

大腸菌走化性システムの数理

Physics Lab. 2022 生物物理班
東京大学 理学部物理学科 4年 田耕 健也

2022年5月15日

目次

第1章	はじめに	4
1.1	なぜ大腸菌なのか	4
1.2	構成	4
第2章	大腸菌の基本事項	5
2.1	大腸菌の運動とべん毛	5
2.2	走化性	6
第3章	走化性の生化学的描像	7
3.1	受容体複合体	8
3.2	CheY と His-Asp リン酸リレー	8
3.3	べん毛モーター	8
3.4	ネガティブフィードバック	10
第4章	シグナル伝達の基本数理モデル	11
4.1	シグナル増幅	11
4.2	順応	17
4.3	大腸菌走化性シグナル伝達の統合モデル	20
第5章	シグナル伝達におけるノイズフィルタリング	22
5.1	導入	22
5.2	2種のノイズ	22

5.3	フィルタリング最適化	22
5.4	モデリングと定式化	22
5.5	生化学モデルとの比較・対応	22
5.6	制御機能・性能のパラメータ依存性	22
第 6 章	シグナル伝達と情報熱力学	23
6.1	簡易モデル	23
6.2	環境ノイズに対するロバストネス	23
6.3	情報流	23
6.4	情報熱力学の第二法則	23
6.5	従来の熱力学・Shannon 情報理論との比較	23
Appendix		24
A	リガンド結合の現象論	24
B	確率と自由エネルギー	24
参考文献		26

改訂履歴

- ▶ 2022/5/15：初版
第 5, 6 章の執筆を五月祭期間中に終えることができなかつたため、後日完成版を公開します。 [Physics Lab. 2022 公式 Twitter アカウ
ント](#)や、 [著者の Twitter アカウ
ント](#)をご確認ください。

第 1 章 はじめに

1.1 なぜ大腸菌なのか

生物は自身の置かれた環境を検知し、環境が自身にとって都合の良い状態に遷移するように応答する。特に、化学物質の濃度勾配に応じて移動するという大腸菌の走化性は、生体における環境検知・情報伝達システムのうち、最もよく定性的・定量的に理解されているもののひとつである。また、大腸菌の走化性システムは比較的単純な機構であるにもかかわらず、ノイズの大きな環境下であってもロバストな順応やシグナル増幅といった高い機能を示す。生物のみならず広く存在する 2 成分情報伝達経路のモデル系として、大腸菌の走化性システムは非常に重要である。

1.2 構成

本稿は、筆者のように生物学以外の分野を専門とする者を対象とし、生物学について高等学校の『生物基礎』以上の前提知識を仮定しない。物理学の詳しい知識は必須ではないが、第 4 章での数理モデルの構築は統計力学の基礎的な事項を前提にしている。第 6 章では熱力学の知識を仮定する。簡単な微分方程式は、ほぼ全編を通して用いる。

- ▶ 第 2 章では、まず大腸菌の運動を議論する上での基本事項について述べる。
- ▶ 第 3 章では、大腸菌走化性におけるシグナル伝達システムを概観し、定性的描像を導入する。
- ▶ 第 4 章では、第 3 章で導入した定性的描像をもとに、シグナル伝達システムの持つべき性質を踏まえた数理モデルを構築する。
- ▶ 第 5 章では、ノイズの存在する系でどのように正確な応答を行っているかを考察する。また、第 4 章で構築した数理モデルの関数形が、最適フィルタリング理論における関数形と一致することを確認する。
- ▶ 第 6 章では、大腸菌走化性システムは情報熱力学で扱うことが妥当であり、ロバストネスの上限を与えることを確認する。

第 2 章 大腸菌の基本事項

ここでは、大腸菌の運動についての基本事項を確認する [4, 24].

- ▶ 2.1 節では、大腸菌の運動は、run(直進運動) と tumble(ランダム方向転換) という、べん毛の回転方向が異なる 2 状態からなり、ある種のランダムウォークとしてみなせるということについて述べる.
- ▶ 2.2 節では、化学刺激が存在するときのみられる走化性は、バイアスランダムウォークとして実現されていることをみる.

第 2 章での目標は、化学物質の濃度に応じて運動する走化性の実現には、化学物質を検知し、信号をべん毛まで伝える機構が必要であることへの理解である.

2.1 大腸菌の運動とべん毛

大腸菌 (*Escherichia coli*) は、長さ約 2.5 μm 、直径約 0.8 μm の丸みを帯びた桿状の形を持ち、べん毛^{*1}(flagellum, pl. flagella) と呼ばれる螺旋状の繊維を体表面から数本生やしている.

溶液中において、すべてのべん毛が体外から見て反時計回り (CCW) に回転すると束ねられ、スクリューのように推進力を生み出すことで、約 10 $\mu\text{m}/\text{s}$ で直線的に運動する. 一方で、時計回り (CW) に回転すると束はほどけて推進力を失い、Brown 運動^{*2}により方向転換が起きる. つまり、大腸菌の運動は、べん毛が CCW に回転して直進する **run** 状態と、CW に回転してランダムな方向転換をする **tumble** 状態という 2 状態間での遷移の繰り返しとして理解できる.

状態の平均継続時間は run で約 1 秒、tumble で約 0.1 秒であり、その周りで指数分布をもつ^{*3}[3]. 大腸菌の大きさは 1 μm オーダーと非常に小さいため、慣性力の効果が粘性抵抗の効果に比べ十分小さい^{*4}過減衰系である. よって、相関時間 τ は非常に短く、tumble の平均持続時間に比べ無視できる. つまり、tumble の前後で運動方向はほぼ独立に選ばれると考えることができ、広義のランダムウォークとしてみなせる. (図 1).

*1 真核生物の鞭毛とは構造が全く異なり、鞭のような動きにより運動をもたらすわけではない. 本稿では両者間の区別のため、細菌のものを平仮名を用いて表記する.

*2 熱運動する媒質分子が不規則に衝突することによる、ランダムな運動.

*3 このように広がった分布を持つという点は、第 3 章でみるような化学反応回路の確率性によると考えられる.

*4 つまり、低 Reynolds 数である.

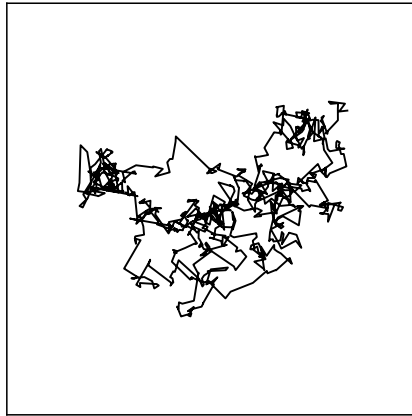


図 1: (広義) ランダムウォークのコンピュータシミュレーションの結果を図示する。速度は一定で、直進する距離は指数分布、回転角は一様分布に従うとした。

2.2 走化性

生物や細胞が、“自身にとって有益な環境へ移動し、不利益な環境からは逃避する”ように、外界からの刺激に依存して運動方向を変化させる性質を 走性(taxis) とよぶ。特に、外部からの化学刺激に対して方向性をもって運動する性質は 走化性 (chemotaxis) とよばれる。例えば大腸菌は、糖やアミノ酸といった栄養物質が高濃度で存在する場所に集まり、一方で金属イオンやインドールといった有害物質が高濃度で存在する場所からは逃避する。このような物質をそれぞれ 誘引物質 (chemoattractant) , 忌避物質 (chemorepellent) という。

大腸菌の走化性運動の様子を観察すると、状況が好転している場合は run の持続時間が増加し、平均移動速度は化学物質の濃度勾配にほぼ依存しないことがわかる [3]。 “状況が好転している場合は、すぐには方向転換しない” というこの戦略はある種のバイアスランダムウォークであるとみなすことができ、実際にシミュレーションを行うと走化性を達成していることが確認できる。

第3章 走化性の生化学的描像

第2章より、走化性を実現するためには、化学物質の濃度勾配に応じてべん毛の回転方向を制御すればよい。このためには、外部の化学物質の濃度勾配を検知し、対応するシグナルをべん毛まで伝え、運動まで結びつける必要がある。

この章では、化学刺激の検知・シグナルの伝達・運動の制御という各段階における、生化学的な機構について説明する [4].

- ▶ 3.1 節では、化学物質が受容体に結合して活性化することで、化学物質を検知していることについて述べる。
- ▶ 3.2 節では、細胞内での伝達物質の拡散により、べん毛モーターへとシグナルが伝達されることをみる。
- ▶ 3.3 節では、べん毛までたどり着いた CheY-p が、どのようにべん毛の機械的な運動の変化を引き起こしているかについて述べる。
- ▶ 3.4 節では、シグナル伝達経路をフィードバック阻害することによって、時間センシングの機能を獲得していることについて述べる。

第3章での目標は、図2の定性的な理解である。生体分子名の羅列が続くが、無理に覚える必要はない。

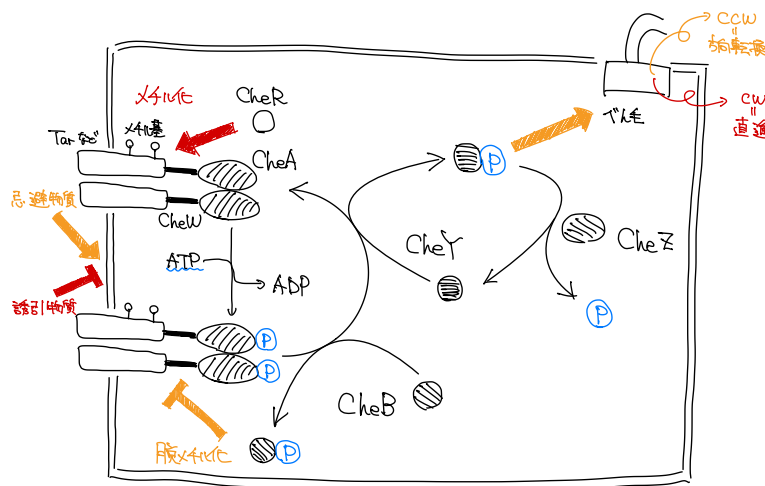


図2: 走化性シグナル伝達回路.

3.1 受容体複合体

大腸菌の細胞膜には、メチル基受容走化性タンパク質 (methyl-accepting chemotaxis proteins, MCPs) とよばれる膜貫通型受容体が存在している。大腸菌には5種のMCP受容体があり、アスパラギン酸感受性受容体 (Tar) とセリン感受性受容体 (Tsr) が最も豊富で、2種を合わせると細胞内の全MCPsのうち90%ほどに及ぶ。TarとTsrに特異的に結合する物質(リガンド)は、その名の通り、それぞれ主にアスパラギン酸(Asp)とセリン(Ser)であるが、他にも温度やpH、 Ni^{2+} 等の金属イオンなども認識する 多刺激受容性 を持つ。以降では、リガンドの具体的な種類にこだわらず、一般の誘引物質について議論する。

同種のMCPが2分子で1組のホモ二量体^{*5}を形成しており、各ホモ二量体はリガンド分子1個と結合しうる。以降、受容体というときはこのホモ二量体を指すこととする。

MCPはアダプタータンパク質 CheW を介してヒスチジン(His)キナーゼ^{*6} CheA と結合し、受容体複合体を形成している。誘引(忌避)物質が受容体に結合すると、CheAの自己リン酸化活性は抑制(増強)される。この受容体複合体中でのシグナル伝達は、 $\alpha 4$ とよばれる α ヘリックス部位が沈み込む、ピストンモデルにより説明される[19]。

3.2 CheYとHis-Aspリン酸リレー

化学刺激を感知したMCPがCheAを活性化すると、CheAは自己リン酸化によりCheA-pとなる。His-Aspリン酸リレーによって、CheA-pのリン酸基が応答制御因子 CheY に転移し、CheY-pが生成される。このCheY-pが細胞質中を拡散し、べん毛モーターのスイッチ複合体に結合することで、情報伝達分子の役割を担う。CheZの存在により、解離しているCheY-pは脱リン酸化されCheYへ戻る。

3.3 べん毛モーター

べん毛を回転させているのは、タンパク質で構成された べん毛モーター である。べん毛モーターは生体内ではじめて発見された回転機構であり、毎秒約300回転する。これはF1エンジンの回転速度に匹敵する。力学的機構は、べん毛のうち次の部分が担う：

*5 同じ種類の分子が2個の組で結合したもの。

*6 ヒスチジンキナーゼ(HK)は、アデノシン三リン酸(ATP)を消費してヒスチジン残基を自己リン酸化する酵素。

- ▶ 固定子：回転のために必要なエネルギー変換を行う部分
- ▶ 回転子：回転する部分
- ▶ 軸受け：回転子の回転を保持する部分
- ▶ 軸構造：大きく動き、固体の運動を産む部分

3.3.1 固定子

MotA が 4 分子と **MotB** が 2 分子集まった^{*7}ヘテロ六量体として、**固定子複合体** が形成されている。この固定子複合体はべん毛基部分の周りに少なくとも 11 個以上存在し、共役イオンの透過回路としてはたらく。大腸菌では、 H^+ が電気化学的勾配を下るように細胞外から細胞内へと流れる^{*8}。特に、 H^+ がペリプラズム^{*9}から固定子複体内を通過して細胞膜を横切る際に、固定子が構造変化する。これに伴い、**MotA** と回転子の **FliG** との間で相互作用が誘起され、反時計回りのトルクが発生する。

3.3.2 回転子

回転子は、細胞膜上の **MS リング**^{*10}と、**MS リング**の細胞質側に結合した **C リング**から構成される。**C リング**は **スイッチタンパク質**(**FliG**, **FliM**, **FliN**) からなるカップ状の構造である。前小節で述べた通り、固定子の **MotA** と回転子の **FliG** が相互作用することにより、回転子に反時計回りのトルクが加わる。また、**His-Asp** リン酸リレーにより生成された **CheY-p** が回転子の **FliM** や **FliN** と相互作用することにより、回転子の回転方向が時計回りに切り替わる。

3.3.3 軸受け

軸受けは、回転する軸構造が外膜に接触しないようにするため、軸構造を囲む構造である^{*11}。**FlgH** からなる **L リング**と、**FlgI** からなる **P リング**から構成されており、まとめて **LP リング**と呼ぶ。**LP リング**を持たない変異体であっても、フックタンパク質 **FlgE** が過剰生産されれば運動性を示すことから、**LP リング**はトルクの発生には関与しないこ

^{*7} ビブリオ菌では **PomA** と **PomB** が代わりを担う。

^{*8} 海洋や高 pH 環境に生息する種の細菌では Na^+ が流れる。また、枯草菌は環境の変化に応じて H^+ 駆動力と Na^+ 駆動力を使い分ける。

^{*9} グラム陰性細菌において、細胞膜と外膜の間にある隙間。

^{*10} 2つのリングがそれぞれ **M(膜性) リング**, **S(超膜性) リング**と呼ばれていたが、単一の遺伝子 *fliF* による構造であることがわかったため、現在では **MS リング**と呼ばれている。

^{*11} 従って、外膜を持つグラム陰性菌にのみ存在する構造である。大腸菌はグラム陰性菌である。

とが確認できる。

3.3.4 軸構造

ロッド、フック、線維の各部分からなる。ロッドは FlgB, FlgC, FlgF, FlgG で構成されており、駆動軸の役割を担う。フックはフックタンパク質が螺旋状に重合した筒状の構造からなり、基部体の生み出すトルクを力学的に線維へ伝える役割を担う。線維はフラジェリンと呼ばれるタンパク質が重合した螺旋状繊維で、分子プロペラとして機能する。

3.4 ネガティブフィードバック

誘引物質であるアスパラギン酸の濃度を急激に上昇させると、大腸菌の tumble 頻度は一時低下するものの、しばらくするともとの頻度へ回復する 順応 が観測される [5]。一方で、前節までで述べた機構では現在のリガンド濃度のみ依存してべん毛を操作しているため、このような順応は見られないはずである。つまり、過去のリガンド濃度と比較することで濃度の時間的な上昇/下降に応じてモーターの回転方向を制御する“時間センシング”のために、他の機構も働いていることが予想される。

大腸菌の走化性における順応は、受容体のメチル化/脱メチル化によって実現されている：受容体のグルタミン酸残基のうちメチル化されているものが多いほど、受容体の感受性は低下する。CheA-p のリン酸基が **CheB** に転移して CheB-p となると、CheB-p は受容体の脱メチル化酵素としてはたらき、受容体の細胞質側に存在するグルタミン酸残基の脱メチル化をすすめる。逆に、メチル基転移酵素 **CheR** は受容体のグルタミン酸残基をメチル化する反応を触媒する。

ここで、ネガティブフィードバック が起きていることが重要である。受容体に誘引リガンドが結合すると、CheA の自己リン酸化活性は抑制されるのであった。これにより CheA-p の濃度が低下すると CheB-p の濃度も低下し、メチル化/脱メチル化の均衡が崩れ、CheR による受容体のメチル化が支配的になる。メチル化が進んだ受容体は、誘引リガンドの非存在下においても CheA の自己リン酸化を促進するように作用する。

このようなネガティブフィードバックにより、環境中のリガンド濃度に対して順応を行い、高濃度の環境でも微妙な濃度の時間変化に対する感受性を保つことが可能になっている。受容体のメチル化により“記憶”の機能を得ているといえよう。

第 4 章 シグナル伝達の基本数理モデル

ここでは、走化性を記述する基本数理モデルを見る [1, 25].

- ▶ 4.1 節では、細菌の走化性シグナル伝達における 1 つ目の重要な特徴であるシグナル増幅について、自由エネルギーを用いた議論を行い物理量を計算する。
- ▶ 4.2 節では、細菌の走化性シグナル伝達における 2 つ目の重要な特徴である順応について、Barkai-Leibler の仮定の下でロバストネスを持つことを確認する。
- ▶ 4.3 節では、シグナル増幅と順応の 2 点を特徴として持つような、シグナル伝達システムの基本モデル (4.3.4), (4.3.5) を導出する。

4.1 シグナル増幅

シグナル伝達回路にはシグナル増幅の機構が存在する。例えば、キナーゼ活性化率の変化は、受容体占有率の変化に比べ、35 倍と大きいことが知られている [22]。また、シグナル伝達回路の終端であるべん毛モーターにおいても、シグナル増幅が行われていると考えられている [8]。

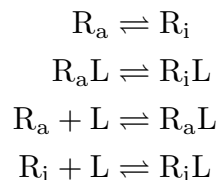
ここでは、特に受容体の微視的な挙動に注目し、系全体としてシグナル増幅が達成されるような機構について考察する。

リガンドと受容体の反応については Appendix A を、自由エネルギーと確率の関係については Appendix B を適宜参照せよ。

4.1.1 受容体集団の活性化率

受容体集団の“活性化率”を求めるため、まずは各状態にある受容体の比率を表したい。

活性化状態 (active state) にある受容体を R_a 、不活性化状態 (inactive state) にある受容体を R_i と称することにする。受容体とリガンド L の化学反応として次の 4 通りが考えられる：



ここで、上段の 2 反応は活性化状態/不活性化状態間の遷移を示し、下段の 2 反応はリガンドと受容体の結合/解離を示している。

受容体 j の **活性** α_j を、活性化状態 (active) ならば 1、不活性化状態 (inactive) ならば 0 をとる変数として定める。また、受容体 j の **リガンド結合** λ_j を、結合状態 (binded) ならば 1、非結合状態 (free) ならば 0 を取る変数として定める。このとき、受容体 j の化学的状態は (α_j, λ_j) で指定される。

系が逆温度 β が一定の平衡状態にあるとし、ある受容体 j に注目しよう。全マイクロ状態 ξ の集合 \mathcal{S} の部分集合を

$$\begin{aligned}\mathcal{S}_i^{(f)} &:= \{\xi \in \mathcal{S} | (\alpha_j, \lambda_j) = (0, 0)\} \\ \mathcal{S}_i^{(b)} &:= \{\xi \in \mathcal{S} | (\alpha_j, \lambda_j) = (0, 1)\} \\ \mathcal{S}_a^{(f)} &:= \{\xi \in \mathcal{S} | (\alpha_j, \lambda_j) = (1, 0)\} \\ \mathcal{S}_a^{(b)} &:= \{\xi \in \mathcal{S} | (\alpha_j, \lambda_j) = (1, 1)\}\end{aligned}$$

と定義する。ここで、 \mathcal{S} がこれら 4 つの集合により直和分解^{*12}されることに注意する：

$$\mathcal{S} = \mathcal{S}_i^{(f)} \oplus \mathcal{S}_i^{(b)} \oplus \mathcal{S}_a^{(f)} \oplus \mathcal{S}_a^{(b)}$$

実現したマイクロ状態 ξ について、 $\xi \in \mathcal{S}_i^{(f)}$ である確率を $p_i^{(f)}$ 、 $\xi \in \mathcal{S}_i^{(b)}$ である確率を $p_i^{(b)}$ 、 $\xi \in \mathcal{S}_a^{(f)}$ である確率を $p_a^{(f)}$ 、 $\xi \in \mathcal{S}_a^{(b)}$ である確率を $p_a^{(b)}$ と定義する。全ての受容体は等価であり受容体 j の選び方は任意なので、これらの確率は各状態 (α, λ) を取る受容体の割合としてみなすことができる点に注意せよ。

エネルギー $E(\xi)$ を用いて部分分配関数を

$$\begin{aligned}Z_i &:= \int_{\mathcal{S}_i^{(f)} \oplus \mathcal{S}_i^{(b)}} d\xi \exp[-\beta E(\xi)] \\ Z_a &:= \int_{\mathcal{S}_a^{(f)} \oplus \mathcal{S}_a^{(b)}} d\xi \exp[-\beta E(\xi)]\end{aligned}$$

と定義する。活性化状態と不活性化状態の自由エネルギーはそれぞれ

$$\begin{aligned}F_i &:= -\frac{1}{\beta} \log Z_i \\ F_a &:= -\frac{1}{\beta} \log Z_a\end{aligned}$$

と定義され、これらの自由エネルギー差 $\Delta F_{a,i} := F_i - F_a$ を用いると確率の比について

$$\frac{p_i^{(f)} + p_i^{(b)}}{p_a^{(f)} + p_a^{(b)}} = \frac{\exp[-\beta F_i]}{\exp[-\beta F_a]}$$

*12 互いに交じり合わない部分集合の合併としてあらわすこと。

$$= \exp[-\beta\Delta F_{a,i}]$$

が成立する。確率の規格化条件 $p_a^{(f)} + p_a^{(b)} + p_i^{(f)} + p_i^{(b)} = 1$ が成り立つことを考えると

$$p_i^{(f)} + p_i^{(b)} = \frac{\exp[-\beta\Delta F_{a,i}]}{1 + \exp[-\beta\Delta F_{a,i}]}$$

$$p_a^{(f)} + p_a^{(b)} = \frac{1}{1 + \exp[-\beta\Delta F_{a,i}]}$$

と求められる。確率を割合としてみなせることを思い出すと、系に対する受容体の 活性化率 a は

$$\begin{aligned}
 a &:= \langle \alpha_j \rangle \\
 &= \sum_{\alpha, \lambda} \alpha \cdot p_\alpha^{(\lambda)} \\
 &= 1 \cdot p_a^{(f)} + 1 \cdot p_a^{(b)} + 0 \cdot p_i^{(f)} + 0 \cdot p_i^{(b)} \\
 &= p_a^{(f)} + p_a^{(b)} \\
 &= \frac{1}{1 + \exp[-\beta\Delta F_{a,i}]}
 \end{aligned} \tag{4.1.1}$$

と求められる。

4.1.2 活性化率の別の表式

$\Delta F_{a,i}$ がどのような関数形であるのか調べるため、 a の別の表式を求める。
再び部分分配関数を

$$Z_i^{(f)} := \int_{S_i^{(f)}} d\xi \exp[-\beta E(\xi)]$$

$$Z_a^{(f)} := \int_{S_a^{(f)}} d\xi \exp[-\beta E(\xi)]$$

と定義する。このとき、それぞれの状態の自由エネルギーが

$$F_i^{(f)} := -\frac{1}{\beta} \log Z_i^{(f)}$$

$$F_a^{(f)} := -\frac{1}{\beta} \log Z_a^{(f)}$$

と定義されるので、これらの自由エネルギー差を $\Delta F_{a,i}^{(f)} := F_i^{(f)} - F_a^{(f)}$ と定める。このとき、確率の比について

$$\begin{aligned}\frac{p_i^{(f)}}{p_a^{(f)}} &= \frac{\exp[-\beta F_i^{(f)}]}{\exp[-\beta F_a^{(f)}]} \\ &= \exp[-\beta \Delta F_{a,i}^{(f)}]\end{aligned}$$

が成立する。確率と割合の同一視を行うと

$$\begin{aligned}p_i^{(f)} &= \frac{[\mathbf{R}_i]_{\text{eq}}}{[\mathbf{R}_a]_{\text{eq}} + [\mathbf{R}_a\mathbf{L}]_{\text{eq}} + [\mathbf{R}_i]_{\text{eq}} + [\mathbf{R}_i\mathbf{L}]_{\text{eq}}} \\ p_a^{(f)} &= \frac{[\mathbf{R}_a]_{\text{eq}}}{[\mathbf{R}_a]_{\text{eq}} + [\mathbf{R}_a\mathbf{L}]_{\text{eq}} + [\mathbf{R}_i]_{\text{eq}} + [\mathbf{R}_i\mathbf{L}]_{\text{eq}}}\end{aligned}$$

が成立することと合わせると

$$[\mathbf{R}_i]_{\text{eq}} = [\mathbf{R}_a]_{\text{eq}} \exp[-\beta \Delta F_{a,i}^{(f)}] \quad (4.1.2)$$

を得る。

2つの結合/解離反応の解離定数について (A.2) に相当する関係式

$$K_d^{(a)} = \frac{[\mathbf{R}_a]_{\text{eq}}[\mathbf{L}]}{[\mathbf{R}_a\mathbf{L}]_{\text{eq}}} \quad (4.1.3)$$

$$K_d^{(i)} = \frac{[\mathbf{R}_i]_{\text{eq}}[\mathbf{L}]}{[\mathbf{R}_i\mathbf{L}]_{\text{eq}}} \quad (4.1.4)$$

が成立する。ただし、添え字の“eq”は順反応と逆反応の速度が等しい 化学平衡 での値であることを示す。

(4.1.2), (4.1.3), (4.1.4) をまとめると, $[\mathbf{R}_a]_{\text{eq}}$ に対する比で他の濃度をあらわすことができる:

$$\begin{aligned}[\mathbf{R}_a\mathbf{L}]_{\text{eq}} &= [\mathbf{R}_a]_{\text{eq}} \frac{[\mathbf{L}]}{K_d^{(a)}} \\ [\mathbf{R}_i]_{\text{eq}} &= [\mathbf{R}_a]_{\text{eq}} \exp[-\beta \Delta F_{a,i}^{(f)}] \\ [\mathbf{R}_i\mathbf{L}]_{\text{eq}} &= [\mathbf{R}_a]_{\text{eq}} \exp[-\beta \Delta F_{a,i}^{(f)}] \frac{[\mathbf{L}]}{K_d^{(i)}}\end{aligned}$$

これを用いると、各状態にある受容体の割合は

$$\begin{aligned}
 p_a^{(f)} &= \frac{1}{1 + [L]/K_d^{(a)} + e^{-\beta\Delta F_{a,i}^{(f)}} \left(1 + [L]/K_d^{(i)}\right)} \\
 p_a^{(b)} &= \frac{[L]/K_d^{(a)}}{1 + [L]/K_d^{(a)} + e^{-\beta\Delta F_{a,i}^{(f)}} \left(1 + [L]/K_d^{(i)}\right)} \\
 p_i^{(f)} &= \frac{e^{-\beta\Delta F_{a,i}^{(f)}}}{1 + [L]/K_d^{(a)} + e^{-\beta\Delta F_{a,i}^{(f)}} \left(1 + [L]/K_d^{(i)}\right)} \\
 p_i^{(b)} &= \frac{e^{-\beta\Delta F_{a,i}^{(f)}} [L]/K_d^{(i)}}{1 + [L]/K_d^{(a)} + e^{-\beta\Delta F_{a,i}^{(f)}} \left(1 + [L]/K_d^{(i)}\right)}
 \end{aligned}$$

と求められる.

系に対する活性化率 a は

$$\begin{aligned}
 a &:= \langle \alpha_j \rangle \\
 &= \sum_{\alpha, \lambda} \alpha \cdot p_\alpha^{(\lambda)} \\
 &= 1 \cdot p_a^{(f)} + 1 \cdot p_a^{(b)} + 0 \cdot p_i^{(f)} + 0 \cdot p_i^{(b)} \\
 &= p_a^{(f)} + p_a^{(b)} \\
 &= \frac{1 + [L]/K_d^{(a)}}{1 + [L]/K_d^{(a)} + e^{-\beta\Delta F_{a,i}^{(f)}} \left(1 + [L]/K_d^{(i)}\right)} \\
 &= \frac{1}{1 + e^{-\beta\Delta F_{a,i}^{(f)}} \left(\frac{1 + [L]/K_d^{(i)}}{1 + [L]/K_d^{(a)}}\right)}
 \end{aligned}$$

である.

自由エネルギー差 $\Delta F_{a,i}^{(f)}$ は メチル化率 m のみに依存し、逆温度一定の条件下では関数 $f_m(m)$ を用いて

$$\beta\Delta F_{a,i}^{(f)} = f_m(m)$$

としたものを考えればよい. また,

$$f_L([L]) := \log \left(\frac{1 + [L]/K_d^{(i)}}{1 + [L]/K_d^{(a)}} \right)$$

と定める．このとき次の表式を得る：

$$a = \frac{1}{1 + \exp[-f_m(m) - f_L([L])]} \quad (4.1.5)$$

(4.1.1) と (4.1.5) を比較すると，(逆温度で無次元化した) 活性化状態/不活性化状態の自由エネルギー差 $\Delta f := \beta \Delta F_{a,i}$ は，内部の変数 m に依存する項 f_m と，外部の変数 $[L]$ に依存する項 f_L に分割できることがわかる：

$$\Delta f = f_m(m) + f_L([L])$$

4.1.3 受容体の Ising モデル

受容体は複数集まったクラスターを形成していることが発見 [11] されたことにより，シグナル増幅について **Bray 仮説** が提唱された [7]：

Bray 仮説

受容体のクラスター化により，同一クラスター内で化学受容体の構造変化が協同的に起き，シグナルの増幅に寄与する．

Bray 仮説に基づくと，各受容体の活性化状態は受容体クラスター内で協力相互作用を持つ．活性化状態とスピンの上下を同一視すれば，クラスター化した受容体の活性は強磁性 **Ising モデル** で記述できることがわかる [9]．

N_t 個の受容体からなるクラスターを考える．受容体 $j \in \{1, 2, \dots, N_t\}$ の活性は α_j ，メチル化は μ_j で与えられるとする．クラスター内の受容体ペア (j, k) は結合強度 $J_{j,k} \geq 0$ で相互作用し，同じ活性状態となる時安定になる“強磁性体”であるとする．また，活性化状態/不活性化状態の自由エネルギー差 Δf が“磁場”として，各受容体にたいして活性化状態/不活性化状態の対称性の破れ (“スピン反転対称性の破れ”) をもたらす．このとき，活性パターンが $\vec{a} := (\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_{N_t})$ で与えられた場合の，クラスター内における(逆温度で無次元化した) ハミルトニアン H は次のように与えられる：

$$H(\vec{a}) = - \sum_{(j,k)} J_{j,k} \cdot (2a_j - 1) \cdot (2a_k - 1) - \sum_j \Delta f(m, [L]) \cdot a_j \quad (4.1.6)$$

ただし，第一項の和は受容体ペア (j, k) についてとる．

この受容体クラスターの系が平衡状態にあるときの物理量は，分配関数

$$Z_{\text{cluster}} := \sum_{\vec{a}} e^{-H(\vec{a})}$$

を用いることで得られる。通常の Ising モデルと同様に、平均場近似で解析的に解くことや、Monte Carlo 法をもちいて数値的に解くことが可能である。

この Ising モデルでは、 $J_{j,k}$ を適切に定義することで異なる種類の受容体が存在する場合にも拡張できる。

4.1.4 悉無的 MWC モデル

受容体クラスターを、更に小さなサブクラスターに分割することで、より簡単なモデルが得られる [14]。各サブクラスター内では全ての受容体が強く結合して常に同じ活性化/不活性化状態にあるとし、逆に、異なるサブクラスターに属する受容体間では全く相互作用しないとする。これは **Monod-Wyman-Changeux モデル** ^{*13}[15] とみなすことができる [22]。MWC モデルは Ising モデルについて

$$J_{j,k} = \begin{cases} \infty & \text{受容体 } j \text{ と受容体 } k \text{ が同じサブクラスターに属するとき} \\ 0 & \text{受容体 } j \text{ と受容体 } k \text{ が異なるサブクラスターに属するとき} \end{cases}$$

とした特別な場合に対応する。

N 受容体からなるサブクラスターにおいて、全活性化状態と全不活性化状態の自由エネルギー差は $N\Delta f$ である。よって、活性化率 a は

$$\begin{aligned} a &= \frac{1}{1 + \exp[-N\Delta f]} \\ &= \frac{L \left(1 + [L]/K_d^{(a)}\right)^N}{L \left(1 + [L]/K_d^{(a)}\right)^N + \left(1 + [L]/K_d^{(i)}\right)^N} \end{aligned} \quad (4.1.7)$$

で与えられる。ただし、平衡定数 $L := \exp[-Nf_m(m)]$ を用いた。

4.2 順応

他の生物学的感覚系と同様に、細菌の走化性は環境の永続的な変化に **順応** することができる。大腸菌の走化性は比較的単純であるため、感覚順応を研究するためのモデル系となっている。

誘引物質であるアスパラギン酸の濃度を急激に上昇させると、大腸菌の tumble 頻度が一時低下するものの、しばらくするともとの頻度へ回復することが観測される [5]。この、

^{*13} 複数のサブユニットを持つタンパク質複合体でのアロステリックタンパク質相互作用を説明する。

順応後の tumble 頻度は、リガンド濃度などの刺激の絶対的な強さが変化しても同じ値を保つ。生化学ネットワークにおいて、どのようにしてこのように正確な順応が可能になるのだろうか？

4.2.1 Barkai-Leibler モデル

系のマクロ変数は、活性化率 a 、リガンド濃度 $[L]$ 、メチル化率 m の 3 変数である。次の仮定を置く^{*14}：

Barkai-Leibler モデルの仮定

- ▶ メチル化酵素 CheR は、最大触媒酵素 V_{\max}^R で飽和して働いている。
- ▶ 脱メチル化酵素は、最大触媒速度 V_{\max}^B で (受容体当たりの) Michaelis-Menten 定数 K_b の活性受容体にのみ作用する。

直感的に、メチル化レベルの変化率は活性化率 a を用いて

$$\frac{dm}{dt} \approx V_{\max}^R - \frac{V_{\max}^B a}{K_b + a} \quad (4.2.1)$$

と表すことができる。系が順応するとき、定常状態 $dm/dt = 0$ になるので (4.2.1) の左辺が 0 になるとおき a について解くと

$$a = \frac{K_b V_{\max}^R}{V_{\max}^B - V_{\max}^R}$$

を得る。これはリガンド濃度 $[L]$ に依存しない定数であるから、ロバストネスを持つことが確認できた。

4.2.2 高ゲインの維持

MWC モデルにおける活性化率 (4.1.7) を用いて、リガンド濃度変化に対する受容体群の感度をみる。

リガンド濃度 $[L]_0$ 、メチル化率 m_0 、活性化率 $\langle a \rangle_0$ で化学平衡にあるとする。このとき、

$$a_0 = \frac{L_0 \left(1 + [L]_0 / K_d^{(a)}\right)^N}{L_0 \left(1 + [L]_0 / K_d^{(a)}\right)^N + \left(1 + [L]_0 / K_d^{(i)}\right)^N} \quad (4.2.2)$$

^{*14} 実際には、この Barkai-Leibler の仮定はロバストネスを持つために十分であるが、必ずしも必要ではないことがわかっている。例えば、CheR は必ずしも最大触媒速度で働かなくとも、不活性な受容体を優先的に基質として働けばよい。

である。ただし、平衡定数 $L_0 := \exp[-Nf_m(m_0)]$ を用いた。

平衡状態にある系のリガンド濃度に微小な摂動を加え、 $[L]_0 \mapsto [L]_0 + \Delta[L]$ とすることを考える。メチル化レベル m の変化は十分遅いことを仮定すると、活性応答の時間スケールでは平衡定数は L_0 のままで変わらない。活性化率の変化 Δa は、リガンド濃度変化 $\Delta[L]$ の 1 次まで取れば

$$\begin{aligned}\Delta a &= \frac{d}{dx} \left(\frac{L_0 \left(1 + x/K_d^{(a)}\right)^N}{L_0 \left(1 + x/K_d^{(a)}\right)^N + \left(1 + x/K_d^{(i)}\right)^N} \right) \Bigg|_{x=[L]_0} \Delta[L] + \mathcal{O}\left((\Delta[L])^2\right) \\ &= N \cdot a_0(1 - a_0) \left(\frac{1}{K_d^{(a)} + [L]_0} - \frac{1}{K_d^{(i)} + [L]_0} \right) \Delta[L] + \mathcal{O}\left((\Delta[L])^2\right) \\ &\approx -N \cdot a_0(1 - a_0) \frac{K_d^{(a)} - K_d^{(i)}}{(K_d^{(a)} + [L]_0)(K_d^{(i)} + [L]_0)} \Delta[L]\end{aligned}$$

を得る。MWC モデルに従う受容体サブクラスターのサイズ N に比例するように応答が増幅されている。また、応答は刺激以前の活性化率 a_0 にも依存し、 $a_0 = 0, 1$ で 0 をとり、 $a_0 = 1/2$ で最大値をとる。

L_0 が一定であるとき、 a_0 は $[L]_0$ に依存するため、 $a_0 \approx 1/2$ となるにはごく限られた範囲に $[L]_0$ が存在することが必要である。つまり、高いシグナル増幅を維持するには、活性化率 a を a_0 に戻すための正確な順応が必要である。

適応によってメチル化レベル m がゆっくりと変化する結果、平衡定数 L_0 が変化して刺激の変化と釣り合い、活性率が a_0 に戻る。適応は応答曲線のシフトに相当し、新しいリガンド濃度での適応後の活性率は a_0 に戻る。

系が周囲のリガンド濃度 $[L]_0$ に順応したときの平衡定数 L_0 は、(4.2.2) を解くと

$$L_0 = \frac{a_0}{1 - a_0} \cdot \frac{\left(1 + [L]_0/K_d^{(i)}\right)^N}{\left(1 + [L]_0/K_d^{(a)}\right)^N}$$

である。リガンド濃度を $[L]_0$ から $[L]$ に変化させた直後の応答 $a([L]_0; [L])$ は、これを代入すると

$$\begin{aligned}a([L]_0; [L]) &= \frac{a_0 \left(1 + [L]_0/K_d^{(i)}\right)^N \left(1 + [L]/K_d^{(a)}\right)^N}{a_0 \left(1 + [L]_0/K_d^{(i)}\right)^N \left(1 + [L]/K_d^{(a)}\right)^N + (1 - a_0) \left(1 + [L]_0/K_d^{(a)}\right)^N \left(1 + [L]/K_d^{(i)}\right)^N}\end{aligned}$$

と得られる。この関数形は、生物学的定義が明らかな $N, a_0, K_d^{(a)}, K_d^{(i)}$ の4パラメータのみで定まる。異なるリガンド濃度での応答を計測し、この関数形でフィッティングを行った結果、パラメータは $N \approx 6, K_i \approx 18 \mu\text{M}, K_a \approx 3 \text{mM}, a_0 \approx 1/3$ であった。これは、ひとつのクラスターが二量体6組程度から構成されていることを示唆する。また、 a_0 は $1/2$ に近く、大きく応答するようになっていることに注意せよ。

4.3 大腸菌走化性シグナル伝達の統合モデル

ここまで考えた大腸菌走化性シグナル伝達のモデルを整理しよう。変数は3つで、リガンド濃度 $[L]$ 、平均キナーゼ活性 a 、受容体メチル化レベル m である。受容体に誘引リガンドが結合することにより、キナーゼ活性は阻害される。受容体はメチル基修飾により負のフィードバックを受け、順応が達成される。

リガンド結合とキナーゼ活性化の時間スケールは、メチル化の時間スケールに比べ十分速いので、 a と $[L]$ を準平衡近似^{*15}することができる。 a は、ダイナミクスを無視して m と $[L]$ の関数として表現することができる。

MWC モデル (4.1.7) を用いて協力性の高い受容体クラスターの活性化率を記述する。平均受容体メチル化レベル m の変化率を一般の関数 F で表すことにすると、走化性回路のモデルを次のように書くことができる：

$$\frac{dm}{dt} = F([L], a, m), \quad (4.3.1)$$

$$a = \left[1 + \exp \left(N \left(f_m(m) + \ln \frac{1 + [L]/K_d^{(i)}}{1 + [L]/K_d^{(a)}} \right) \right) \right]^{-1}. \quad (4.3.2)$$

ここで用いた正味のメチル化率変化 F の関数形は、生体内の機構から定量的にはよく理解されていない [24]。ただし、ほぼ完全な順応が観察されている [2, 5] ことから、 F は a のみに強い依存性を持つはずである。

F を、 a のみに依存する単調減少な一価関数であると仮定する。定常状態 $dm/dt = 0$ では、 $F(a^*) = 0$ となる固定点 a^* がある。この固定点 a^* は $[L]$ に依存せず、

$$F'(a) < 0 \quad (4.3.3)$$

より、特に $F'(a^*) < 0$ つまり大域安定である。これは、キナーゼ活性が $[L]$ に依存せず同じレベルに依存する“完全”な順応であることを意味する。

^{*15} 反応全体が進行中で化学平衡が達成されていない場合でも、ある過程が可逆かつ十分速いことから、その過程の生成物と反応物の濃度比は平衡定数に等しいとみなすこと。

このモデルは単純である一方で、大腸菌走化性システムを記述するうえで重要な、受容体の協同性、キナーゼ活性に対する受容体のメチル化の効果、完全な順応を含んでいるため、これを大腸菌の走化性標準モデルと呼ぶことにする。この標準モデルの妥当性は、直接の測定によって検証される。例えば、 $F(a)$ の関数形は指数関数的勾配を持つときの応答から求めることができる [25].

走化性の標準モデル

リガンド濃度 $[L]$, 平均キナーゼ活性 a , メチル化レベル m について

$$\frac{dm}{dt} = F(a) \quad (4.3.4)$$

$$a = \left[1 + \exp \left(N \left(f_m(m) + \ln \frac{1 + [L]/K_d^{(i)}}{1 + [L]/K_d^{(a)}} \right) \right) \right]^{-1}. \quad (4.3.5)$$

第 5 章 シグナル伝達におけるノイズフィルタリング

5.1 導入

5.2 2 種のノイズ

5.3 フィルタリング最適化

5.4 モデリングと定式化

5.5 生化学モデルとの比較・対応

5.6 制御機能・性能のパラメータ依存性

第 6 章 シグナル伝達と情報熱力学

6.1 簡易モデル

6.2 環境ノイズに対するロバストネス

6.3 情報流

6.4 情報熱力学の第二法則

6.5 従来の熱力学・Shannon 情報理論との比較

Appendix

A リガンド結合の現象論

リガンド L と受容体 R の反応を考える：



L, R, RL の濃度をそれぞれ $[L]$, $[R]$, $[RL]$ と表し, $[RL]$ の時間変化を微分方程式で記述することを考える. 会合の速度は $[R]$, $[L]$ の両方に比例, つまり積 $[R][L]$ に比例すると考えられる. この比例係数を k_{on} とおく. 解離の速度は $[RL]$ に比例すると考えられ, 比例係数を k_{off} とおく. このとき, 反応 (A.1) による $[RL]$ の時間変化は次のように記述される：

$$\frac{d[RL]}{dt} = k_{\text{on}}[R][L] - k_{\text{off}}[RL]$$

順反応 $R + L \rightarrow RL$ と逆反応 $RL \rightarrow R + L$ の速度が一致する 化学平衡 では, 解離定数 $K_d := k_{\text{off}}/k_{\text{on}}$ について次の式が成立する^{*16}：

$$K_d = \frac{[R]_{\text{eq}}[L]_{\text{eq}}}{[RL]_{\text{eq}}}$$

ただし, 添え字の “eq” は平衡状態での値であることを示す. ここで, リガンド濃度 $[L]$ は系の外から与えられ, 受容体への結合による減少は無視できるとすると, $[L]_{\text{eq}} \simeq [L]$ とできるため

$$K_d \simeq \frac{[R]_{\text{eq}}[L]}{[RL]_{\text{eq}}} \quad (\text{A.2})$$

である.

B 確率と自由エネルギー

逆温度 $\beta := 1/(k_B T)$ の熱平衡状態にある, 体積と粒子数が一定の系を考える. あるミクロ状態 ξ が発現する確率密度 $\rho(\xi)$ は, エネルギー $E(\xi)$ の Boltzmann 因子に比例する：

$$\rho(\xi) = \frac{1}{Z} \exp[-\beta E(\xi)]$$

^{*16} “解離定数を (A.2) で定義しても well-definedness が保証される” と考えてもよい.

ただし規格化のため， Boltzmann 因子を全マイクロ状態の集合 \mathcal{S} 上で積分した分配関数 Z を定義した：

$$Z := \int_{\mathcal{S}} d\xi \exp[-\beta E(\xi)]$$

マイクロ状態の集合 $\mathcal{S}_A \subset \mathcal{S}$ に対し， 部分分配関数 Z_A を

$$Z_A := \int_{\mathcal{S}_A} d\xi \exp[-\beta E(\xi)]$$

と定義すると， 発現しているマイクロ状態が \mathcal{S}_A にある確率 p_A は

$$\begin{aligned} p_A &= \frac{\int_{\mathcal{S}_A} d\xi \exp[-\beta E(\xi)]}{\int_{\mathcal{S}} d\xi \exp[-\beta E(\xi)]} \\ &= \frac{Z_A}{Z} \end{aligned}$$

で与えられる． よって， 発現しているマイクロ状態がマイクロ状態の集合 \mathcal{S}_A と \mathcal{S}_B のそれぞれに含まれる確率の比は

$$\frac{p_A}{p_B} = \frac{Z_A/Z}{Z_B/Z} = \frac{Z_A}{Z_B}$$

である． ここで， 状態集合 \mathcal{S}_i の関数 F_i を

$$\frac{\exp[-\beta F_A]}{\exp[-\beta F_B]} = \frac{p_A}{p_B}$$

を満たすように定めるには

$$F_i := -\frac{1}{\beta} \log Z_i \tag{B.1}$$

とすればよい^{*17} ことがわかる． この式の形は， 統計力学において Helmholtz 自由エネルギーを分配関数を用いて定義する式

$$F := -\frac{1}{\beta} \log Z$$

との形と一致し， 自然な拡張である． よって， 以後は F_i を 自由エネルギー と呼ぶことにする．

^{*17} 対数の引数 Z_i は一般に無次元でないので， この表式は厳密には正しくない． マイクロ状態集合上の基準体積 V で割った値 $\tilde{Z} := Z/V$ を引数とするべきである． ただし， V の選び方を変えても自由エネルギーについて変化するのは定数項だけであり， 確率の比を記述するのはあくまで自由エネルギーの“差”であるため， V の選び方は本質的ではない．

参考文献

- [1] Sho Asakura and Hajime Honda. Two-state model for bacterial chemoreceptor proteins: The role of multiple methylation. *Journal of molecular biology*, Vol. 176, No. 3, pp. 349–367, 1984.
- [2] Naama Barkai and Stan Leibler. Robustness in simple biochemical networks. *Nature*, Vol. 387, No. 6636, pp. 913–917, 1997.
- [3] Howard C. Berg. Motile behavior of bacteria. *Physics today*, 2000.
- [4] Howard C. Berg. *E. coli in Motion*. Springer, 2004.
- [5] Howard C Berg and Douglas A Brown. Chemotaxis in escherichia coli analysed by three-dimensional tracking. *Nature*, Vol. 239, No. 5374, pp. 500–504, 1972.
- [6] Howard C Berg and Edward M Purcell. Physics of chemoreception. *Biophysical journal*, Vol. 20, No. 2, pp. 193–219, 1977.
- [7] Dennis Bray, Matthew D Levin, and Carl J Morton-Firth. Receptor clustering as a cellular mechanism to control sensitivity. *Nature*, Vol. 393, No. 6680, pp. 85–88, 1998.
- [8] Philippe Cluzel, Michael Surette, and Stanislas Leibler. An ultrasensitive bacterial motor revealed by monitoring signaling proteins in single cells. *Science*, Vol. 287, No. 5458, pp. 1652–1655, 2000.
- [9] TAJ Duke and Dennis Bray. Heightened sensitivity of a lattice of membrane receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Vol. 96, No. 18, pp. 10104–10108, 1999.
- [10] Sosuke Ito and Takahiro Sagawa. Maxwell’s demon in biochemical signal transduction with feedback loop. *Nature communications*, Vol. 6, No. 1, pp. 1–6, 2015.
- [11] Janine R Maddock and Lucille Shapiro. Polar location of the chemoreceptor complex in the escherichia coli cell. *Science*, Vol. 259, No. 5102, pp. 1717–1723, 1993.
- [12] Takumi Matsumoto and Takahiro Sagawa. Role of sufficient statistics in stochastic thermodynamics and its implication to sensory adaptation. *Physical Review E*, Vol. 97, No. 4, p. 042103, 2018.
- [13] H. H. Mattingly, K. Kamino, B. B. Machta, and T. Emonet. Escherichia coli chemotaxis is information limited. *Nature Physics*, Vol. 17, No. 12, pp. 1426–

- 1431, 2021.
- [14] Bernardo A Mello and Yuhai Tu. An allosteric model for heterogeneous receptor complexes: understanding bacterial chemotaxis responses to multiple stimuli. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Vol. 102, No. 48, pp. 17354–17359, 2005.
 - [15] Jacques Monod, Jeffries Wyman, and Jean-Pierre Changeux. On the nature of allosteric transitions: A plausible model. *Journal of Molecular Biology*, Vol. 12, No. 1, pp. 88–118, 1965.
 - [16] Carl Jason Morton-Firth, Thomas Simon Shimizu, and Dennis Bray. A free-energy-based stochastic simulation of the tar receptor complex. *Journal of molecular biology*, Vol. 286, No. 4, pp. 1059–1074, 1999.
 - [17] Kento Nakamura and Tetsuya J. Kobayashi. Connection between the bacterial chemotactic network and optimal filtering. *Physical Review Letters*, Vol. 126, No. 12, p. 128102, 2021.
 - [18] Kento Nakamura and Tetsuya J. Kobayashi. Optimal sensing and control of run-and-tumble chemotaxis. *Physical Review Research*, Vol. 4, No. 1, p. 013120, 2022.
 - [19] Karen M Ottemann, Wenzhong Xiao, Yeon-Kyun Shin, and Daniel E Koshland Jr. A piston model for transmembrane signaling of the aspartate receptor. *Science*, Vol. 285, No. 5434, pp. 1751–1754, 1999.
 - [20] Pablo Sartori and Yuhai Tu. Noise filtering strategies in adaptive biochemical signaling networks. *Journal of statistical physics*, Vol. 142, No. 6, pp. 1206–1217, 2011.
 - [21] Yu Shi. Effects of thermal fluctuation and the receptor-receptor interaction in bacterial chemotactic signaling and adaptation. *Phys. Rev. E*, Vol. 64, p. 021910, Jul 2001.
 - [22] Victor Sourjik and Howard C Berg. Functional interactions between receptors in bacterial chemotaxis. *Nature*, Vol. 428, No. 6981, pp. 437–441, 2004.
 - [23] Peter A Spiro, John S Parkinson, and Hans G Othmer. A model of excitation and adaptation in bacterial chemotaxis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Vol. 94, No. 14, pp. 7263–7268, 1997.
 - [24] Yuhai Tu. Quantitative modeling of bacterial chemotaxis: signal amplification and accurate adaptation. *Annual review of biophysics*, Vol. 42, pp. 337–359, 2013.

- [25] 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.
- [26] Hyung-June Woo and Benoît Roux. Calculation of absolute protein–ligand binding free energy from computer simulations. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Vol. 102, No. 19, pp. 6825–6830, 2005.
- [27] D.M. Zuckermann. *Statistical Physics of Biomolecules: An Introduction*. CRC Press, 2010.