

分子から細胞への進化：人工化学反応系によるシミュレーション

京大理・理学 小野直亮

概要

原始自己複製系の進化の中で、分子を単位とした化学進化から細胞を単位とした進化へ、という異なる階層のダイナミクスの移行がどのようにしたら起こり得るかを理解するために、分子の化学反応と相互作用を抽象化したモデルを構成し、計算機シミュレーションを行った。その結果、細胞以前の化学進化の中から原始的な細胞膜を生成するような代謝系が生まれ、原始的な細胞を自発的に形成し得ること、及び形成された原始細胞が、自発的に成長、分裂を繰り返し、新たな進化の単位としてふるまうことができることが示された。

イントロダクション

動機

生命現象の複雑さを特徴付けるものの一つとして、その構造の階層性をあげることができる。生物においてはタンパク質が集まって重合体を作り、細胞が集まって固体を形成するような、時間的、空間的にスケールの異なる階層構造を持つダイナミクスが広く見られる。さらに重要なことは、生物の持つ階層性は進化の過程の中で獲得されてきたものであること、そしてまた、その構造は生きた生物のダイナミクスの中で自律的に形成され、維持されていているものであるという点である。そのため階層の間の境は必ずしも明確ではなく、しばしば変動し、生成、消滅することがある。このことは我々がそのダイナミクスを記述することを困難にしている要因でもある。このような構造を理解するためには、それぞれの階層を切り離された、与えられた構造として記述してしまうのではなく、その起源に立ち返って生命の進化の中でその階層性がどのように形成されてきたのかを理解し、その過程によってそれぞれの階層構造とその間での相互作用を動的なダイナミクスとしてとらえ直すというアプローチが必要である。我々はそのようなアプローチの一環として、まず、階層構造の進化の中でも最初のステップと思われるもの、分子から細胞への進化に着目し、その発生と進化の過程をモデル化することを試みた。

原始の地球において、無機的に合成された様々な有機分子がお互いに反応し合っているうちに、何らかの形で、互いにサポートしながら自分と同じ分子の合成を触媒し合う一連の分子の集合が生まれ、自己複製のサイクルを構成することで数を増やすことができるようになった、それが生命の起源につながったのであろうという考え方は、現在広く受け入れられつつある。しかしこの最初の自己複製の過程で進化と呼べるものが起こるとすれば、そこでの選択の単位となるのは個々の分子そのものであり、自己複製サイクルではない。そのため、ある時点で自己複製の反応のサイクルがうまくできたとしても、すぐに利己的、あるいは寄生的な分子の侵入によりサイクルが壊されてしまう可能性が高く、より複雑な反応系へと進化することは困難であるという問題が指摘されている。これを回避する一つの方法は何らかの物理的なコンパートメント、原始的な細胞構造に分子の集合が閉じ込められている状態を考え、分子間での競争ではなく細胞間での競争が優先されるよ

うな状況をつくり出すことである。この原始細胞の候補として、単純な有機分子などから自発的に形成され得る小胞や液滴状の構造がいくつか挙げられており、例えばリン脂質などの両親媒性分子が水中で自然に小胞を形成することなどがよく知られている。ここで問題となるのは、この原始細胞が進化の単位として機能するためには、内側で代謝している自己複製分子の増殖に伴って、細胞そのものも分裂し、増殖することができなくてはならないことである。そのためには、原始細胞の構造そのものが内側の自己複製分子によって維持されている必要がある。代謝系と独立な外的な要因によって形成された構造に自己複製分子が偶発的にトラップされただけのものでは、原始細胞として必要な条件を満たしているとは言えないことになる。このことは、細胞という部分系をまわりの環境から区別している、言い換えれば細胞という存在を定義しているのが細胞自身の活動に他ならない、という性質を持つことが原始細胞にとって不可欠だということを意味している。この「自分自身の境界を自ら作り出し、維持する」という自己維持的な性質、Varela と Maturana の言葉で言えば *autopoiesis* としての性質 [6] は生きた生物ならば必ず備えている性質であるといえる。このような自己維持構造が生命の発生と進化の中でどのような役割を果たしてきたのかを理解することもこの研究の目的のひとつである。

原始細胞の起源を議論するために、細胞が細胞たり得るのに最低限必要な機能に着目し、それを抽出したモデルがこれまでいくつか提案されてきている [2, 3, 1]。我々は特に、原始細胞が自己維持的な構造として代謝し、さらに進化する個体として振る舞うために備えなければならない条件を考察し、次の三つの性質に着目した。

- (1) 自己複製分子のサイクルが存在していること。

外部から何らかの形で必要なリソースとなる分子が供給されていて、非平衡的な代謝サイクルとして分子が自己複製のプロセスを維持できる環境にあること、また、ここでは同時にこの自己複製分子は遺伝的な情報を担い得るものであることを仮定している。具体的な候補としては自己複製を触媒する RNA や自己複製ペプチドなどが考えられる。

- (2) 自己複製サイクルの代謝に伴って原始的な膜分子が生成されること。

この膜分子はリン脂質のようにある程度自発的に膜状の構造を形成するものである必要がある。分子の合成そのものは膜のためというよりもむしろ自己複製のサイクルの副次的な生産物だったのかもしれない。そのことを考えると、リン脂質のような分子よりも、自己複製ペプチドと似た構造を持ち、かつ、小胞を自発的に形成する両親媒性のペプチドのようなものが考えられるかもしれない。

- (3) 代謝に必要な分子が膜を透過できること。

原始細胞が現在の細胞が備えているような能動輸送の機構を備えていたとは考えにくいだが、膜の半透的な性質による受動輸送によって必要な分子を調達することは十分可能であろう。脂質の膜に対して、あまり極性の強くない分子、あるいは原始的で粗い構造の膜に対して、ある程度大きさの小さい分子が膜を透過できることが考えられる。

この研究では、これらの性質を備えた代謝系のモデルを構成し、その中で原始細胞が進化してくる過程をシミュレーションすることを試みた [4, 5]。

モデル

膜の形成

まず、分子(群)の量および位置を粗視化、離散化して、二次元の三角格子状をランダムウォークしている粒子として扱う。また、膜の形成をモデル化するため、粒子間の疎水的相互作用を導入する。つまり、粒子間に働く斥力によってポテンシャルの場が形成され、その傾きによってランダムウォークの確率が偏りを受けるものとする。このポテンシャルは同じあるいは隣接するサイト上にいる全ての粒子からの反発を足したものとして得られ、ある粒子が隣接するサイトに移る確率は、二つのサイトの間のポテンシャルの差に従って次の形で与えられる。

$$p_m(\mathbf{x}' - \mathbf{x}) = k_{\text{dif}} f(\Psi_m(\mathbf{x}') - \Psi_m(\mathbf{x})) \quad (1)$$

$$f(\Delta E) = \frac{\Delta E}{1 - e^{-\beta \Delta E}} \quad (2)$$

粒子の間の反発の強さは、それぞれの粒子の種類に依存する。粒子に疎水性のものと親水性のものがあり、異種の粒子同士は同種の粒子同士よりも強く反発し合うようにすれば簡単な相分離をシミュレートすることができる。ここでは、両親媒性の膜分子をシミュレートするため、図1のような異方的なポテンシャルを持ち、六方向に向きを変えることのできる粒子(M)を考える。この粒子

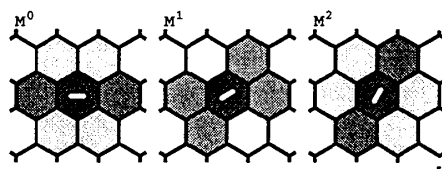


図 1: 膜粒子 M の異方的なポテンシャルの例

の回転は、拡散の場合と同様に、それぞれの向きの粒子の持つポテンシャルの差から与えられる。

$$p_{M' - M^i}(\mathbf{x}) = k_{\text{rot}} f(\Psi_{M'}(\mathbf{x}) - \Psi_{M^i}(\mathbf{x})) \quad (3)$$

このとき M の間には向きを揃えようとする力が働く(向きの異なる M 同士の間では、反発ポテンシャルが高くなる)ものとしている。この効果とポテンシャルの異方性により、M は細長い形状のクラスターを作ることができる。この「膜」は現存する細胞の膜として一般的な脂質二層膜と比べてずっと単純な構造ではあるが、膜の内と外を区別し、細胞の境界を構成するための構造としては十分である。また、代謝の原料となる分子はある程度膜を透過するものである必要があるため、中立な分子として、膜の粒子からそれほど強く反発されないものとして考える。

代謝

次に自己複製分子と膜分子の代謝の過程を考える。まず、 n 種類の自己複製分子 A_i が存在し、任意の A_j が、原料となる分子 X_A から複製を作り出す反応を触媒できるものとする。これらの分子は一定の確率で分解し、老廃物 Y_A に変化する。それぞれの反応の確率は分子の活性化エネルギーの差から次の形で与えられる。

$$p_{m' - m}(\mathbf{x}) = k_{m' - m}(\mathbf{x}) f(\Psi_{m'}(\mathbf{x}) - \Psi_m(\mathbf{x})) \quad (4)$$

$$k_{X_A-A}(x) = C_0 + C_A \left(\sum_i n_i(A_i)(x) \right)^2 \quad (5)$$

$$k_{A-Y_A}(x) \equiv k_y \quad (6)$$

自己触媒反応の係数はそのサイトにある $\sum A_i$ の数に依存する。触媒の係数は全ての A_i の間で等しく、お互いの複製を同じように触媒できるとしている。また、 A_i は X_M から M の合成も触媒する。この触媒の活性は A_i の種類によって異なるとする。また、 M も同様に Y_M へと分解する。

$$k_{X_M-M}(x) = C_0 + \sum_i C_{M_i} n_i(A_i)(x) \quad (7)$$

$$k_{A-Y_M}(x) \equiv k_y \quad (8)$$

最後に、系の外部にリソースの供給源が存在し、常に一定の割合で Y_A 、 Y_M を取り除き、 X_A 、 Y_M を供給しているものとし、全体として非平衡状態が維持されていることを仮定する。

$$k_{X-Y}(x) \equiv k_y \quad (9)$$

$$k_{Y-X}(x) \equiv k_y + S_X \quad (10)$$

結果

まず、原始細胞が形成される以前の状態での進化を考える。初期状態として、自己複製分子、リソース、水分子が空間に一様に存在している状態を与え、自己複製が維持できるだけのリソースの供給があるものとする。また、始めに存在する自己複製分子は膜分子を作らない種類 A_1 のみとする。

膜も細胞も存在しない状態では、それぞれの種類の分子の複製の速度が主な選択圧となるが、今このモデルでは分子の複製の速度は全ての A_j で等しいとしているため、その点では中立であり、変異による拡散が主な効果になる。つまり、はじめ A_1 の密度のみが高かった状態から、変異によって A_2 、 A_3 などが生まれ、増えてゆくことになる。やがて、 A_2 、 A_3 などの膜分子を生成する分子の数が増えてくると、これらの分子が作り出した膜分子の量も増え始め、やがて相分離を起こして膜の断片を作り始める。初期状態で存在していた X_M の量が十分に多ければ、形成された膜の断片が互いにつながり合い、長い膜が形成されることが可能である。このとき膜の形成はお互いにある程度の間隔をおいて起こるのが普通だが、膜の量が多い場合には膜同士がつながることによって空間がいくつかの領域が区切られることがある。膜の量が少なく、領域の分割が起こらない場合には、膜の断片が点在する定常状態に落ち着くのに対し、領域の分割が起こる場合には、系の発展の仕方が大きく変わってくるのがわかった。

領域が分割された後、ある領域で A の密度が周りの領域よりいくらか高くなったとする。その場合、その領域では X_A がまわりの領域より早く消費され、密度が低くなる。すると、リソースの粒子は膜をある程度透過することが可能であるとしているため、密度の差に従って X_A が周りの領域から拡散によって侵入してくる。この原料の流入は A の複製を加速し、さらに A 密度を高くすることになる。逆に外側の領域では X_A の密度が下がることから A の複製も遅くなり、ついには複製サイクルそのものを維持することができなくなる。この効果のため、膜による空間の分割が起こる場合では、初期状態として A の密度が一様だったとしても、密度の小さな揺らぎが次第に増幅され、代謝が活発な領域と代謝がとまってしまう領域との分化が進行する。やがていくつかの膜に囲まれた領域が残り、その内側でのみ代謝が維持される状態となる。

さらにこの「細胞」構造が自発的に分裂し、増殖してゆくことが観察される。この細胞は内側のリソースの粒子の密度が外側よりも低い限り、リソースを外部から吸収し、成長していくことができる。細胞が大きくなるほど生成される M の量も増えるが、膜の長さはそれに比例しては増加しない。そのため、細胞がある大きさに達すると、余剰の M が細胞の内部に新しい膜を形成し始め、最終的には元の細胞を分割するかたちになる。このプロセスは周囲に十分なリソースが存在する間、繰り返し再現される。

このシミュレーションによって、細胞膜を自分自身で代謝する自己維持的な構造が、一様な初期条件から自発的に形成されることが示された。また、この細胞は代謝と成長に伴って自然に分裂することも示された。このことはこの構造が進化の単位と見なされ得ることを示している。このモデルでは二次元空間でのダイナミクスを考えてきたが、同様の過程は三次元空間のモデルによっても再現されることが期待できる。

これまで、細胞という部分系を予め定義し、細胞を外界と区別する境界である細胞膜を系の単なる境界条件として導入してしまうアプローチでは、その境界条件の変化に関するダイナミクス、つまり細胞の誕生や死滅といった過程を ad-hoc なルールで導入せざるを得なかった。そのため細胞構造の進化などを議論しようとしても、選択の効果が導入したルールに直接に依存してしまうため、自明な形の結論になってしまっていたことに対し、我々がここで示したようなモデルでは細胞を形成し、維持しているのが細胞自身のダイナミクスであるため、より自然な形で細胞の増殖と死亡の、すなわち自然選択のルールが導入されていると言える。つまり細胞の生死に明示的なルールを外から与えてしまうのではなく、このモデルの中で代謝と複製を続けさせることで、細胞の進化の過程、特に代謝系と細胞構造との共進化の過程をシミュレートすることができる。今後、自己複製分子の種類、内部の代謝系で生成が可能な分子の種類を増やしたモデルを考え、原始代謝系の進化をシミュレーションし、その過程を定量的に解析することで、生物の進化の中で、細胞のような複雑な構造の獲得の過程がどのような役割を果たしていたのかを理解していくことを考えている。

参考文献

- [1] J. Breyer, J. Ackermann, and J. McCaskill. Evolving reaction-diffusion ecosystems with self-assembling structures in thin films. *Artificial Life*, 4:25–40, 1998.
- [2] T. Gánti. Organization of chemical reactions into dividing and metabolizing units: The chemotons. *BioSystems*, 7:15–21, 1975.
- [3] B. McMullin and F. J. Varela. Rediscovering computational autopoiesis. In P. Husbands and I. Harvey, editors, *4th European Conference on Artificial Life*, pages 38–47, Brighton, UK, Jul 1997. MIT press.
- [4] N. Ono and T. Ikegami. Model of self-replicating cell capable of self-maintenance. In D. Floreano, J. D. Nicoud, and F. Mondada, editors, *Proceedings of the 5th European Conference on Artificial Life (ECAL'99)*, pages 399–406, Lausanne, Switzerland, 1999. Springer.
- [5] N. Ono and T. Ikegami. Self-maintenance and self-reproduction in an abstract cell model. *J. theor. Biol.*, 206:243–253, 2000.
- [6] F. J. Varela, H. R. Maturana, and R. Uribe. Autopoiesis: The organization of living systems, its characterization and a model. *BioSystems*, 5:187–196, 1974.