

自己複製する細胞のメゾスコピックモデル。

東大総合 小野直亮、池上高志

概要

抽象化学反応系を用いて自己維持的な原始細胞構造のモデルを構成し、この細胞が成長に伴って自発的に分裂を起こすことが確かめられた。このモデルの離散バージョンでは既にランダムな初期条件から原始細胞構造が自発的に形成されることなどが示されており、このようなモデルにもとづいて原始細胞の発生と進化の過程を理解してゆくことが今後期待される。

1 イントロダクション

この研究では、原始的な化学分子の世界から最初の細胞が生まれた過程について、原始細胞に最低限必要な性質とは何か、を考えながら、理論的にアプローチしてゆくことを目指す。生命の定義、生命の持つ特有な性質にはいろいろなものが挙げられるが、原始細胞の起源を考える上でもっとも重要なポイントとなるのは、細胞が自己維持的な構造であるという点である。最初の細胞が複製と淘汰の過程によって進化してゆくためには、細胞の形成が、内部の代謝系と相互に依存しあっていて、且つ、代謝反応が進むのに伴って細胞そのものも複製していく必要があり、例えば、代謝系と独立に、無機的に形成された「細胞様の」構造に偶発的に代謝系がトラップされたような状況を考えるだけでは原始細胞の起源としては本質的に不十分である。

しかし、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単なる系の境界条件としてモデルに導入してしまえば、細胞の誕生や死滅といった過程を ad-hoc な形で導入せざるを得なくなり、当然その起源や進化を議論することも困難になってしまう。我々の目的のためには、細胞を部分系として限定する境界を、与えられた、固定されたものとしてではなく、細胞内の代謝によって生成され、維持される動的なものとしてとらえられることのできるモデルが必要である。

では、境界をつくり出す、という過程をどのようにモデルの中に記述していくべきだろうか。与えられた境界条件とは別の、系の内部のダイナミクスによって作り出される境界としてまず第一に考えられるのは、相分離における境界、水と油、固相と液相の領域の界面のように、それを境にして系の状態が変化するものであろう。しかし一般には系が界面によっていくつかの領域に分離されているからといって、それぞれの領域を部分系と捉えることが自然であるとは限らない。たとえば反応拡散系における自己組織化の例などでは、界面は拡散を制限するものではなく、それぞれの領域を部分系として切り離して考えることはそれほど意味をなさないといえるだろう。細胞膜に囲まれた細胞のような系を一つの部分系として捉えることを自然なこととしているのは、単に膜の両側で系の状態が変化するという性質よりも、むしろ、その境界で相互作用が大きく変化する－細胞の内部での相互作用に比べて細胞の内外での相互作用が質、量共に大きく制限されているという性質のために他ならない。もちろん後者の意味での境界は前者の意味での境界（界面）の性質を兼ね得る。特にここで想定しているように、個々に自己複製を行うことのできる要素が何らかの境界によって隔離されることは、その境界を境に変異の方向が独立になり、進化の中で異なった性質を獲得していくことを意味するため、異なる性質の系の境界としての界面としての意味合いも結果とし

て導かれる。そしてこのような意味での細胞が自分自身の境界を自ら作り出すという自己維持的な性質－Varela と Maturana の言葉でいえば autopoiesis の性質 [10]－は細胞をはじめとする「生きた」システムに特有の性質であり（生物以外で何か他に例があるだろうか？）単なる散逸構造的な意味での自己組織化とは区別して議論されるべきである。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のがこの研究の目的である。

ここで挙げたような意味での境界を任意の空間における一般的な形で定義するのは困難であるが、空間の構造が与えられればその中で境界と呼べるものを構成していくのは比較的容易である。我々は以前のモデルで、一次元空間、二次元の離散空間上の人工化学反応系における自己維持構造とその自己複製のモデルを構成した。本研究では、より具体的な原始細胞のモデルに近付けるため、連続空間上の分子のダイナミクスを導入したモデルを紹介する。

2 モデル

細胞膜の形成を扱ったものとして、リン脂質分子の分子動力学をスーパーコンピュータを使って二重膜の振る舞いをシミュレーションするもの [3] などがあるが、このようなモデルで細胞のような大きな系をシミュレーションするのは計算量などの問題から現時点では困難である。また、原始細胞がどのような分子を膜として利用していたのかについては現在直接的な証拠は残っていない。しかしここで我々が目的としているのは原始細胞の正確な再現というよりもむしろ、その代謝系と膜との相互作用の進化を機能主義的な視点から理解することであるため、モデルとしては、ある程度の大きさの分子（群）を抽象化して一つの粒子とみなし、そのダイナミクスをシミュレートする人工化学反応系のモデルを扱う。

ミセルやベシクルの形成のような両親媒性分子の振る舞いを抽象化してシミュレーションするモデルはこれまでいくつか提案されている [8, 5, 2]。また、自己維持的な構造としての細胞の形成に注目したモデルとしては [10, 1] などが挙げられる。ここではそれらのモデルをベースに、二重膜の形成をシミュレートするモデルを構成し、さらに膜分子の代謝の過程を導入することで、原始細胞の自己維持の過程をモデル化し、その振る舞いを理解することを目指す。

まず、分子（群）を粗視化して、二次元空間上をブラウン運動している抽象化された粒子として扱う。粒子間の相互作用を単純化するため、粒子同士の斥力だけを考え、粒子の種類に依存した斥力の差によって疎水性相互作用を実現する。つまり、全体の粒子は閉じた空間に閉じ込められているものとして粒子間の引力は扱わずに、疎水性粒子と親水性粒子の間の反発が疎水性粒子同士／親水性粒子同士の反発よりも強いとすることで、疎水性の粒子間に仮想的な親和力が働くようにする。このようなモデル化をすると、周囲の水分子に相当する親水性粒子の振る舞いも計算に入れる必要が生ずるが、膜の内外の圧力差に相当する効果なども取り入れることができるため、膜分子間の引力を導入するモデルと比べて多様な形態の細胞を扱うことができる。また、膜を透過する分子として、疎水／親水どちらの粒子とも弱くしか反発しない、中立の粒子も導入する。分子間の斥力は距離に比例して弱くなり、半径 R_i でゼロとなる。

$$\mathbf{F}_i(t) = \nabla U_i(\mathbf{x}_i(t)) - \gamma \mathbf{v}_i + \text{rand}(t) \quad (1)$$

$$U_i(\mathbf{x}_i(t)) = \sum_{j \neq i} H_{f_i}(|\mathbf{x}_i(t) - \mathbf{x}_j(t)|) \quad (2)$$

$$H_{f_l}(r) = \begin{cases} k_l(\frac{r^2}{2R_l} - r + \frac{R_l}{2}) & (r \leq R_l) \\ 0 & (r > R_l) \end{cases} \quad (3)$$

両親媒性分子は親水性の頭部と疎水性の尾部の二つの粒子が調和ポテンシャルのバネで繋がれたものであらわされる。

このモデルを用いて、ミセル、あるいはベシクル状の構造が形成される過程を見ることが出来る。親水性の粒子 **H** と疎水性の粒子 **T** が結合した分子 **H-T** が水分子を代表する親水性の粒子 **W** の中にランダムにばらまかれた初期条件からシミュレーションの様子を図 1 に示す。

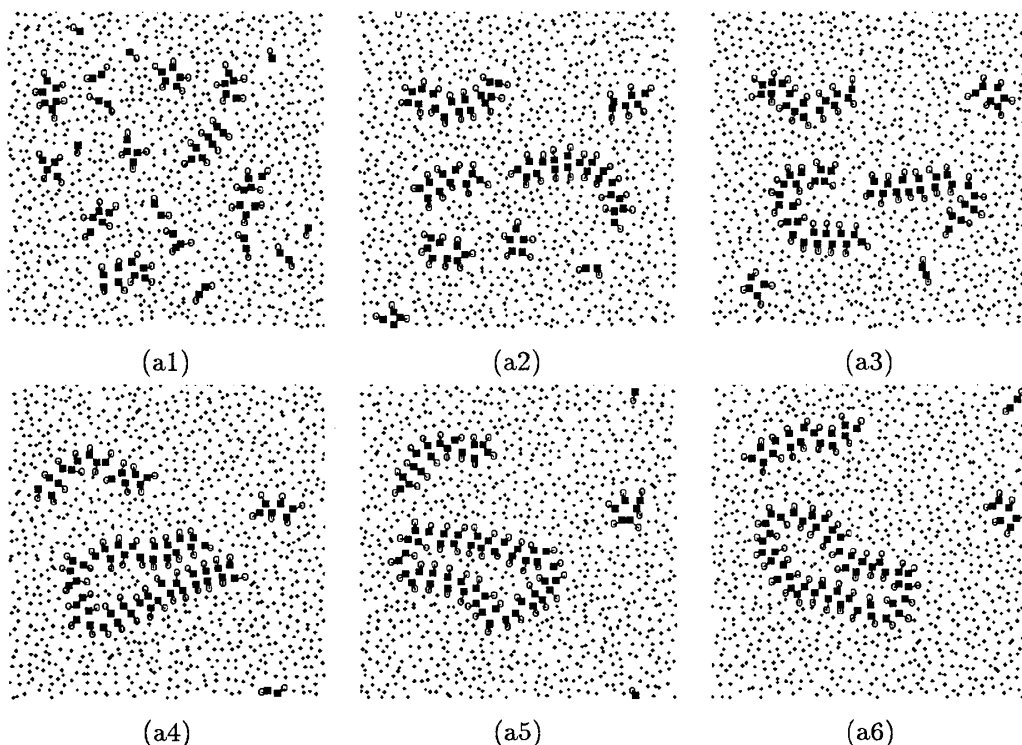


図 1: ベシクルの形成

3 代謝の導入

次に自己触媒分子によって膜分子が代謝されている過程を考える。まず、原料となる粒子 X_A が結合して分子 **A-A** を作る過程を **A-A** 自身が触媒するものとする。また、**A-A** は X_H と X_T が結合して膜分子 **H-T** を作る過程も触媒できるものとする。



この反応は原料の二つの粒子 X_A と粒子 **A** との計三つの粒子がある半径以内に存在しているときに、一定の確率で起るものとする。

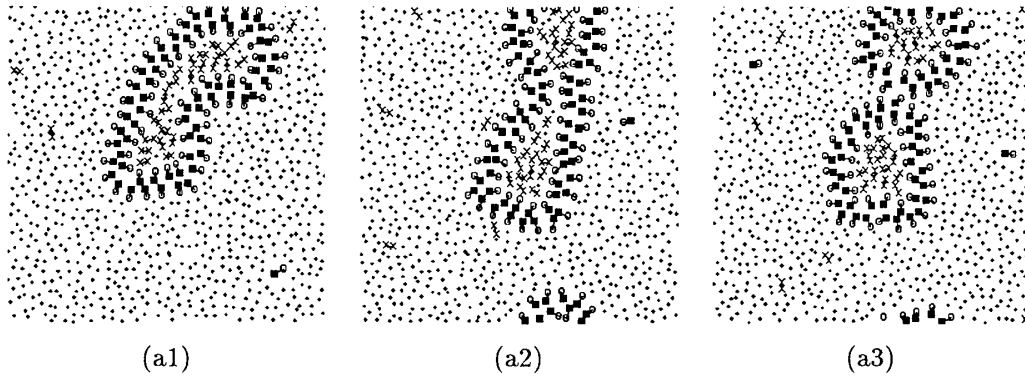
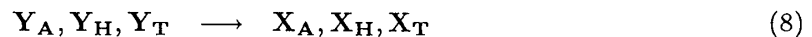


図 2: 細胞の分裂

これらの分子は一定の確率で分解し、老廃物 Y に変化する。



一方、外部からのソースが Y を取り除き、 X 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考える。



このプロセスによって細胞の内部で膜分子が合成され、膜に取り込まれることで細胞が成長する過程をシミュレーションする。初期条件として、自己触媒分子が膜分子に囲まれた状態を与えると、自己触媒分子が自分自身と膜分子を代謝している状態が、適当なパラメータのもとで得られる。代謝された膜分子は自動的に周囲の膜にとりこまれる。

このシミュレーションでは原料の粒子が中立の粒子であり、膜をある程度透過することが可能であるとしている。このため、細胞の外部から原料分子が内に拡散し、それが代謝されることで、細胞がリソースを外部から吸収しながら成長していくように振る舞うことができる。さらに、細胞の体積が増えるよりも膜の面積が増える方が容易なことから、細胞の成長に伴ない、細胞の形が変形していくこと、変形があるレベルを超えると自動的に膜の組み換えがおこり、細胞が分裂するという現象が確かめられた。

4 まとめ

このモデルによって、自己維持的な原始細胞構造が、その代謝と成長に伴い、自然に分裂することが可能なが示された。今回扱ったモデルは、生体分子を抽象化し、非常に単純な形でモデル化したものだが、細胞のような大きな系の振舞いを対象とし、その進化のような長いスケールのふるまいを理解するためには、このようなモデルが役に立つであろう。

このモデルでは「細胞」を、あらかじめ与えられた境界条件としてではなく動的な構造として実現しているため、その形成や崩壊の過程を解析の対象とすることができる。これまで、原始的な代謝系の進化を考える場合、それらの自己触媒分子がなんらかの形でいくつかの独立したサブセットに分離された状態を成し、それらのサブセットの間での競争を考える必要があることなどが指摘

されている [9] が、このモデルで示された自己維持的な原始細胞はそのような競争に必要な区画化されたパターンを自然に形成するプロセスとみなすことができる。今後自己触媒分子の変異を導入することで、原始代謝系の進化の過程をシミュレーションすることが可能となる。最終的には、前細胞的な世界での、個々の分子を単位とした進化から、細胞という個体を単位とした進化への移行を統一的に理解する手がかりが得られることが期待できる。既に、ここで紹介したモデルよりもさらに抽象化された、離散ダイナミクスによるモデルを用いて、ランダムな初期状態から、代謝系が膜に包まれ、自己維持と自己複製が可能な構造が自発的に形成され得ることなどが示されている [6, 7]。原始細胞の発生と進化の過程をこのようなモデルを通じて非平衡系のダイナミクスとして解析しながら、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必要があるであろう。

参考文献

- [1] J. Breyer, J. Ackermann, & J. McCaskill. Evolving reaction-diffusion ecosystems with self-assembling structures in thin films. *Artificial Life*, 4:25–40, 1998.
- [2] L. Edwards, Y. Peng, & J. A. Reggia. Computational models for the formation of protocell structures. *Artificial Life*, 4:61–77, 1998.
- [3] H. Heller, M. Schaefer, & K. Schulten. Molecular dynamics simulation of a bilayer of 200 lipids in the gel and in the liquid crystal phases. *Journal of Physical Chemistry*, 97(31), 8343–8360, 1993.
- [4] B. Mayer, G. Köhler, & S. Rasmussen. Simulation and dynamics of entropy-driven, molecular self-assembly processes. *Physical Review E*, 55(4):4489–4499, 1997.
- [5] B. Mayer & S. Rasmussen. The lattice molecular automaton (lma): A simulation system for constructive molecular dynamics. *International Journal of Modern Physics C*, 9:157–177, 1998.
- [6] N. Ono & T. Ikegami. Model of self-replicating cell capable of self-maintenance. In D. Floreano, J. D. Nicoud, & F. Mondada, editors, *Proceedings of the 5th European Conference on Artificial Life (ECAL'99)*, pages 399–406, Lausanne, Switzerland, 1999. Springer.
- [7] N. Ono & T. Ikegami. Artificial Chemistry: Computational Studies on the Emergence of Self-Reproducing Units. (will appear in *Proceedings of the 6th European Conference on Artificial Life (ECAL'01)*).
- [8] B. Smit, P. A. J. Hilbers, K. Esselink, L. A. M. Rupert, N. M. van Os, & A. G. Schlijper. Computer simulations of a water/oil interface in the presence of micelles. *Nature*, 348, 624–625, 1990.
- [9] E. Szathmáry and J. Maynard Smith. From replicators to reproducers: the first major transitions leading to life. *J. theor. Biol.*, 187:555–571, 1997.
- [10] F. J. Varela, H. R. Maturana, & R. Uribe. Autopoiesis: The organization of living systems, its characterization and a model. *BioSystems*, 5:187–196, 1974.