

原始細胞の膜選択透過性能の役割

The Role of Membrane Permselectivity in Proto-Cell.

畠山剛臣 橋本敬
Masaomi Hatakeyama Takashi Hashimoto

北陸先端科学技術大学院大学 知識科学研究科
School of Knowledge Science, Japan Advanced Institute of Science and Technology

The evolution of a primitive cell is studied with computer simulations, by focusing on the permeability of cell membrane. We make a proto-cell model which includes internal chemical dynamics and interaction with external environment. We assume two types of membrane transportation: simple diffusion and facilitated diffusion. Under the former, the transportation depends only on the difference of concentration between inside and outside of a cell. Under the later, in addition, the transportation depends on activity of internal chemicals. In the computer simulations, we observed following results. The facilitated diffusion cell is more advantageous to survival than a simple diffusion cell when permeability is low. The evolution of permeability from low range promotes diversity of permeability per each chemical and per diversity of cells.

1. はじめに

細胞シミュレーションには大きく2通りのアプローチが考えられる。1つは実際に細胞内で起きている現象を詳細に記述して現象の再現を目的とするシミュレーション、もう1つはごく単純化した抽象モデルを用いて、対象の本質的部分の理解を試みるシミュレーションである。前者としては、富田ら [Tomita00] の E-Cell プロジェクトなどがあげられるだろう。現実に即したシミュレーションであるために実験との対比を行ないやすい反面、モデルの構築にはさまざまな実験的データを必要とする。後者としては金子ら [Kaneko03] による構成論的な細胞シミュレーションがあげられるだろう。こちらは逆に現実に起きている現象との対比は難しいが、解析や理論的考察を行ないやすいという利点がある。特に歴史性のある現象や多くの要素同士が複雑に相互作用する系の解析に対して有効に機能する場合がある。本論では、後者の立場を取り構成論的アプローチにより原始細胞のシミュレーションを試みる。特に原始細胞膜の選択透過性に着目し、細胞膜の進化について考察をする。

原始細胞の起源に関する研究は大きく分けると、代謝系の起源、複製系の起源、遺伝情報の起源に分類することができるだろう。代謝系起源の研究としては、Kauffman[Kauffman95] などが自己触媒反応系が自発的に出現していることを示している。遺伝情報系と代謝系の起源として有力視されているのは「RNA ワールド仮説」である。この仮説では、核酸分子でありながら触媒機能も持つ RNA 分子が、初期の遺伝システムを担っていたと考えられている。代謝系から遺伝情報系ができてきたとする理論的研究に関しては、金子ら [Kaneko03] によって精力的に行われている。

1つの進化単位としての細胞を考えるためには、代謝系や複製系、遺伝情報系が何らかの区画で囲まれている必要がある。原始の細胞に関する実験的研究についてはいくつかの可能性が推測されている。Oparin はコロイド粒子で形成されるコアセルバートを細胞の起源だと考えた。柳川ら [Yanagawa88] は、原始地球環境を想定した環境でアミノ酸を反応させ、発芽する球状の滴粒の生成に成功している。しかし、これら原始の細胞と考えられるものから、現存する代謝系、遺伝情報系、複製系を合わせもった細胞へとどのように進化したのかは未だ明

らかにはなっていない。先に区画ができたのか、反応系ができたのかは不明だが、少なくとも、こうした何らかの半透膜の小胞で反応系が囲まれた後に細胞内部を特殊な環境に変えつつ、様々な細胞機能が進化したであろうことが予想される。

上述のことを踏まえ、我々は以下のようなシナリオを考える。

1. まず、両親媒性の分子の自己集合により原始細胞膜が誕生し、膜成分自体を自己触媒的に生成する反応系が膜の内部に閉じ込められたと考える。
2. 次に、大雑把な分裂をくり返す過程の中で、膜タンパク質に依らない促進拡散機構を持つものが出現し、自然選択により環境に適したものが広まったと考える。
3. 選択的な促進拡散によって内部環境を特異なものにして行く。
4. 内部物質が濃縮し、核酸やタンパク質などの高分子が誕生した。
5. 正確な遺伝情報複製系、構造安定な代謝系を実現しつつ、複雑な膜輸送機能なども獲得してきた。

本研究では、これらのうち、「3. 選択的な促進拡散によって内部環境を特異なものにして行く」という部分について構成論的シミュレーションを用いて考察をしていく。膜の機能の中でも特に受動的な物質の輸送機能に着目する。高分子の膜タンパク質の能動輸送機能を細胞が獲得する前の段階で、濃度勾配に従うけれども、特異的に分子を透過促進する進化の段階があったと考える。

2. 原始細胞モデル

本論では、原始地球環境において自己触媒反応系が半透膜の小胞に囲まれたと仮定する。そして、半透膜で囲まれた原始細胞が栄養物質の流れ込む環境に存在することを想定し、半透膜を介して物質を内部に取り込み、反応が進むという状況を考える。

連絡先: m-hatake@jaist.ac.jp

2.1 モデルの概要

ここでは原始細胞の性質を以下のように仮定する。

- 外部と内部を隔てる半透膜の境界を持つ
- 内部に自己触媒的な代謝反応系を持つ
- 内部代謝反応系により膜物質をつくる
- 拡散による物質の流出入がある
- 膜物質がある一定値を越えると分裂をする
- 内部活性が一定以下になったら死滅する

本論で扱うモデルでは、栄養物質、膜物質および、複数の中間生成物を考え、これらの物質が自己触媒的な化学反応ネットワークをなしている。このような細胞が一定の割合で栄養物質が流入する培地環境下に存在しているとする。細胞は培地を介して他の細胞と相互作用する。

これらの条件に加えて、本論で問題とする細胞膜の選択透過性について考えるために膜輸送を考慮に入れる。膜を介しての物質輸送については、細胞内外の濃度差によって物質を流入する受動輸送のみを仮定する。

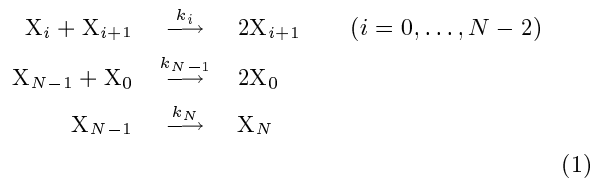
現存細胞膜は膜輸送タンパク質によって濃度勾配に逆らう能動輸送を行っているが、原始の細胞膜では膜輸送タンパク質のような複雑な高分子を恒常的に生産できていたとは考えにくいので、能動輸送を仮定しない。常に細胞内外の濃度差によって物質の流出入がある受動輸送のみを仮定する。

細胞が内部に持つ反応系に関しては、自己触媒反応系を仮定し、反応経路を1つだけもつ1サイクル系と反応経路を2つ持つ2サイクル系を考える。また、選択透過性の性質として、全ての物質を同じ率で透過する単純拡散版 (Simple Diffusion) と内部の活性によって栄養物質の透過率を変動させる促進拡散版 (Facilitated Diffusion) を考える。2種類の反応ネットワーク、2種類の拡散のそれぞれの組合せで実験を行なった。

2.2 内部反応系

ここでは簡単のため、1サイクル系のみを説明をする。物質 X_0 を栄養物質、物質 X_N を膜物質とし、中間生成物として $X_i (i = 1, \dots, N-1)$ を考える。反応は自己触媒的で物質 X_i があるほど X_i を生成する反応が促進される。しかし、その次の X_{i+1} を生成する反応も自己触媒的に進むので X_{i+1} があればあるほど X_i を減少させる。膜物質は X_{N-1} からのみ生成されるものとする。

化学反応式を以下のように定義する。 k_i は反応速度係数を表す。



$$\begin{aligned} \frac{d[X_i]}{dt} &= k_{i-1}[X_{i-1}][X_i] - k_i[X_i][X_{i+1}] \\ &\quad + D_i(\overline{[X_i]} - [X_i]) \quad (i = 0, \dots, N-2) \\ \frac{d[X_{N-1}]}{dt} &= k_{N-2}[X_{N-2}][X_{N-1}] - k_{N-1}[X_{N-1}][X_0] \end{aligned}$$

$$-k_N[X_{N-1}] + D_{N-1}(\overline{[X_{N-1}]} - [X_{N-1}])$$

$$\frac{d[X_N]}{dt} = k_N[X_{N-1}] \quad (2)$$

ここでは、 D_i はそれぞれ膜を介した物質流入の拡散係数を表し、 $\overline{[X_i]}$ は物質 X_i の培地における濃度を表す。

一方、培地にある物質は各細胞に取り込まれた分が減り、細胞との間の拡散により増減する。ただし、物質 X_0 に関しては、一定の割合 D_m で培地の外から流入があるとする。

促進拡散モデルでは、栄養物質 X_0 が細胞内の物質の濃度に依存した拡散を行うとする。ここでは次のような反応速度式で表す。

$$\begin{aligned} \frac{d[X_0]}{dt} &= k_{N-1}[X_{N-1}][X_0] - k_0[X_0][X_1] \\ &\quad + D_0 \left(1.0 + \alpha \left(\sum_{j=1}^{N-1} [X_j] \right) \right) (\overline{[X_0]} - [X_0]) \end{aligned} \quad (3)$$

3. シミュレーション結果

ここでは、単純拡散細胞と促進拡散細胞とを同じ培地上にセットしてシミュレーションした場合と細胞分裂の際にある確率で透過率を変化させる進化モデルによるシミュレーション結果を示す。

3.1 モデル比較

各モデルについてそれぞれ、平均細胞数、一細胞の平均分裂回数、一細胞の平均寿命を調べた結果を以下に示す。なお、パラメータは $N = 3$ 、反応係数は $k_0 = 0.1$ 、 $k_1 = 0.3$ 、 $k_2 = 0.1$ 、 $k_3 = 0.01$ とした。促進拡散細胞の透過係数を D^F で表し、 $D^F \equiv D_i^F (i = 0, \dots, 2)$ とし、単純拡散細胞の透過係数を D^S で表し、 $D^S \equiv D_i^S (i = 0, \dots, 2)$ とする。透過率 D^S 、 D^F を 0.001 から 0.9 まで変えて実行した。促進拡散係数は $\alpha = 10.0$ 、初期細胞数 10 で、数値計算の刻み幅 $\Delta t = 0.001$ で時間 $t = 30000$ まで実行した。その結果次のような結果が得られた。

表 1: モデル比較結果

透過係数 D^S, D^F	0.01	~	0.1 ~
平均細胞数	S < F		S \simeq F
平均分裂数	S < F		S \simeq F
平均寿命	S < F		

S は単純拡散細胞の値、F は促進拡散細胞の値を示す。透過係数が低い領域であるほど促進拡散細胞の生存が優位であることがシミュレーション結果より得られた。

3.2 混合シミュレーション

単純拡散細胞、促進拡散細胞をそれぞれ 10 ずつ混合してスタートした場合のそれぞれの平均細胞数を調べた。パラメータは $N = 3$ 、反応係数は $k_0 = 0.1$ 、 $k_1 = 0.3$ 、 $k_2 = 0.1$ 、 $k_3 = 0.01$ 、促進拡散細胞の透過係数 $D^F = 0.01$ とした。促進拡散係数は $\alpha = 10.0$ である。 D^S を変えた場合のシミュレーション結果を図 1 示す。また図 1 の結果を表 2 にまとめる。

透過係数が低い領域では最終的に促進拡散細胞が生き残り、単純拡散細胞は絶滅する。しかし、あるパラメータ領域では共

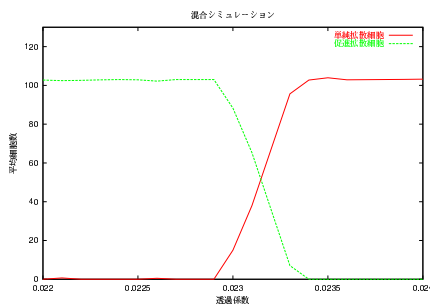


図 1: 単純拡散細胞と促進拡散細胞の最終細胞数の比較。縦軸は細胞数、横軸は単純拡散細胞の透過係数 D^S 。

表 2: 混合シミュレーション結果 ($D^F = 0.01$)

D^S	0.010~0.0229	0.0229~0.0233	0.0233~
最終状態	F のみ	S, F 共存	S のみ

存状態になり、それ以上透過係数をあげると今度は逆に促進拡散細胞が絶滅する状況になる。

3.3 進化モデルシミュレーション

単純拡散 2 サイクル内部反応系モデルを用いて、細胞分裂時にある確率 μ で膜透過率 D_i を変動させた場合の進化モデルのシミュレーション結果を示す。

初期透過率を比較的低い値 $D^S = 0.005$ から始めたときの重みつき平均透過率変化を図 2 に示す。 $\mu = 0.5$ とした。

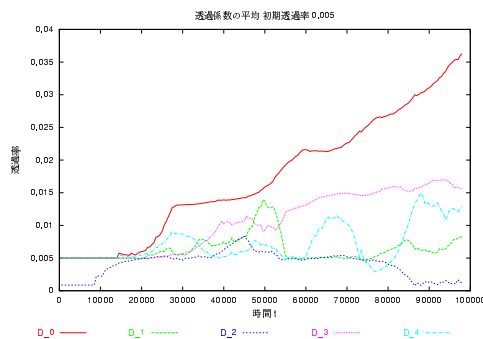


図 2: 平均透過率の変化。初期透過率 $D^S = 0.005$ 。縦軸は細胞数の重みをつけた平均透過率、横軸は時間を表す。世代交代とともに栄養物質 X_0 の透過率が段階的に上昇する。他の物質に関しては増減をくり返す。

1 つの種の数が増えるときに培地濃度が若干変動し、それにあわせて平均透過率が大きく変動するという現象が見られた。また栄養物質 X_0 の透過率が世代交代に合わせて段階的に変動するという現象が見られた。他の物質に関しては減少する場合も見られる。次に比較的高い透過率 $D^S = 0.9$ からはじめた場合の結果を図 3 に示す。

栄養物質の透過率が段階的に変動しているのは初期透過率を 0.005 からはじめた場合と同様であるが他の物質の変動が少なく滑らかになっている。また、変動幅も初期透過率を 0.005 からはじめた場合に比べて小さい。

以上のシミュレーションの結果をまとめると、次のことが示

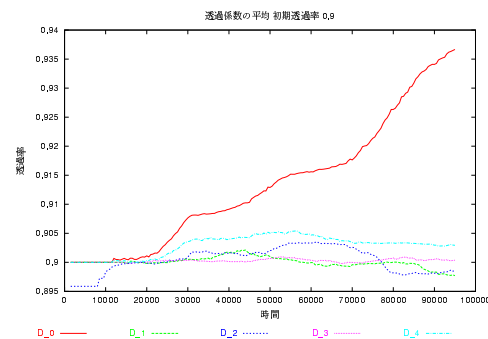


図 3: 平均透過率の変化。初期透過率 $D^S = 0.9$ 。栄養物質に関する透過率は上昇の一途をたどる。他の物質に関する透過率は増えるものもあれば、減るものもある。低い透過率から始めた場合に比べ変動幅は小さい。

唆される。透過率が低いところでは単純拡散細胞よりも促進拡散細胞の方が生存に有利であるということ。また、原始細胞は細胞膜の透過率が低い状態からの進化の方が、高い透過率からの進化よりも、選択透過性、細胞腫において多様性が出現するという。

4. まとめ

原始細胞進化の初期段階において、自己触媒的な反応系が半透膜によって囲まれたと仮定し、原始細胞のモデル化、シミュレーションを行なった。特に、ある物質だけを特異的に輸送する促進拡散が重要であること、および低い透過率からの進化において選択透過性に多様性が生じた可能性を示した。これらの結果より、原始細胞膜は比較的低い透過率から徐々に必要な物質だけを透過するように透過率上げて進化してきた可能性がある。なぜなら、細胞内部を特異的な環境にするためにはさまざまな物質に関して異なる透過率を持つことが重要だからである。

シミュレーションの結果から、膜タンパク質による複雑な膜能動輸送が出現する以前に、受動的な輸送のみによる選択透過性の膜進化により細胞内環境を特異的にし、より高次の機能を獲得していった可能性を考えることができる。

参考文献

- [Tomita00] M.Tomita, K.Hashimoto, K.Takahashi, *et al.*: The E-CELL Project: Towards Integrative Simulation of Cellular Processes, *New Generation Computing* **18**(1), 1-12 (2000).
- [Kauffman95] S.Kauffman: *At Home in the Universe: The Search for Laws of Self-Organization and Complexity*, Oxford University Press, New York (1995)
- [Kaneko03] 金子邦彦: *生命とは何か - 複雑系生命序*, 東京大学出版 (2003).
- [Yanagawa88] H.Yanagawa, Y.Ogawa, K.Kojima, M.Ito: Construction of Protocellular Structures Under Simulated Primitive Earth Conditions, *Origins of Life*, **18**, 179-207 (1988).