

|                     |                                                                               |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Title</b>        | 原子細胞の進化と細胞膜の選択透過性能に関する構成論的研究                                                  |
| <b>Author(s)</b>    | 畠山, 剛臣                                                                        |
| <b>Citation</b>     |                                                                               |
| <b>Issue Date</b>   | 2004-03                                                                       |
| <b>Type</b>         | Thesis or Dissertation                                                        |
| <b>Text version</b> | author                                                                        |
| <b>URL</b>          | <a href="http://hdl.handle.net/10119/493">http://hdl.handle.net/10119/493</a> |
| <b>Rights</b>       |                                                                               |
| <b>Description</b>  | Supervisor:橋本 敬, 知識科学研究科, 修士                                                  |

修 士 論 文

**原始細胞の進化と細胞膜の選択透過性能に関する  
構成論的研究**

北陸先端科学技術大学院大学  
知識科学研究科知識システム基礎学専攻

畠山 剛臣

2004 年 3 月

# 修 士 論 文

## 原始細胞の進化と細胞膜の選択透過性能に関する 構成論的研究

主テーマ指導教官 橋本 敬 助教授

北陸先端科学技術大学院大学  
知識科学研究科知識システム基礎学専攻

250047 畠山 剛臣

審査委員 橋本 敬 助教授 (主査)  
中森 義輝 教授  
本多 卓也 教授  
佐藤 賢二 助教授

提出年月: 2004 年 2 月

# 目次

|            |                                 |           |
|------------|---------------------------------|-----------|
| <b>第1章</b> | <b>はじめに</b>                     | <b>1</b>  |
| 1.1        | 研究の背景と目的                        | 1         |
| 1.1.1      | 背景                              | 1         |
| 1.1.2      | 目的                              | 2         |
| 1.1.3      | 本研究の位置付け                        | 3         |
| 1.2        | 研究手法                            | 4         |
| 1.2.1      | 構成論的手法                          | 4         |
| 1.2.2      | 相空間開放型結合力学系                     | 5         |
| 1.3        | 本論文の構成                          | 6         |
| <b>第2章</b> | <b>細胞膜についての生物学的知見</b>           | <b>7</b>  |
| 2.1        | 細胞膜の構造                          | 7         |
| 2.1.1      | 脂質二重層                           | 7         |
| 2.1.2      | 膜の化学組成                          | 8         |
| 2.2        | 細胞膜の機能                          | 9         |
| 2.2.1      | 膜タンパク質の役割                       | 10        |
| 2.2.2      | 膜輸送                             | 11        |
| <b>第3章</b> | <b>先行研究</b>                     | <b>12</b> |
| 3.1        | 細胞の起源に関する実験的仮説                  | 12        |
| 3.1.1      | タンパク質起源説                        | 12        |
| 3.1.2      | RNA ワールド仮説                      | 13        |
| 3.2        | 数理モデルを用いた生命の起源に関する研究            | 14        |
| 3.3        | Hypercycle                      | 14        |
| 3.4        | Autocatalytic Reaction Network  | 15        |
| 3.5        | Chemoton                        | 16        |
| 3.6        | Isologous Diversification Model | 18        |
| 3.6.1      | モデルの概要                          | 18        |
| 3.6.2      | モデルの振る舞い                        | 19        |
| <b>第4章</b> | <b>モデルの構築</b>                   | <b>20</b> |
| 4.1        | モデルの概要                          | 20        |

|            |                              |           |
|------------|------------------------------|-----------|
| 4.2        | モデルの定義                       | 21        |
| 4.2.1      | 分裂の条件                        | 22        |
| 4.2.2      | 死滅の条件                        | 22        |
| 4.2.3      | 各モデルの内部反応系                   | 23        |
| <b>第5章</b> | <b>シミュレーション結果</b>            | <b>30</b> |
| 5.1        | 各モデル共通の振る舞い                  | 31        |
| 5.2        | 各モデルの振る舞い - 単純拡散細胞と促進拡散細胞の比較 | 32        |
| 5.2.1      | モデル1：自己触媒1サイクル系              | 33        |
| 5.2.2      | モデル2：自己触媒2サイクル系              | 36        |
| 5.2.3      | 各モデル比較のまとめ                   | 39        |
| 5.3        | 単純拡散細胞と促進拡散細胞の混合シミュレーション     | 39        |
| 5.3.1      | モデル1：自己触媒1サイクル系              | 40        |
| 5.3.2      | モデル2：自己触媒2サイクル系              | 43        |
| 5.3.3      | 混合シミュレーションのまとめ               | 46        |
| 5.4        | 進化モデルによる実験                   | 49        |
| 5.4.1      | 進化モデルの説明                     | 49        |
| 5.4.2      | 低い初期透過率からの進化実験               | 49        |
| 5.4.3      | 高い初期透過率からの進化実験               | 51        |
| 5.4.4      | 非常に高い初期透過率からの進化実験            | 55        |
| 5.4.5      | 進化実験のまとめ                     | 57        |
| <b>第6章</b> | <b>議論</b>                    | <b>58</b> |
| 6.1        | 単純拡散と促進拡散の比較について             | 58        |
| 6.1.1      | 促進拡散の効果について                  | 58        |
| 6.1.2      | 平均細胞数の比較について                 | 58        |
| 6.1.3      | 平均分割数の比較について                 | 59        |
| 6.1.4      | 平均寿命の比較について                  | 59        |
| 6.2        | 単純拡散細胞と促進拡散細胞の混合シミュレーションについて | 59        |
| 6.3        | 選択透過率の進化について                 | 61        |
| 6.4        | 種の存続期間に関して                   | 62        |
| <b>第7章</b> | <b>結論</b>                    | <b>64</b> |
|            | <b>謝辞</b>                    | <b>66</b> |

# 目 次

|      |                                           |    |
|------|-------------------------------------------|----|
| 2.1  | 細胞膜 . . . . .                             | 7  |
| 2.2  | 生体膜の物質透過性 . . . . .                       | 9  |
| 3.1  | Hypercycle の概念図 . . . . .                 | 14 |
| 3.2  | 簡単な自己触媒ネットワーク . . . . .                   | 15 |
| 3.3  | Chemoton の概念図 . . . . .                   | 16 |
| 4.1  | モデルの概念図 . . . . .                         | 21 |
| 4.2  | 自己触媒 1 サイクル単純拡散モデルの概念図 (モデル 1S) . . . . . | 24 |
| 4.3  | 自己触媒 1 サイクル促進拡散モデルの概念図 (モデル 1F) . . . . . | 25 |
| 4.4  | 自己触媒 2 サイクル単純拡散モデルの概念図 (モデル 1S) . . . . . | 27 |
| 4.5  | 自己触媒 2 サイクル促進拡散モデルの概念図 (モデル 2F) . . . . . | 29 |
| 5.1  | モデル共通の振る舞い (細胞数変化) . . . . .              | 31 |
| 5.2  | モデル共通の振る舞い (培地濃度変化) . . . . .             | 32 |
| 5.3  | モデル 1 平均細胞数 . . . . .                     | 33 |
| 5.4  | モデル 1 平均分割回数 . . . . .                    | 34 |
| 5.5  | モデル 1 平均寿命 . . . . .                      | 35 |
| 5.6  | モデル 2 平均細胞数 . . . . .                     | 36 |
| 5.7  | モデル 2 平均分割回数 . . . . .                    | 37 |
| 5.8  | モデル 2 平均寿命 . . . . .                      | 38 |
| 5.9  | モデル 1 混合シミュレーション (1S 絶滅) . . . . .        | 40 |
| 5.10 | モデル 1 混合シミュレーション (1S、1F 共存) . . . . .     | 41 |
| 5.11 | モデル 1 混合シミュレーション (1F 絶滅) . . . . .        | 42 |
| 5.12 | モデル 2 混合シミュレーション (2S 絶滅) . . . . .        | 43 |
| 5.13 | モデル 2 混合シミュレーション (2S、2F 共存) . . . . .     | 44 |
| 5.14 | モデル 2 混合シミュレーション (2F 絶滅) . . . . .        | 45 |
| 5.15 | モデル 1 混合シミュレーション . . . . .                | 46 |
| 5.16 | モデル 1 混合シミュレーション . . . . .                | 47 |
| 5.17 | 低透過率からの進化 (細胞数変化) . . . . .               | 49 |
| 5.18 | 低透過率からの進化 (培地濃度変化) . . . . .              | 50 |
| 5.19 | 低透過率からの進化 (平均透過率変化) . . . . .             | 51 |

|      |                      |    |
|------|----------------------|----|
| 5.20 | 高透過率からの進化 (細胞数変化)    | 52 |
| 5.21 | 高透過率からの進化 (培地濃度変化)   | 53 |
| 5.22 | 高透過率からの進化 (平均変化率変化)  | 54 |
| 5.23 | 超高透過率からの進化 (細胞数変化)   | 55 |
| 5.24 | 超高透過率からの進化 (培地濃度変化)  | 56 |
| 5.25 | 超高透過率からの進化 (平均透過率変化) | 56 |
| 6.1  | 物質 $X_1$ の平均濃度       | 60 |
| 6.2  | 物質 $X_1$ の平均濃度       | 60 |

# 表 目 次

|     |                                    |    |
|-----|------------------------------------|----|
| 2.1 | 赤血球膜の構成成分 (重量パーセント)[24, p.23 より引用] | 8  |
| 2.2 | 膜タンパク質の機能 [25, p.115 より引用]         | 10 |
| 4.1 | モデルの種類                             | 23 |
| 5.1 | モデル比較結果                            | 39 |
| 5.2 | モデル1 混合シミュレーション結果 ( $D^F = 0.01$ ) | 46 |
| 5.3 | モデル2 混合シミュレーション結果 ( $D^F = 0.01$ ) | 47 |



# 第1章 はじめに

## 1.1 研究の背景と目的

### 1.1.1 背景

本研究では、原始細胞膜の選択透過性に着目し、力学系モデルを用いて生命の起源と進化に関して構成論的に考察するものである。

生命の起源と進化のシナリオについては様々な説が提出されてきたが、まだ統一した見解はなく、未解明な点が多い。生命の起源に関する問題はギリシャ哲学の時代から多くの人によって考えられてきた。アリストテレス (Aristotelēs) は、生物はみな親から生まれる他に泥やごみ、汗からも生まれるという「自然発生説」を唱えて、後 2000 年にわたって多くの人に信じられてきた [1]。20 世紀に入り、ソ連の Oparin とスコットランドの Haldane によって「化学進化 (Chemical Evolution) 説」が唱えられ、原始の海の中で様々な化学反応の結果生命が誕生したという考えが広まった [2]。これを受けて、1953 年当時シカゴ大学の大学院生だった Miller が Urey の指導のもと、原始地球の大気を模倣したフラスコ内でグリシン、アラニンなどの有機化合物であるアミノ酸の合成に成功した実験は有名である [3]。さらに 1953 年には Watson と Crick により DNA の二重らせん構造が発見され、生物の遺伝の情報を担う物質がどのようなものかが明らかになった [4]。現在では地球上に住む生物はみな共通の祖先を持ち同じ遺伝様式で進化し続けているということを、大部分の人が信じている。これには Darwin と Pasteur の影響も強いと思われる [5][2]。現存生物の遺伝システムでは、DNA から情報が RNA に転写され、タンパク質へと翻訳される。この仕組みをセントラルドグマ (central dogma) と呼ぶ [6]。この遺伝情報システムがどのように形成されて来たのかはよくわかっていない。後述するように、核酸を起源とする RNA ワールド仮説 (3.1.2 節) が有力ではあるが未だ統一した共通見解には至っていない。

生命起源の問題を解決するためには、細胞が担っている代謝、自己複製、遺伝という重要な機能の起源を解明する必要がある。代謝とは外界から物質やエネルギーを取り入れ、合成、分解をすることを指す。複製とは「自己」と同じ構成のものをつくり出すことで、「自己」の枠組が必要になる。また、自己を複製するためには自己を観察するという「自己言及」の問題を含む。遺伝とは、形や形質を伝えることを言う。遺伝情報を担う分子が生命誕生の始めから存在していたと仮定しないのならば、遺伝情報を担う分子がどのようにできたのか、またどのように遺伝情報を伝えるメカニズムが構築されたのかを解明しなければならない。

代謝系、複製系、遺伝系の機能を1つの進化単位としてまとめるためには、細胞膜でこれらをまとめる必要がある。膜に系が囲まれることによって「自己」の枠組がより明確になる。また、膜により選択的に物質を取り込むことによって代謝系の進化を促し、正確な遺伝情報系の構築にも役立つと考えられる。しかし、最初の膜がどのような物質から構成されていたのかは後述するようにいまだ明らかにはなっていない。また、どのように現在の脂質とタンパク質からなる細胞膜に進化してきたのかも不明な点が多い。

膜のもっとも基本的な機能は、細胞内外の境界を作り出すことである。しかし完全に物質の流出入を遮断するわけではなく通す物質もあれば通さない物質もある半透膜であることが重要である。なぜなら、この半透膜の性質により細胞内部を外界とは別の特殊な環境にすることができるからである。現存生物の細胞膜は、2章で詳しく説明するように物質の輸送、情報の受容と伝達、代謝の触媒など多くの機能を持っている。そして、そのほとんどは膜タンパク質に依存している。特に膜輸送に関して、細胞内環境を特殊なものにするために濃度勾配に逆らって物質を輸送する能動輸送を行っている。これも膜輸送タンパク質に依存しており、ATPの加水分解のエネルギーや光のエネルギーを必要とする[6]。現存生物においてタンパク質は細胞内のリボソーム内でメッセンジャーRNAより合成される。よって、膜タンパク質による膜輸送には、核酸の存在やさまざまな酵素の存在が必須になる。しかし、原始細胞でそのような複雑な膜輸送タンパク質が機能していたとは考えにくい。したがって、原始細胞の膜の機能は現存する細胞膜機能よりもっと低次のものであったに違いない。

細胞が独自の内部環境を構築し、生命として高次の機能を獲得していくためには膜の機能進化が必須であったと考える。現在、比較的低分子のポリペプチドによるイオン透過[7]や簡単なアルデヒドがあるとアミノ酸の透過が促進される[8]といったことが知られている。これらのことから、原始細胞においても特異的に物質を選択透過していた可能性があったと考えることができる。本研究では、原始の地球で自己触媒的な代謝反応系が半透膜で囲まれたと仮定して、その後、複雑な膜タンパク質によって高度な膜輸送が実現される前の段階で、膜がどのように進化した可能性があるかを構成論的(1.2.1節)に考察するものである。

### 1.1.2 目的

本研究では、原始細胞について力学系モデルを構築し、細胞膜の選択透過性が細胞進化において重要であったことを、構成論的シミュレーションを用いて考察する。特に、複雑な膜輸送タンパク質に依らない受動輸送の選択透過性の進化に着目して、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を示す。また、細胞膜は比較的低い透過率から進化した可能性を示す。

現存する生物の細胞膜は非常に選択特異的に物質を透過する。このような選択透過性を獲得するプロセスとしては2通りの考え方ができる。1つは、非常に透過率の高い膜で囲まれた状態から次第に特定の物質だけを透過するように特定の物質の透過率が下がって

いったという考え方である。もう1つは、比較的低い透過率であった状態から特定の物質だけを透過するように透過率が上がっていったという考え方である。本研究では、透過率が高い状態だと外部環境の影響を受けやすいことから、初期の膜は透過率の低い状態から始まったと考える。そして、次第に必要な物質だけを透過するように進化した可能性を示す。

以上のようなことを、内部に膜物質を生成する代謝系を持つ原始細胞の集団が相互作用する状況をモデル化し、シミュレーションを行なうことで考察する。さらに、膜の選択透過性を考慮し、透過率を変更させた場合の振る舞いを観察する。そして、単に物質透過率が同じである細胞と選択的に物質を透過する細胞の比較を通して選択透過性の有効性を考察していく。

具体的には、膜の受動輸送である促進拡散に着目して、次節で述べる相空間開放型の結合力学系を用いて抽象的な細胞モデルを構築する。この相空間開放型の結合力学系は金子らにより提唱され、遺伝系の起源や細胞分化に関していくつかの研究がなされている(1.2.2節、[9]、[10]、[11])。しかし金子らは膜機能の進化については、特に考慮していない。上で議論したように、生命の起源を考える際には膜の機能を考える必要がある。本研究では、原始細胞膜の受動的な物質選択透過性に着目する。そして、原始細胞が進化する過程で半透膜の物質選択透過性がどのように影響したのか、といういうことを抽象的な細胞モデルを一例に用いて構成論的に考察していく。

### 1.1.3 本研究の位置付け

生命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。代謝系起源の研究としては、Kauffman[13][14] や Bagley[15] 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」[16]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てきたとする理論的研究に関しては、日本では金子ら [11] によって精力的に行われている。また、正確な遺伝情報系の構築として Eigen らが Hypercycle を提唱している [17]。

代謝系や複製系、遺伝情報系が1つの進化単位としてまとまるためには、何らかの区画で囲まれる必要がある。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ベートを細胞の起源だと考えた [1]。Fox[18] や 柳川ら [19] 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、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。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による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。

## 1.2 研究手法

本研究では、相空間開放型の結合力学系を用いて原始細胞をモデル化し、構成論的手法により原始細胞膜の選択透過性について考察をしていく。この節では、まず 1.2.1 節で構成論的手法について説明し、1.2.2 節で相空間開放型の結合力学系について述べる。

### 1.2.1 構成論的手法

本論文では、現在の分子生物学に代表されるような現存生物の仕組みを詳細に観察・記述して対象を理解する記述的な手法とは対照的に、必要最低限の仮定を元に原始細胞の抽象モデルを構築し、コンピュータシミュレーションによって生命誕生プロセスの一端を考察するものである。

構成論的理解とは、対象を作り動かす過程を通じて対象の動作原理を明らかにしていくものである [20]。たとえばコンピュータの動作原理を理解しようとしたとき、各部品に分解して、それら部品の動作を詳細に観察・記述するのはなく、コンピュータよりももっと単純な仕組みで、かつ動作の本質を持っているようなもの、たとえばチューリングマシンを作り、動かすことによって、その動作を理解するという方法である。対象は必ずしも実在する物体である必要はない。コンピュータ上にソフトウェアという形で再現することも可能である。また、簡単な対象から複雑な対象を作り上げていく過程で何が必要か、どの

ような新しいものを付け加えればよいかを探ることで対象を理解することでもある [21]。特に多くの要素が相互作用しながら時間とともに発展して行く系について理解しようとする場合に有効である。なぜなら、そのように複雑 (Complex) に絡み合った対象を理解するときに、分析/記述的に理解をしようとして、個々の要素一つ一つの動作を詳細に記述したとしても要素全体での振舞いを予測するのは困難である場合が多いからである。また、要素集団の中での相互作用の影響によって、個々の要素の性質が変化する場合も考えられる。そのような場合は、個々の要素1つだけを取り出して分析/記述することは困難である。ある現象を再現するのに最低限必要な要素を考え、系を再構築する過程を通して、何が必要か、その要素はどのような性質を持っているか、要素同士を組み合わせただけの場合、系全体ではどのような振る舞いになるのかを分析していく。構成論的手法の利点は、さまざまな条件下で対象を動作させて、動きを確認することができるという点である。また構成するシステムを進化系とみなすならば、その起源と考える状態と変化のプロセスを組み込むことで、対象が複雑に変化していくプロセスを詳細に観察することが可能になる。このことは生命の起源問題や一回しか起きてない現象の解析、歴史性のある問題に対して有効である。

### 1.2.2 相空間開放型結合力学系

力学系理論は、時間的に変化する現象を記述する理論体系である。力学系とは、系の状態がいくつかの変数の組で定まり、その状態の時間発展を決める決定論的法則が与えられる系のことを言う。力学系では、状態の変化を状態空間 (相空間) 上での点の運動として考える。生命システムの進化を考えると、そのシステムの状態が時間とともにどのように変化するか、どう変化して来たのか、ということが重要になる。その状態変化を点の軌跡としてとらえることで、進化の振る舞いを観察することができる。

生命システムを考えた場合、細胞内の分子を考えた場合も細胞同士の関係を考えた場合も、多くの要素が相互作用をしている。たとえば、ある1つのタンパク質や遺伝子を取り出してきて、その振る舞いを詳細に観察しても全ての性質を記述することは難しい。なぜなら要素の役割、機能といったものは相互作用の影響の中で決定してくるからである。1つの要素を内部自由度を持った力学系として考え、要素同士が相互作用するといった状況を複数力学系の結合系としてとらえる。

通常力学系では変数の数 (自由度) を固定して考えるが、1つの要素の振る舞いを1つの力学系としてみなして結合力学系を考えた場合、結合自体の変化を考える必要性が出てくる。たとえば、細胞内の化学反応を力学系で表現した場合、細胞の死滅と同時にその細胞内の反応で使われていた分の自由度が減少する。自由度が減少した影響が生き残った細胞内の反応に影響を与え、その影響がまた細胞の死滅といった相空間の次元変化に影響を与える。このように、要素同士の相互作用の他に、その要素が存在する相空間次元といったメタなレベルとの相互作用が存在する。このようなミクロ-マクロ的な構造のカップリングが含まれる現象のモデル化には、相空間の自由度自体が変化する結合力学系の枠組

(相空間開放型の結合力学系)を考える必要性がある。

### 1.3 本論文の構成

本論文では、まず2章で現存生物における細胞膜について知見をまとめた後、3章で生命の起源に関する実験的先行研究と数理モデルを用いた先行研究を紹介する。次にそれら先行研究を踏まえて、4章で本研究におけるモデルの説明を行い、5章でシミュレーション結果を示す。6章で結果に対する議論を述べ、7章に結論を置く。

## 第2章 細胞膜についての生物学的知見

本章では、現存する生物の細胞膜についての生物学的な知見を構造と機能に分けてまとめる。

### 2.1 細胞膜の構造

#### 2.1.1 脂質二重層

細胞にある膜はすべて脂質とタンパク質からなる。約 50%がタンパク質で残りが脂質と少量の炭水化物となっている。図 2.1 に示すように親水性と疎水性の両方の性質を持った両親媒性の脂質分子が疎水基を内側に向けてシート状に二重に重なりあっている。膜タンパク質が脂質に浮かぶように存在している。

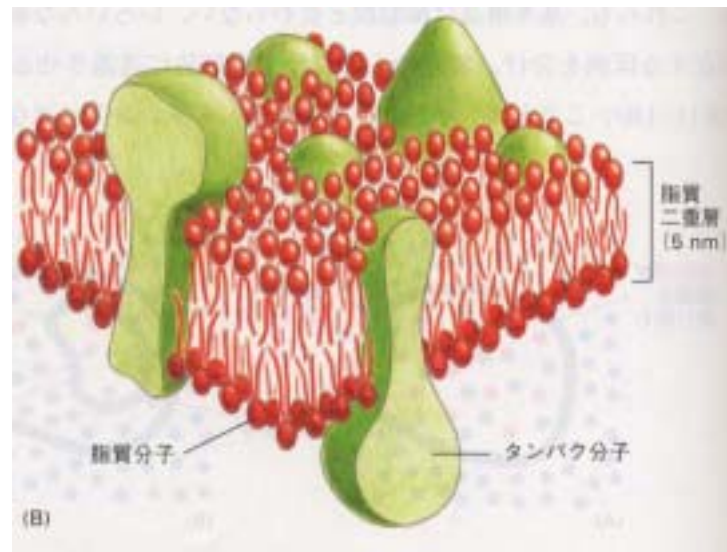


図 2.1: 細胞膜 [6, p.348 より引用]

Singer と Nicolson は、細胞膜は 2 次元流動体であるとして「流動モザイクモデル」を提唱した [22]。つまり膜タンパク質は 2 次元の液体中を動きまわっていると考えている。厳密には均一にタンパク質が存在しているわけではなく、スフィンゴ脂質とコレステロー

ルを主成分とする動的な膜ドメインが存在し、情報伝達分子が集合して機能する「ラフトモデル」が提唱されている [23]。

膜タンパク質は脂質二重層への結合の様式によって内在性膜タンパク質と表在性膜タンパク質とに分類される。内在性膜タンパク質は疎水性の相互作用によって脂質二重層に深く結合している。表在性膜タンパク質は主として静電的相互作用で表面に付着する形で存在している。

両親媒性の脂質分子は水溶液中では自己集合し、二重膜の構造もしくはミセル構造をとることが知られている。

## 2.1.2 膜の化学組成

生体膜の主成分はリン脂質とタンパク質で約 50%がタンパク質によって占められる。他にコレステロール、微量の糖脂質を含む。膜に含まれる脂質は赤血球で 65%がリン脂質で、他の膜系でも同様にリン脂質がもっとも多い。リン脂質はホスファチジルコリンがもっとも多く、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリンとで全体の 60%から 90%を占める。

赤血球膜は比較的容易に分離できることから良く調べられおり、以下に一例として赤血球膜の構成成分を示す。

表 2.1: 赤血球膜の構成成分 (重量パーセント)[24, p.23 より引用]

|       |        |               |               |                                                                                                    |                                               |
|-------|--------|---------------|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| タンパク質 | 49.2%  |               |               |                                                                                                    |                                               |
| 脂質    | 43.6 % | リン脂質          | 32.5 %        | ホスファチジルコリン (PC)<br>ホスファチジルエタノール<br>アミン (PE)<br>スフィンゴミエリン (Sph)<br>ホスファチジルセリン (PS)<br>ホスファチジン酸 (PA) | 34.7 %<br>28.0 %<br>20.1 %<br>14.3 %<br>2.2 % |
|       |        | コレステロール       | 11.1 %        |                                                                                                    |                                               |
| 炭水化物  | 7.2%   | 糖タンパク質<br>糖脂質 | 6.7 %<br>0.5% |                                                                                                    |                                               |



## 2.2 細胞膜の機能

脂質二重層の膜は疎水性の部分の内側に持つため、親水性の分子(イオンなど)の透過性は非常に低い。リン脂質二重膜では水透過性は  $3.17 \times 10^{-2} \text{ [cm}^2/\text{cm}\cdot\text{s}]$  [25] で、 $\text{Na}^+$  や  $\text{K}^+$  などの小型イオンは水分子の10億分の1しか透過性がない[6]。一般に分子が小さく、脂溶性が高い(疎水性あるいは非極性)の分子ほど拡散速度が速い。生体膜の物質透過性と油中への溶解性との関係を図2.2に示す[25]。

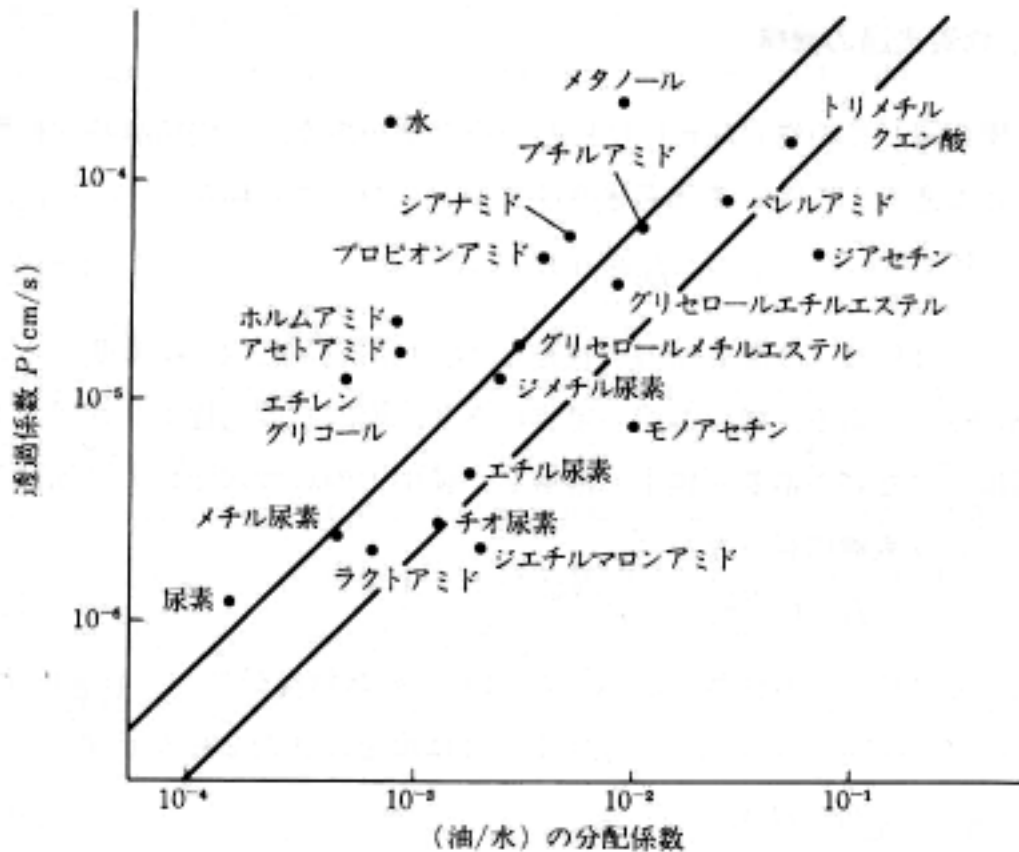


図 2.2: 生体膜の物質透過性 [25, p.118 より引用]

### 2.2.1 膜タンパク質の役割

膜タンパク質は、さまざまな物質の輸送を行うだけでなく、シグナル伝達系として働くタンパク質や特定の反応を触媒する酵素として働くものなど数多くある。細胞膜のほとんどの機能はタンパク質が担っている。膜タンパク質の機能毎に分類した表を以下に示す[25]。

表 2.2: 膜タンパク質の機能 [25, p.115 より引用]

| 機能       | 膜タンパク質                                                        |
|----------|---------------------------------------------------------------|
| 代謝の触媒    | 酵素：酸化還元、転移、加水分解、開裂、異性化、合成<br>その他：電子伝達系 (チトクロム、非ヘム鉄タンパク質など)    |
| 輸送       | キャリア：可動性単体<br>チャネル：不動性膜孔と特異的フィルター<br>ゲート：特異的開閉<br>ポンプ：能動的輸送機構 |
| 運動       | ミクロチューブル、ダイニン<br>ミクロフィラメント<br>その他：鞭毛、繊毛                       |
| 情報の受容、伝達 | 化学的受容体：ホルモン受容体など<br>物理的受容体：ロドプシンなど<br>抗体、免疫、その他細胞間連絡          |
| 支持と保護    | 繊維状タンパク質：コラーゲンなど<br>その他：糖被                                    |

## 2.2.2 膜輸送

脂質二重膜はたとえ小さい分子でもイオンや電荷をもつ分子はほとんど通さない。イオン、糖、アミノ酸、ヌクレオチドなど多くの細胞代謝産物は膜内輸送タンパクによって運ばれている。細胞膜を介しての物質輸送方法には濃度勾配によって物質の流出入がおこる受動輸送 (passive transport) と、ATP の加水分解エネルギーなどを用いて濃度勾配に逆らって輸送できる能動輸送 (active transport) の 2 種類がある。さらに受動輸送には単にリン脂質二重層の透過性による単純拡散と、特異的な物質の輸送を促進する促進拡散とがある。これらを踏まえ、膜輸送機能を以下にまとめる [7]。

### 1. 受動輸送 (passive transport)：濃度勾配に従う拡散による輸送

#### (a) 単純拡散 (simple diffusion)：非特異的な膜の透過機能。

- i. リン脂質二重層の透過性を介する。脂溶性物質で特に大きい。
- ii. 非特異的な膜成分を介する。非イオン性の小分子などは膜タンパク質含量が高いと非特異的透過が増加する。
- iii. 外膜やミトコンドリアのポーリン、形質膜間のコネクソンなど特異的タンパク質の形成する直径の大きな 20 Å 以上の孔構造を介する拡散。

#### (b) 促進拡散 (facilitated diffusion)：輸送体を介して特異的に透過する。

- i. チャンネルを介するもの。
- ii. その他のキャリアなどを介するもの。

### 2. 能動輸送 (active transport)：溶質の電気化学ポテンシャルに逆らう輸送。

#### (a) 一次性能動輸送：ATP などのエネルギーを消費して直接輸送するもの。

#### (b) 二次性能動輸送：一次性能動輸送体によって形成されたイオンの電気化学ポテンシャル差を利用して輸送するもの。

#### (c) 共輸送： $H^+$ や $Na^+$ などと同方向に糖やアミノ酸を輸送するもの。

#### (d) 対向輸送：イオンと基質が反対方向に輸送されるもの。

これらの輸送のうち濃度勾配に逆らって輸送できる能動輸送はタンパク質の機能に依っている。また ATP などのエネルギーを必要とする。受動輸送には、膜に孔を穿ち小型のイオンなどを通すチャンネル型のものと、結合することで極性をなくして脂質の膜を透過するキャリア型のものが知られている。比較的低分子のキャリアとしてバリノマイシン、ナイジェリシンなどがあり、 $K^+$  などのイオン透過性を高める [7]。

## 第3章 先行研究

本章では、まず細胞の起源に関する実験的な仮説を紹介した後、数理モデルを用いた研究を紹介する。

### 3.1 細胞の起源に関する実験的仮説

細胞は誕生時に何らかの膜で囲まれている必要があるが、原始の細胞膜を構成したい物質が何であったかはいまだ明らかにはなっていない。現存する細胞膜の主成分はリン脂質である。リン脂質のような両親媒性の分子は水溶液中で自己集合して球状になることが知られている [6]。しかし、脂質をつくるには十分に長い直線状の疎水鎖をもった長鎖脂肪酸が必要であり、現在想定されている原始の環境ではできにくい [26]。初期の段階では脂質ではなくて、比較的容易に生じるアミノ酸の重合体で膜ができ、しだいに脂質に置き換わったという説や、隕石中の含まれる有機物が最初の膜の材料であったという説 [27] もある。依然として最初の膜の材料が何であったかは明らかにはなっていない。ここではどのような可能性があったのかを実験的に検証している例をいくつか挙げる。

#### 3.1.1 タンパク質起源説

Oparin はコアセルベートを細胞の起源だと考えた [1]。アラビアゴムとゼラチンを混合すると、コロイド粒子に富む層と粒子の乏しい層と分離して溶液中に小胞が浮遊する。コアセルベートは膜状のもので包まれ、周囲の環境と区別される。コアセルベートの中では高分子が数十倍に濃縮されるので、薄い溶液中では不可能な反応もおこりやすくなる。

Fox らはポリペプチドからなるプロテノイドを原始生命だと考えた [18]。グルタミン酸を少量加えたアミノ酸混合物を 150 度から 200 度で加熱することで容易に重合反応がおこりポリペプチド生成に成功した。このようにしてできたポリペプチドを熱プロテノイドと呼んだ。さらに酸性アミノ酸を中心として作った酸性プロテノイドをうすい塩溶液に加熱して溶解した後に冷却すると、多数の球状の滴粒が生成される。Fox らはこれをプロテノイド・ミクロスフェアと名付けた。ミクロスフェアはコアセルベートに比べて安定であり、バクテリアのように遠心で集めることができるばかりでなく、外見も切断面もバクテリアに良く似ている。ミクロスフェアに圧力を加えると数個の分裂もする。さらに、長時間放置すると発芽もする。この芽を分離し、プロテノイドの飽和溶液に入れておくと成長

してミクロスフェアになり再び芽をつくる。

柳川と江上は海水中の遷移元素が化学進化の過程で触媒として重要な意味を持ったという仮説を提唱した [19]。この仮説のもと、特殊な海水の環境下で 9 種類のアミノ酸混合物を 105 度で 4 週間反応させたところ、内部から連続して発芽する球状の構造体ができる。これをマリグラヌールと呼んだ。

### 3.1.2 RNA ワールド仮説

1982 年 Cech は RNA に触媒作用があることを発見した [28]。触媒作用の持つ RNA を RNA 酵素 (リボザイム) と言う。このことがわかってから急速に初期の生命進化において RNA が中心的な役割をもっていたと考えられるようになった。生命誕生のシナリオとして次のような仮説が考えられている。まず RNA が存在して、RNA だけで複製する世界が誕生した。次第に RNA を鋳型としてタンパク質を合成するようになり、恒常的に同一タンパク質が生じるシステムができると、あるタンパク質が触媒として働く酵素となり、またあるものは別のタンパク質を触媒する酵素となるものが誕生する。するとそれまで RNA だけで触媒していた反応が次々とタンパク質にとって代わられ、その結果遺伝子の複製と原始生命体の増殖を可能にするシステムに仕上がったというシナリオである。これを RNA ワールド仮説 [16] という。(タンパク質と RNA が共存するという意味から RNP ワールドという人もいる)

原始生命体が膜によって細胞個体としての独立する必要があったという考えと、この RNA ワールド仮説は矛盾するものではなく、後述するハイパーサイクルの考え方 [17] などと相補的に組み合わせて考えることができる。

## 3.2 数理モデルを用いた生命の起源に関する研究

この節では、数理的なモデルをもちいた生命の起源に関する先行研究を挙げる。

## 3.3 Hypercycle

自己複製システムの起源の理論的研究としてアイゲンらの Hypercycle[17] がある。ある複製分子が他の分子の複製を触媒し、それらがネットワークをなす構造のことを言う。Hypercycle の概念図を図 3.1 に示す。

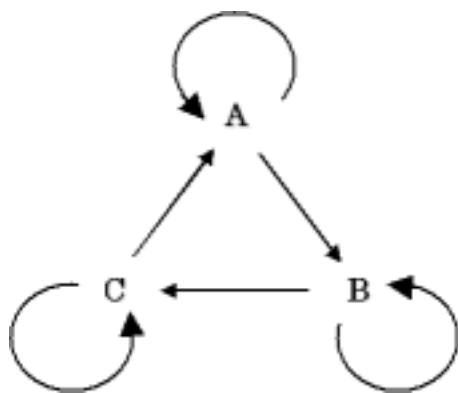


図 3.1: Hypercycle の概念図。A、B、C の分子があり、B の複製を A が触媒し、C の複製を B が触媒し、A の複製を C が触媒するといったネットワークが形成されると互いにその複製を強化し、ループとして増殖する。

複製精度の低い系ではある程度以上の遺伝情報を数世代後に伝えるのは非常に困難になる。現在の DNA 複製系ではエラーを修復する仕組みがあるが初期の原始細胞ではそういったエラー修復機能はなかったと考えられる。この問題はハイパーサイクルを考えることで解決されることをアイゲンらは示した [17]。しかし、一方的に触媒作用を利用して増殖するようなパラサイトが現れるとサイクルが維持できなくなり、複製のための情報も失われてしまうという欠点を持つ。Smith [26] によると Hypercycle を膜のような区画で囲むことでこのパラサイトの問題を回避できるとしている。金子 [11] はもう 1 つの解決策として、次のような考えを述べている。パラサイトとして振る舞うものがあってもそれをまた利用するものが現れ、… という繰り返しの中で多くの集団からなるネットワークを形成し、そのネットワークの上でほぼ再帰的に増殖するための情報が維持されていくという可能性があるとしている。

### 3.4 Autocatalytic Reaction Network

ある化学反応を促進する物質のことを触媒と言う。生成された物質がまたその反応を触媒するような場合「自己触媒」という。自己触媒反応は実際の生体内でも存在しており、実例としては、植物で二酸化炭素を固定するカルビン回路や、ある種の細菌で存在する還元的なトリカルボン酸回路などがある。

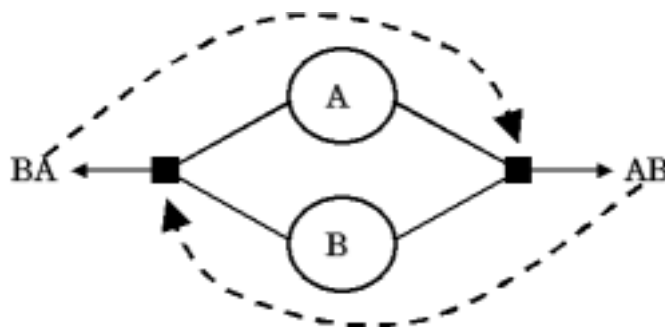


図 3.2: 簡単な自己触媒ネットワークの例 [14, p.97]。二つの二量体 AB と BA は、二つの単純な単量体 A と B から作られる。AB と BA はともに、A と B を化合させて AB や BA をつくる化学反応 (黒い四角) そのものを触媒する。点線は触媒の方向を示す。素材分子 A と B が供給されていれば、系は自己維持しつづける。

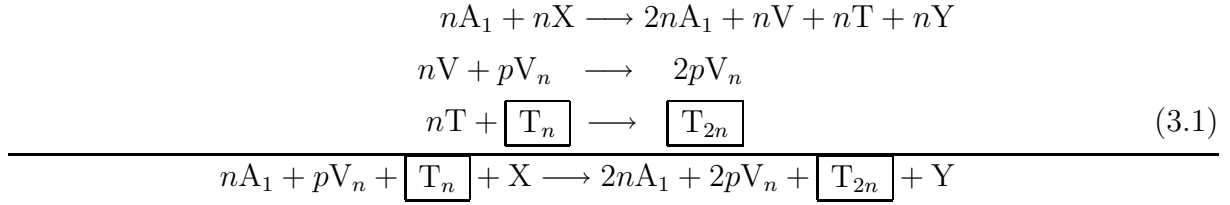
Kauffman は原始の地球でこの自己触媒反応のネットワークが自然発生的に生じた可能性があることを理論的に示した [14]。反応の数と物質の数の比が大きくなれば、系の中の分子によって触媒作用を受ける反応の数が増加する。触媒作用を受ける反応の数が、化学物質の数とだいたい等しくなると、触媒作用を受けた反応の巨大なクラスターが形成され、集団的に自己触媒作用を営む系が突然生まれるという [14]。

ある高分子が他の高分子を触媒し、その高分子がまた別の高分子を触媒する、といった自己触媒のネットワークが形成され、最終的に最初の高分子の生成反応を触媒する一連の閉じたネットワークが形成されるとハイパーサイクルのような関係になり、間接的に自己複製を安定させる。





また Gánti はもっとも単純な Chemoton として以下の式を用いて Chemoton が自己増殖することを示している。



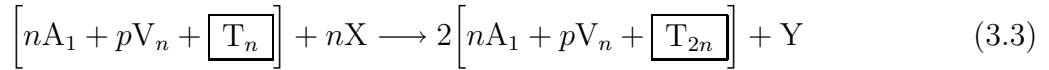
ここで  $X$  は栄養物質、 $Y$  は廃棄物、 $A_1$  を中間物質としている。また  $V$  は情報を担う分子で  $pV_n$  はその重合体を表す。

$\boxed{T_n}$  を膜分子だと考えたとき、その内側には  $nA_1$ 、 $pV_n$  が溶けているので、それらをカッコで囲み

$$\left[ nA_1 + pV_n + \boxed{T_n} \right] \tag{3.2}$$

と表記する。

膜は  $A_1, A_2, \dots, A_k, V, T$  は通さないが  $X, Y$  は通す仮定にしよう。すると浸透圧により徐々に  $X$  が内部に入り、自己触媒サイクルによって次第に膜が生産される。膜が生産されると、膜は円形を崩し、内部物質を均等に別けて、分離するとしている。上記の表記を用いて化学反応風に記述すると、以下のようになる。



## 3.6 Isologous Diversification Model

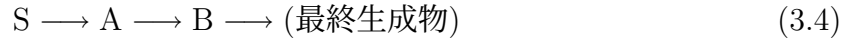
自己触媒的反応ネットワークを膜で囲み、細胞同士の相互作用を考慮したモデルに金子・四方のモデルがある [9][12]。内部に反応系をもち、培地から栄養物質を取得するというこの種の力学系モデルは数種類金子らによって研究されている。その中でも基本的なモデル [9] を以下に挙げる。

### 3.6.1 モデルの概要

以下の要素がモデルに組み込まれている。

- 単純化した生化学反応系 (細胞内の3つの化学物質の量の変化を表す微分方程式系)
- 外の培地から細胞内への化学物質 (栄養) の活発な取り込みと拡散
- 反応の活性による生成物の蓄積による細胞分裂

細胞内の代謝反応は3つの物質  $S$ 、 $A$ 、 $B$  があり、



のように自己触媒的に反応が進む。各成分の反応は次の微分方程式系で表される。

$$\begin{aligned} \frac{dS_i(t)}{dt} &= -e_0 S_i(t) + p(A_i(t) + B_i(t))^3 \bar{S}(t) + D(\bar{S}(t) - S_i(t)) \\ \frac{dA_i(t)}{dt} &= e_0 S_i(t) - e_1 A_i(t) B_i(t) + p(A_i(t) + B_i(t))^3 \bar{A}(t) + D(\bar{A}(t) - A_i(t)) \\ \frac{dB_i(t)}{dt} &= e_1 A_i(t) B_i(t) - \delta B_i(t) + p(A_i(t) + B_i(t))^3 \bar{B}(t) + D(\bar{B}(t) - B_i(t)) \end{aligned} \quad (3.5)$$

各添字  $i$  は細胞の番号を表す。微分方程式内の  $e_j$ 、 $\delta$  は反応係数、 $D$  は拡散係数、 $p$  は取り込みの内部活性依存度を表すパラメータになっている。各方程式の中の  $(A_i(t) + B_i(t))^n$  は内部活性を示している。 $\bar{X}$  は培地の濃度を表し、内外の濃度差  $\bar{X} - X$  によって拡散する。培地には物質  $S$  がある割合で流入するとしている。

最終生成物がある一定量  $T_R$  を越えると細胞は分裂する。分裂に際し、内部の物質はほぼ2等分される。細胞分裂の条件は、

$$\int_{t_0}^T dt B_i(t) > T_R \quad (3.6)$$

である。また、内部活性  $A_i + B_i$  がある一定値  $T_s$  を下回ったら細胞死としている。細胞死の条件は、

$$A_i(t) + B_i(t) < T_s \quad (3.7)$$

としている。

### 3.6.2 モデルの振る舞い

このモデルでは、時間とともに細胞増殖過程が次の3段階を経て進行する。

1. 同期した増殖段階
2. 引き込みクラスター化の段階
3. 活発な細胞 (化学物質を多く持つ) とそうでない細胞への分離の段階

金子はこれにより、ダイナミカルなクラスター化を経て分化がおこり固定される、というシナリオがたつと主張している。

本研究における原始細胞のモデルは基本的にはこの金子・四方の力学系モデルの発展系として位置付けることができる。

# 第4章 モデルの構築

## 4.1 モデルの概要

本章では、相空間開放型の結合力学系を用いた原始細胞モデルについて示す。モデルの詳細は次節に譲り、ここでは概略だけを示すことにする。

本研究では、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。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

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促進拡散による受動輸送を考慮に入れる。すなわち、細胞内部のある物質の活性により、他の物質の拡散が促進されるという項を考える。ただし、濃度勾配に逆らって物質を輸送する能動輸送は仮定しない。これらのモデルの概念図を図 4.1 に示す。

本研究で扱うモデルでは、栄養物質、膜物質および、複数の中間生成物を考える。これらの物質が1サイクルあるいは2サイクルの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。細胞は培地を介して他の細胞と相互作用する。

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出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。

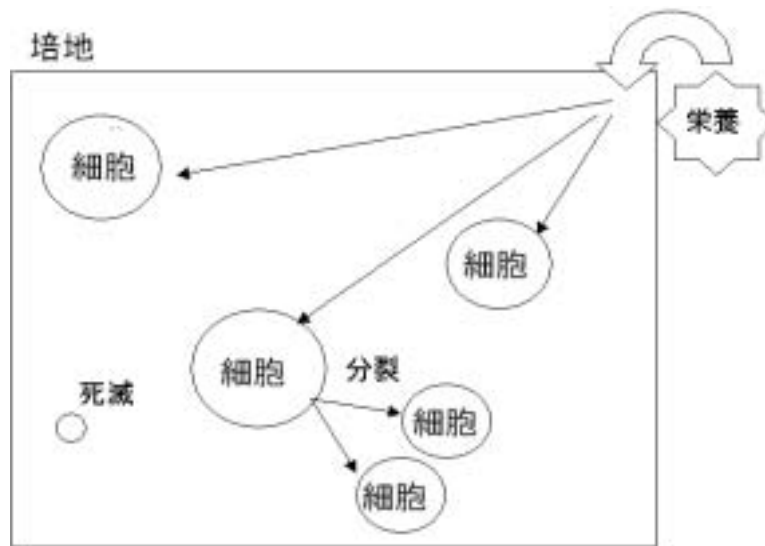


図 4.1: モデル概念図：培地に栄養物質が一定の割合で流れ込み、その栄養物質を半透膜を介して内部に取り入れる。反応が進み細胞内部の活性が高まると大雑把な分裂をする。内部の活性が下がると死滅をする。促進拡散を考えた細胞の場合は、内部の活性に依存して栄養物質の透過率を変動させる。

このモデルから予想されることは、内部反応系によって膜物質が生産されるために時間とともに細胞内濃度は希釈され、適当に栄養物質の流入がないと細胞は死滅する、という現象がおきることである。逆にあまりに物質の透過率が高いと膜成分を生成する前に中間生成物が細胞外へ流れでてしまうので膜生成反応より速く物質が透過してもやはり死滅してしまう。どの物質がどの程度の透過率であるべきかは内部反応系と外部の環境によって変わってくるものと思われる。

## 4.2 モデルの定義

原始細胞のモデルを詳細に決定するためには以下のことを定義する必要がある。

- 内部反応系
- 半透膜の性質
- 分裂と死滅の条件

このうち「分裂と死滅の条件」については各モデルとも共通なので、まず先にまとめておく。内部反応系と半透膜を通した拡散による物質の透過については4.2.3節で述べる。

### 4.2.1 分裂の条件

各細胞は内部反応系により膜物質に相当する物質を生産する。生産された膜物質  $M$  はそのまま細胞膜に全て取り込まれると仮定する。球の表面積は直径の二乗に比例し、体積は三乗に比例して増加すると考えられるので、細胞の表面積を  $S$ 、細胞の体積  $V$ 、 $M$  は膜物質の分子数とすると、以下のようになる。

$$\begin{aligned} V &= S^{1.5} \\ S &= aM \end{aligned} \quad (4.1)$$

表面積  $S$  は膜物質の分子数  $M$  に比例して増加するものとする。体積  $V$  がある一定値  $V_{div}$  を越えると細胞内の物質を正規乱数によるゆらぎを入れてほぼ2分割する。分裂の条件は

$$V > V_{div} \quad (4.2)$$

で表す。

### 4.2.2 死滅の条件

各細胞内の物質の平均濃度  $[C]_{ave}$  があるしきい値  $C_{die}$  を下回ると死滅するものとする。細胞が死滅した場合は、その細胞が持っている物質を培地へ戻す処理をする。死滅の条件は

$$[C]_{ave} < C_{die} \quad (4.3)$$

で表す。ただし、膜物質以外の細胞内成分の分子数を  $Z_i$ 、濃度を  $[Z_i] (i = 1, \dots, n)$  で表し、細胞内成分数を  $N$  として、 $[C]_{ave}$  を以下の式で求める。

$$[C]_{ave} = \frac{\sum_{i=1}^N [Z_i]}{N} \quad (4.4)$$

$$[Z_i] = \frac{Z_i}{V} \quad (4.5)$$

### 4.2.3 各モデルの内部反応系

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つだけでも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う。以後、自己触媒1サイクル系単純拡散モデルを1S、自己触媒1サイクル系促進拡散モデルを1F、自己触媒2サイクル系単純拡散モデルを2S、自己触媒2サイクル系促進拡散モデルを2Fを名付ける。モデルの対応を表4.1にまとめる。

表 4.1: モデルの種類

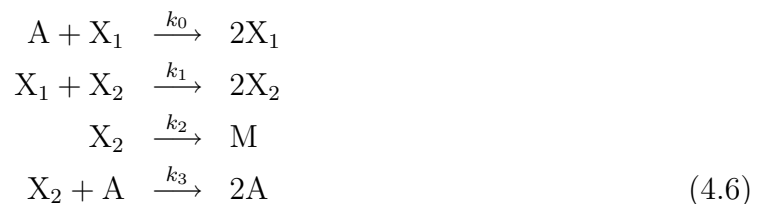
|         | 単純拡散 | 促進拡散 |
|---------|------|------|
| 1 サイクル系 | 1S   | 1F   |
| 2 サイクル系 | 2S   | 2F   |

各モデルにおける化学反応式と微分方程式による反応速度式を以下に示す。各モデルにおいてそれぞれ  $[Z_i]$  は物質  $Z_i$  の濃度を示し、 $k_i$  は反応係数、 $D_i$  は拡散係数、 $\alpha$  は促進拡散の影響の大きさを示す。

#### モデル 1S：自己触媒 1 サイクル系単純拡散モデル

モデル 1S の概念図を図 4.2 に示す。物質 A を栄養物質、物質 M を膜物質とし、中間生成物として  $X_1$ 、 $X_2$  を考える。反応は自己触媒的で物質  $X_1$  があるほど  $X_1$  を生成する反応が促進される。しかし、その次の  $X_2$  を生成する反応も自己触媒的に進むので  $X_2$  があればあるほど  $X_1$  を減少させる。それと同様にまた  $X_2$  も A を生成する反応に使われる。膜物質は  $X_2$  からのみ生成される。

化学反応式を以下のように定義する。式中の A、 $X_1$ 、 $X_2$ 、M は物質を表し、 $k_0$ 、 $k_1$ 、 $k_2$ 、 $k_3$  はそれぞれの反応速度を表す。



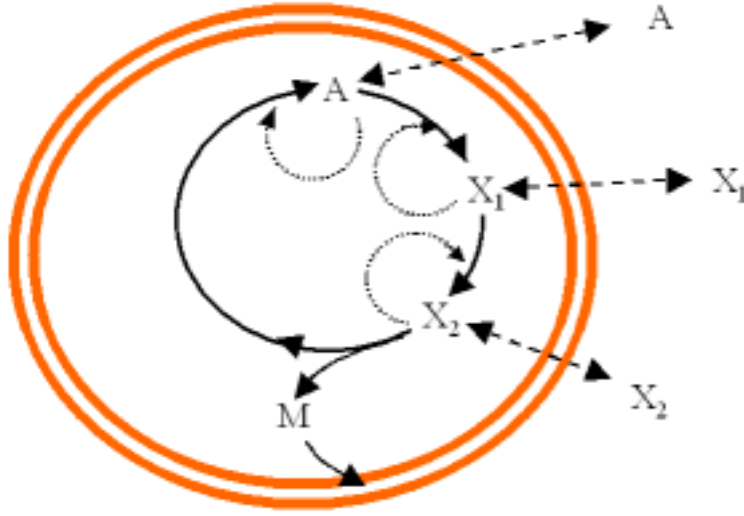


図 4.2: モデル 1S：自己触媒 1 サイクル系単純拡散モデル。反応は膜生成反応以外全て自己触媒的に進む。太線は反応経路、点線は触媒経路を示し、大きな破線は物質の膜透過を表す。膜物質 M は中間生成物  $X_2$  からのみ生成され、膜に取り込まれるものとする。

内部反応系と拡散を合わせた各物質の濃度変化は次の微分方程式で記述される。

$$\begin{aligned}
 \frac{d[A]}{dt} &= -k_0[A][X_1] + k_2[X_2][A] + D_0([\overline{A}] - [A]) \\
 \frac{d[X_1]}{dt} &= k_0[A][X_1] - k_1[X_1][X_2] + D_1([\overline{X_1}] - [X_1]) \\
 \frac{d[X_2]}{dt} &= k_1[X_1][X_2] - k_3[X_2][A] - k_2[X_2] + D_2([\overline{X_2}] - [X_2]) \\
 \frac{d[M]}{dt} &= k_2[X_2]
 \end{aligned} \tag{4.7}$$

化学反応式と同様に  $k_0, k_1, k_2, k_3$  はそれぞれの反応速度係数を表す。 $D_0, D_1, D_2$  はそれぞれ膜を介した物質流出入の拡散係数を表し、 $[\overline{A}], [\overline{X_1}], [\overline{X_2}]$  はそれぞれの物質の培地における濃度を表す。培地と細胞内部との濃度差により物質が流出入する。

一方、培地にある物質 A、 $X_1$ 、 $X_2$  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 A 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。これらの変化を微分方程式で以下のように定義する。

$$\begin{aligned}
 \frac{d[\overline{A}]}{dt} &= -\sum_{i=1}^N (D_0([\overline{A}] - [A_i])) + D_m([\overline{A_0}] - [\overline{A}]) \\
 \frac{d[\overline{X_1}]}{dt} &= -\sum_{i=1}^N (D_1([\overline{X_1}] - [X_{1i}]))
 \end{aligned}$$



$$\frac{d[\overline{X_2}]}{dt} = - \sum_{i=1}^N (D_2([\overline{X_2}] - [X_{2i}])) \quad (4.8)$$

ただし、 $N$  は培地上の細胞数とする。 $[A_i]$ 、 $[X_{1i}]$ 、 $[X_{2i}]$ 、をそれぞれ  $i$  番目の細胞の A 成分濃度、 $X_1$  成分濃度、 $X_2$  成分濃度として、 $[\overline{A_0}]$  を培地栄養物質の初期濃度とする。

### モデル 1F：自己触媒 1 サイクル系促進拡散モデル

モデル 1S とは異なり、促進拡散版では、栄養物質 A は細胞内の物質  $X_1$ 、 $X_2$  の濃度に依存した拡散を行う。このモデルの概念図を図 4.3 に示す。

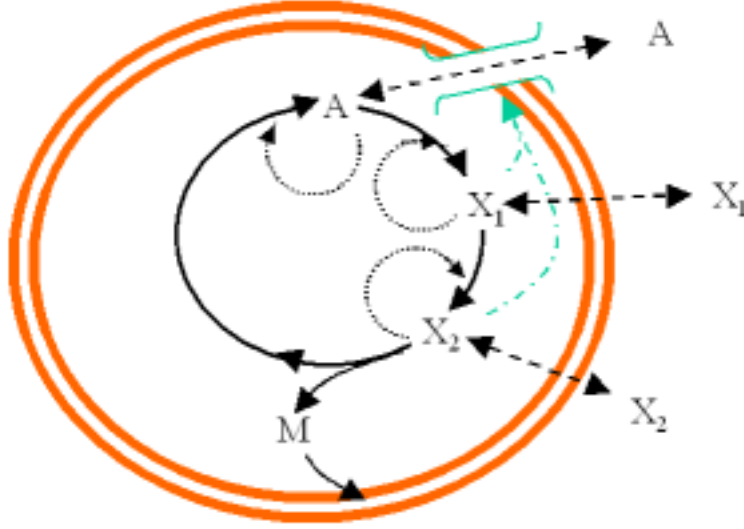


図 4.3: モデル 1F：自己触媒 1 サイクル系促進拡散版。モデル 1S と同様の反応系だが内部物質  $X_1$ 、 $X_2$  の濃度に依存して栄養物質 A の透過率が変化する。一点鎖線によって促進拡散の影響を示してある。

この系の反応速度式は以下で記述される。

$$\begin{aligned} \frac{d[A]}{dt} &= -k_0[A][X_1] + k_3[X_2][A] + \underline{D_0([\overline{A}] - [A])(1.0 + \alpha([X_1] + [X_2]))} \\ \frac{d[X_1]}{dt} &= k_0[A][X_1] - k_1[X_1][X_2] + \underline{D_1([\overline{X_1}] - [X_1])} \\ \frac{d[X_2]}{dt} &= k_1[X_1][X_2] - k_3[X_2][A] - k_2[X_2] + \underline{D_2([\overline{X_2}] - [X_2])} \\ \frac{d[M]}{dt} &= k_2[X_2] \end{aligned} \quad (4.9)$$

各反応係数、拡散係数はモデル 1S と同様なので説明を省略する。新たに付け加えられた促進拡散の項を下線によって示す。 $\alpha$  は促進拡散の影響の強さを表す。

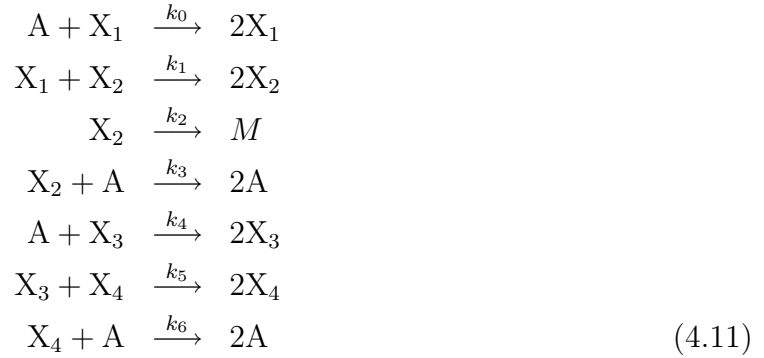
内部反応系はモデル 1S と同様なので、化学反応式の記述は省略する。培地の濃度変化に関しては以下に示す。

$$\begin{aligned}
\frac{d[\overline{A}]}{dt} &= - \sum_{i=1}^N (D_0([\overline{A}] - [A_i])(1.0 + \alpha([X_1] + [X_2]))) + D_m([\overline{A}_0] - [\overline{A}]) \\
\frac{d[\overline{X}_1]}{dt} &= - \sum_{i=1}^N (D_1([\overline{X}_1] - [X_{1i}])) \\
\frac{d[\overline{X}_2]}{dt} &= - \sum_{i=1}^N (D_2([\overline{X}_2] - [X_{2i}]))
\end{aligned} \tag{4.10}$$

ここで、培地上の細胞数を  $N$  とする。 $[A_i]$ 、 $[X_{1i}]$ 、 $[X_{2i}]$ 、をそれぞれ  $i$  番目の細胞の A 成分濃度、 $X_1$  成分濃度、 $X_2$  成分濃度として、 $[\overline{A}_0]$  を培地栄養物質の初期濃度とする。

## モデル 2S：自己触媒 2 サイクル系単純拡散モデル

モデル 2S では、モデル 1S に加えて、自己触媒反応のサイクルが 1 つ増える。モデルの概念図を図 4.4 に示す。新たに中間生成物  $X_3$ 、 $X_4$  を追加し、物質 A を始点とするもう 1 つの反応経路  $A \rightarrow X_3 \rightarrow X_4 \rightarrow A$  を考える。物質 A を介して二つの自己触媒サイクル  $A \rightarrow X_1 \rightarrow X_2 \rightarrow A$  と  $A \rightarrow X_4 \rightarrow X_3 \rightarrow A$  がカップリングをしている。ただし、膜物質 M は  $X_2$  のみからしかできないとする。以下に化学反応式を示す。モデル 1S と同様に  $k_i (i = 0, \dots, 6)$  はそれぞれ反応速度係数を示す。



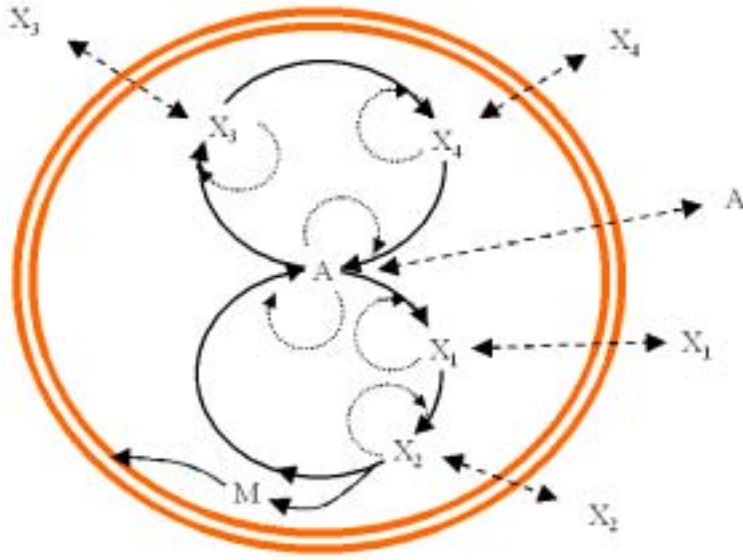


図 4.4: モデル 2S: 自己触媒 2 サイクル系単純拡散版。モデル 1S と同様にすべて自己触媒的な反応になっている。各線の意味はモデル 1S と同様であるので、説明を省略する。モデル 1S に加えて  $A \rightarrow X_3 \rightarrow X_4 \rightarrow A$  の反応経路が追加されている。二つの反応経路が物質 A を介してカップリングしている。膜物質はモデル 1S と同様に物質  $X_2$  からしかできないものとする。

反応速度式を以下に示す。

$$\begin{aligned}
 \frac{d[A]}{dt} &= -k_0[A][X_1] + k_3[X_2][A] - k_4[A][X_3] + k_6[X_4][A] + D_0([\overline{A}] - [A]) \\
 \frac{d[X_1]}{dt} &= k_0[A][X_1] - k_1[X_1][X_2] + D_1([\overline{X_1}] - [X_1]) \\
 \frac{d[X_2]}{dt} &= k_1[X_1][X_2] - k_3[X_2][A] - k_2[X_2] + D_2([\overline{X_2}] - [X_2]) \\
 \frac{d[M]}{dt} &= k_2[X_2] \\
 \frac{d[X_3]}{dt} &= k_4[A][X_3] - k_5[X_3][X_4] + D_3([\overline{X_3}] - [X_3]) \\
 \frac{d[X_4]}{dt} &= k_5[X_3][X_4] - k_6[X_4][A] + D_4([\overline{X_4}] - [X_4])
 \end{aligned} \tag{4.12}$$

先に説明したように、 $k_i (i = 0, \dots, 6)$  は反応速度定数を表し、 $D_i (i = 0, \dots, 4)$  は拡散係数を表す。

培地物質の濃度変化についてはモデル 1S の式に物質  $X_3$ 、 $X_4$  についての項が追加されたもので考える。培地の濃度変化は、物質 A の培地流入率を  $D_m$ 、培地栄養物質の初期濃度を  $[\overline{A_0}]$  として、以下の微分方程式で定義する。

$$\begin{aligned}
\frac{d[\overline{A}]}{dt} &= - \sum_{i=1}^N (D_0([\overline{A}] - [A_i])) + D_m([\overline{A}_0] - [\overline{A}]) \\
\frac{d[\overline{X}_1]}{dt} &= - \sum_{i=1}^N (D_1([\overline{X}_1] - [X_{1i}])) \\
\frac{d[\overline{X}_2]}{dt} &= - \sum_{i=1}^N (D_2([\overline{X}_2] - [X_{2i}])) \\
\frac{d[\overline{X}_3]}{dt} &= - \sum_{i=1}^N (D_3([\overline{X}_3] - [X_{3i}])) \\
\frac{d[\overline{X}_4]}{dt} &= - \sum_{i=1}^N (D_4([\overline{X}_4] - [X_{4i}]))
\end{aligned} \tag{4.13}$$

ここで、培地上の細胞数を  $N$  とする。 $[A_i]$ 、 $[X_{1i}]$ 、 $[X_{2i}]$ 、 $[X_{3i}]$ 、 $[X_{4i}]$ 、をそれぞれ  $i$  番目の細胞の A 成分濃度、 $X_1$  成分濃度、 $X_2$  成分濃度、 $X_3$  成分濃度、 $X_4$  成分濃度として、 $[\overline{A}_0]$  を培地栄養物質の初期濃度とする。

## モデル 2F：自己触媒 2 サイクル系促進拡散モデル

モデル 2F はモデル 1S をモデル 1F に拡張したのと同様に、モデル 2S を拡張する形で定義する。内部反応系自体はモデル 2S と同様であるが、栄養物質 A の透過に関して促進拡散の項を加える。内部物質  $X_3$ 、 $X_4$  の濃度に依存して物質 A の透過率が変動する。モデルの概念図を図 4.5 に示し、微分方程式による内部反応系と拡散による濃度変化の式を以下に示す。促進拡散の項は下線で示した。内部反応系に関してはモデル 2S と同様なので、説明を省略する。

$$\begin{aligned}
\frac{d[A]}{dt} &= -k_0[A][X_1] + k_3[X_2][A] - k_4[A][X_3] + k_6[X_4][A] \\
&\quad + D_0([\overline{A}] - [A]) \underline{(1.0 + \alpha([X_3] + [X_4]))} \\
\frac{d[X_1]}{dt} &= k_0[A][X_1] - k_1[X_1][X_2] + D_1([\overline{X}_1] - [X_1]) \\
\frac{d[X_2]}{dt} &= k_1[X_1][X_2] - k_3[X_2][A] - k_3[X_2] + D_2([\overline{X}_2] - [X_2]) \\
\frac{d[M]}{dt} &= k_2[X_2] \\
\frac{d[X_3]}{dt} &= k_4[A][X_3] - k_5[X_3][X_4] + D_3([\overline{X}_3] - [X_3]) \\
\frac{d[X_4]}{dt} &= k_5[X_3][X_4] - k_6[X_4][A] + D_4([\overline{X}_4] - [X_4])
\end{aligned} \tag{4.14}$$

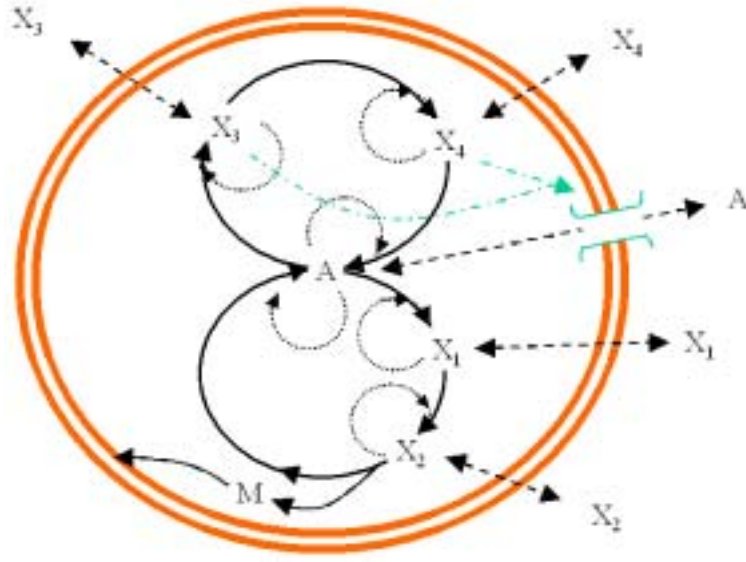


図 4.5: モデル 2F: 自己触媒 2 サイクル系促進拡散版。内部反応系はモデル 2S と同様であるが内部物質  $X_3$ 、 $X_4$  の濃度に依存して栄養物質 A の透過率が変動する。各線の意味はモデル 1F と同様。

培地の濃度変化に関して以下に示す。

$$\begin{aligned}
 \frac{d[\overline{A}]}{dt} &= - \sum_{i=1}^N (D_0([\overline{A}] - [A_i]) \underline{(1.0 + \alpha([X_{3i}] + [X_{4i}]))}) + D_m([\overline{A}_0] - [\overline{A}]) \\
 \frac{d[\overline{X_1}]}{dt} &= - \sum_{i=1}^N (D_1([\overline{X_1}] - [X_{1i}])) \\
 \frac{d[\overline{X_2}]}{dt} &= - \sum_{i=1}^N (D_2([\overline{X_2}] - [X_{2i}])) \\
 \frac{d[\overline{X_3}]}{dt} &= - \sum_{i=1}^N (D_3([\overline{X_3}] - [X_{3i}])) \\
 \frac{d[\overline{X_4}]}{dt} &= - \sum_{i=1}^N (D_4([\overline{X_4}] - [X_{4i}]))
 \end{aligned} \tag{4.15}$$

ここで、培地上の細胞数を  $N$  とする。 $[A_i]$ 、 $[X_{1i}]$ 、 $[X_{2i}]$ 、 $[X_{3i}]$ 、 $[X_{4i}]$ 、をそれぞれ  $i$  番目の細胞の A 成分濃度、 $X_1$  成分濃度、 $X_2$  成分濃度、 $X_3$  成分濃度、 $X_4$  成分濃度として、 $[\overline{A}_0]$  を培地栄養物質の初期濃度とする。

## 第5章 シミュレーション結果

本章では、先ず 5.1 節で全モデルに共通の性質を説明した後、5.2 節で各モデルにおける個別の振る舞い (平均細胞数、平均細胞寿命、1 細胞の平均分割回数) を説明していく。次に 5.3 節では単純拡散をする細胞と促進拡散をする細胞を混合した系のシミュレーションにおける場合の細胞の増減を示す。最後に 5.4 節で細胞分裂の際に透過率をある確率で変異させた進化モデルのシミュレーション結果を示していく。

示す順序は以下のとおりである。

1. 各モデル共通の振る舞い
2. 各モデルの振る舞い
  - 平均細胞数
  - 平均細胞寿命
  - 平均細胞分割回数
3. 単純拡散細胞と促進拡散細胞の混合シミュレーション
  - 自己触媒 1 サイクル系 単純拡散モデル (1S) + 促進拡散モデル (1F)
  - 自己触媒 2 サイクル系 単純拡散モデル (2S) + 促進拡散モデル (2F)
4. 進化モデルによる実験
  - 低透過率からの進化実験
  - 高透過率からの進化実験
  - 超高透過率からの進化実験

以降のシミュレーションでは、次のパラメータは共通の値を使用している。分裂のしきい値は  $V_{div} = 1.0$ 、死滅のしきい値は  $C_{die} = 1.0$ 、細胞容積  $V$  計算時 (4.1 式) の係数  $a$  は 1.0 とした。また、各細胞内成分濃度及び培地成分濃度の初期値は  $[0,1]$  の範囲の一様乱数を使用した。培地への栄養物質の流入率は  $D_m = 1.0 \times 10^{-5}$  とした。なお、数値計算には 4 次のルンゲ・クッタ公式を使い、時間刻み幅は  $\Delta t = 0.001$  とした。

## 5.1 各モデル共通の振る舞い

モデル 1S(自己触媒 1 サイクル系単純拡散モデル) におけるあるパラメータでの細胞数および培地物質濃度の時間変化を図 5.1、図 5.2 に示す。培地上に単一の種の細胞だけが存在している場合、どの細胞でもある程度まで増殖し、ある上限値に達する。上限付近まで増殖した細胞は以後、微小な増減を繰り返しながら振動する。培地の濃度は細胞数が上限に達したところでほぼ一定になり、ごく小さな振動があるだけである。

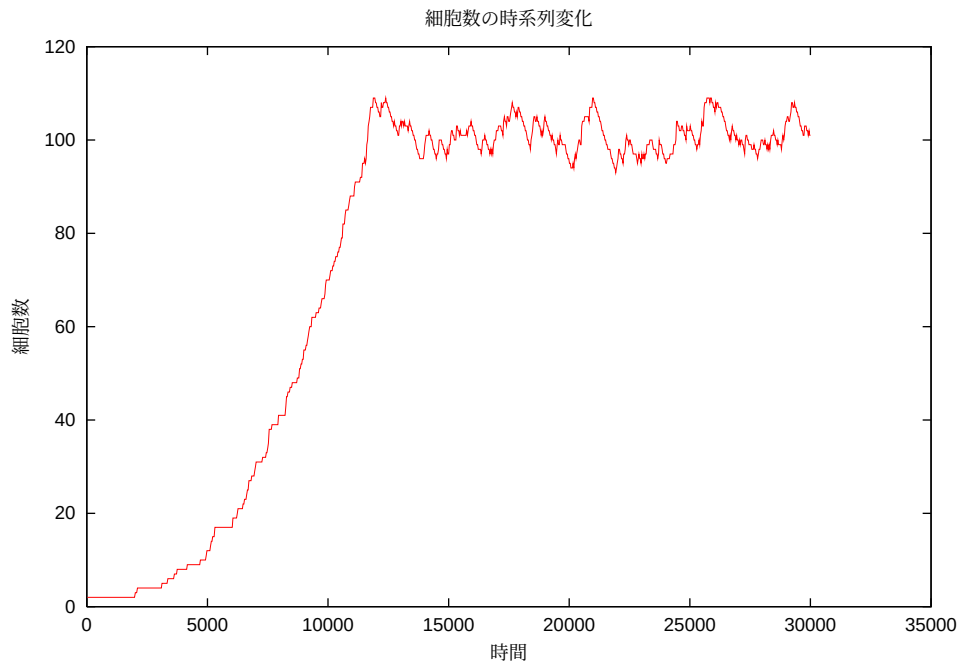


図 5.1: 自己触媒 1 サイクル系単純拡散モデル (1S) における細胞数の増減。時間とともに細胞数が増えていく。しかしある一定の数のところで上昇が止まり、その後増減をくり返す。パラメータは以下のとおり。 $k_0 = 0.1$ 、 $k_1 = 0.3$ 、 $k_2 = 0.01$ 、 $k_3 = 0.1$ 、 $D_0 = D_1 = D_2 = D_3 = 0.01$

細胞数が初期に増加し、ある上限値に達した後、振動を続けるという振る舞いは他のモデル 1F、2S、2F でも同様に見られる。この上限値は、内部の反応系と培地へ流れ込む栄養物質の量に依存する。

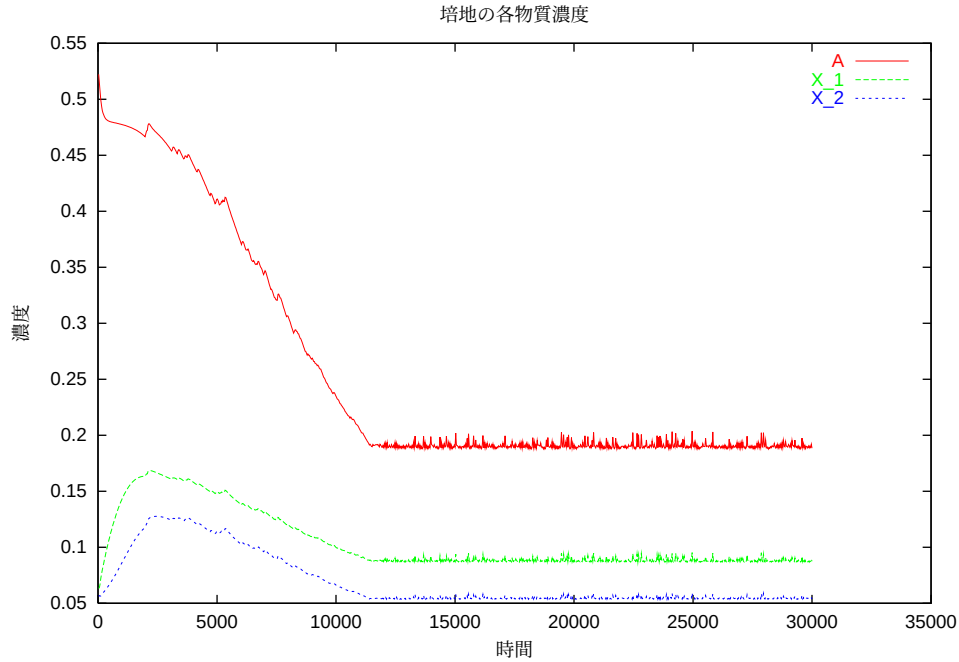


図 5.2: 培地物質濃度の時間変化。細胞数が上限に達したところではほぼ一定になり、微小な振動をくり返す。パラメータは図 5.1 に同じ。

## 5.2 各モデルの振る舞い - 単純拡散細胞と促進拡散細胞の比較

各モデルを培地上に一種だけ置き、増殖させたときのシミュレーション結果を示す。ここでは、細胞数が上限に達してからの細胞数の時間平均、1細胞が行う分裂回数の平均、1細胞の平均寿命を調べた。透過係数を変えたとき、これら平均の変化を各グラフに示す。グラフの横軸はすべて透過係数である。またすべての物質で透過係数は同じにしてある。なお、1つのグラフ上にそれぞれ単純拡散版と促進拡散版の両方の結果を示した。

反応係数パラメータ  $k_i (i = 0, \dots, 6)$  は  $k_0 = 0.1$ 、 $k_1 = 0.3$ 、 $k_2 = 0.01$ 、 $k_3 = 0.1$ 、 $k_4 = 0.1$ 、 $k_5 = 0.3$ 、 $k_6 = 0.1$  である。なお、透過係数は  $D$  で表し、 $D \equiv D_i (i = 0, \dots, 4)$  とする。



### 5.2.1 モデル1：自己触媒1サイクル系

モデル1Sと1Fについて細胞数が上限に達してからの細胞数の時間平均を以下図5.3に示す。透過係数が低いほど促進拡散細胞(1F)のほうが単純拡散細胞(1S)よりも平均的に細胞数が多くなっている。透過係数が上がるほどその差は小さくなっていき、透過係数がおよそ0.1付近よりほぼ同じになっている。

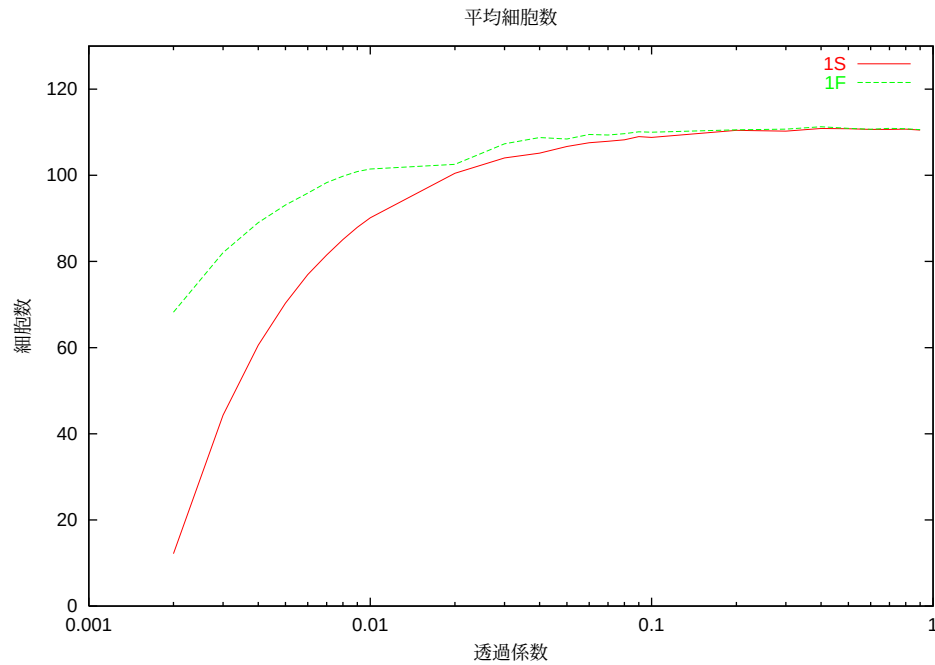


図 5.3: 平均細胞数。透過係数が低いほど1Sと1Fとの差が大きい。透過係数がおよそ0.1付近からほぼ同じになっている。

図 5.4 にモデル 1S と 1F について、細胞数が上限に達してからの 1 細胞における平均分割回数<sup>1</sup>を示す。こちらも平均細胞数と同様に透過係数が低いほど促進拡散細胞 (1F) の方が高い値をとっている。促進拡散細胞 (1F) は平均的に 0.96 以上を保っているが単純拡散細胞 (1S) の方は  $D = 0.01$  を境に急激に減少している。

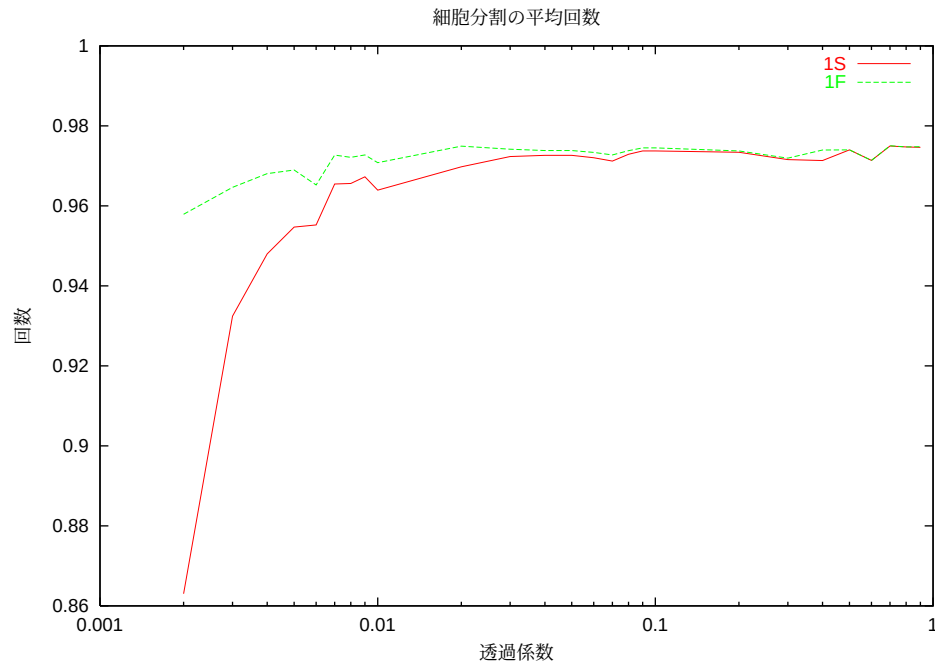


図 5.4: 細胞分割の平均回数。1 つの細胞が一生のうちに何度分割をしたか、その回数の平均回数を示す。1F のほうは平均的に 0.96 以上を保っている。1S のほうは  $D = 0.01$  を境に急激に減少している。 $D > 0.01$  では、1S と 1F の差がほとんど見られない。

<sup>1</sup>つまり 1 つの細胞が一生のうちに何回分割したか、その回数の平均

モデル 1S と 1F について、細胞数が上限に達してからの 1 細胞の平均寿命を図 5.5 示す。ばらつきがみられるが促進拡散細胞 (1F) のほうが単純拡散細胞 (1S) よりも平均的に長い寿命をもっていることがわかる。

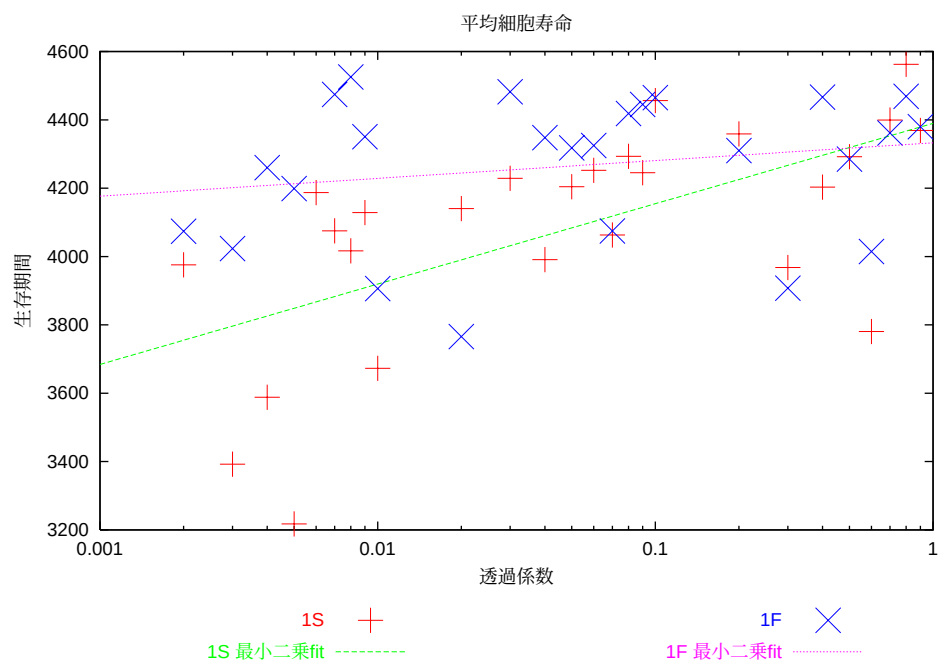


図 5.5: 平均細胞寿命。1S も 1F もともにばらつきが見られるが平均して 1F のほうが長い寿命を持っている。

### 5.2.2 モデル2：自己触媒2サイクル系

モデル 2S、2F について細胞数が上限に達してからの平均細胞数を図 5.6 示す。モデル 1S、1F の場合と同様に透過係数が低いほど違いが大きく、促進拡散細胞 (2F) のほうが平均的に細胞数が多い。モデル 1S、1F の場合、細胞数の上限が 110 程度であったのに対し (図 5.3)、モデル 2S、2F では細胞数の上限が 80 程度になっている。

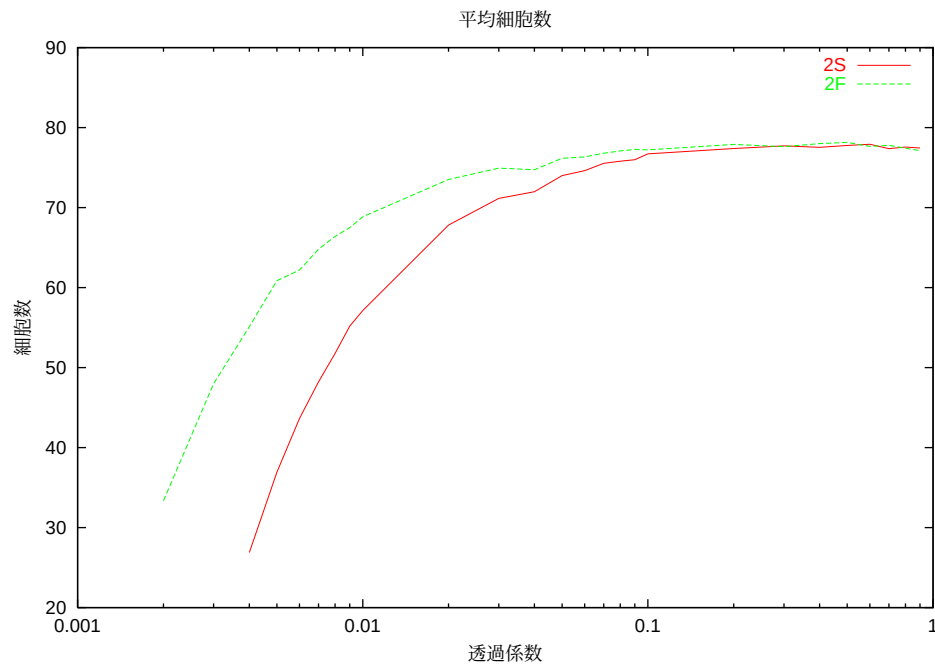


図 5.6: 平均細胞数。透過係数が低いほど促進拡散細胞の方が平均細胞数が多い。ほぼ 0.1 以降は差が見られない。細胞数の上限は 80 程度で 1S、1F に比べて 30 程度低くなっている。

図 5.7 にモデル 2S、2F について、細胞数が上限に達してからの 1 細胞の平均分割回数  
を示す。透過率が低いほど促進拡散細胞 (2F) のほうが平均分割回数は多い。透過係数が  
0.1 以上になるとほとんど差が見られなくなる。透過係数が高い状態ではモデル 1S、1F と  
違いはあまり見られない。 $D \geq 0.01$  では、分裂回数が減少している。モデル 1 とは異な  
りこの急激な減少は促進拡散細胞 (2F) の場合にも起きている。

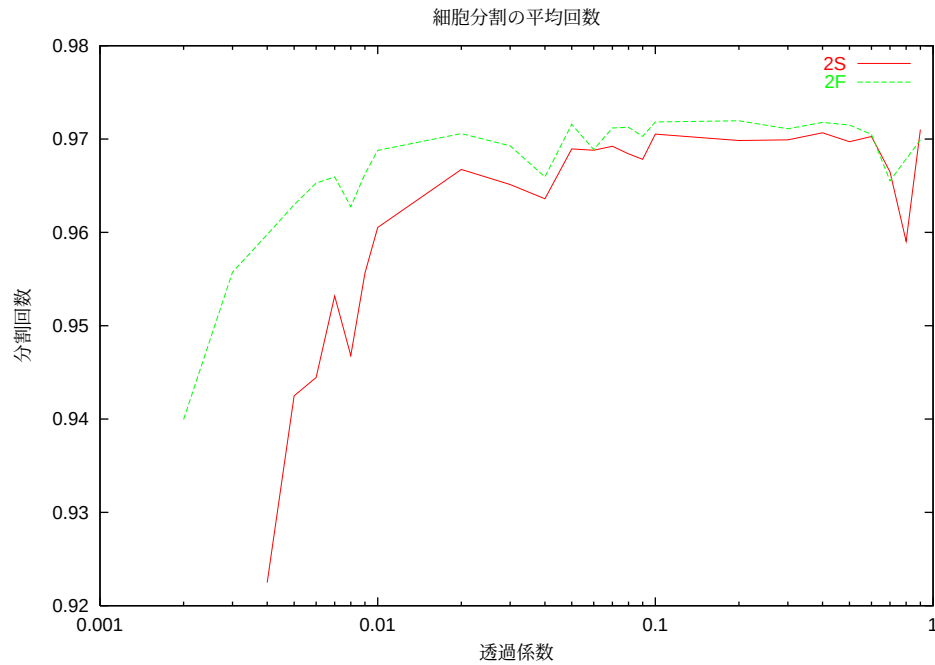


図 5.7: 細胞分割の平均回数。透過係数が低いほど 2F のほうが平均的に分割回数が多い。  
モデル 1S、1F に比べ  $D = 0.01$  付近から急激に降下しはじめている。

図 5.8 にモデル 2S、2F について、細胞数が上限に達してからの 1 細胞の平均寿命を示す。こちらもモデル 1S、1F と同様にばらつきが見られるがモデル 1S、1F に比べて (図 5.5) ばらつきが小さい。平均的に促進拡散細胞 (2F) の方が平均寿命が長くなっているのはモデル 1S、1F と同様である。平均的に 2S、2F の方が 1S、1F よりも平均寿命が短くなっている。

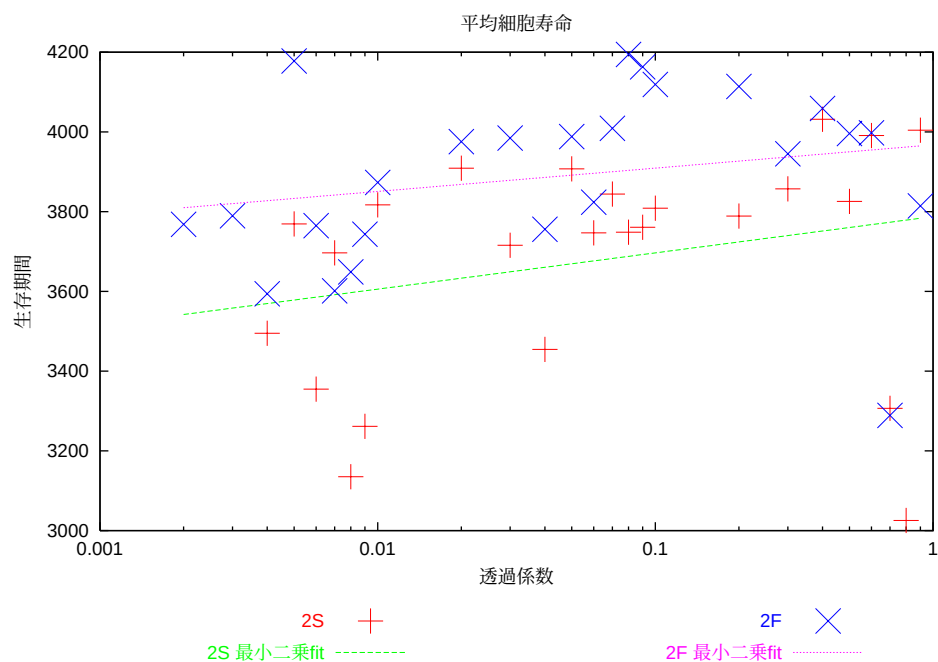


図 5.8: 平均細胞寿命。平均的に促進拡散細胞 (2F) のほうが平均寿命が長い。モデル 1S、1F に比べ平均寿命が短くなっている。

### 5.2.3 各モデル比較のまとめ

全体を通して、透過係数が比較的低い状態において促進拡散細胞と単純拡散細胞で顕著な差が現れた。細胞分割の平均回数 (図 5.4、図 5.7)、平均細胞数 (図 5.3、図 5.6) など、透過率の低いところでは促進拡散細胞の方が単純拡散細胞を上回っている。細胞の平均寿命 (図 5.5、図 5.8) はバラツキが見られるものの、平均的に促進拡散の方が長くなっている。また、1 細胞の分割回数は透過係数が 0.01 以上の部分ではモデル 1(1S、1F) とモデル 2(2S、2F) ではば違いはなかったが、平均細胞数 (図 5.3、図 5.6) はモデル 2(2S、2F) の方が低く、平均寿命 (図 5.5、図 5.8) も平均的にモデル 2(2S、2F) の方が低いという減少が見られた。これらの結果を表にまとめる。

表 5.1: モデル比較結果

| 透過係数 $D^S, D^F$ | 0.01 $\sim$ 0.1 $\sim$ |              |
|-----------------|------------------------|--------------|
| 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。

## 5.3 単純拡散細胞と促進拡散細胞の混合シミュレーション

各モデルの単純拡散版と促進拡散版の細胞を同じ培地上にセットしてシミュレーションを行った。

反応係数のパラメータは  $k_0 = 0.1$ 、 $k_1 = 0.3$ 、 $k_2 = 0.01$ 、 $k_3 = 0.1$ 、 $k_4 = 0.1$ 、 $k_5 = 0.3$ 、 $k_6 = 0.1$  である。促進拡散細胞の透過係数を  $D^F$  で表し、 $D^F \equiv D_i^F (i = 0, \dots, 4)$  とする。各シミュレーションでは  $D^F = 0.01$  とした。促進拡散係数は  $\alpha = 10.0$  である。また、単純拡散細胞の透過係数を  $D_i^S$  で表し、 $D^S \equiv D_i^S (i = 0, \dots, 4)$  とする。本節では、 $D^S$  を変えた場合のシミュレーション結果を示す。

### 5.3.1 モデル1：自己触媒1サイクル系

以下にモデル1：自己触媒1サイクル系 (1S、1F) の混合シミュレーション結果を示す。図 5.9 は単純拡散細胞の透過係数  $D^S$  を 0.022 とした場合の結果である。横軸は時間で縦軸は細胞数を表す。初期は単純拡散細胞 (1S) がはやく増えるがその増殖は1000付近で頭打ちとなり、以降減少に転じて絶滅する。一方、促進拡散細胞 (1F) は上限まで増殖を続け、振動しながら一定数を保つ。 $D^S = D^F = 0.01 \sim 0.022$  の範囲ではこれと同じ振る舞いである。

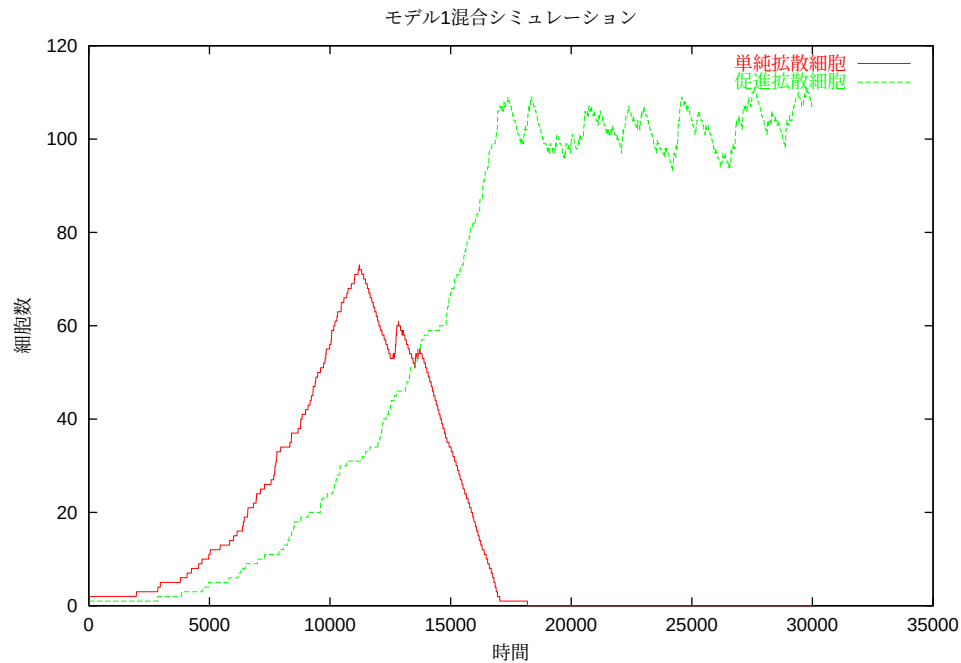


図 5.9: 自己触媒1サイクル系の細胞数変化の比較。単純拡散の透過係数  $D^S = 0.022$ 、促進拡散細胞の透過係数  $D^F = 0.01$ 、促進拡散係数  $\alpha = 10.0$ 。初期は同時に増殖しだすが単純拡散細胞 (1S) は途中で減少して絶滅する。促進拡散細胞 (1F) は増殖を続け振動ながら一定数を保つ。



図 5.10 に単純拡散細胞の透過係数  $D^S$  を 0.023 としたときのシミュレーション結果を示す。1S、1F とともに同時に増殖するが 1F の方が増殖率が高く細胞数 80 前後で振動する。一方 1S のほうは細胞数 20 前後で頭打ちとなりそのまま振動して一定数を保つ。このパラメータ付近では 1S と 1F が共存する状態が続く。1F の振動は単独で存在している場合 (図 5.9) よりも振動の幅が大きくなっている。

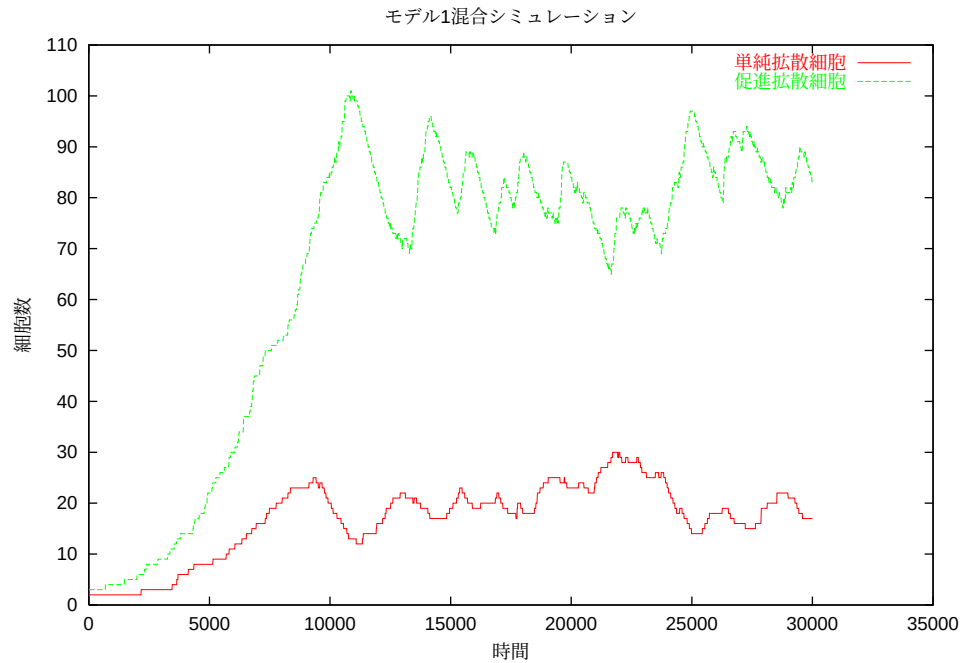


図 5.10: 自己触媒 1 サイクル系の細胞数変化の比較。単純拡散の透過係数  $D^S = 0.023$ 、促進拡散細胞の透過係数  $D^F = 0.01$ 、促進拡散係数  $\alpha = 10.0$ 。同時に増殖しはじめるが 1F のほうがはやく細胞数 80 前後で振動し、1S のほうは 20 前後で振動する。このパラメータでは共存状態が続く。

図 5.11 に単純拡散細胞の透過係数  $D^S$  を 0.024 としたときの混合シミュレーション結果を示す。初期は 1F のほうがはやく増殖するが、時間が 1000 付近で頭打ちとなり、減少して絶滅に至る。1S はそのまま増殖をし続け、細胞数 100 前後で振動しながら一定数を保つ。

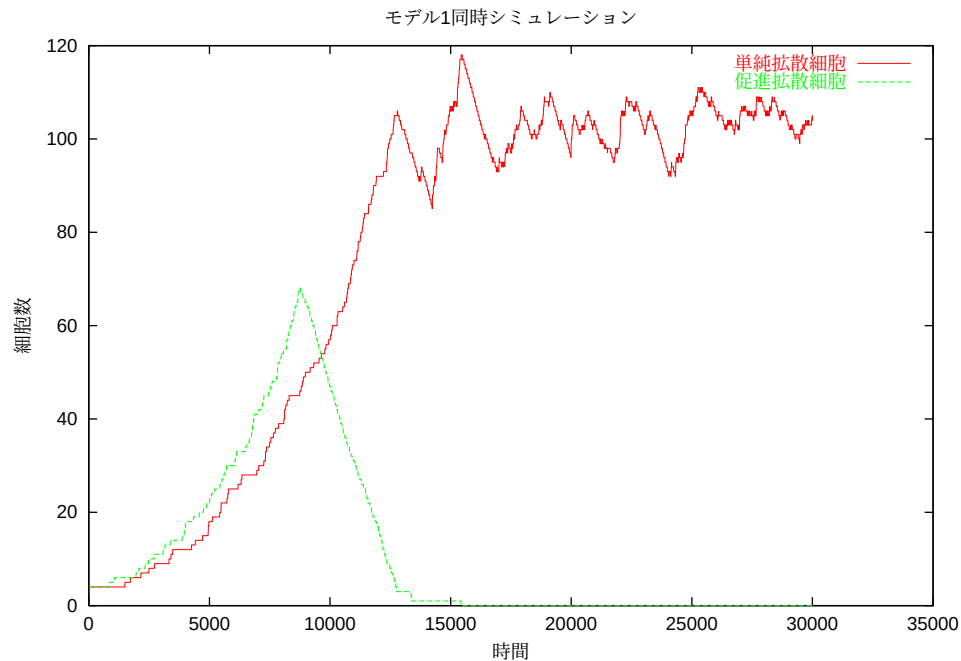


図 5.11: 自己触媒 1 サイクル系の細胞数変化の比較。単純拡散の透過係数  $D^S = 0.024$ 、促進拡散細胞の透過係数  $D^F = 0.01$ 、促進拡散係数  $\alpha = 10.0$ 。同時に増殖しはじめるが 1F のほうは時間が 1000 くらいで頭打ちとなり減少して絶滅に至る。1S のほうは増殖をし続け細胞数 100 前後で振動しながら一定数を保つ。

### 5.3.2 モデル2：自己触媒2サイクル系

以下に自己触媒2サイクル系 (2S、2F) の混合シミュレーション結果を示す。図 5.12 は単純拡散細胞の透過係数を  $D^S = 0.020$  とした場合の結果を示す。モデル1のシミュレーションのときと同様に、横軸は時間で縦軸は細胞数を表す。初期は2S、2Fともに同時に増殖するが2Sのほうは時間が8000付近で頭打ちとなり、減少して絶滅する。一方、2Fは上限まで増殖を続け、細胞数70付近で振動しながら一定数を保つ。

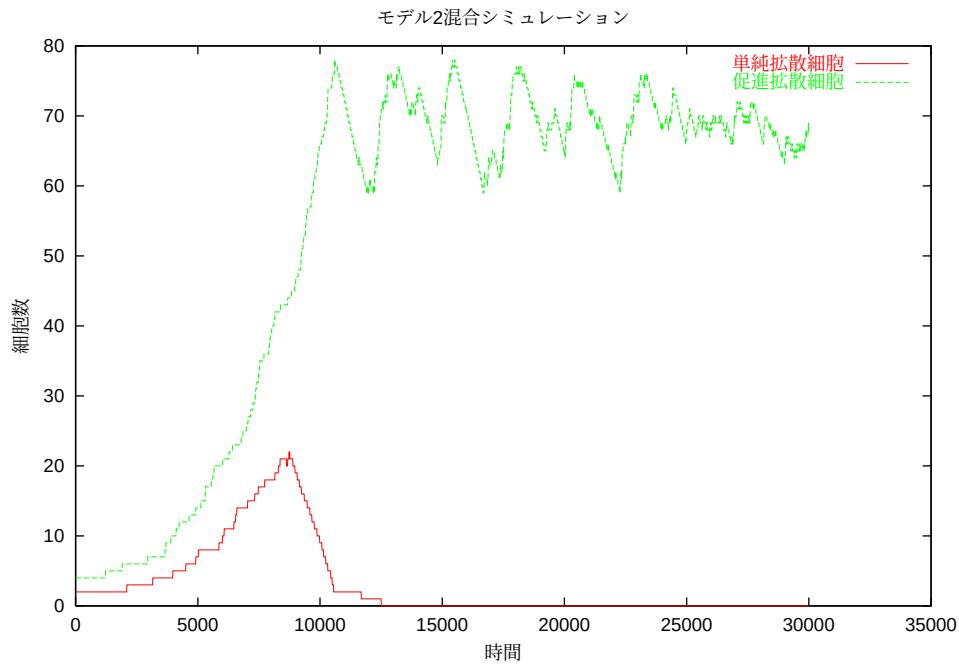


図 5.12: 自己触媒2サイクル系の細胞数変化の比較。単純拡散の透過係数  $D^S = 0.020$ 、促進拡散細胞  $D^S = 0.01$ 、促進拡散係数  $\alpha = 10.0$ 。初期は同時に増殖するが時間8000付近で2Sが減少しはじめ、12000付近で絶滅する。2Fはそのまま増殖し続け、細胞数70付近で振動し一定数を保つ。

図 5.13 に単純拡散細胞の透過係数  $D^S$  を 0.021 としたときのシミュレーション結果を示す。2S、2F とともにほぼ同じ速さで増殖するが 2S の方は時間 8000 付近で減少しはじめる。時間 11000 付近で減少が止まり微小な振動をしながら細胞数 5 付近を保つ。2F のほうは増殖をし続け、細胞数 65 付近で振動しながら一定数を保つ。このパラメータでは 2S と 2F が共存する状態が続く。

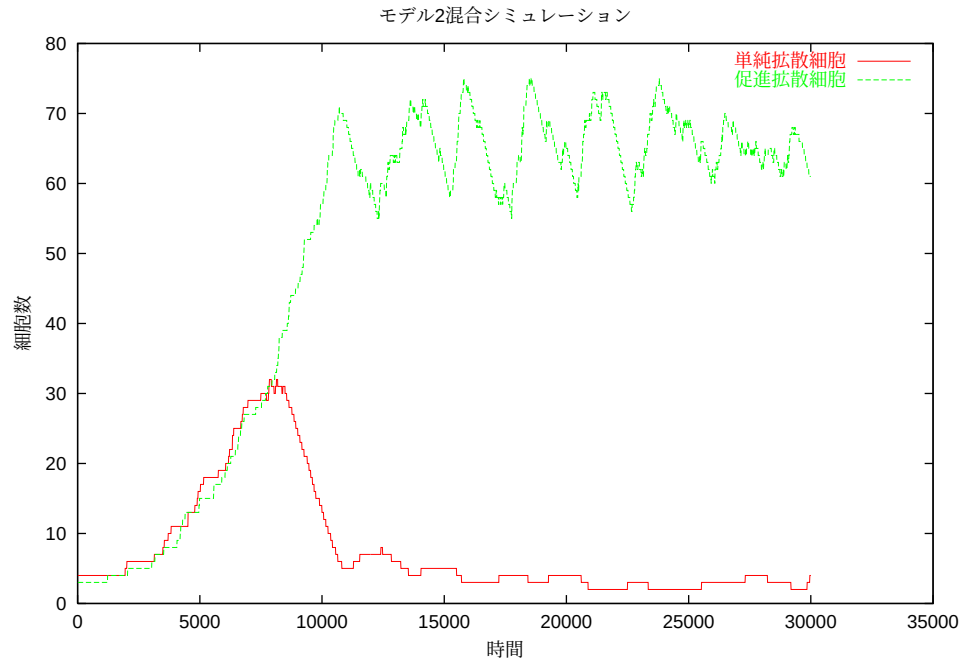


図 5.13: 自己触媒 2 サイクル系の細胞数変化の比較。単純拡散の透過係数  $D^S = 0.021$ 、促進拡散細胞の透過係数  $D^F = 0.01$ 、促進拡散係数  $\alpha = 10.0$ 。2S、2F とともに同時に増殖するが時間 8000 付近で 1S の方が減少しはじめ細胞数 5 付近で振動しながら一定数を保つ。2F のほうは増殖し続け細胞数 65 付近で振動する。

図 5.14 に単純拡散細胞の透過係数  $D^S$  を 0.022 としたときの混合シミュレーション結果を示す。増殖速度は 2S の方が速く増殖し続け細胞数 65 前後で振動しながら一定数を保つ。一方、2F のほうは時間 9000 付近で減少して絶滅に至る。

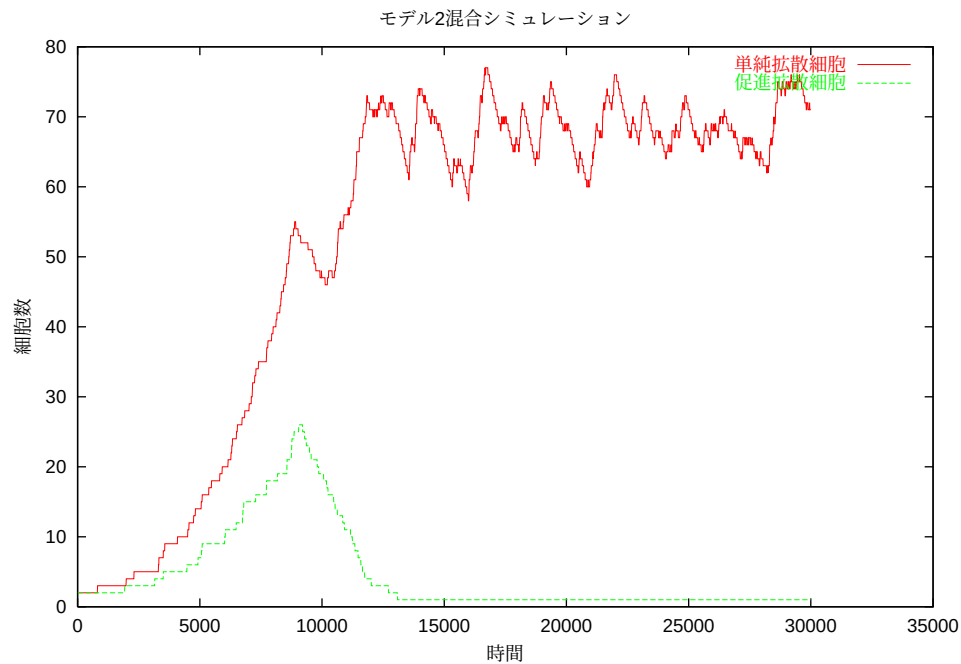


図 5.14: 自己触媒 2 サイクル系の細胞数変化の比較。単純拡散の透過係数  $D^S = 0.022$ 、促進拡散細胞の透過係数  $D^F = 0.01$ 、促進拡散係数  $\alpha = 10.0$ 。同時に増殖しだすが 2F のほうは時間 9000 付近で頭打ちとなり減少し絶滅する。2S は増殖し続け細胞数 65 付近で振動しながら一定数を保つ。

### 5.3.3 混合シミュレーションのまとめ

モデル 1S、1F の混合シミュレーションの結果を以下にまとめる。はじめは 1S、1F どちらも同時に増殖しはじめるが、透過係数によっては途中で頭打ちとなり絶滅に至る。ほとんどのパラメータ領域でどちらかが途中で減少して絶滅し、もう一方だけが生き残る。しかし、単純拡散細胞の透過係数が  $D^S = 0.023$  付近では両方の種が共存するという状態を観測できた。横軸に 1S の透過係数、縦軸に 1S、1F の最終的な平均細胞数をプロットした結果を図 5.16 に示す。

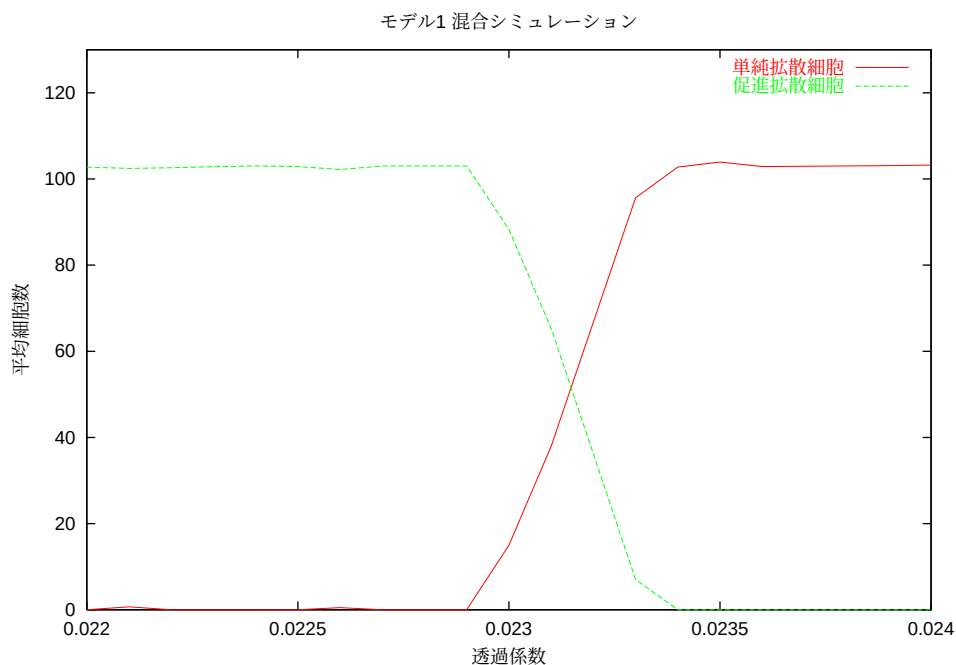


図 5.15: 自己触媒 1 サイクル系単純拡散細胞と促進拡散細胞の最終平均細胞数変化。促進拡散細胞の透過係数  $D^F = 0.01$ 、促進拡散係数  $\alpha = 10.0$ 。 $D^S$  が 0.023 までは 1F のみが最終的に生き残る。 $D^S = 0.0230$  を過ぎたあたりで 1S、1F 共存状態となり、 $D^S = 0.0233$  を過ぎたところで、1S のみが最終的に生き残る状態になる。

以上の結果を表 5.2 にまとめる。

表 5.2: モデル 1 混合シミュレーション結果 ( $D^F = 0.01$ )

| $D^S/D^F$ | 1.0 ~ 2.30 | 2.30~2.33  | 2.33~ |
|-----------|------------|------------|-------|
| 最終状態      | 1F のみ      | 1S , 1F 共存 | 1S のみ |

モデル 2S、2F の混合シミュレーションの結果を以下にまとめる。モデル 1 の場合と同様に、はじめは 2S、2F どちらも同時に増殖しはじめるが、透過係数によっては途中で頭打ちとなり絶滅に至る。ほとんどのパラメータ領域でどちらかが途中で減少して絶滅し、もう一方だけが生き残る。単純拡散細胞の透過係数が  $D^S = 0.0215$  付近では両方の種が共存するという状態を観測できた。横軸に 2S の透過係数、縦軸に 2S、2F の最終的な平均細胞数をプロットした結果を図 5.16 に示す。

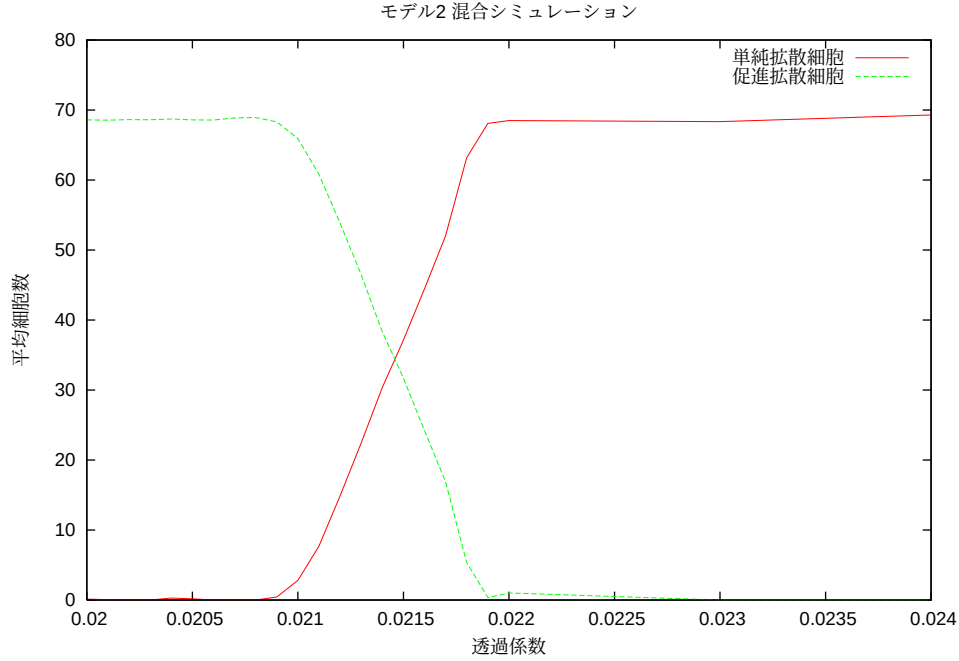


図 5.16: 自己触媒 2 サイクル系単純拡散細胞と促進拡散細胞の最終平均細胞数変化。促進拡散細胞の透過係数  $D^F = 0.01$ 、促進拡散係数  $\alpha = 10.0$ 。 $D^S$  が 0.021 までは 2F のみが最終的に生き残る。 $D^S = 0.0210$  を過ぎたあたりで 2S、2F 共存状態となり、 $D^S = 0.0218$  を過ぎたところで、2S のみが最終的に生き残る状態になる。

モデル 2(2S、2F) における混合シミュレーション結果を表 5.3 にまとめる。

表 5.3: モデル 2 混合シミュレーション結果 ( $D^F = 0.01$ )

| $D^S/D^F$ | 0.10 ~ 2.10 | 2.10 ~ 2.18 | 2.18 ~ |
|-----------|-------------|-------------|--------|
| 最終状態      | 2F のみ       | 2S , 2F 共存  | 2S のみ  |

シミュレーション開始初期には単純拡散細胞と促進拡散細胞が同時に増えだすけれども、透過率の違いによってどちらかが上限に達して減少して絶滅に至る、という現象が全体を通して観察された。あるパラメータ領域では単純拡散細胞と促進拡散細胞が共存する

状況が観察できた。上限に達するときの細胞数はモデル2のほうがモデル1よりも少ないことが全体を通して観察された。また、モデル1では、途中で逆転して絶滅に至るのに対して、モデル2でははじめから増殖率が異なっていた。同じ透過率ならば促進拡散細胞のほうが最終的に生き残る。モデル1においても、モデル2においてもほぼ単純拡散細胞の透過率が促進拡散細胞2倍付近で共存状態を確認できた(図5.10、図5.13)。



## 5.4 進化モデルによる実験

ここでは、モデル 2S(自己触媒 2 サイクル系単純拡散版) を用いて、ある一定の割合で透過係数を変異させた場合にどのように細胞種が変化するかを観察した。

### 5.4.1 進化モデルの説明

まず、進化モデルの説明をする。モデル 2S(自己触媒 2 サイクル系単純拡散モデル) を利用して、細胞分裂の際にある確率  $\mu$  で透過率を変異させるかどうかを決定する。透過率を変異させることが決定されたら、次に各物質ごとの透過率を確率  $\nu$  で変異させるかどうかを決定する。ある物質の透過率を変異させることが決定したら平均 0.0、分散 0.0001 の正規乱数を透過率に加算することにより行なわれる。透過率が少しでも変異した場合、異なる「種」として細胞数をカウントし、以後その種の分裂の際には同じ透過係数を引き継ぐ。本節で述べるシミュレーションのパラメータは  $k_0 = 0.1$ 、 $k_1 = 0.3$ 、 $k_2 = 0.01$ 、 $k_3 = 0.1$ 、 $k_4 = 0.1$ 、 $k_5 = 0.3$ 、 $k_6 = 0.1$ 、 $\mu = 0.5$ 、 $\nu = 0.5$  である。

### 5.4.2 低い初期透過率からの進化実験

初期透過率  $D_0 = D_1 = D_2 = D_3 = D_4 = 0.005$  から始めたときの各種の細胞数の増減を以下に示す。ある種が増殖をして系を占めるがしばらくすると新しい種が増殖してきて主要な細胞種が入れ替わる、という現象をくり返す。

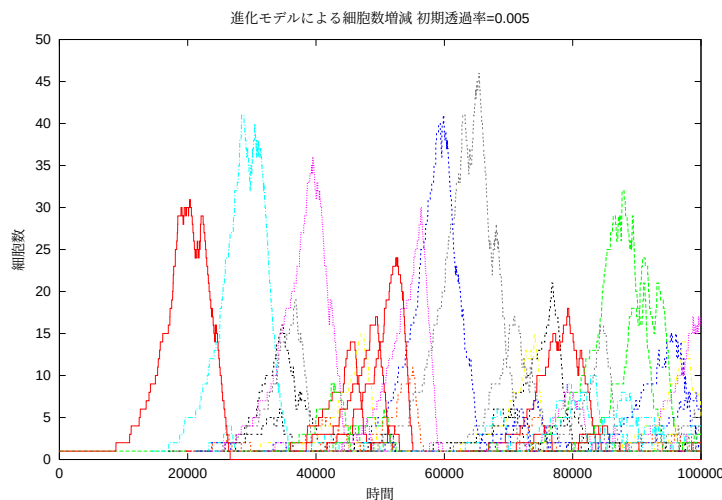


図 5.17: 進化モデルによる各種細胞数の増減。初期透過率  $D_0 = D_1 = D_2 = D_3 = D_4 = 0.005$ 。透過率が異なる細胞種を別の線で描いている。横軸は時間、縦軸は細胞数を表す。

図 5.18 に培地の濃度変化を、図 5.19 に平均透過率を示す。平均透過率は、各物質に対する透過率  $D_i (i = 0, \dots, 4)$  を細胞数で重みをつけて平均したものである。

1 つの種が大きくピークを向かえるとときに培地濃度に若干の変動が見られる。またそれにあわせて平均透過率が大きく変動してるのがわかる。また栄養物質 A の透過率が世代交代に合わせて段階的に変動している。他の物質に関しては減少する場合も見られる。培地濃度に関しては微小な振動をしながら時間とともに一定値へ収束しているようにも見えるが時間 80000 付近から物質  $X_3$  に関して変動が見られる。

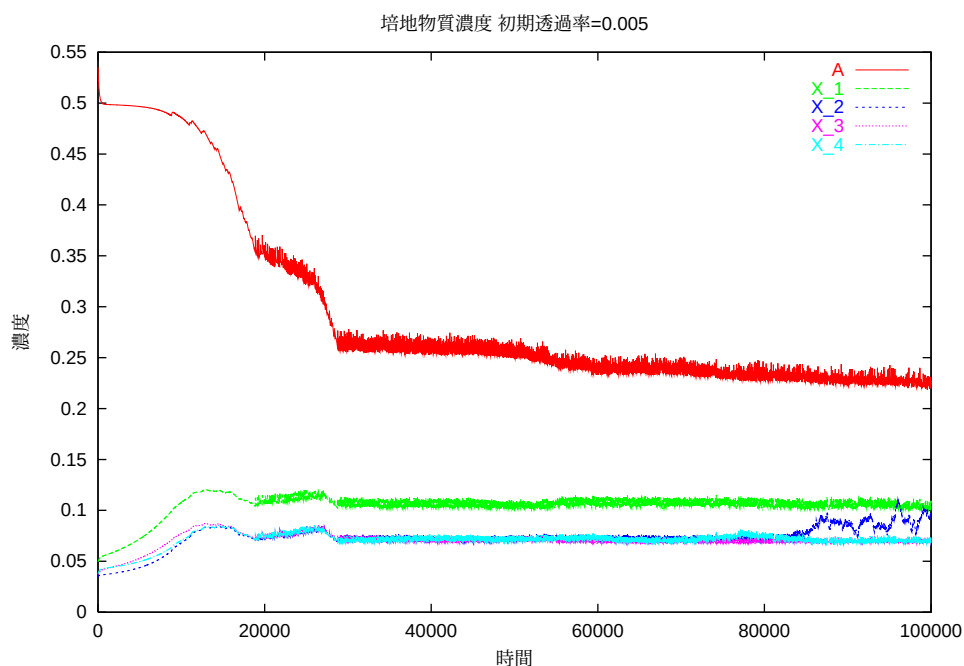


図 5.18: 培地物質の濃度変化。初期透過率  $D_0 = D_1 = D_2 = D_3 = D_4 = 0.005$ 。縦軸は濃度、横軸は時間を表す。ある種がピークを迎え減少し、また他の種が増殖、減少という現象をくり返す。

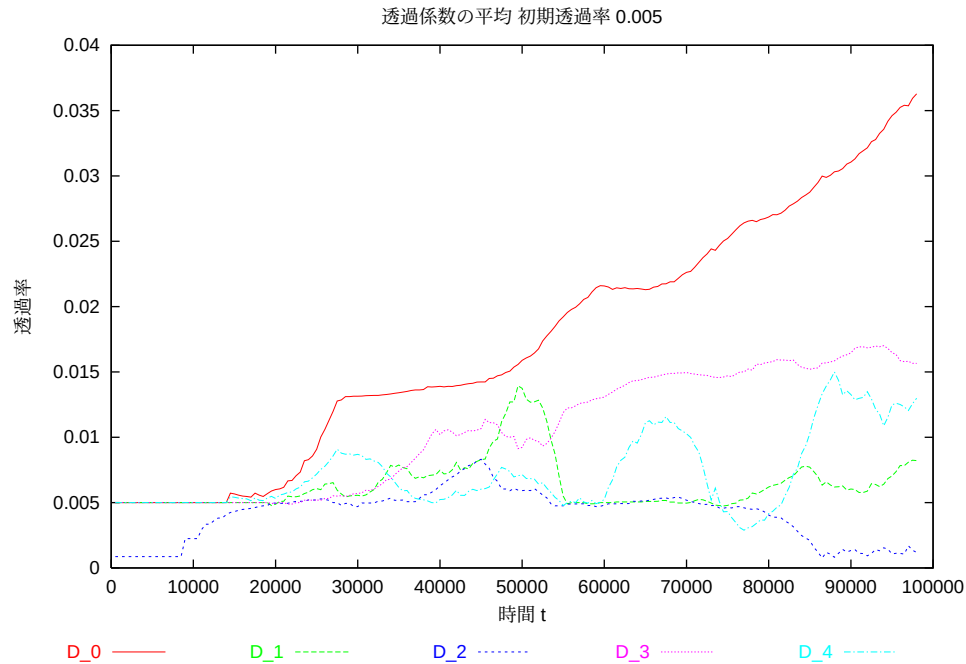


図 5.19: 平均透過率の変化。初期透過率  $D_0 = D_1 = D_2 = D_3 = D_4 = 0.005$ 。縦軸は細胞数の重みをつけた平均透過率、横軸は時間を表す。世代交代とともに栄養物質 A の透過率が段階的に上昇している。他の物質に関しては増減をくり返す。

### 5.4.3 高い初期透過率からの進化実験

以下に初期透過率  $D_0 = D_1 = D_2 = D_3 = D_4 = 0.9$  から始めたときの各種細胞増減を以下に示す。

図 5.20 からわかるように、比較的高い透過率から始めた場合も低い透過率から始めた場合と同様に、ある種がピークを迎え減少するという振る舞いが見られる。ある細胞種が増えだしてピークを向かえた後は次第に絶滅に向かって細胞数が減少し、増加しなおすことはない。ある種がピークを向かえるころにはすでに新たな種が増えだしていて、その後世代交替をする。細胞数が非常に多くなる種が絶滅するころには多種が混在する期間がありそのうちの一種が再び急増する、という振る舞いを繰り返す。時間 50000 から 70000 付近で比較的長く細胞数を維持している種が確認できる。

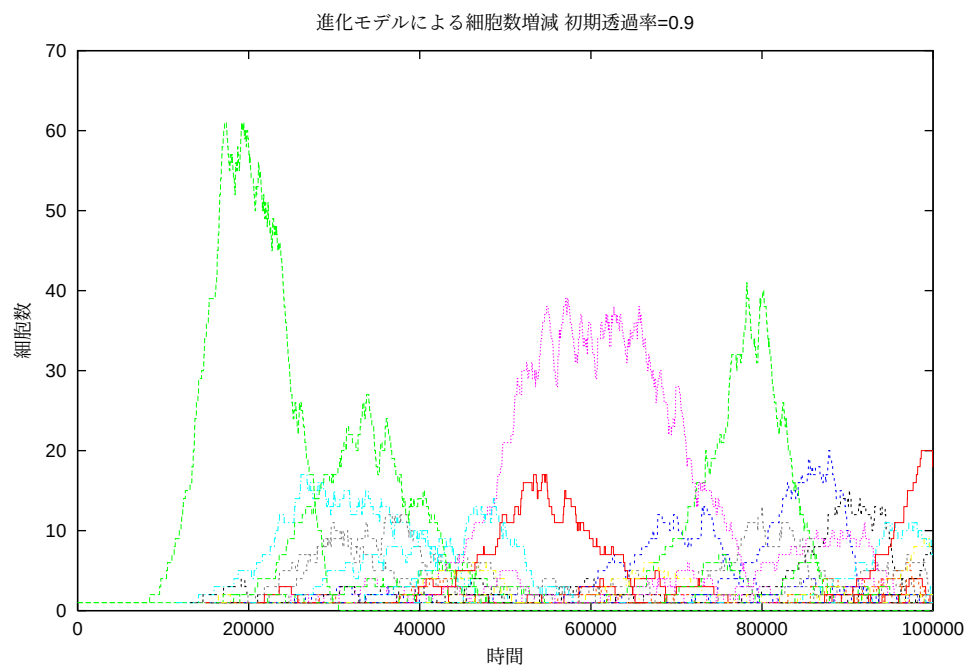


図 5.20: 進化モデルによる各種細胞数の増減。初期透過率  $D_0 = D_1 = D_2 = D_3 = D_4 = 0.9$ 。ある種がピークを迎え、絶滅するころに多種が乱立しそのうちの一種が増殖をするという振る舞いが観察される。

図 5.21 に培地の物質濃度の変化を、図 5.22 に細胞数の重みつき平均透過率の変化を示す。初期透過率を 0.005 からはじめた場合 (図 5.17) に比べ、世代交代時にも培地濃度はほとんど振幅がなく、一定値を保っている。

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。

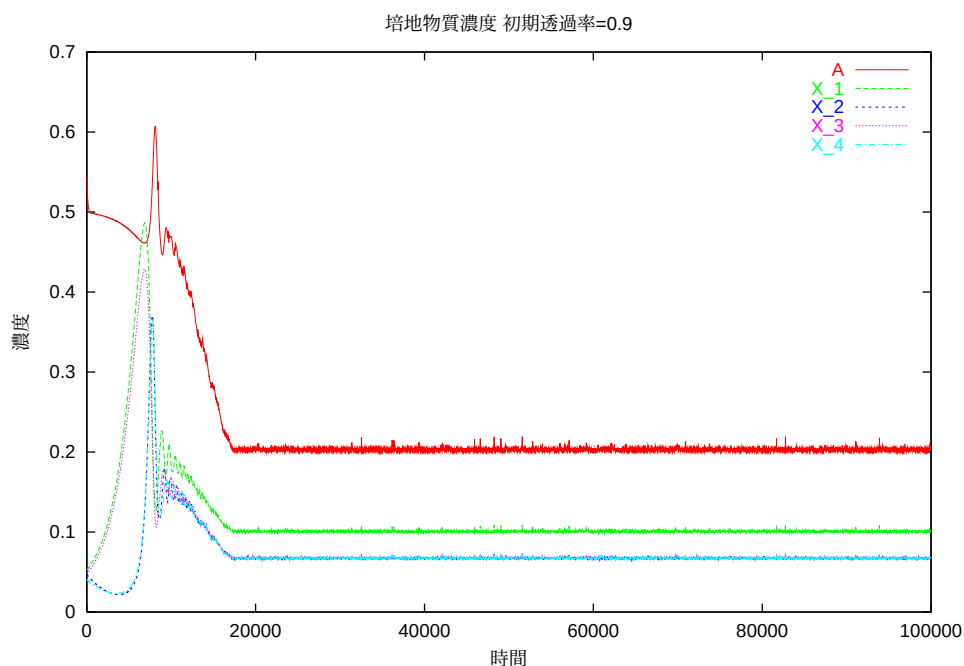


図 5.21: 培地物質の濃度変化。初期透過率  $D_0 = D_1 = D_2 = D_3 = D_4 = 0.9$ 。時間 20000 付近から微小な振動はあるもののどの物質に関しても平均的な濃度変化は見られない。

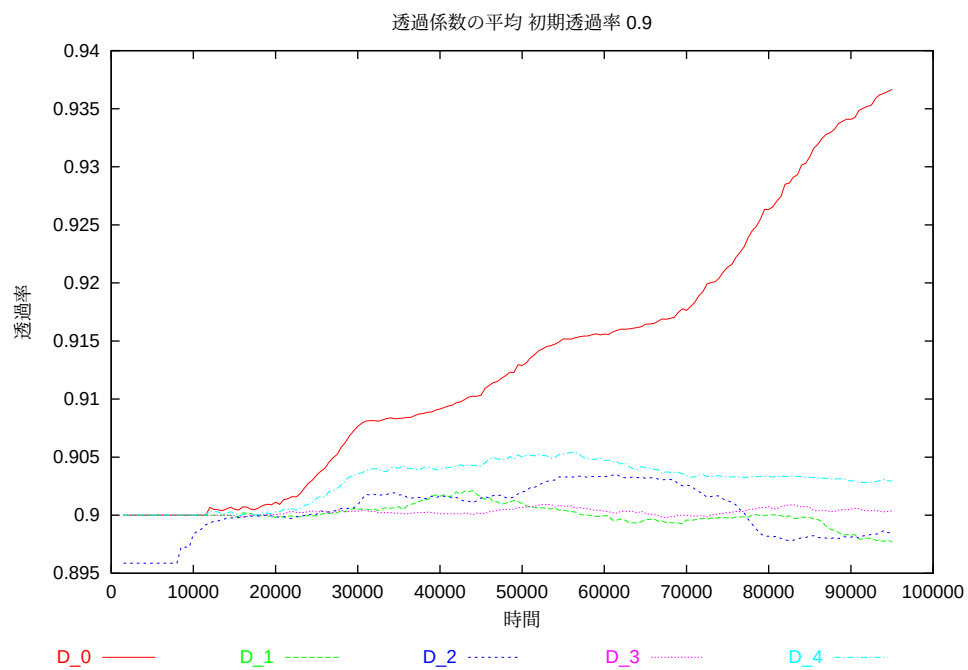


図 5.22: 平均透過率の変化。初期透過率  $D_0 = D_1 = D_2 = D_3 = D_4 = 0.9$ 。栄養物質に関する透過率は上昇の一途をたどる。他の物質に関しての透過率は増えるものもあれば、減るものもある。低い透過率から始めた場合に比べ変動幅は小さい。

#### 5.4.4 非常に高い初期透過率からの進化実験

以下に初期透過率  $D_0 = D_1 = D_2 = D_3 = D_4 = 0.99999$  から始めたときの各種細胞増減を以下に示す。この値は1に非常に近いので、物質をほとんど透過させて膜内外の環境差が少ない状況である。

非常に高い透過率から始めた場合ははじめの種が増殖し続けて細胞数70前後で振動しながら一定値を保っている。他の種が生まれて増殖しはじめるが次第に減少して絶滅に至る。最初に高い透過率を持つ種が減少することはなかった。

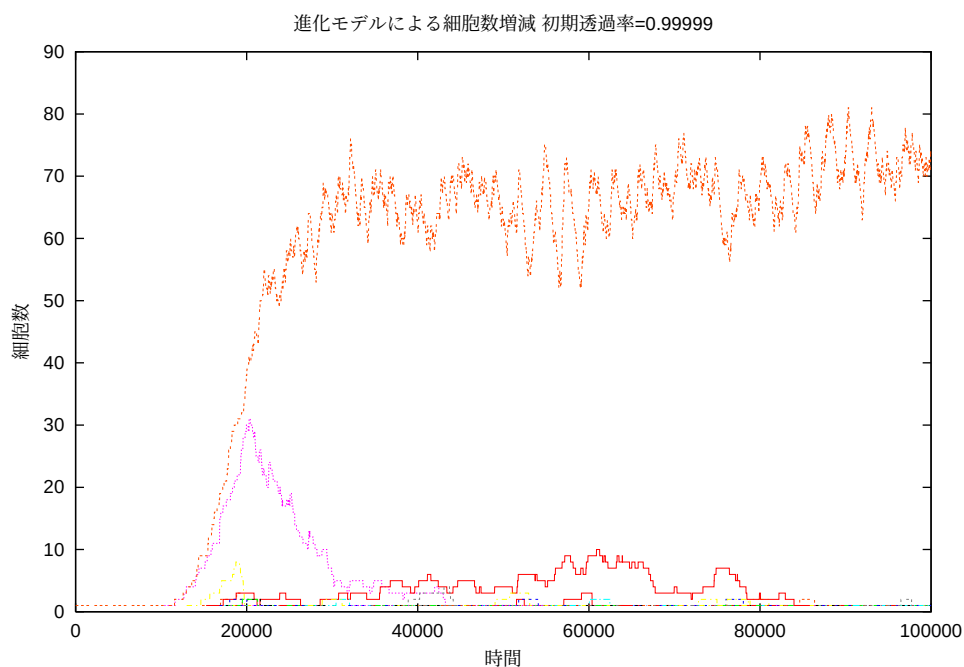


図 5.23: 進化モデルによる各種細胞増減。 初期透過率  $D_0 = D_1 = D_2 = D_3 = D_4 = 0.99999$ 。はじめの種が増殖を続けて細胞数70前後で振動をして一定数を保つ。他の種が増え出すがすぐに減少する。はじめの種の数を超える種は現れない。

図5.24に培地の濃度変化を、図5.25に平均透過率の時間変化を示す。初期透過率を0.9からはじめた場合と同様に時間20000付近からほぼ一定値を保っている。初期の細胞種が時間20000以降一定数を保ち、かつ他の種がほとんど増えないために、平均の透過率はほぼ1付近を保ったまま変動しない。

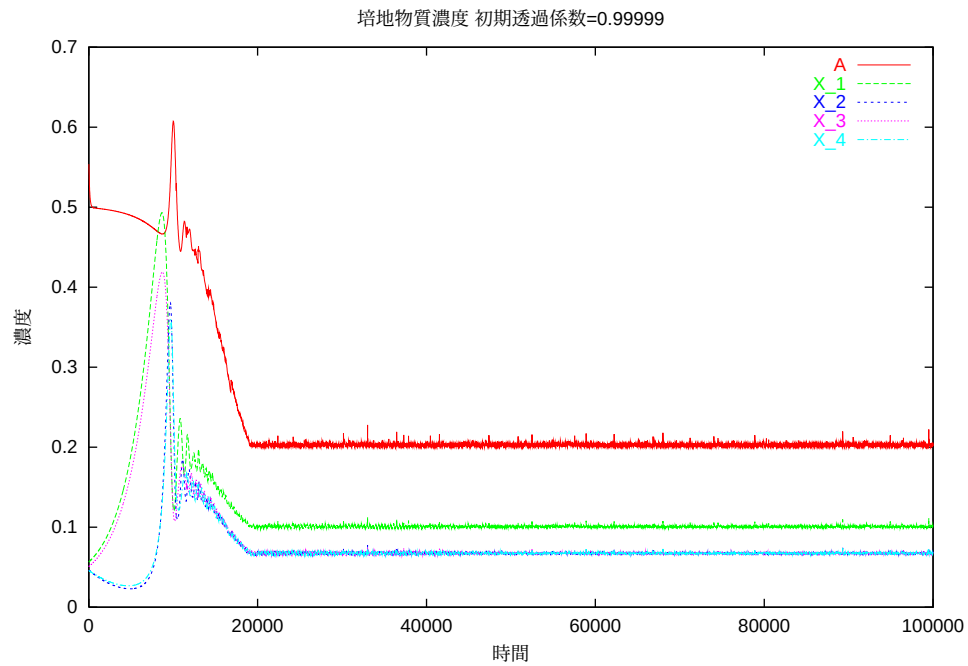


図 5.24: 培地物質濃度 初期透過率  $D_0 = D_1 = D_2 = D_3 = D_4 = 0.99999$ 。高い透過率から始めた場合と同様に培地の濃度はほとんど変化しない。

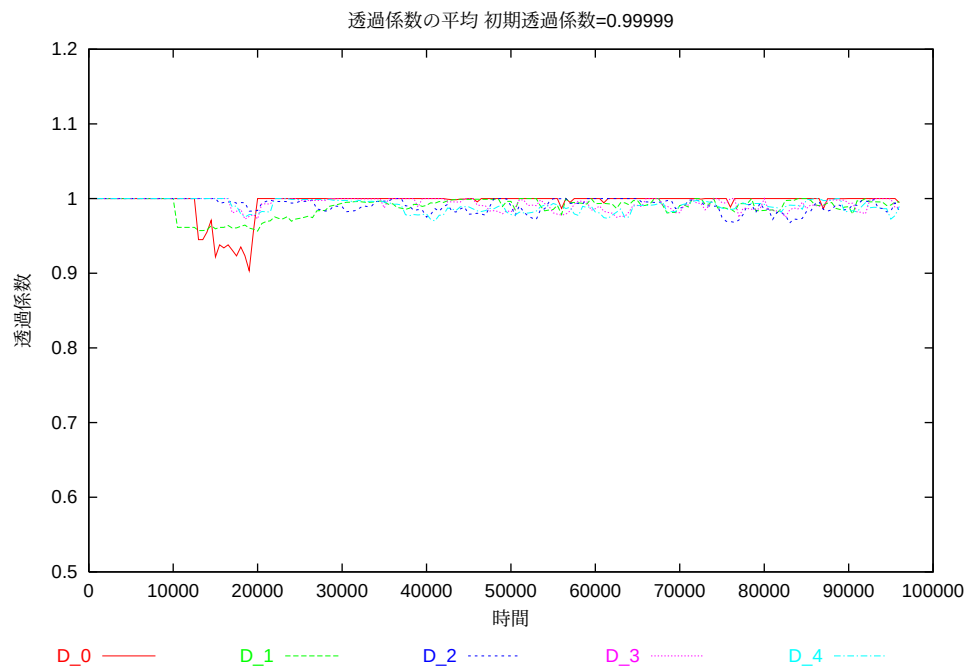


図 5.25: 透過率変化 初期透過率  $D_0 = D_1 = D_2 = D_3 = D_4 = 0.99999$ 。ほぼすべての物質で透過率 1 付近で止まっている。新しい種が誕生してもそれが広まることはない。



#### 5.4.5 進化実験のまとめ

透過率が1に近く非常に高い状態から始まる場合は、多少増えはじめる種が出てくるが現れても世代交代せずにはじめの種が生き残り続けた。平均透過率も当然変化しない。透過率が低い状態からはじめた場合、培地の濃度変化が見られる(図 5.18)。濃度変化が起きる時間(図 5.19)にあわせて、細胞種の世代交代が起きている。これに対して、透過率が高い状態からはじめた場合(図 5.20)、世代交代は起きるものの培地の濃度変化はあまり見られなかった(図 5.20、図 5.21)。

## 第6章 議論

### 6.1 単純拡散と促進拡散の比較について

この節では4種のモデル(1S、1F、2S、2F)のシミュレーションの結果について議論する。

#### 6.1.1 促進拡散の効果について

4種のモデル(1S、1F、2S、2F)の比較を通して、全般的にいえることは、透過率が高い状態では単純拡散細胞も促進拡散細胞もほとんど差が現れないが、透過率が低くなるにつれて差が大きく現れてくる、ということである。このことから、促進拡散の効果が現れる条件を次のようにまとめることができる。

- 細胞内外で濃度差があること
- 透過係数が低いこと

本論で仮定した促進拡散は、細胞内の活性に依存してある物質の透過率をあげるものなので、常に透過率が高い状態ではそれ以上上げることができなくなり、促進拡散の効果はほとんど期待できなくなる。

促進拡散の受動輸送である点、つまり濃度差にしたがって拡散する輸送方式であることから、細胞内の濃度が高いときには物質は流出し、培地の濃度が高ければ物質を取り込む。このことは、促進拡散は培地の環境によって有利にも不利にも働くことを意味する。常にある物質を促進透過することが必ずしも有利に働くとは限らない。なぜなら、膜物質生成に必要な物質を取り込みやすくするだけでなく、逆に膜物質生成に必要な物質を流出させる危険性もあるからである。これは、後述の進化モデルの議論6.3節にも関係することである。

#### 6.1.2 平均細胞数の比較について

平均細胞数の比較(図5.3、図5.6)からは、透過率の違いによって平均細胞数が異なる現象が見られた。このことは、同じ反応系をもつ細胞でも膜の透過率によって増殖のしやすさが異なることを示している。つまり同じ栄養物質の量でも透過率が低いほど、または特異的な促進拡散がないほど無駄に栄養物質を消費していると考えることができる。モデ

ル1系 (1S、1F) とモデル2系 (2S、2F) とを比較すると細胞数の上限が異なっている。このことから、同じ透過率であっても内部の反応系によって増殖率が異なることを示している。進化の面から考えるならば、膜の透過率と内部の代謝系が同時に進化した可能性があることを示唆するものであると考える。

### 6.1.3 平均分割数の比較について

モデル1(1S、1F)の図5.4からも、モデル2(2S、2F)の図5.7からも、低い透過率において促進拡散細胞の方が多く分割していることが観察された。次節6.1.4節の平均寿命の比較とも関連してくるが、1つの細胞が生まれてから死ぬまで多く分割できるということとはその種の増殖能力の高さを表す1つの指標になる。

### 6.1.4 平均寿命の比較について

平均寿命の比較(図5.5、図5.8)では、ばらつきがみられたものの平均して促進拡散細胞の方が単純拡散細胞よりも寿命が長い傾向が見られた。これは促進拡散により特異的に栄養物を吸収でき、他の物質の流出による内部濃度低下を防ぐことができるためだと考える。

## 6.2 単純拡散細胞と促進拡散細胞の混合シミュレーションについて

単純拡散細胞 (1S、2S) と促進拡散細胞 (1F、2F) の混合シミュレーション結果について以下に議論する。混合シミュレーション結果 (5.3 節) から共通して観察されることは、はじめは同時に増殖し始めるがどちらかが上限に達する前に片方が減少しはじめる、という現象である。このことから考えられることは、培地に栄養物質が豊富にあった場合、透過率の異なる複数種が共存できる可能性を示していることである。しかし、ほとんどのパラメータ領域において、どちらかが最終的に絶滅するという振る舞いが観察されたことから、限られた栄養物質の培地環境下では少しの透過率の違いで共存が難しいことも合わせて示している。このことから、原始細胞の進化を考えると、限られた環境下ではごく限られた種だけが残って来た可能性が示唆される。

本研究のモデル系に関して言えば、当然のことであるが、同じ透過率ならば促進拡散細胞の方が結果的に生存競争に勝つ。なぜなら、培地に流れ込む栄養物質に関してだけ促進拡散が作用しているからである。モデル1系とモデル2系両方とも、単純拡散細胞の透過率を促進拡散のものより約2倍くらい上昇させたところで共存状態となり、その後逆転して単純拡散細胞の方が生存競争に勝つという結果になった。今回促進拡散の係数をすべて  $\alpha = 10.0$  とした。なぜ促進拡散の効果が単純拡散細胞の透過率の2倍程度のものではあ

のかは、以下のように考えることができる。

まず、促進拡散の反応式は次の式 (4.9 式) で表されていた。

$$\frac{d[A]}{dt} = -k_0[A][X_1] + k_3[X_2][A] + D_0(\bar{A} - [A])(1.0 + \alpha([X_1] + [X_2]))$$

ここで、各細胞内の物質  $X_1$ 、 $X_2$  の平均濃度  $\langle[X_1]\rangle$ 、 $\langle[X_2]\rangle$  を調べた結果を図 6.1、6.2 に示す。

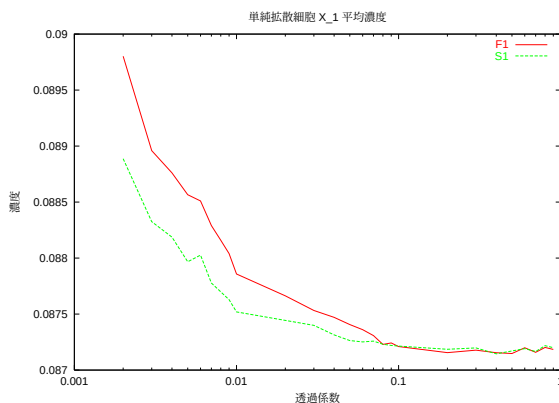


図 6.1: 各透過係数において、細胞数がほぼ一定になったあとの全ての細胞の細胞内物質  $X_1$  の平均濃度。促進拡散細胞 (1F) の  $D_0 = 0.01$  における平均濃度は 0.0878。

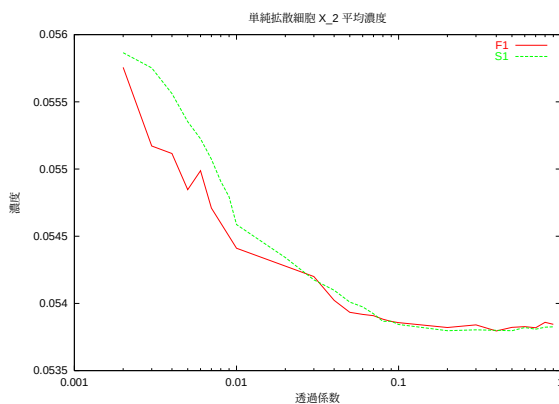


図 6.2: 各透過係数において、細胞数がほぼ一定になったあとの全ての細胞の細胞内物質  $X_2$  の平均濃度。促進拡散細胞 (1F) の  $D_0 = 0.01$  における平均濃度は 0.0544。

図 6.1、6.2 より、促進拡散細胞 (1F) の透過係数  $D_0 = 0.01$  における細胞内物質  $X_1$ 、 $X_2$  の平均濃度は

$$\begin{aligned}\langle[X_1]\rangle &= 0.0878 \\ \langle[X_2]\rangle &= 0.0544\end{aligned}\tag{6.1}$$

である。これを式 4.9 の  $[X_1]$ 、 $[X_2]$  に代入して計算すると、

$$D_0(1.0 + \alpha(\langle[X_1]\rangle + \langle[X_2]\rangle)) = 0.0242\tag{6.2}$$

となる。つまり、単純拡散細胞の物質 A に関する透過率  $D_0 = 0.01$  に対して促進拡散細胞の物質 A に関する透過率は約 2 倍の透過率効果が期待できることになる。この結果から、1 つの物質に関して約 10 倍近い促進透過効果をもつことと、すべての物質に関して透過率を 2 倍上昇させることの効果が同等であることが示唆される。ただし、この計算値は内部反応系や細胞同士の相互作用、培地濃度によって変動する可能性があり、常に 2 倍であるという保証はない。しかし、仮に物質の種類の数にかかわらず、その比が定性的なものであるならば、物質の種類が多くなればなるほど促進拡散の効果が大きなものとなると考えられる。このことが一般的に言える性質ならば、さらなる膜進化の有効性について明らかになるだろう。

### 6.3 選択透過率の進化について

まず、議論に入る前にこの進化モデルによる実験の意義を考える。この進化モデルでは遺伝情報システムの存在を仮定していないにもかかわらず、変異や遺伝のような機構をモデルに組み込んでいる。つまり、このシミュレーションでは細胞膜の選択透過率がどのようなメカニズムで進化して来たのかを明らかにしようとするものではない。何らかの方法で原始細胞膜の透過率が変化し、何らかの形で分裂時にそれが受け継がれると仮定した場合に、結果的にどのような種が生き残ったか、という現象にだけ意味がある。

以上のことを仮定した上で、初期の透過率によってどのような透過率をもった種が残り、それはどのようなことを意味するのか以下で議論する。

進化モデルにおけるシミュレーションでは、以下の 3 通りについて実験を行った。

1. 低い透過率から進化させた場合
2. 高い透過率から進化させた場合
3. 非常に高い透過率から進化させた場合

これらの結果について以下で議論をする。

進化モデルにおけるシミュレーション (5.4 節) から、原始細胞膜の透過率は、比較的低い状態から徐々に選択特異的に透過率を高めていった可能性があることを示唆する。透過

率を低い状態からはじめた場合 (図 5.17) も非常に高い状態からはじめた場合 (図 5.20) も、栄養物質を透過する細胞種が次第に進化していくことは共通している (図 5.19、図 5.22)。しかし、注意すべき点は必ずしも他の物質の透過率が高くなっているとは限らない点である。特に低い透過率からはじめた場合は他の物質の変動が顕著に現れる (図 5.19)。これに対して、高い透過率から始めた場合 (5.22) は、他の物質の変動が比較的緩やかになっている。さらに非常に高い透過率から始めた場合 (図 5.25) は、さらに透過率の変化がない。非常に高い透過率から始めると他の種が増え始めてもすぐに減少し、増殖の機会が与えられないからである。

比較的低い選択透過率からはじめた場合、栄養物質以外の透過率が大きく変動している (図 5.19)。このことは、栄養物質以外の物質透過率変化が種の存続に大きく影響を与えていると考えられる。自分をふくめ他の細胞が作りだし細胞から流れてた物質を自分の栄養源に変え、膜物質を作るためである。どの物質の透過率が高ければ良いかはそのときの周囲の細胞種と培地の環境によるので、一概にはいえない。これに対して、比較的透過率の高い状態からはじめると栄養物質以外の透過率は比較的分動が少ない。栄養物質以外の透過率を下げるというのは、他の細胞が作った物質を栄養源にできなくなる、ということで逆に不利になる可能性が高いからだを考える (図 5.22)。さらにもっと高い状態 (透過率 0.99999) からはじめるとほとんど全ての透過率が変動しない (図 5.25) (つまり、新しい種が増えない)。透過率が高いと栄養物質を取り込みやすい代わりに、急激な環境変化で絶滅しやすいという危険性も持ち合わせると考えらる。

進化の面から考えると、細胞内環境を特殊なものにするためには、さまざまな物質に関して透過率が異なる方が望ましい。それと同時に、種の多様性が維持されることが重要である。このようなことから、本シミュレーションの結果は、原始細胞の膜は比較的低い透過率から生存に有利なように特異的な物質だけを透過するように透過率を高めていった可能性があることを示唆するものであると考える。さらに、仮に低い透過率から進化した場合は、促進拡散によって特異的に透過率をあげて細胞膜機能を進化させた可能性も合わせて考えられる。

## 6.4 種の存続期間に関して

この節では、特に膜の選択透過性とは直接結び付かないが興味ある現象について述べる。

今回の進化モデルによるシミュレーションでは少しのパラメータの違いで大きく世代交替が行われる。1つの種が長い間、細胞の数を維持するという状況は少なかった。複数種が共存している環境では少しの透過率の差が細胞種の生存に大きく影響を与える。また、同時に複数種が細胞数を維持する現象も観察されなかった。少しのパラメータの違いで世代交代が起きるとするならば、受動輸送の膜進化の時代にはさまざまな透過率を持った原始細胞が多数出現して鎬を削って進化してきた可能性も考えられる。

しかし、次のようなシナリオも予想することができるだろう。ある細胞種  $a$  が物質 A 以外のある中間物質  $X_k$  の生成に長けていたとする。また別の種は物質 A を取り込む能力は

低い中間物質  $X_k$  の取り込み能力に長けている細胞種  $b$  であったとする。このような場合、細胞種  $a$  は培地から栄養源を取得し、細胞種  $b$  は細胞種  $a$  の排出する中間物質  $X_k$  を栄養源に膜物質を作る、といった共生関係が考えられる。残念ながら本研究のモデルではそういった現象を観察することができなかったが、実際の細胞のように多数の物質が反応に関与する場合、異なる性質を持った細胞種が相互作用を通じて共生する生態系ネットワークが構築される可能性がある。そして、さらなる複雑な進化が期待できると思われる。

膜の選択透過性により種の役割分化が起こり、細胞数を維持する現象が観察されれば、さらなる膜進化のプロセスについて明らかになるだろう。

## 第7章 結論

本研究では、細胞膜の選択透過性に着目し、力学系モデルを用いて原始細胞の進化に関して構成論的に考察してきた。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、および細胞膜は比較的低い透過率から進化した可能性があることを示した。

モデル化には相空間開放型の結合力学系を用いた。内部に自己触媒的な反応ネットワークを持ち、拡散による物質透過をする細胞同士が相互作用する状況を相空間開放型の結合力学系でモデル化した。細胞内部の化学反応ネットワークとして自己触媒反応サイクルを1サイクル持つモデルと、2つのサイクルを持つモデルを考える。さらに、細胞膜の性質として、単純拡散モデルと促進拡散モデルを考える。反応ネットワークと拡散の種類を組み合わせた4種類のモデルを、コンピュータシミュレーションを用いて解析し、以下の結果を得た。

透過率が低い領域では、促進拡散細胞の平均細胞数、平均分裂回数が、単純拡散細胞よりも高い値を示した。平均細胞寿命に関しては、全体的に促進拡散細胞の方が単純拡散細胞よりも長かった。

単純拡散細胞と促進拡散細胞の混合シミュレーションから、単純拡散細胞の透過率が促進拡散細胞のおよそ2倍以上にならないと、単純拡散細胞は絶滅してしまうことがわかった。すなわち、同程度から2倍程度の透過率では、促進拡散の機能により、細胞の生存能力は上昇する。

細胞分裂時に透過率が変異する進化シミュレーションでは、透過率を比較的低い状態からスタートさせた場合にさまざまな透過率を持つ種が現れ、また、各物質ごとの透過率は、初期透過率より上がっている物質もあれば、下がっているものもあった。これに対して、比較的高い透過率からスタートさせた場合には比較的に透過率の多様性は低く、変動の幅も小さかった。

以上のシミュレーションの結果は、以下のことを意味している。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。また、原始細胞は透過率が低い状態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大事だからである。それと同時に、進化の面から考えると、種の多様性を維持することは重要であると考えられるからである。

これらの結果と議論を総合すると、膜タンパク質による複雑な膜能動輸送が出現する前の段階であっても、受動輸送による選択透過性の膜進化の段階があったことが示唆される。また、膜透過率の進化は比較的高い透過率の状態から徐々に特定の物質を通さなく



なったのではなく、比較的透過率の低い状態から特定の物質のみを透過するように進化した可能性があることが示唆された。仮に比較的低い透過率の状態から進化したとするならば、促進拡散によって物質の透過性を高めた可能性が考えられた。これらのことから、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。

# 謝辞

本研究を進めるにあたって、指導教官の橋本敬助教授には、研究に関する様々なご指示、ご指導を賜りました。自由な研究環境をはじめとして、日頃の研学生活全般への配慮、熱意のこもった深い議論、熱いご指導に深く感謝いたします。研究プロセスを通して、言葉では表現し難い貴重な人生経験を数多く得ることができました。

また、佐藤さん、並川さんをはじめ複雑系解析論講座の皆様には日々の研学生活の中で活発な議論をしていただき、研究の参考となりました。

中森義輝教授には、大学院説明会のときから研究全般に関しての様々なご配慮していただき、大変感謝しています。

佐藤賢二助教授には、副テーマのご指導をしていただきました。毎週時間を割いていただき、論文の読み方など本当に基礎的なことから丁寧に教えていただきました。

そのほか、知識科学研究科の先生方には、研究するにあたってさまざまな基礎的な知識を教えていただきました。

塚原教授、大木助教授をはじめ、ナノテクノロジーセンターの先生方には分子生物学の基礎から実習を含めて、丁寧に教えていただきました。

東京大学池上研究室の方々には、夏の合宿でさまざまな議論をしていただき、大変参考になりました。

生物物理学会夏の学校では、多くの先生方や、京都大学吉川研究室の方々、東京大学金子研究室の方々、大阪大学四方研究室の方々など多くの学生の方々と大変貴重な議論をさせていただくことができました。

京都大学吉川研究室の山田さん、佐藤さんには、実際にリポソーム生成の現場を見学させていただき、大変参考になりました。

保険管理センターの林先生、八木さんには、風邪を引いたときや体調不良などで研究に支障をきたす場合に診察していただき、本当に助かりました。

堀さんをはじめ、人間禅熊本道場のみなさんには、大変お世話になりました。研究をする上で集中力を高めることに禅の体験が非常に役に立ちました。

複雑系解析論講座の藤井慎太郎さんからは、公私ともに絶大な影響を受け、人生観を変えさせられました。類稀なその熱意と行動力は本研究を進める上で大変強い励みとなりました。深くお礼を申し上げます。

今日私がこうして、健康に生活ができ、好きなテーマの研究を続けていられるのは、父、母をはじめとして私の人生に関わってくれた多くの人達の助けがあったからに他なりません。この場を借りて関係する全ての方々に心よりお礼を申し上げます。

# 参考文献

- [1] A.I.Oparin, Origin of Life, in *The Origin of Life*, J.D.Bernal ed. Weidenfeld and Nicolson, London, 1967
- [2] 大田次郎, 石原勝敏, 黒岩澄雄, 清水碩, 高橋景一, 三浦謹一郎, 『生物の起源と進化』, 朝倉書店, 1995
- [3] S.L.Miller, H.C.Urey, Organic Compound Synthesis on the Primitive Earth, *Science*, **130**, 245-251, 1959
- [4] J.D.Watson, F.H.C.Crick, A Structure for Deoxyribose Acid, *Nature*, **171**, 737-738, 1953
- [5] C.Darwin, *On the Origin of Species by Means of Natural Selection or The Preservation of Favored Races in the Struggle for Life*, John Murray, London, 1859, (八杉龍一訳, 『種の起源(上・下)』, 岩波文庫, 1990)
- [6] B.Alberts, D.Bray, A.Johnson, J.Lewis, M.Raff, K.Roverts, P.Walter, *Essential Cell Biology*, Garland Publishing, New York, 1998, (中村桂子, 藤山秋佐夫, 松原謙一監訳, 『Essential 細胞生物学』, 南江堂, 2002)
- [7] 星猛, 香川靖雄編集, 『膜輸送の生理学』, 医学書院, 1987
- [8] W.Stillwell, Facilitated Diffusion of Amino Acids Across Bimolecular Lipid Membranes as a Model for Selective Accumulation of Amino Acids in a Primordial Protocell. *BioSystems*, **8**, 111-117, 1976
- [9] K.Kaneko, T.Yomo, Cell Division, Differentiation, and Dynamic Clustering, *Physica D*, **75**, 89-102, 1994
- [10] K.Kaneko, T.Yomo, Isologous Diversification: A Theory of Cell Differentiation, *Bull.Math.Biol.*, **59**, 139-196, 1997
- [11] 金子邦彦, 『生命とは何か – 複雑系生命序』, 東京大学出版, 2003
- [12] 金子邦彦, 池上高志, 『複雑系の進化的シナリオ – 生命の発展様式』, 朝倉書店, 2000

- [13] S.Kauffman, Autocatalytic Sets of Proteins, *J.theor.Biol.*, **119**, 1-24, 1986
- [14] S.Kauffman, *At Home in the Universe: The Search for Laws of Self-Organization and Complexity*, Oxford University Press, New York, 1995, (米沢富美子訳『自己組織化と進化の論理』, 日本経済新聞社, 1999)
- [15] R.J.Bagley, J.D.Farmer, Spontaneous Emergence of a Metabolism, in *Artificial Life II*, SFI studies in the science of complexity, eds. by C.G.Langton *et al.*, 93-140, Addison-Wesley, Redwood City, CA, 1991
- [16] E.Szathmary, The Origin of the Genetic Code: Amino Acids as Cofactors in an RNA World, *Trends in Genetics*, **15**, 223-229, 1999
- [17] M.Eigen, P.Schuster, The Hypercycle – A principle of Natural Self-Organization – Part A: Emergence of the Hypercycle, *Naturwissenschaften*, **64**, 541-565, 1977
- [18] R.M.Syren, A.Sanjur, S.W.Fox, Proteinoid Microspheres More Stable in Hot Than in Cold Water, *Biosystems*, **17**, 275-280, 1985
- [19] H.Yanagawa, Y.Ogawa, K.Kojima, M.Ito, Construction of Protocellular Structures Under Simulated Primitive Earth Conditions, *Origins of Life*, **18**, 179-207, 1988
- [20] 橋本敬, 「構成論的手法」, 杉山公造, 永田晃也, 下嶋篤編集, 『ナレッジサイエンス – 知を再編する 64 のキーワード』, 132-135, 紀伊之國屋書店, 2002
- [21] 四方哲也, 『眠れる遺伝子進化論』, 講談社, 1997
- [22] S.J.Singer, G.L.Nicolson, The Fluid Mosaic Model of the structure and Cell Membranes, *Science*, **175**, 720-731, 1972
- [23] K.Simons, E.Ikonen, Functional Rafts in Cell Membranes, *Nature*, **387**, 569-572, 1997
- [24] 大西俊一, 『生体膜の動的構造』, 東京大学出版, 1993
- [25] 妹尾学, 『膜の化学』, 大日本図書, 1996
- [26] J.M.Smith, E.Szathmary, *The Major Transitions in Evolution*, W. H. Freeman/Spektrum Akademischer Verlag, Oxford, 1995, (長野敬訳, 『進化する階層 – 生命の発生から言語の誕生まで』, シュプリングァーフェアーク東京, 1997)
- [27] J.P.Dworkin, D.W.Deamer, S.A.Sandford, L.J.Allamandola, Self-Assembling Amphiphilic Molecules: Synthesis in Simulated Interstellar/Precometary Ices, *Proceedings of the National Academy of Science*, **98**, 815-819, 2001

- [28] K.Kruger, P.J.Grabowski, A.J.Zaug, J.Sands, D.E.Gottschling, T.R.Cech, Self-Splicing RNA: Autoexcision and Autocyclization of the Ribosomal RNA Intervening Sequence of Tetrahymena. *Cell*, **31**, 147-157, 1982
- [29] T.Gánti, Organization of Chemical Reactions into Dividing and Metabolizing Unit: The Chemotons, *BioSystems*, **7**, 15-21, 1975