トピックス

分子はどこまで正確に情報を伝えられるのか

海津一成, 高橋恒一

国立研究開発法人理化学研究所生命システム研究センター生化学シミュレーション研究チーム

1. はじめに

細胞はしばしば驚くほどの正確さで外界を検知しているようにみえる。例えば、細胞の分化や走化性はたった数分子程度の変化に対しても正しく応答することが報告されている。それではそもそも細胞はどこまでの正確さで外界を検知できるのだろうか？実際の細胞応答はその限界にどの程度迫るものなのか？またその限界を決めているのは一体何なのか？細胞は細胞膜によって自身と外界とを隔てており、膜上の受容体分子によって外界の状況を「感じ」とっている。さらに分子から分子へとその情報を繰り返し受け渡して細胞内の様々な器官に運ぶと同時に、情報を処理し「考え」ることで、自身の行動や運命を決定する。このように外界の情報は細胞中の分子によって担われており、分子間の情報伝達が細胞の外界検知の限界を決める一つの要因となっている。本稿では、まず分子間の情報伝達効率の理論的上限を与えたバグ＝パーセルの理論を紹介し、1 分子粒度シミュレーション技法を用いた当理論の検証について説明する。

2. バグ＝パーセルの限界

1977 年に米国ハーバード大学のハワード・バグとエドワード・パーセルは、一定時間内に分子間で情報を受け渡す際の精度には物理的な限界が存在することを提唱した¹⁾。この古典的な論文において、バグらは細胞が周囲の栄養分子やシグナル分子などの「リガンド」濃度を検知する場合について考え、細胞上の受容体分子の何割がリガンドと結合しているかを観測することによって外界のリガンド濃度を見積もっていると仮定した。受容体はリガンドとの結合・かい離を繰り返しており、限られた時間内で観測を行うときにはこの受容体の「占有率の時間平均」から見積もられたリガンド濃度と実際の濃度との間に食い違い（誤差）が生じる。一方でより長い時間観測を行えば、受容体の占有率は収束し、正確なリガンド濃度の見積も

りが可能となる。しかしいずれにせよ、受容体分子やバクテリアのような細胞のスケールは拡散や粘性など熱揺らぎが支配する世界であり、この濃度検知にも物理的限界が存在する。バグらは、半径 σ の円形をした受容体が自由拡散するリガンドと一度に 1 分子とだけ結合できると仮定してこの限界を計算した。その予測によると検知限界は、リガンドの拡散速度を D 、リガンド濃度を c 、受容体の平均占有率を $\bar{n}$ とすると、

$$\frac{\delta c}{c} = \sqrt{\frac{2}{4D\sigma c(1-\bar{n})T}},$$

となる。 $4D\sigma c$ はリガンドが受容体に衝突する頻度で、その受容体が実際に結合可能である確率は $(1-\bar{n})$ であるから、受容体という「濃度検知装置」の精度は観測時間 T の間に新たに検知されたリガンドの数（独立な観測回数）だけによって決まり、その数は分子の拡散速度や大きさで物理的に制限されることを意味している。バグらが仮定したモデルは非常に素朴ではあるが、一方で特定の分子や下流の分子間相互作用に依らずこのような物理的限界が存在することを示しており、その定式化ができたことは非常に意義深い。

バグらの論文から 25 年あまり経た 2005 年、プリンストン大学のウィリアム・ピアレックらは拡散に加えて反応過程を考慮したモデルに揺動散逸定理を応用することでバグらの議論を一般化しようと試みた²⁾。ピアレックらは受容体とリガンドの結合とかい離の微視的な反応定数を用いた非線形反応拡散方程式を出発点に下記の検知限界を得た：

$$\frac{\delta c}{c} = \sqrt{\frac{1}{\pi D\sigma c T} + \frac{2}{k_a c(1-\bar{n})T}}.$$

確かにバグらの式では拡散が速くなるほど ($D \rightarrow \infty$) 検知限界が引き下げられるのに対し、ピアレックらの式では微視的な反応の速さに由来する別の限界 (第二項) が存在する。他方、反応速度が十分に速い ($k_a \rightarrow \infty$) と考えられる理想的な受容体では、バグら

が考えた拡散による検知限界（第一項）が現れる。しかし、ここで問題となったのはピアレックらがバークらの式とは性質の大きく異なる結論を導き出したことである。拡散による検知限界はバークらの式に従えば受容体の平均占有率に影響され、占有率が100%に近づくにつれて正確な観測が困難になるのに対し、ピアレックらの式では占有率に関わらず一定となる。この違いは、受容体の効率的な設計のあり方を大きく変えてしまう。どちらの式が正しいのであろうか？

3. 拡張グリーン関数動力学法による検証

バークらもピアレックらもその導出でいくつかの仮定を用いており、その仮定が妥当かどうかは本来自明ではない。議論に決着をつけるためには式の検証を行う必要があるが、この式の数値計算による検証は計算機科学的にも挑戦的な問題であった。従来、こうした問題を計算するとき空間や時間を離散化する方法を用いるが、十分な精度を得るためには非常に細かな離散化が要求され、検証に必要な長時間にわたる観測は現実的に不可能であった。そこで我々は、オランダ原子分子国立研究所のピーター・レイン・テンウォルデ教授らと共同で開発した新規計算技法である拡張グリーン関数動力学法（以下、eGFRD法）を用いて式の検証を行った（図1）³⁾。今回想定したモデルでは分子をブラウン運動する剛体球とし、受容体とリガンドはその表面上で結合・離れる。従来法では衝突や反応が起こらない状況についても全分子を短い時間幅で少しずつ計算しなければならなかったが、eGFRD法は粒子ごとに複数の粒子と衝突せずに自由に運動できる保護領域を仮想的に設け、それぞれにスモルコフスキー式と呼ばれる反応拡散方程式の厳密解を直接適用することでこの問題を解決した。この手法により従来の1から100万倍高速かつ厳密な1分子粒度計算を実現し、バーク＝パーセルの限界を検証することが初めて可能

図1 拡張グリーン関数動力学法は多体問題を厳密解が利用できる一体・二体問題に分割し、離散事象シミュレーションによる精度を犠牲にしない高速化を実現した。

図2 eGFRDによるシミュレーション実験の結果と理論の比較・検証。(a) 新規理論はリガンドの結合・離れ反応のゆらぎを完全に説明する。(b) シミュレーション結果から計算された検知限界はバークらの古典的解釈と一致する。文献4の図を一部改変。

となった。この手法は現在我々が開発するソフトウェア E-Cell システムを用いて誰でも無料で利用できる (<https://github.com/ecell/ecell4>)。

我々はこの手法を用いて、様々なリガンド濃度、反応速度、平均占有率について並列計算機を用いた大規模な計算実験を行い、受容体とリガンド分子の結合・離れをすべて記録し、そのパワースペクトル密度 $P_n(\omega)$ を計算することでバーク＝パーセルの式を検証した。その解析の結果は驚くべきことに、最新のピアレックらの理論よりもむしろ反応を含まないバークらの古典的な式が正しいことを示していた（図2）⁴⁾。さらに、我々のシミュレーション結果にはこれまで議論されてこなかった高周波数成分も観測され、従来の式に代わる新たな検知限界の理論が必要となった。

実はピアレックらの式では線形化によって受容体の状態が連続・平均化され、リガンドがかい離した直後受容体は常に非結合状態であるといった分子の「粒子性」が見落とされていた。そこで我々は、受容体と周囲のリガンドの状況ごとに複数のモデルを立ててその状態間の遷移を計算したアメリカ国立衛生研究所のノーム・アグモンとアッティラ・ザボによる理論⁵⁾に倣って、シミュレーションの結果と高周波数成分に至るまで一致する新たな式を得ることができた：

$$\frac{\delta c}{c} = \sqrt{\frac{1}{2\pi D \sigma c (1-\bar{n}) T} + \frac{2}{k_a c (1-\bar{n}) T}}.$$

4. 分子はどこまで正確に情報を伝えられるのか

さて、ではこの検知限界の式は結局のところ何を意味しているのだろうか？まず、この新しい理論は $\tau_m^{-1} = D\sigma$ 以上の高周波数成分が微視的な反応によることを説明し、反応速度が十分速い状況ではバークらの式と完全に一致する（第一項）。リガンドは受容体か

図 3
新規理論の概要. リガンドは微視的な時間スケールではブラウン運動によって受容体と結合・かい離を繰り返すが、巨視的にはこのゆらぎは無視され、独立な観測に τ_w だけの時間を要する. 文献 4 の図を一部改変.

らかい離した直後はその近傍にいるため、直ちに再結合する確率が高い。つまり、微視的には同一のリガンドが受容体に何度も結合・かい離を繰り返す。しかしこの繰り返しはリガンド濃度には依らないため、同じリガンドに何度結合しても受容体は新たな情報を得られない。従って、受容体にとってこのリガンドとの間で繰り返される結合かい離はまとめて 1 回の観測となる。この繰り返しの平均回数 $N_{\text{reb}} = k_d / (4\pi\sigma D)$ で結合かい離反応定数を標準化すると先の式は、

$$\frac{\delta c}{c} = \sqrt{\frac{2}{T} \left(\frac{1}{k_{\text{off}}} + \frac{1}{k_{\text{on}} c} \right)} = \sqrt{\frac{2\tau_w}{T}},$$

と書け、巨視的な時間スケールでは受容体の状態は $k_{\text{on}}, k_{\text{off}}$ を速度定数とする単純な結合かい離の二状態モデルと同一と解釈できる (図 3)。バーク＝パーセルの限界はこの式の特殊な場合に相当する。我々の理論は、分子の結合かい離という微視的なふるまいから、受容体による独立な観測という巨視的なふるまいまでをつなぎ、古典的なバーク＝パーセルの限界を一般化した受容体の精緻な検知限界を与えている。

実験科学において、より高度な計測技術が新たな現象を明らかにするように、高性能な計算技術の開発によって既存理論の検証と新規理論の導出が可能となった。本稿では受容体分子がリガンド濃度を検知する際を例に説明したが、細胞表面の受容体に限らず、細胞内シグナル分子や DNA と転写因子など、分子から分子へと情報が受け渡されるあらゆる段階において本研究が示した普遍的な限界が存在している。それでは結局「細胞はどこまで正確に外界を検知し、応答することができるのだろうか」？バークらは論文の中で式を大腸菌の走化性にあてはめて、そのシステムが最適に近いと述べている。しかし今回我々は単一の受容体がりガンド濃度を検知するときの限界を示したに過ぎな

い。我々の結果は受容体が多いほど精度を上げられることを示しているが、限られた細胞表面に配置できる受容体数は減ってしまう。逆に受容体の数を増やせばやはり精度を向上できるが、密度が高まれば周囲の他の受容体の独立な観測を妨げ、一分子あたりの情報は下がってしまう。複数の受容体が協同的に働く場合⁶⁾ や一つの受容体が複数のリガンドと結合できる場合⁷⁾、限界はどうなるのだろうか？エネルギーは情報伝達の限界にどう関係するのだろうか⁸⁾？これらの問題に対し、個別具体的な分子や相互作用にとらわれず、実験によって検証可能な理論を打ち立てることは生物物理学における重要な課題である。こうした理論は多種多様な細胞に対する物理的な基準となるだけでなく、今後発展が見込まれるマイクロデバイスの設計など工学的にも重要な指標となるだろう。

文 献

- 1) Berg, H. C., Purcell, E. M. (1977) Biophys. J. **20**, 193-219. DOI: 10.1016/S0006-3495(77)85544-6.
- 2) Bialek, W., Setayeshgar, S. (2005) Proc. Natl. Acad. Sci. USA **102**, 10040-10045. DOI: 10.1073/pnas.0504321102.
- 3) Takahashi, K. *et al.* (2010) Proc. Natl. Acad. Sci. USA **107**, 2473-2478. DOI: 10.1073/pnas.0906885107.
- 4) Kaizu, K. *et al.* (2014) Biophys. J. **106**, 976-985. DOI: 10.1016/j.bpj.2013.12.030.
- 5) Agmon, N., Szabo, A. (1990) J. Chem. Phys. **92**, 5270. DOI: 10.1063/1.458533.
- 6) Bialek, W., Setayeshgar, S. (2008) Phys. Rev. Lett. **100**, 258101. DOI: 10.1103/PhysRevLett.100.258101.
- 7) Berezhkovskii, A. M., Szabo, A. (2013) J. Chem. Phys. **139**, 121910. DOI: 10.1063/1.4816105.
- 8) ten Wolde, P. R. *et al.* (2016) J. Stat. Phys. **162**, 1395-1424. DOI: 10.1007/s10955-015-1440-5.

海津一成

海津一成 (かいづ かずなり)
国立研究開発法人理化学研究所生命システム研究センター上級研究員
2011 年慶應義塾大学大学院理工学研究科博士課程修了。博士 (理学)。16 年より現職。
研究内容: システム生物学
E-mail: kaizu@riken.jp

高橋恒一

高橋恒一 (たかはし こういち)
国立研究開発法人理化学研究所生命システム研究センターチームリーダー
2004 年慶應義塾大学大学院政策メディア研究科博士課程修了。博士 (学術)。09 年より現職。
研究内容: システム生物学
E-mail: ktakahashi@riken.jp
URL: http://lbs.riken.jp