

バクテリア化学走性の設計原理と 細胞内機構の最適性に基づく理解

数理情報学専攻 48186224 中村 絢斗

指導教員 小林 徹也 准教授

1 大腸菌の化学走性

バクテリアの一種である大腸菌の化学走性は、外界を感知して適切な応答をすることで環境に適応する生物行動のモデルとして、多くの研究がなされてきた。化学走性は、環境中の栄養や毒等の化学物質の濃度勾配に基づいて、濃度のより高い(低い)方向へ移動する行動である。大腸菌は細胞の先端にあるセンサで濃度を感知し、得られた情報によりべん毛を制御する。べん毛は細胞を直進させると共に、時折ランダムな方向転換を起こす。方向転換の頻度を濃度の時間微分情報に基づいて制御することで、濃度勾配を登ることができる。濃度の時間微分が正であるときは勾配を登っているときに対応するので、方向転換頻度を下げることでその方向を維持できる確率が高まる。一方時間微分が負であるときは下っているときに対応するので、方向転換頻度を上げることで登る方向に戻る確率が高まる。

2 既存研究と本研究の貢献

大腸菌が濃度の時間微分に応答することは実験的に観察され、応答に必要な細胞内の分子も特定されている。また細胞内分子のどのような相互作用が時間微分への応答を実現しているのか、物理化学モデルにより多くの研究がなされてきた。対して、大腸菌細胞がどれだけ化学走性の実現の上で効率的なシステムになっているか、最適性の観点から調べた研究は十分ではない。最適性の観点による研究が進めば、細胞内機構の機能的意義を調べたり、細胞の成す機能の観点から存在すべき反応の性質を予測できる可能性が期待される。

特に既存の最適性の観点からの研究には大きく三つの不足点がある。一つ目は、大腸菌のセンサで発生するノイズがしばしば考慮されていないことである。二つ目は、最適性の観点から導出されたモデルが、細胞内機構と何らかの対応部分を持つのか明らかになっていないことである。三つ目は、感知から制御までを含めた最適性が、線形応答のレベルでしか調べられていないことである。本研究では、最適な推定と制御の観点から、以上の課題を解決するモデルを構築した。

3 最適推定モデルの導出と大腸菌センサ系の物理化学モデルとの対応

最適な勾配方向推定のモデルを構築するために、濃度の時間変化を起こす大腸菌の運動と、センサによる濃度観測のモデルを定式化し、非線形フィルタリング理論を用いた。大腸菌は、濃度が単調に増大する一次元空間を一定の速さで動くものと仮定し、方向 $x_t \in \{+1, -1\}$ がマルコフ連鎖にしたがってランダムに切り替わるものと仮定した。 $x_t = +1/-1$ は濃度勾配を登る/下ることに対応し、またマルコフ連鎖の定常確率 \bar{P} に関するパラメータを $\bar{Z} := \bar{P}(x = -1)$ とおく。観測対象の濃度は指数的に増大していると仮定し、濃度に関するガウスノイズを含んだ観測信号 Y_t が得られる状況を考えた。以上の設定のもとで、濃度の時間微分の最適な推定に対応する方向の事後確率 $Z_t = P(x_t = -1 | Y_{0:t})$ は、フィルタリング理論における Kushner 方程式を用いてその時間発展を記述できる。

最適な推定モデルは、そのままでは細胞内の物理化学的機構との対応がつけられるか非自明である。しかし対応のつく可能性を探索したところ、座標変換を含む変形を行うことで、大腸菌のセンサ系を記述した代表的な物理化学モデルである文献 [1] のモデルとの間に良い対応関係が見いだされた。さらに物理化学的観点からうまく説明できない未定の減少関数 F に対して、最適な推定の観点からはより具体的な関数が導出された。大腸菌のセンサが推定を効率よく行うようにできているのであれば、関数 F は最適推定モデルから予測される形に近いはずである。そこで文献 [2] で測定された F の実験データを最適推定モデルと比較したところ、良く整合することが明らかとなった (図 1)。

4 最適制御モデルの設定

図 1 において最適推定モデルを実験データに合わせると、 $\bar{Z} < 1/2$ 、つまり大腸菌は勾配を平均的に登っているという事前知識を持つ結果が得られた。しかしこの事前知識は、濃度勾配の情報を使わずランダムに動いてもなぜか勾配を登ることができる、という不自然な想

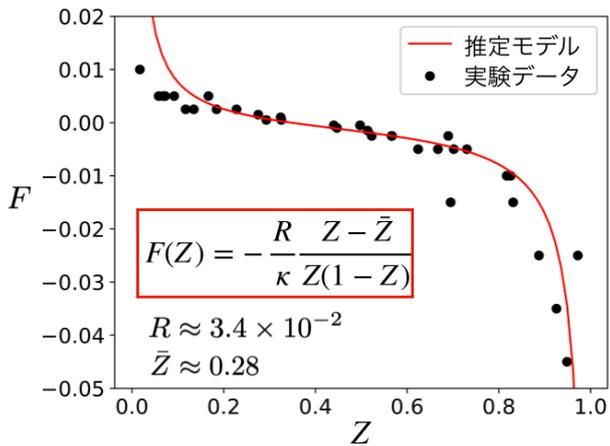


図 1. 実験データ [2] と最適推定モデルから予測される関数の整合

定であると考えられる。そこで、観測情報によらない運動では平均的に登りも下りもしない、つまり $\bar{Z} = 1/2$ と制約し、観測情報の活用により初めて平均的に勾配を登るようなべん毛運動の最適制御モデルを考えた。

大腸菌がべん毛でランダムな方向転換を起こすイベントの時系列をポアソン過程でモデル化し、そのレート、つまり方向転換頻度 $R_t^Y(Y_{0:t})$ が各時刻 t でセンサの観測履歴 $Y_{0:t}$ に基づいて制御されると仮定した。方向転換頻度 $R_t^Y(Y_{0:t})$ を制御して大腸菌が解いている勾配を登る問題を、勾配を下った量をコスト関数とする最小化問題として定式化した。発散しない妥当な制御則を得るために必要な制御コストの導入には Kullback-Leibler(KL) 制御の枠組みを利用した。

5 最適制御モデルの導出と実験的知見との対応

制御の候補 $R_t^Y(Y_{0:t})$ は汎関数だが、汎関数に関する最小化は困難であり、解が得られても膨大なメモリを必要とする観測履歴 $Y_{0:t}$ を細胞内に記憶する必要があるかもしれない。しかし部分観測制御の枠組みから、実は事後確率 Z_t の関数で表される制御則のクラスに最適解が存在することが示される。最適な制御関数 $R^*(Z_t)$ の形は、制御理論における Hamilton-Jacobi-Bellman(HJB) 方程式を解くことで得られる。事後確率 Z_t は Kushner 方程式により計算できて、修正の上で再び文献 [1] の物理化学モデルとの対応を検証した。推定のみを考えた最適推定モデルの場合と比べると、関数 F に対応する部分のみに、最適な方向転換頻度 $R^*(Z)$ による修正と $\bar{Z} = 1/2$ の制約が加わる。

HJB 方程式に基づく数値解および近似的解析解から、

最適な方向転換頻度 $R^*(Z)$ は Z の増加関数であることが分かった。 Z_t が 1 に近いことは、勾配を下っている ($x_t = -1$) と推定されていることに対応する。したがって、勾配を下っている場合に方向転換頻度を上げることで、登っている方向に切り替わる確率を高めるといふ、べん毛制御の実験的知見と整合的である。

図 2 は、最適方向転換頻度 $R^*(Z)$ によって修正された関数 F を、文献 [2] の実験データと比較した結果である。自然な制約である $\bar{Z} = 1/2$ の元では、推定のみを考えた場合よりも、べん毛制御を考慮することで実験データとの整合が改善されることが分かった。もし $R^*(Z)$ が減少関数であったら、この改善は見られなかったことに注意する。

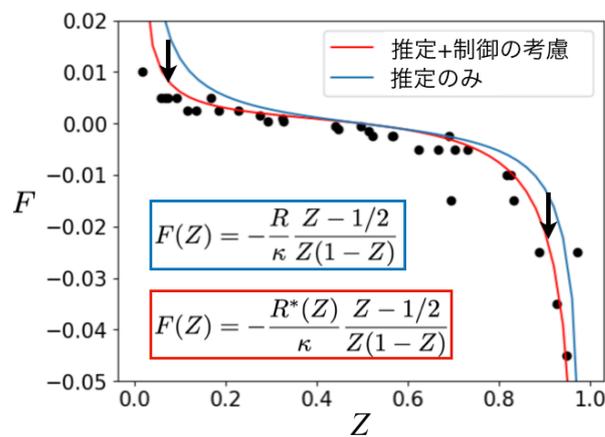


図 2. 最適べん毛制御の考慮による実験データ [2] との整合性の改善

6 まとめ

本研究の結果は、大腸菌のセンサがべん毛制御を考慮した上で効率的に勾配を推定し、また細胞全体としてノイズ下で勾配を最適に登る設計を持つ可能性を示唆する。また物理化学モデルと最適性モデルの対応関係から、細胞内の物理化学定数が大腸菌を取り巻く環境を反映して調整されている可能性を探索できる。

参考文献

- [1] Yuhai Tu, Thomas S Shimizu, and Howard C Berg. Modeling the chemotactic response of *Escherichia coli* to time-varying stimuli. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Vol. 105, No. 39, pp. 14855–14860, 2008.
- [2] Thomas S Shimizu, Yuhai Tu, and Howard C Berg. A modular gradient-sensing network for chemotaxis in *Escherichia coli* revealed by responses to time-varying stimuli. *Molecular Systems Biology*, Vol. 6, No. 1, 2010.