

CheA-CheYp の親和性と大腸菌化学走性における順応誤差の解析

松崎 由理^{†,††}, 菊地 進一^{†,†††} 富田 勝^{†,†††}

大腸菌の化学走性系は、環境の変化に対して応答するシグナル伝達経路である。この系は現在最も詳細に分子機構の解明されている系の1つで、モデルを用いた解析も多く行われている。化学走性系の特徴は、信号を大きく増幅することと、刺激への順応が正確に行われていることである。現在までに、異なる物質を感知する受容体間の相互作用を組み込んだ数理モデルによって、信号増幅を説明可能なことが示されたが、このモデルを順応現象に適用した解析はなされていない。我々は、順応時の誤差を低減させるような安定性に注目し、CheA-CheYp 間の親和性を低下させることで 0.1 μM から 10 mM までの広範囲の刺激に対する順応誤差を 8% から 2% にまで低減できることを示した。

Analysis of CheA-CheYp Affinity and Adaptation Error in Bacterial Chemotaxis

YURI MATSUZAKI^{†,††}, SHINICHI KIKUCHI^{†,†††}
and MASARU TOMITA^{†,†††}

The chemotaxis system in *Escherichia coli* consists of a series of signal transduction pathways which respond to changes in the environment. As one of the most extensively studied signaling mechanism, the molecular structure of the chemotaxis pathway has been well characterized, enabling a number of analyses and model studies. Two key elements of the chemotaxis pathway include the amplification of signals from attractants and the accuracy of adaptation. Recent simulation studies using models incorporating receptor crosstalk, or the coupling effects of receptor activity and crosstalk of signaling molecules among different chemoreceptors, have suggested possible mechanisms for signal amplification. However, the adaptation behavior of these models has yet to be analyzed. In this study, we concentrated on how receptor crosstalk affects adaptation stability and error minimization of the system. By decreasing the affinity of CheA and phosphorylated CheY, we found that the model can adapt to attractant concentrations ranging from 0.1 μM to 10 mM with a decreased error rate from 8% to 2%.

1. 序 論

大腸菌の化学走性は、菌体が特定の化学物質の量的変化を感知し、アミノ酸などの誘引物質のより多い方向へ向かい、金属などの忌避物質を避けて運動する現象である。化学物質の増減を菌体の運動機関である鞭毛モータに伝えるのは、5種類の化学受容体 (Methyl-accepting chemotaxis proteins, MCP) と5種類の Che タンパク質によるシグナル伝達経路である^(6),7)。

シグナルは MCP から Che タンパク質に伝達され、鞭毛と相互作用する CheY のリン酸化状態を制御する。

このシグナル伝達系は原核生物で広く認められる 2 成分制御系のモデルとして注目されており、アスパラギン酸受容体 (Tar) によるシグナル伝達を中心に古くから機構の解明が進んでいる⁽⁶⁾。一方、この系には広範囲の濃度環境への対応能力や信号の増幅能力、正確な刺激順応などの特徴的な機能があるが、個々の分子間の相互作用からこれらの機能を端的に説明することは難しい。このため、近年では蓄積された実験データを統合した数理モデルによる解析がさかんに行われている^(3),9),13),16)。

誘引物質アスパラギン酸 (Asp) による刺激については、定常状態における菌体の方向転換頻度が、刺激物質にさらされていない菌体と刺激に順応した菌体との間の比にして野性種で 0.98 ± 0.05 となりほぼ同じであるといわれている⁽¹⁾。刺激投入前と刺激順応時で

† 慶應義塾大学先端生命科学研究所
Institute for Advanced Biosciences, Keio University

†† 慶應義塾大学大学院政策・メディア研究科
Graduate School of Media and Governance, Keio University

††† 慶應義塾大学環境情報学部
Faculty of Environmental Information, Keio University
現在、慶應義塾大学 SFC 研究所
Presently with Keio Research Institute at SFC

はシグナル伝達の始点である MCP の修飾状態が異なるにもかかわらず、伝達系の出力であるリン酸化された CheY (CheYp) 量は刺激未投入時とほぼ同じ値に戻る。大腸菌の化学走性の研究において、菌体と同レベルのシグナルにさらされ続けるとシグナル投入前の行動を回復する現象を順応と呼び、シグナル伝達系の定常時の出力が刺激物質の濃度に依存せず一定の値をとることを特に完全順応と呼ぶ。順応の正確さが幅広い規模の刺激に対して維持される現象はロバストな完全順応と呼ばれ、MCP のメチル化によるフィードバック構造により維持され得ることが示されている¹⁸⁾。

一方、化学走性系のもう 1 つの特徴である信号増幅を説明するためには、CheA と MCP の複合体 (MCP 複合体) の活性が協調的に調節される機構が必要であるという仮説が有力視されている⁵⁾。MCP 複合体は近隣の MCP 複合体と相互作用し、ある MCP 複合体が活性化すると周りの MCP 複合体も何らかの構造変化を受けて活性状態になる確率が上がるという機構である。Asp による信号の増幅については、Sourjik らが実験結果を報告している¹⁷⁾。Mello らは、Tar の他にセリン受容体 (Tsr) を導入して MCP 複合体の活性を協調的に調節するモデルでこの実験結果を説明できることを示した¹³⁾。しかし、このような異種の受容体を組み込むことで信号増幅を説明するモデルについて、刺激への順応の正確さに注目して解析した事例はまだない。

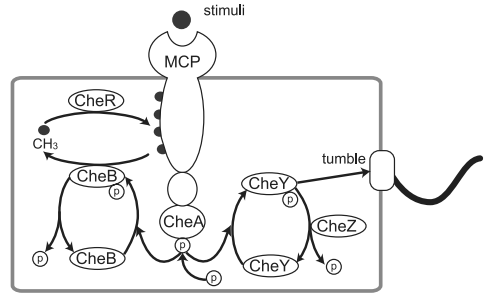
我々は、刺激を増幅しながら刺激順応前と順応時との誤差を低減させるような安定性に注目して、MCP のメチル基やリン酸基による修飾を段階的に表現した動的モデルを用いた解析を行い、CheA と CheYp の親和性を低下させることで順応誤差を 8% から 2% に低減できることを示した。

2. 手 法

大腸菌の化学走性系における分子の相互作用関係は図 1 のようになっている。CheA の自己リン酸化促進能力によって、MCP 複合体が活性状態と不活性状態の 2 状態に分かれるとする仮定²⁾ と、CheR は不活性状態の MCP に、CheBp は活性状態の MCP にのみ結合するという仮定^{3),14)} に基づいてモデルを構築した。

2.1 MCP の活性と刺激物質の結合状態

MCP 複合体はその種類やリン酸化、メチル化、刺激物質の結合による修飾状態によって異なる活性を持つ。MCP 複合体の種類と修飾状態は下記の表記法に従い $T_{q,m,\lambda}$ と表す。ここで $q (=0, 1)$ は MCP の種類



タンパク質	役割
MCP	刺激物質の化学受容体 (methyl-accepting chemotaxis proteins, MCP). 本論文では Tar (Asp 受容体) および Tsr (Ser 受容体) を扱う。
CheA	自己リン酸化酵素 (ヒスチジンキナーゼ). 自己リン酸化し、CheY と CheB にリン酸基を供与する。
CheB	MCP 脱メチル化酵素。リン酸化されると脱メチル化の活性が上昇する。
CheR	MCP メチル化酵素。
CheY	リン酸化されると鞭毛モーターと相互作用し、時計回りの回転を促す。
CheZ	CheY の脱リン酸化酵素。

図 1 大腸菌の化学走性におけるシグナル伝達経路。自己リン酸化した CheA より、鞭毛モーターと相互作用する CheY、MCP を脱メチル化する CheB にリン酸基が受け渡される。CheYp は菌体の方向転換を促す。MCP の修飾状態が CheA のリン酸化速度を制御する。MCP に誘引物質が結合すると、CheA のリン酸化が抑制される。同時に CheB の脱メチル化活性が下がり、MCP のメチル化が進む。メチル化された受容体は誘引物質存在下でも CheA のリン酸化を進めるように作用する
Fig. 1 Signaling pathway of bacterial chemotaxis.

で、 $q=0$ が Tar、 $q=1$ が Tsr を示す。 $m (=0, 1, \dots, 4)$ はメチル化された部位数を表現する。 $\lambda (=0, 1)$ は刺激物質結合の有無で、 $\lambda=0$ は非結合、 $\lambda=1$ は結合を示す。今回は刺激物質として Asp のみを用いるので、 $q=1$ においてはつねに $\lambda=0$ となる。すなわち、 $T_{q,m,\lambda}$ は 15 種類の活性状態を取りうる。

ある MCP 複合体のうち活性状態であるものの割合 $a_{q,m,\lambda}$ は以下の式 (1)、(2) により計算した¹³⁾。Tar と Asp の結合は迅速平衡を仮定し、定常状態において Asp が結合している Tar と結合していない Tar の数の比を式 (3) のように表した¹³⁾。これらの式におけるパラメータは表 1、表 2 に示した。 $a_{q,m,\lambda}$ の初期値は $E_{q,m,\lambda} \geq 0$ の場合に $a_{q,m,\lambda} = 0$ 、それ以外は $a_{q,m,\lambda} = 1$ とした。

$$a_{q,m,\lambda} = [1 + \exp(\Delta E_{q,m,\lambda})]^{-1} \tag{1}$$

$$\Delta E_{q,m,\lambda} = E_{q,m,\lambda} + \sum_{q',m',\lambda'} C_{q,q'} f_{q',m',\lambda'} (a_{q',m',\lambda'} - 1/2) \tag{2}$$

$$\frac{f_{0m1}}{f_{0m0}} = \frac{(1 - a_{0m0}) [L]}{a_{0m1} \cdot K_{0m}} \tag{3}$$

ここで、 $\Delta E_{q,m,\lambda}$ は活性状態と不活性状態のエネルギー差であり、式 (2) は MCP 複合体の自己エネルギー $E_{q,m,\lambda}$ と、他の MCP 複合体の活性 $a_{q',m',\lambda'}$ の影響を

表 1 MCP の活性および刺激物質の結合に関するパラメータ
Table 1 Parameters for receptor activity and ligand binding.

	m=0	m=1	m=2	m=3	m=4
E_{qm0}	∞	-12.4	-11.5	-16.0	-30.5
E_{qm1}	∞	15.8	14.3	11.0	11.0
K_{0m}	-	486	1679	12.4	2.32×10^{-4}

表 2 MCP の協調の強さを表すパラメータ

Table 2 Coupling strength between different types of receptors.

$C_{qq'}$	$q' = 0$	$q' = 1$
Tar ($q = 0$)	-6.85	-0.680
Tsr ($q = 1$)	-17.9	-3.54

表 3 モデルで使用したタンパク質の初期値

Table 3 Initial concentrations of proteins.

タンパク質名	濃度 (μM)
Tar	2.5
Tsr	5
CheR	0.235
CheB	2.27
CheY	18
CheZ	14.5

表す項よりなる。 $f_{qm\lambda}$ は各 MCP 複合体の全 MCP に対する割合、 $C_{qq'}$ は他の MCP 複合体との協調の強さを示す。積分ステップごとに MCP のメチル化状態を集計して MCP の総数に対する割合を求め、Tar ($f_{1m\lambda}$) への Asp の結合状態を式 (3) に基づいて算出した。この値をもとに $f_{qm\lambda}$ を求めた。Tsr は Asp を感知しないためつねに $\lambda = 0$ である。[L] は Asp の濃度を表す。

参照したモデルではパラメータの決定を容易にするため Tsr のメチル化状態を 2 個に固定している。これは、Tsr 複合体が CheB, CheY とは相互作用するが CheR, CheBp とは相互作用しないという仮定になり順応現象を表現する場合には妥当ではない。本論文では Tsr のメチル化・脱メチル化と、それとともなう活性変化に注目して、Tar と同様に計算した。

2.2 Che タンパク質による化学反応

2.1 節のモデルでは刺激応答についてのみ調べるために MCP のメチル化・脱メチル化を定数項によって表現しているが、我々は MCP のメチル化・脱メチル化による順応現象を計算するため、Che タンパク質と MCP 複合体の相互作用を変数として計算した。タンパク質の初期値と反応速度定数は文献 15) より得たものであり、表 3 と表 4 に示した。この文献では Tar を $2.5 \mu\text{M}$ 、それ以外の MCP も $2.5 \mu\text{M}$ としているが、今回は MCP が細胞内に約 $10 \mu\text{M}$ 存在し、MCP

表 4 モデルで使用した化学反応

Table 4 Chemical reactions used in this model.

反応の種類と化学反応式	k_f	k_r
MCP 複合体の脱メチル化 \uparrow		
$T_m^* + \text{CheBp} \rightleftharpoons T_m^* \text{CheBp}$	1×10^6	1.25
$T_m \text{CheBp} \rightarrow T_{m-1} + \text{CheBp}$	0.155	
MCP 複合体のメチル化		
$T_m + \text{CheR} \rightleftharpoons T_m \text{CheR}$	5×10^6	1.0
$T_m \text{CheR} \rightarrow T_{m+1} + \text{CheR}$	0.819	
MCP 複合体の自己リン酸化 \uparrow		
$T^* \rightarrow T^*p$	15.5	
CheB の反応		
$\text{CheBp} \rightarrow \text{CheB}$	0.35	
CheB へのリン酸基転移		
$\text{Tp} + \text{CheB} \rightarrow \text{TpCheB}$	5×10^6	
$\text{TcheB} \rightleftharpoons \text{T} + \text{CheB}$	16	5×10^6
$\text{TpCheB} \rightleftharpoons \text{T} + \text{CheBp}$	16	5×10^6
CheY の反応		
$\text{CheY} \rightleftharpoons \text{CheYp}$	1.24×10^{-3}	4.5×10^{-2}
$\text{CheYp} + \text{CheZ} \rightarrow \text{CheY} + \text{CheZ}$	1×10^6	
CheY へのリン酸基転移		
$\text{Tp} + \text{CheY} \rightarrow \text{TpCheY}$	5×10^6	
$\text{TcheY} \rightleftharpoons \text{T} + \text{CheY}$	7.5	5×10^6
$\text{TpCheY} \rightleftharpoons \text{T} + \text{CheYp}$	20	5×10^6

T_m は $T_{qm\lambda}$ において m カ所 ($m = 0, 1, \dots, 4$) メチル化されている状態を表す。T は MCP 複合体、 T^* は活性状態の MCP 複合体を表す。ただしすべてのメチル化状態を含むものとする。

のうち最も多い種類である Tsr が半分以上であるという報告⁸⁾ に基づいて Tsr 量を $5 \mu\text{M}$ とした。Tar の量は MCP 活性の協調調節機構の実装で採用したモデル¹³⁾ に合わせて Tsr の半分の $2.5 \mu\text{M}$ と仮定した。

2.3 本研究の手法

構築したモデルについて、異なる MCP 複合体の相互作用が刺激順応に与える影響を調べるため、MCP 複合体の活性調節が協調的に行われる場合と協調しない場合のシミュレーションを行い結果を比較した。MCP 複合体の活性調節が協調しない場合については、式 (2) のうち他の MCP との協調項を除外し、 $\Delta E_{qm\lambda} = E_{qm\lambda}$ として各 MCP 複合体の活性を計算した。

既存の MCP 活性の協調調節モデルは、MCP 複合体の協調的活性調節に加えて、Tar と Tsr が細胞質内の同じシグナルタンパク質と相互作用する現象が含まれている。本研究では、Asp を感知しない Tsr が Che タンパク質と相互作用するという構造が、Asp のシグナル伝達にどのように影響するかという点を考察した。そのため、Tsr 複合体と Che タンパク質とが Tar 複合体と同様に相互作用するモデルと、Tsr 複合体と Che タンパク質間の親和性を 0 としたモデルの挙動も比較した。これらのモデルについて表 5 にまとめ、類似するモデルを記載した。さらに、Tsr 複合体と各 Che タンパク質間の親和性を段階的に変化させてシミュレーションを行い、親和性の変化が順応誤差に与える影響を観察した。

表 5 モデルの種類・Tsr と Che タンパク質の親和性、MCP の活性調節における協調の有無により分類した

Table 5 Four kinds of models simulated in this work.

Tsr-Che の親和性	MCP の活性調節	
	非協調的	協調的
Tar と同様	Morton-Firth, et al. ¹⁵⁾	Mello and Tu ¹³⁾
なし	Bray, et al. ⁴⁾	本研究の考察対象

表 6 0.1 μM から 10 mM までの刺激に対する順応誤差・Tsr と Che タンパク質の親和性、MCP の活性調節における協調の有無により分類したモデルについて、順応誤差の最大値を示す

Table 6 Adaptation error of the models.

Tsr-Che の親和性	MCP の活性調節	
	非協調的	協調的
Tar と同様	≤11%	≤11%
なし	≤6%	≤7%

3. 結果

3.1 順 応

表 5 の 4 種のモデルについて、大腸菌の化学走性系が応答することが分かっている 0.1 μM から 10 mM までの刺激¹⁷⁾ を、刺激投入前の Asp 濃度が 0 mM, 0.1 mM, 0.5 mM, 5 mM の環境に与えるシミュレーションを行った。刺激投入前と順応後の定常状態における CheYp 量の差を順応誤差と定義し、刺激への順応の様子を観察した。各モデルが示した順応誤差の範囲を、刺激投入前の CheYp 量に対する割合として表 6 に示す。Tsr 複合体と Che タンパク質との親和性が Tar と同様であるモデルは、親和性のないモデルよりも大きな順応誤差を示している。実験的に測定された順応誤差は野生種で 2%¹⁾ であるため、このモデルの計算結果は実験と大きく異なる。

3.2 反応速度の変化と順応誤差

前節において、Tsr 複合体と Che タンパク質の親和性が高い 2 つのモデルで特に順応誤差が大きくなっていた。そこで、受容体活性の調節が協調的で Tsr 複合体と Che タンパク質の親和性も高いモデルについて、MCP 複合体と各 Che タンパク質の解離反応の速度を 0.25 倍から 4 倍までの範囲で段階的に変更して計算を行った。刺激に反応して減少した CheYp の量を刺激応答幅とし、刺激物質のない環境に 10 μM の Asp を投入した際の刺激応答幅と順応誤差の対応関係を図 2 に示す。等倍の反応速度定数で計算した順応誤差は 8% である。Tsr と複合体を形成した CheA から CheYp が解離する速度を上げた場合に、応答幅を保ったまま順応誤差が 2% まで低減された。Tsr 複合体を脱メチル化する部位に結合した CheBp が解離する速

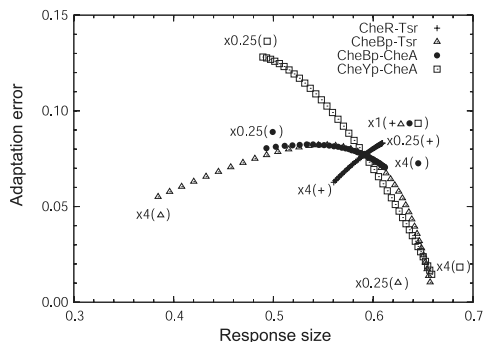


図 2 刺激応答幅と順応誤差の相空間プロット (Che タンパク質ごと)。Asp が存在しない環境に 10 μM の刺激を与えた際の刺激応答幅と順応誤差の関係を示す。横軸に刺激に反応して減少した CheYp 量、縦軸に順応誤差を、それぞれ刺激投入前の CheYp 量に対する割合で示す。CheYp-CheA は CheYp と CheA の解離速度についてのデータで、解離速度を上げると順応誤差が低減している。CheBp-Tsr は CheBp と Tsr のメチル化部位の解離速度についてのデータで、解離速度を下げると順応誤差が低減している

Fig. 2 Phase space plot of response size and adaptation error.

度を下げた場合も同様に順応誤差が低減した。CheR と Tsr の親和性および CheBp と Tsr 複合体における CheA との親和性については、大きな変化はみられなかった。また、MCP 複合体の活性における順応誤差はあまり変化していなかった。

3.3 広範囲の刺激濃度における CheA-CheYp の親和性と順応誤差

順応誤差が Tsr 複合体と CheYp の親和性に大きく依存していたため、Tsr 複合体と CheYp の親和性を段階的に低下させたうえで、3.1 節と同様に Asp が 0 mM, 0.1 mM, 0.5 mM, 5 mM 存在する環境においてそれぞれ 0.1 μM から 10 mM までの範囲で刺激を与える実験を行った。このときの刺激応答と順応誤差の対応関係を図 3 に示す。刺激投入前の Asp 濃度が 0 mM の場合から 0.5 mM の場合に、CheYp と Tsr 複合体の解離速度を上げると順応誤差が低減され、2%程度までに抑えられた。特に、刺激投入前の Asp 濃度を 0 mM とした際に、その傾向が顕著に見られた (図 3 a)。一方、刺激投入前に Asp が 5 mM 存在する場合には、Tsr 複合体と CheYp の解離速度を上げても順応誤差の低減はみられなかった。

4. 考 察

大腸菌の化学走性は信号増幅と正確な順応の両方を広範囲の濃度変化に対し維持することのできるロバスタな系として知られている。しかし、信号増幅を説明するために異種の MCP の相互作用を導入したところ

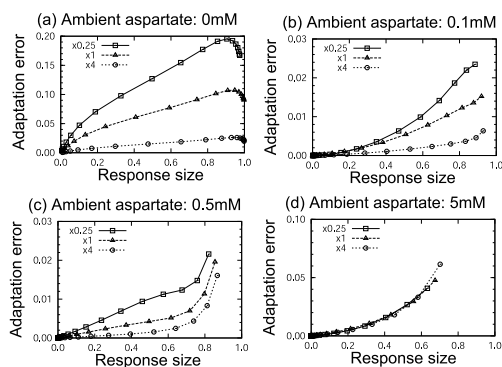


図3 刺激応答幅と順応誤差の相空間プロット (CheA-CheYp 親和性ととの関係)。刺激投入時の Asp 濃度を (a) 0 mM (b) 0.1 mM (c) 0.5 mM (d) 5 mM とし, 0.1 μ M から 10 mM 間での範囲で刺激を与えた際の刺激応答幅と順応誤差の関係を示す。横軸に刺激にตอบสนองして減少した CheYp 量, 縦軸に順応誤差を, それぞれ刺激投入前の CheYp 量に対する割合で示す。縦軸の表示範囲はそれぞれ異なる。それぞれのデータ系列は, CheA-CheYp の解離速度を 0.25 倍, 等倍, 4 倍とした際の結果を表す

Fig. 3 Phase space plot of response size and adaptation error.

実験条件によっては順応誤差が増大した。

Tar のみを化学受容体として含むモデルでは, 我々の使用したモデルで用いた仮定に加えて以下の点を仮定すると完全順応を再現できることが報告されている¹²⁾。

- (1) 表1の $m=0$ と $m=4$ における $E_{qm\lambda}$ の値が等しいこと
- (2) 定常状態において, MCP と解離した CheR, CheBp のメチル化・脱メチル化反応のミカエリス定数に対するそれぞれの比が等しいこと
- (3) MCP 複合体から CheY, CheB ヘリン酸基が転移される速度が MCP 複合体の活性に依存すること

(1) については, 信号増幅を再現するパラメータセットでこの条件を満たすものが見出されていない¹³⁾ ため, このモデルでは考慮できない。(2) の条件を今回用いた反応速度定数で計算すると MCP と解離した CheR と CheBp の比がおよそ 1 : 4 となる。この実験条件での遊離の CheR と CheBp の比は条件とされる値の 1/10 程度であり, 今回考察の対象とした Tsr 複合体と Che タンパク質の親和性に関する反応速度定数を変更しても条件とされる値を得られるデータはなかった。したがって, CheA-CheYp の親和性を低下させたことで順応誤差が低減された理由はこれらの条件とは異なる。

今回用いたモデルでは順応誤差が Tsr に結合した

CheA と CheYp の親和性に大きく依存していた。このモデルでは順応時に CheYp 量を回復した結果, 刺激投入前の量をこえることによる誤差が大きかったが, CheA から CheYp が解離する速度を上げることで誤差が低減された。Tsr 複合体と CheYp の親和性が低いと, リン酸基を転移された CheY が Tsr 複合体に再結合しにくくなり, 単独の CheYp が増える。単独で存在する CheYp は鞭毛モータと相互作用するか, 主に CheZ による脱リン酸化を受ける。このため, Tsr 複合体と CheYp の親和性を下げること, CheZ による制御の影響をより大きくすることになる。ただし, CheZ による脱リン酸化反応の速度を上げると, 順応時の CheYp 量が刺激投入前と同じ量に回復できず, 順応誤差は逆に増大する。CheA-CheYp の親和性を下げること順応誤差を低減できるのは, CheZ の基質となりうる CheYp 量をリン酸化された MCP の量に依存させようで増加させるという構造により, CheYp 量の過度の低下が抑えられているためと考えられる。

実際に *in vivo* では CheA の半数が CheAs という形をとり, 本論文で扱った CheY, CheB と相互作用する CheA (CheAL) とは異なる機能を持つことがタンパク質の構造解析により分かっている¹¹⁾。CheAs は CheZ と結合し, CheAL と CheAs の 2 量体は 3 種類のすべての組合せで存在する¹⁰⁾。CheYp が CheA から解離する速度が上がる要因として, 我々のモデルでは MCP と独立に存在し遊離した CheYp を脱リン酸化するとしていた CheZ が, 菌体の極に同存在する MCP 複合体の CheAs に結合し, 2 量体を形成した CheAL に結合している CheYp を引きつけるという機構が考えられる。

また, 先にあげた条件の (3) を仮定すると, 刺激投入時に MCP 複合体の活性が下がるとリン酸基転移もおこりにくくなる。CheA から CheYp へのリン酸基転移反応の速度は高速であり, リン酸基転移において律速となるのは CheA と CheYp の親和性である。そのため, 刺激投入後に MCP 複合体の活性が低下して回復する間, CheA と CheYp の親和性が下がってリン酸基転移が遅くなることで CheYp 量が過度に回復することが抑えられている可能性も考えられる。

5. 結 論

従来報告されている, 異なる物質を感知する MCP の相互作用により化学走性における信号増幅を説明するモデルを利用して順応現象のシミュレーションを行ったところ, 順応誤差が増大した。しかし, Tsr 複

合体と Che タンパク質の親和性を変更することによって順応誤差を低減できることが分かった。また、完全順応や信号増幅は MCP 複合体の活性により説明されることが多いが、Che タンパク質と MCP 複合体の親和性を変化させると順応誤差を低減することが可能であることが示された。

謝辞 本研究は、日本学術振興会 21 世紀 COE プログラム「システム生物学による生命機能の理解と制御」の助成を受けて行われた。

参 考 文 献

- 1) Alon, U., Surette, M.G., Barkai, N. and Leibler, S.: Robustness in bacterial chemotaxis, *Nature*, Vol.397, No.6715, pp.168–171 (1999).
- 2) Asakura, S. and Honda, H.: Two-state model for bacterial chemoreceptor proteins. The role of multiple methylation, *J. Mol Biol.*, Vol.176, No.3, pp.349–367 (1984).
- 3) Barkai, N. and Leibler, S.: Robustness in simple biochemical networks, *Nature*, Vol.387, No.6636, pp.913–917 (1997).
- 4) Bray, D., Bourret, R.B. and Simon, M.I.: Computer simulation of the phosphorylation cascade controlling bacterial chemotaxis, *Mol Biol. Cell*, Vol.4, No.5, pp.469–482 (1993).
- 5) Bray, D., Levin, M.D. and Morton-Firth, C.J.: Receptor clustering as a cellular mechanism to control sensitivity, *Nature*, Vol.393, No.6680, pp.85–88 (1998).
- 6) Falke, J.J., Bass, R.B., Butler, S.L., Chervitz, S.A. and Danielson, M.A.: The two-component signaling pathway of bacterial chemotaxis: A molecular view of signal transduction by receptors, kinases, and adaptation enzymes, *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, Vol.13, pp.457–512 (1997).
- 7) Falke, J.J. and Hazelbauer, G.L.: Transmembrane signaling in bacterial chemoreceptors, *Trends Biochem. Sci.*, Vol.26, No.4, pp.257–265 (2001).
- 8) Gegner, J.A., Graham, D.R., Roth, A.F. and Dahlquist, F.W.: Assembly of an MCP receptor, CheW, and kinase CheA complex in the bacterial chemotaxis signal transduction pathway, *Cell*, Vol.70, No.6, pp.975–982 (1992).
- 9) Korobkova, E., Emonet, T., Vilar, J.M.G., Shimizu, T. S. and Cluzel, P.: From molecular noise to behavioural variability in a single bacterium, *Nature*, Vol.428, No.6982, pp.574–578 (2004).
- 10) Kott, L., Braswell, E.H., Shrout, A.L. and Weis, R.M.: Distributed subunit interactions in CheA contribute to dimer stability: A sedimentation equilibrium study, *Biochim. Biophys. Acta.*, Vol.1696, No.1, pp.131–140 (2004).
- 11) Li, M. and Hazelbauer, G.L.: Cellular stoichiometry of the components of the chemotaxis signaling complex, *J. Bacteriol.*, Vol.186, No.12, pp.3687–3694 (2004).
- 12) Mello, B.A. and Tu, Y.: Perfect and near-perfect adaptation in a model of bacterial chemotaxis, *Biophys. J.*, Vol.84, No.5, pp.2943–2956 (2003). Evaluation Studies.
- 13) Mello, B.A. and Tu, Y.: Quantitative modeling of sensitivity in bacterial chemotaxis: The role of coupling among different chemoreceptor species, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, Vol.100, No.14, pp.8223–8228 (2003).
- 14) Morton-Firth, C.J. and Bray, D.: Predicting temporal fluctuations in an intracellular signalling pathway, *J. Theor. Biol.*, Vol.192, No.1, pp.117–128 (1998).
- 15) Morton-Firth, C.J., Shimizu, T.S. and Bray, D.: A free-energy-based stochastic simulation of the Tar receptor complex, *J. Mol Biol.*, Vol.286, No.4, pp.1059–1074 (1999).
- 16) Shimizu, T.S., Le Novere, N., Levin, M.D., Bevil, A.J., Sutton, B.J. and Bray, D.: Molecular model of a lattice of signalling proteins involved in bacterial chemotaxis, *Nat. Cell Biol.*, Vol.2, No.11, pp.792–796 (2000).
- 17) Sourjik, V. and Berg, H.C.: Receptor sensitivity in bacterial chemotaxis, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, Vol.99, No.1, pp.123–127 (2002).
- 18) Yi, T.M., Huang, Y., Simon, M.I. and Doyle, J.: Robust perfect adaptation in bacterial chemotaxis through integral feedback control, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, Vol.97, No.9, pp.4649–4653 (2000).

(平成 17 年 11 月 22 日受付)

(平成 18 年 1 月 11 日再受付)

(平成 18 年 3 月 6 日再々受付)

(平成 18 年 3 月 13 日採録)

松崎 由理

2006 年慶應義塾大学大学院政策・メディア研究科博士(学術)。現在同大学研究員として細胞シミュレーション・細胞内シグナル伝達系の研究に従事。





菊地 進一

平成 13 年慶應義塾大学理工学研究科博士課程修了。博士(工学)。産業技術総合研究所, 慶應義塾大学助手を経て, 現在同大学環境情報学部専任講師。計算論的神経科学, システム生物学, 機械学習等の研究に従事。日本神経回路学会会員。



富田 勝(正会員)

慶應義塾大学環境情報学部学部長および同大学先端生命科学研究所所長。慶應義塾大学工学部数理工学科卒業後, 米カーネギーメロン大学コンピューター科学部大学院修士課程および博士課程に留学。その後, 同大学助手, 助教授, 準教授, 同大学自動翻訳研究所副所長を歴任。Ph.D. (情報科学), 工学博士(電気工学), 医学博士(分子生物学)。米国立科学財団(NSF)大統領奨励賞(1988年), 日本IBM科学賞(2002年), 産学官連携推進会議・科学技術政策担当大臣賞(2004年)等を受賞。バイオインフォマティクス・ゲノム情報科学・細胞シミュレーション・システム生物学の研究に従事。