細釣り合い条件をマスター方程式に課すと、

$$W_{1 \rightarrow 0|0}^M < W_{0 \rightarrow 1|0}^M \quad (111)$$

$$W_{0 \rightarrow 1|0}^M < W_{1 \rightarrow 0|0}^M \quad (112)$$

および

$$\frac{W_{1 \rightarrow 0|0}^A([L])}{W_{0 \rightarrow 1|0}^A([L])} > \frac{W_{1 \rightarrow 0|1}^A([L])}{W_{0 \rightarrow 1|1}^A([L])} \quad (113)$$

とする適応応答に必要な関係が、

$$\frac{W_{1 \rightarrow 0|a}^M}{W_{0 \rightarrow 1|a}^M} = \exp(\Delta s_{1 \rightarrow 0|a}^{\text{bath};M}) \quad (114)$$

$$\frac{W_{1 \rightarrow 0|m}^A([L])}{W_{0 \rightarrow 1|m}^A([L])} = \exp(\Delta s_{1 \rightarrow 0|m}^{\text{bath};A}) \quad (115)$$

のようにキナーゼの活性状態  $a$  のもとでの脱メチル化による熱浴のエントロピー変化  $\Delta s_{1 \rightarrow 0|a}^{\text{bath};M}$  と、受容体のメチル化  $m$  のもとでのキナーゼの不活性化による熱浴のエントロピー変化  $\Delta s_{1 \rightarrow 0|m}^{\text{bath};A}$  で与えられていることがわかる。実際の大腸菌においては、二つのメチル化酵素 CheR と脱メチル化酵素 CheB が存在しており、キナーゼ CheA の活性がリン酸基転移によって CheB を活性化している。またキナーゼの活性化はリガンド  $L$  と受容体の結合が影響する。そのため酵素 (CheB, CheR) の化学ポテンシャル差とメチル化の反応に関する化学ポテンシャル差が  $\Delta s_{1 \rightarrow 0|a}^{\text{bath};M}$  を与え、リガンド-受容体の結合やリン酸化に関する化学ポテンシャル差が  $\Delta s_{1 \rightarrow 0|m}^{\text{bath};A}$  を与えることで、適応応答に必要な遷移レートの関係を作っていると考えられる。

最後に 2013 年頃の私の博士課程の時の研究の話をして、このノートを締めたいと思う。このバクテリアの情報処理の話には情報が深く関わっている現象であるが、当時は情報理論で考察されるような情報量を用いた議論というのがほとんどなかった。そこで当時私は、何らかの定量化可能な情報量を使ってこのバクテリアの情報処理における性能限界を説明できないだろうか、と考えた。まず事実として、バクテリアの情報処理は、上で挙げたような詳細釣り合い条件により、化学ポテンシャルなどの熱力学的な性質が深く関わっている。さらに重要な事実として、マクスウェルのデーモンの議論から、情報量は熱力学量との間には一般的な関係が存在していると考えられていた。よって何らかのマクスウェルのデーモンの制限が、バクテリアの情報処理でもきちんと効いてくるのではないか、という風に考えたのであ

る。この発想を実現するためには上のようなマスター方程式で記述される確率過程で適用可能なマクスウェルのデーモンの理論が必要であったが、残念なことに当時はそのような理論は存在しなかった。というのも2012年以前は情報量を含んだ形の一般化された熱力学第二法則は、フィードバック制御のクラスという限定的な状況のみしか存在しなかったのである。そのため、マスター方程式で記述される確率過程を含んだ非常に幅広いクラスで適応可能なように、熱力学第二法則を情報の流れを含んだ形に拡張するところから始めることになった。そしてその拡張が成功した後、情報量を含んだ熱力学第二法則を用いて、大腸菌の適応のダイナミクスを取り扱った。その結果、適応応答の正確性の限界と情報量の関係を見出すことに成功したのである。興味があったら私の過去の研究を色々と調べてもらえれば幸いである。