

《小特集》

複雑系から見た生命システム論

田 中 博*

ABSTRACT “On the complex systems biology”

Complex systems approach is described for replying to the question “what is life?”. First we discuss on the universal organization form of life; we point out the (1) self-recurrent property of the living system, (2) its non-equilibrium system property and (3) its information-mediated organization. Then, a new concept “complex systems biology” is proposed and discuss on the three major global structures of life; membrane, metabolism network and informational macromolecule network. Finally, we introduce briefly about our recent study of abstract chemistry of cell. We emphasized that the whole genome information should be interpreted by complex systems biology if it would give the whole picture of life.

1. はじめに——「複雑系生物学」は生命の組織化原理の解明を目指す

生命とは物質集合系の「系としてのあり方」あるいは「系としての組織化 (organization)」における特有なクラスをいうのであって、その構成分子の特殊性そのものに帰着される性質ではない。したがって「生命とはなにか」という課題に対して、正しく答えるためには生命体が自らを統一体 (unity) として組織化する方式、すなわち生命という物質集合系が示す「系としてのあり方」、すなわち、生命の系としての組織化の特有性を明らかにする必要がある。

このような課題に答える学問分野は、Rosen のように関係的生物学とよぶこともできるし、また簡潔にこれをシステム論的アプローチとよぶこともできよう。事実最近ではシステム・バイオロジーという名称も使われるようになった。システム自体の構築原理はシステム論よりむしろ自己組織化論や複雑系 (complex systems) の分野で扱われている。したがって、ここではこのような課題を解明する分野を「生命への複雑系によるアプローチ」あるいは簡単に「複雑系生物学」とよぶことにしたい。

複雑系生物学とは生命系の大域的な機能的構造 (overall functional structure) の解明を目指すもので、具体的にはこのような構造論の枠組みに従いつつ、代

謝ネットワークや遺伝情報発現調節系など基本機能を果たす部分系がどのように組織化されて、「生命状態」を可能にしているかを明確にすることである。すなわち、解明の対象となるのは「生命系の全体的構築の原理」である。

複雑系生物学は分子生物学やゲノム科学が発見した膨大な事実を理解する「枠組み」を与え、これらを補完し、生命の全体像を明らかにするポストゲノム時代の基礎学となることが期待される。「生命への複雑系からのアプローチ」は複雑系の一般論の単なる生物応用ではない。すでに多くの研究の蓄積があり、複雑系の一般論の抽象性に比べ生命現象に密着した内容豊かな理論がすでに展開されている。しかしこれまでの展開はある意味では非体系的なところがあった。複雑系生物学はその意味でもいまだ未来の学問分野である。

2. 生命の系としての普遍的形式

「複雑系生物学」を展開する前に生命の「系としての普遍的形式」を簡単に論じてみよう。

生命は再帰的な自己形式をもつ系である

まず誰もが気づくことは、生命が基本的には個体として存在すること、さらにいえば「自己」あるいは自己形式 (self-structure) というべきものを有する物質集合系として存在していることである。

(1) 「閉じた境界」としての自己

非生命物質系では、系の境界は構成要素の均質性や分離性などに由来し、いわば外的に与えられたものであるが、生物はそもそも原始的な単細胞生物のレベルから自分自身の境界は自ら定義する、いわゆる境界の

Biological Complex Systems Theory. By *Hiroshi Tanaka* (Dept. of Bioinformatics, Medical Research Inst., Tokyo Medical and Dental University).

*東京医科歯科大学難治疾患研究所

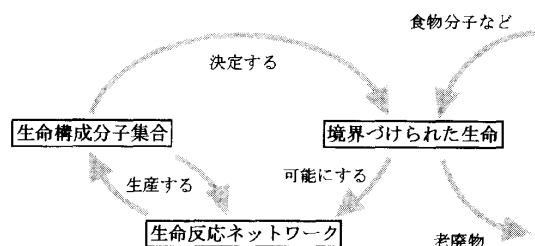


図1 「閉じた境界」をもち化学反応ネットワークとして再生産される生命系(Varela)

自己決定性が存在し、化学的にも境界すなわち生体膜を構成する物質を産出することによって外界に対して絶えず境界を保っている。この閉じた領域を形成する機構は、もともとは生体膜構成物質の物理的な自己集合化 (self assemble) を利用した物理法則的なものであるが、外界に対して内部環境を非平衡的に保つ区画性の維持は、次の代謝や自己複製に比べ生命の基本特性としてあまり重視されないが、領域的にも生命を成り立たせる基礎である。

(2) 生命系－内部に根拠を持つ系

生命以外のシステムは、自分を生成する力や構成情報、すなわち「根拠」は自分の存在の外にあり、その外部に存在する根拠より内容を決定されて作られている。これに対して生命系は確かにエネルギーや生素材を外界から摂取するが、生命の構造や内容が外的条件から決定されるわけではない。生命系の構造は自分自身の内部に存在する構成情報 (遺伝情報) に従って構成されているのであって、外部からの食物集合はあくまでも生命系のイニシエティブのもとに素材として取り込まれる。この意味からも生命系は「内部に生成の根拠を取り込んだ構造」であり、その意味で autonomous な (「自己」に規範がある) 構造である。これを生命の自己根拠性といってもよい。

また自己システムは、現実的自己を可能的自己に近付けるように絶えず自己生成するシステムである。これは自己が自己に働きかける再帰的な作用関係である。自己の循環性とはこのことを意味する。このような再帰的な行為の基礎は、自己に対する認識作用に基づいており、自己言及性 (self-reference) や自己参照性 (self-reflectiveness) とよばれる。このようなシステムを一般化して自己形式システム (self-structured system) とよぶことができる。

さて生命とは自己として組織化されるといったが、その組織化はどのように行われるのか。この点につい

ては生命系には2つの主要な原理が働いている。その1つは自己再生産する化学反応ネットワークとしての循環的な秩序維持である。したがって最初の組織化の原理は、外部からのエネルギーによって駆動された非平衡再帰構造としての生命であり、これは生命の物理的な基礎的構造を形成する。生命はこの物理的自発性をもった構造形成をたくみに利用する。しかし、生命は単に物理的因果性のみによって決定される構造ではない。生命のレベルにおいて情報の次元が出現する。生命の非平衡的構造の上にさらに複雑な秩序を実現するために情報の構造化が加わり、情報によって組織化された生命が出現する。生命とはこの2つの組織化を統合して自己形式システムを構築するものである。

生命は再帰的構造をもった非平衡系である

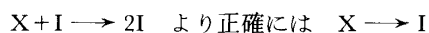
(1) 化学反応ネットワークとして再生産される自己

生命とは液性の化学反応の集合体で、生成物質や反応物質を介してこれら要素反応過程が連結すると1つの構造すなわち化学反応ネットワークが現れる。生命の構成物質はそれ自体として恒常的に存在するのではなく、そのままでは劣化したり分解する。すなわち生命の構成物質の集合は反応が進行し化学反応ネットワークによって生成されるかぎりにおいて存在する。したがって化学反応ネットワークは、エネルギー的な流れの内部に形成された相対的に自律し「閉じた (closed)」あるいは「再帰的な (recurrent)」内部構造をもつ円環的反応系を構成している必要がある。生命は循環することによって非平衡状態を保っている。エネルギーや物質の流れに対して開いた非平衡不可逆系がとるこのような循環構造は、非平衡構造あるいは散逸構造の1種である。

(2) 生命は自己触媒系を含んだ自律的な反応ネットワークである

生命の全体として循環的な反応経路を詳しく見ると外からエネルギーを与えられてはいるが、自分自身で自分を励起する自己触媒過程 (autocatalytic process) とよばれる反応系が中心にある。すなわち一定の自律性をもって反応を循環させる中心が内部にある。自己触媒過程とは、反応で生成される分子が生成する反応を触媒 (促進) するポジティブフィードバックが働く再帰的な反応過程である。最も簡単で直接的な自己触媒反応は反応分子を I、材料分子を X として、

I



である。生命の場合の反応はこのように簡単な自己触媒系でなくもっと複雑で、生命の反応ネットワークの

内部に部分集合として、「集合的に自己触媒的な反応ネットワーク」²⁾が存在する。この集合的な自己触媒過程が反応の全体の循環を駆動する起動力となっている。生命は外からの流れによって受動的に循環するのではなく外からのエネルギーを用いて自らの循環する。生命は情報のネットワークによって組織化された系である

(1) 不変複製する自己

生命の場合、自己増殖は自己複製である。すなわち2倍自己再生産することによって自己複製する。ここで、重要なことは「不変複製」を実現する機能である。このような正確な子孫の形成には、遺伝情報に自己生成の情報が蓄積されていることによって可能であり、不変複製とは遺伝情報による生物的自己形成の原理に帰着する。生命が精密な遺伝情報の継承機構を発達させたことは生命の「自己性」に本質的である。この不変の複製と同時に遺伝情報には継承のミスに相当する変異の原理が働く。それが生物の集団としての大原理である進化の基礎となる。変わらずに複製されることが基本にあるからこそ変異種が可能なのであり、生物集団の進化が可能となる。

(2) 「情報」の出現する自然の階層としての生命系

非生命的な物理系でも非平衡構造などの秩序形成があることは知られている。これに対して生命のレベルで初めて現れる組織化の方式は情報による秩序形成である。物理的な系の振舞いは物理的因果性によって一意に決まる。しかし、すべての現象が物理的一意性で決定されるものではない。物理的にいくつかの状態が可能でどの状態も等価であるとき、すなわち物理的多義性が出現したとき、因果法則は働かず、その時々でどの状態が選ばれるかが偶然で決まる。ここで物理的一意決定性に代わって、「ある条件ではAが、ほかの条件ではBが」という規則性あるいは統計的頻度の偏りが生まれるとき、「情報」が生成される。例えば、on-offの状態が物理的に等価に出現する分子は、ある約束事のもとでこの分子に2値的な情報をコード(符号化)できる。さらに複雑な生命情報分子であるリボ核酸(RNA)やデオキシリボ核酸(DNA)の出現もこの延長線上の出来事である。詳しくは2章で述べるが、核酸にはアデニン(A)、グアニン(G)、シトシン(C)、チミン(T)の4種類の塩基があり、このどれを選ぶかは物理的には任意である。

(3) 「情報による秩序形成」の基本的特徴

複雑な自己組織化には情報が必要である。生命そのものではないが近い例ではタバコモザイクウィルスの自

己集合現象がある。これは純粹に分子間力による物理的自己組織化で、バラバラにしてもひとりでに集合する。これに対して、タバコモザイクウィルスより複雑性の高いウィルス、例えばバクテリオファージでは、バラバラになった後は情報すなわち遺伝情報のテンプレートなしには再現できない。分子間力や疎水相互作用だけで膜構造の自己集合化は可能であるが、タンパク質を含んだ細胞小器官などはテンプレートなしには組織化できない。したがってYagi³⁾のいうように、ある種の「複雑性の閾値」(complexity threshold)があって、それ以上では情報による組織化でしか複雑な分子生命体そのものを構成できない。

情報による組織化を支えるのは「選択」である。情報はそれを担う媒体の物理的制約を免れているといっても、情報による組織化すべてが任意であるわけではない。物理的因果律の場合、時間的に次の状態は物理的因果法則のもとにそれがまさに起ころうとする時点で決定される。すなわち事象や系の形成過程は必然的で前向きの決定である。これに対して、物理的因果律が働かないレベルで事象が起こるのを決定しているのは偶然性(確率)である。しかし、それが存在し続けるためには、多様な要因が決める適応度に適合している必要がある。この場合働いている論理は「因果」ではなく「選択」である。適切なものは選択されて存続する。したがって情報による系形成の適切さは系ができあがった後、後向きの決定によって判定される。偶然によって出現した系でも自然法則や環境と適合しないと選択されず、すぐに消滅する。したがって、「因果律」ではなく「選択」が系や事象の存続を決定する。情報の受けとりは分子認知がおこなう。生命は物質系であるから、情報を運搬するのも物質(分子)である。ここですでに述べたように情報を受容して実行(解釈)する側の方が重要である。物理的な非平衡構造が形成されても、その秩序が認知されない限り情報にならない。コード的に情報を受けとるためには、情報を担った物質を受け止める「鍵と鍵穴」的な分子認知機構が必要であり、そのためには十分な形状的複雑性を形成できるマクロ分子が必要とされる。さまざまな立体形状をとれるタンパク質あるいは生命の始源段階のRNAが情報受容分子として活用されたのもこのためである。しかし、分子が照合するだけでは情報伝達の意味がない。情報分子を受容することで実行される変化、すなわちコンフォメーション変化に伴う化学反応が情報受容の目的である。現在の生物でも、免疫応答、遺伝発現制御、細胞内情報伝達、内分泌など情報

的秩序形成は分子的<パターン照合駆動型実行>のネットワークによって担われている。これらは情報マクロ分子ネットワーク (informational macromolecule) とよばれる。

3. 「複雑系生物学」の構築に向けて

これまで生命系の系構成における基本形式を論じた。ここでは複雑系生物学がどのような形で生命をとらえるか、もう少し具体的な像を示そう。

複雑系生物学の試み

(1) 複雑系生物学はどのようにして可能か

複雑系生物学, すなわち生命の大域的な機能構造論を進めるとしても, 対象となる現生命が上で述べたようにさまざまな修飾を受けているため, そのままでは本質的構造を抽出することは困難である。それでは, 「生命とはなにか」は複雑系生物学の立場からどのように解明できるのだろうか。

生命に対するアプローチの3水準

「生命とはなにか」という問いの答えのレベルは通常の生物学のレベルでもなく, 物質の「系としての普遍的なあり方」を問うているとした。生命に対するアプローチにいくつかの階層を設けると理解しやすくなる。通常の生物学のレベルに対して複雑系生物学が対象とする大域的機能構造論のレベルを明確にする必要がある。まず, これまでの議論から明らかなように, 「生命とはなにか」を最も深いレベルで考えると, 「集合的化学反应系の普遍的なクラス」として, 生命の最小系でも満たす共通の系構成の普遍形式を求める必要がある。しかし生命には, 普遍的形式の上にさらに進化の段階で, 真核生物, 多細胞生物, 有性生殖, 神経系発達など単なる種多様性にとどまらない体制的な差異が存在する。そこで生命へのアプローチを通常の(分子)生物学を含めて次の3段階で考えてみよう。

- (1) レベル2生物学 生物学的事実
- (2) レベル1生物学 生命の体制・大域的機能構造
- (3) レベル0生物学 生命の普遍的形式

さて複雑系生物学の位置であるが, もっとも原理的なところでは生命の普遍的形式が対象であるが, それと同時に生命のいくつかの重要な体制についての生命系の段階的發展を系理論の観点から説明するのも複雑系生物学の役割であると思われる。生命の大域的な機能構造というときはこの2つのレベルが含まれる。

通常分子生物学はレベル2の生物学の対象である。最近の多くの生物種の全ゲノム配列が解読されつつあるが, このような全ゲノムデータから, 生命の全

体像を理解しようとするアプローチ, すなわち全ゲノム情報学, 比較ゲノム学という分野も最近では通常の生物学のなかから登場してきた。これはレベル2の生物学からレベル1生物学への深化といえる。しかし, これらの全ゲノム情報を解釈する枠組みを与えるのは, 複雑系生物学である。したがって, 複雑系生物学は生命の本質を系的に明らかにするだけでなく, これらからの全ゲノム情報学の枠組みを与えるものである。

複雑系生物学の基礎としての最小生命系

さて, 複雑系生物学の最大の課題, 生命を物質系のあり方の普遍クラスとして把握することに関して, 現生命そのものを対象とすることは, 進化的修飾のためそのままでは困難なところが多い。しかし, 生命が「生命である最小の複雑性」が存在するはずである。したがって, そのような最小の生命系を対象とすれば生命の普遍的形式や大域的な機能構造論が可能になる。問題はそのような最小生命系をどのように探すかである。まず現生命を起源へとたどっていく脱階層化によって, 生命の起源での生命像を明確にする必要がある。これは進化の逆問題を解くことでもある。これまでも分子進化学などの分野で生命の遺伝情報を分子化石として共通祖先についての研究は進展していたが, 近年の全ゲノム情報解読の進展により明確になってきたことも多い。分子進化学から最小生命の姿が明らかになると考えられる。

複雑系生物学と全ゲノム情報学

また最小生命系の推定は, 近年の細菌類を中心とする全ゲノム解読によって, 最小レベルの生命のゲノム構造や遺伝子の構成が明らかになったため, 長足に進歩した。現在の最小レベルの生命は枯草菌(318 遺伝子)やマイコプラズマ(468 遺伝子)である。しかし, これらの細菌でもすでに類似の遺伝子を遺伝子重複で保持しているところを見ると, これらのゲノムにはまだ冗長性があり最小構成の生命系とはいえない。これらの遺伝子の共通構造を取り出して, 生命といえる最小レベルをまず構成する必要がある。この比較ゲノム学(comparative genomics)は現在進行中の学問であるが, おそらくこの比較ゲノム学推定の結果, 最小の生命は100 ぐらいの遺伝子より成っているものと思われる。最小生命系は現在生存していないので, その遺伝構成を推定した後は, それが生存するに十分かは計算機で再構成して細胞シミュレーションで検証することになる。

また, いくつかの生物では全ゲノムが解読されたため, これらの cDNA をすべてチップ上に貼りつけ

て、細胞内で発現している mRNA とのハイブリダイゼーションより活動遺伝子を調べる DNA マイクロアレイも開発され、実験生命科学の分野でも一挙に全遺伝子発現状態を同定する方法が利用できるようになった。これらの全ゲノムデータ解釈の枠組みを与えるのは、複雑系生物学で、実際複雑系生物学の 1 つの成果である遺伝子ネットワークの理論が使われている。最小生命を通した生命の普遍形式論は、「レベル 0 生物学」の対象であるが、複雑系生物学の次の大きな問題は、レベル 1 生物学の対象として最も重要な多細胞化とそれに伴う発生や形態形成の原理的解明である。

原初生命の大域機能構造論

ここでは、単細胞生物それもバクテリアの大域機能構造論を Mittenenthal⁶⁾ らの研究を参照しながら試みてみよう。ここではよく知られている大腸菌などのバクテリアを具体的に想定して考える。もちろん、ここで述べる大域的な機能構造論は試みであり、まだ十分に解析を行っていない段階である。

さて、原核生物では次のブロックに示した 3 つの機能構造から成り立っていると考えられる。

(1) 代謝ネットワークの構造

代謝ネットワークは閉じた集中-分枝構造より成る代謝は情報マクロ分子ネットワークや膜生成系に<鍵代謝物質>を提供する。そのほかにエネルギーや生合成のための化学還元力なども提供するが、基本は<基本代謝物質>である。これらは生物種で異なるであろうが、一般には 20 種のアミノ酸、8 種のヌクレオチド、25 種類の糖類、8 種類の脂肪のおよそ 60 種程度より成る。

単細胞生物の大域的機能構造

- (i) 情報マクロ分子ネットワーク：<基本代謝物質>から多様なマクロ分子を構築する。合成すべき分子の大きさ（複雑性）が大きいのでテンプレート準拠型合成が行われる。
- (ii) 代謝ネットワーク：多様な基質を<基本代謝物質の標準集合>に変換する。また生合成のためのエネルギーを供給する。
- (iii) 膜生成系：自己領域を区画化するために膜物質を生成してこれを供給する。

絶えず反応し続けるためには、生命反応系は円環的構造でなければならないことはすでに述べた。しかし実際は代謝ネットワークは文字通りトポロジカルにも 1 つの円環ネットワークをなすのではなく、円環を折

り畳んだような集中部と分枝部よりなる集中-分枝構造、すなわち hub-branch 構造より成る。例えば、グルコースから解糖系-TCA 回路の部分が代謝ネットワーク集中部である。ここからアミノ酸合成や脂質合成などの分枝部が伸びる。これらの枝は一方的ではなく、異化と同化の両方向があるため全体として入出力を除いて「閉じた構造」を示し、円環的ネットワークの変形といえよう。

ところで代謝ネットワークが成り立たせているのは、代謝物質だけでない。酵素というマクロ分子が「反応促進機械」として必要である。酵素の集合系は代謝反応を実体化する。酵素は特異性があり特定の化学反応しか作用せず化学反応といわば 1 対 1 の関係にある。酵素はその量を調節することによってプロセスとして対応する化学反応を調節できる。すなわち、酵素はとらえどころのない化学反応という過程を実体化して、生命は酵素の存在および量によって化学反応を制御する。その意味で酵素は化学反応に参加する代謝物質より高次の物的存在といえる。論理的にいえば化学反応の論理より高階な論理が働いている。代謝物質の量の分布に対して、酵素の量の集合は生命系のプロセスを決定する高次集合である。また、酵素は単に細胞内で遊離的酵素として存在するのではなく、膜上に反応の順序に対応して配列するなど反応を構造化する。

しかしこの酵素は複雑なマクロ分子であるため、遺伝情報なしには生成できない。酵素は速い時間スケールでは代謝物質から調節（アロステリック調節）されるが、基本的には DNA 上の遺伝子発現を介して調節される。この遺伝子発現はその転写や翻訳の段階で、現実の代謝分子の分布量から受けた情報によって調節される。したがって代謝ネットワークは、情報マクロ分子ネットワークと相互に調節し合う。

(2) 情報マクロ分子ネットワークの構造

情報マクロ分子ネットワークの中央に自己触媒集合がある

情報マクロ分子ネットワークとは、DNA、RNA、タンパク質の 3 種類のマクロ分子によるネットワークである。この情報マクロ分子ネットワークの中核部分には自己完結的な循環的反応が存在する。すなわち、DNA を複製する DNA 複製酵素 (replicase)、DNA をテンプレートとしてこれを転写してメッセンジャー RNA (mRNA) を合成する RNA 合成酵素 (polymerase)、そして mRNA を基準にしてこれをアミノ酸に翻訳し結合してタンパク質を合成するリボゾーム、この 3 つの合成に関係する酵素や複合体は、自身

もタンパク質あるいは RNA であり、DNA ゲノム上に遺伝子としてコードされて DNA から自分自身を使って合成する必要がある。すなわち、DNA 複製酵素、RNA 合成酵素、リボゾームとこれらの複合酵素をコードする遺伝子 DNA 群は、全体で自己触媒集合 (autocatalytic set) を形成する。この自己触媒集合は情報マクロ分子ネットワークの内部に自己循環的な中枢部ネットワークをつくる。これは情報マクロ分子ネットワークにおける hub-branch 構造である。

情報マクロ分子ネットワークの代謝調節と遺伝子ネットワーク

さて DNA 上には中枢部の合成酵素だけでなく、代謝反応ネットワークでの個々の反応を促進する酵素もコードされている。これらのマクロ分子は中枢部のように循環性はなく、情報マクロ分子ネットワークの周辺部分である。これらは

周辺 DNA → 周辺 RNA → 周辺タンパク質という方向で生産され、中枢部の自己触媒集合のように直接フィードバックすることはない。とくに構成的遺伝子のように、その産物である酵素を代謝条件に関係なく生産している酵素は一定の寿命のもとに分解されるので、情報マクロ分子ネットワークはここで終端を迎える。しかし、これらの酵素は代謝ネットワークを動かし基本代謝物質を生産して、情報マクロ分子ネットワークの構成材料を提供する点でより大きな生命の化学反応ネットワークとしては還流している(図2)。

細胞内で溶解できるマクロ分子の濃度には限界がある。したがって、必要ない酵素は生産しないほうがよい。周辺酵素のなかにはその発現が、代謝産物によって最終産物阻害 (end product inhibition) などのようなアロステリック効果で直接制御されるものもある。しかし重要なのは、対応する遺伝子の発現を転写調節タンパクによって調節する方法である。リプレッサー

やアクティベータなどは細菌ではオペロンに属する遺伝子をすべて制御する。また σ 因子は、窒素代謝や熱ショックなどグループに属する全遺伝子を一斉に発現させる。構成的な遺伝子はともかく、ほかの遺伝子は転写調節タンパクを生産するほかの遺伝子によって制御される。そして調節タンパクなどを生産する遺伝子は、代謝産物や細胞の需要によって調節される。このような代謝産物や遺伝子間の相互調節のネットワークは遺伝子ネットワーク (genetic network) とよばれる。細胞内には、そのほかにもさまざまな遺伝子発現の調節や酵素の配分の調節が働いている。例えば、遺伝子プロモータでの RNA 合成酵素の取り扱いなどを通しての調節も働いている。RNA 合成酵素の遺伝子プロモータは、代謝酵素遺伝子のプロモータより RNA 合成酵素との結合力が弱いとすると、RNA 合成酵素の生成が遅くなって、代謝酵素の生成も結局速度が落ちる方向に動くことがわかる。また細菌は環状の遺伝子であるが、複製中心の近くには需要の高い酵素の遺伝子が配置されている。

情報マクロ分子ネットワークの代謝ネットワークは相補的である代謝ネットワークは基本代謝物質のプールを安定に供給する。情報マクロ分子ネットワークは、マクロ分子を構成するとともに酵素として代謝ネットワークの活動を可能にし調節する。この調節とは、マクロ分子 (合成酵素) を合成酵素の生成、代謝の酵素、生体構築の構造タンパク質の生成のどれに使うのかを需要に合わせて制御する。大腸菌では 2000 ほどタンパク質が生産されるが、まだ機能が未知の遺伝子が多い。しかし、たとえすべてのタンパク質が酵素として化学反応に関与しているとしても高々 2000 の化学反応式でモデル化できる。この規模であれば、各遺伝子の機能がわかれば現在の計算機でも細胞シミュレーションは可能である。

(3) 膜生成系と 3 大域機能構造の統合

膜生成系は領域的に細胞的自己を形成する

生命の第 3 番目の大域的機能構造は生命の境界の決定と維持を実現する生体膜系である。区画化はエントロピーの増大を押さえ、構造を維持し自己組織化を容易にする。生体膜の構造に関しては次章で詳しく述べる。細胞膜によって代謝ネットワークや情報マクロ分子ネットワークが囲まれてはじめて生命が出現する。Maturana-Varela のオートポイエーシス系 (autopoietic system; 自己創出系) の具体的な試作として、膜内に膜を生成する反応系を作り外部から素材物質を輸送することによって、化学的最小自己産出単位

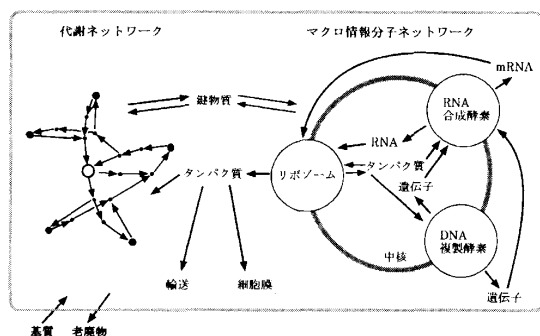


図2 情報マクロ分子ネットワークと代謝ネットワーク⁶⁾

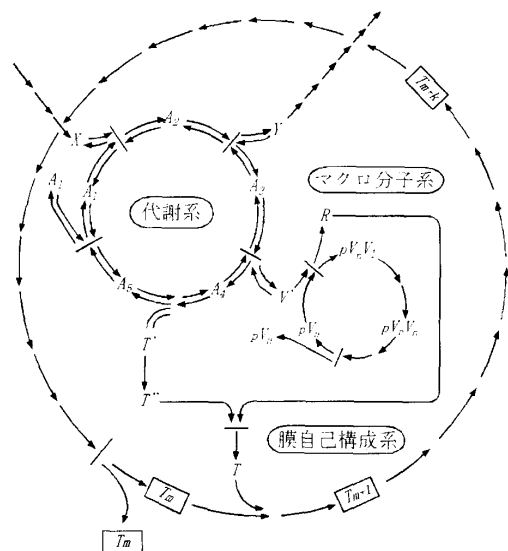


図3 Gantiのケモトン

(chemical minimal autopoietic unit) が実現できる。したがって、細胞膜は生命が外部と情報・エネルギー・物質を交換する場所であると同時に、自己同一性を領域的にも可能にする機構である。生体膜による区画化を生命の起源とする立場もある。生命が「作用的に閉じている」(operationally closed) ことは重要な条件である。Liusi たちはオクテロ-オクタンの水離反応を利用して、ミセルを継続的に形成する反応系をつくった。

3つを統合した最小生命系はすでにモデルとして提示されているこれらの3つの大域的機能構造は化学反応として1つにつながらなければならない。いわば閉じた化学反応式で、「ひと筆書き」しなければならない。この試みの1つは Mittenenthal⁶⁾ のバクテリアの設計論である。さらに化学量論的にも設計されているモデルは、Ganti¹⁾ 原細胞 (protocell) のモデルであるケモトン (chemoton) である (図3)。この化学反応式の集合は3つの部分より成る。

- ・代謝サイクル
- ・自己複製テンプレート・マクロ分子
- ・外包としての流動2重膜

各部分反応システムの間は化学量論的にも一貫しており、この反応系は1つの統合した自己触媒的単位をなしている。テンプレートをリボゾームとして働くようにする、より高度なシミュレーション可能で、また膜の曲げのエネルギーや表面と体積の不均衡を考慮すると細胞分裂もシミュレーションができる。

このような純化した生命の化学方程式系の分析が細胞の大域的機能構造論を進めるであろう。具体的にもケモトンのような最小化学反応系をベースに人工的な細胞を作ることも可能である。生命の大域的機能構造を明らかにする複雑系生物学はそのような人工細胞の設計論の基礎にもなろう。

Suzuki-Tanaka の抽象書き換え系による生命系の基本原理の追求

(1) 抽象書き換え系による化学反応集合のモデル化

ここで少し抽象的ではあるが、著者らの生命の起源としての化学反応集合が自己組織化して、円環的反応系を構成する過程をシミュレートした研究を紹介しよう。鈴木-田中⁷⁾の方法は、「原始スープ」の化学反応槽をマルチ集合 (multi-set) でモデル化し、その上での集合書き換え系、すなわち Abstract Rewriting System on Multisets (ARMS) によって反応系のダイナミクスを検討した。マルチ集合とは要素の重複を許した集合で、例えば通常の集合では $\{a, a\} = \{a\}$ であるが、マルチ集合では要素の重複を許すので、 $\{a, a\} = \{a, a\}$ となる。化学溶液の中では浮遊している分子がランダムに衝突し反応作用が生じる。その結果として起こる化学反応による溶液の状態変化が ARMS の書き換え過程に対応する。具体的には化学分子は記号に、反応槽は有限のマルチ集合に、反応過程 (化学反応式) は書き換え規則に対応する。

例 次の2つの反応式集合 R があったとする。

$$R = \{a \rightarrow bb : r_1, ab \rightarrow c : r_2\}$$

これを適応する原始スープが $\{b, a, a\}$ であったとすると、もしスープのサイズが3ならばルール r_1 は適応できない。全体が4分子になるからである。しかし、ルール r_2 は適応でき、記号の順序は関係ないので $\{c, a\}$ に書き換えられる。

定義 (ARMS)

マルチ集合上の書き換え系 (ARMS: Abstract Rewriting system on Multi-Sets) とは、5つの組すなわち (A, R, O_R, C, I) によって定義される。ここで A, R, O_R, C および I は、それぞれ使用される記号の集合、書き換え規則の集合、規則の適応順序 (優先順位, priority), 記号のマルチ集合, 入力記号列の集合である。

反応によって項数が増加するような書き換え規則を「加熱ルール (heating rule)」と呼ぶことにする。左辺の項数が減少するような書き換え規則は「冷却ルール」

(cooling rule)と呼ぶ。

ARMS はシンプルなシステムであるがその表現能力は高い。とくに単なるパターン照合型の記号変換系と異なるところは、次の2点である。

- (1) マルチ集合では記号要素の「種類」だけでなくその「個数」が扱えるので、現在の分子集団に適応可能な化学反応をシミュレートできるだけでなく、反応による「濃度」の変化も再構成できる。
- (2) 分子集団に適応可能な反応式のうちどれを選んで反応させるかの「優先順位」や反応の「適用頻度」を可変にできる。例えば、反応規則が他の規則に比べてより頻繁に適用されることは、その結果規則が表す反応がより速くすすむ事になり、反応速度 (kinetics) の違いを反映できる。

(2) ARMS を用いた化学反応集合系の自己組織化 ——生命の起源

著者らは、原始スープでの化学反応集合が自己維持的な反応集合を形成することをシミュレーションした。

まず、初期条件として記号集合は5種類の分子{a, b, c, d, e}とした。そしてそこから入力分子としては{a}分子1種とした。スープの大きさ|C|は有限で、100分子の大きさまで検証したが同じ振舞であったのでここでは|C|=10の例について報告する。この時、書き換えは5005ステップに及んだ。これは全探索空間の大きさである。

スープの初期状態は、分子が何もない状態からとした。最終状態はどのような反応も適応可能ではなく、また新たな分子を加えることができない状態である。

シミュレーションを行なうと、驚くべきことに、9.4%すなわち(68/720)において反応サイクルが自発形成された。他は計算が停止した。68種類のサイクルが発生するために必要な反応は15から22であった。反応サイクルの長さは平均5.5である。停止の場合は停止に至るステップは平均39であった。最初に反応サイクルが出現した例を提示する。ルールに適応順序は18ステップの後、周期5のサイクルを形成した(図4)。

入力分子と反応規則の順序にランダムネスが入った場合の結果、反応サイクルは多様化した。周波数倍増(period-doubling)が見受けられた。周期は、7, 13, 20, 28を中心に分布し、周期倍化現象が見受けられた。ランダムネスが0.5以上になると、不安定なサイクルが出現し、また詳しく見ると周期の融合(fusion)も起こっていた。ランダムネスが0.3以下になると、

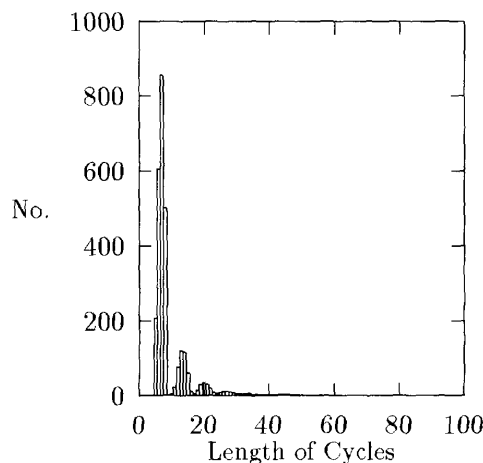


図4 ARMSでの反応サイクルの周期分布(周期倍化が見られる)

すべての周期が安定化した。

次に周期の種類について調べてみると、加熱ルールと冷却ルールの比率が1.0付近にある時に最も多様な周期が生成されているのがわかる。これはLangton⁴⁾のEdge of Chaos(カオスの縁)と同様な概念と考えられる。このように抽象的な化学反応集団から閉じた反応サイクルが「カオスの縁」条件のもとで自己組織化されることが分かった。

我々は最近、ARMSにLuisi(1993)の研究を参考にしながら膜の概念を導入した系Active Cell System(ACS)を構築した。この系では膜を生成する物質がある量を越えると膜が生成し、また、膜物質がある量を下回ると膜は消滅する。膜からは一定の割合で膜物質が流失するようにしているので、ACS内に出現した細胞(膜につつまれた化学物質)は膜内の化学物質を用いて膜物質を生成しつづけないと消滅してしまう。その結果、化学的Autopoiesisモデルのような原始細胞が系内に出現する。さらに、膜物質を生産しすぎた場合には、ランダムな大きさに分裂するようにしていることから、Luisiの系と同様の細胞分裂がみられる。

4. ま と め

複雑系生物学の立場から生命に関するシステム論を展開した。ゲノム情報の急速な発展によってヒトのみならず多くの生物の全ゲノム情報が得られるようになった。このようなゲノム情報の洪水に流されることなく、生命とはどのような系のあり方であるかというコンセプトを堅持して、その大域的な機能構造論からゲ

ノム情報を理解し、生命科学や医学に役立てることが必要とされよう。闇雲にデータベースを検索したり、素過程の知識を集積するだけでは生命の全体構造は見えてこない。本論でも展開したように生命の理解には階層がある。たんぱく質や DNA のような構成要素のレベル、代謝ネットワークや細胞内情報伝達系さらには遺伝子発現ネットワークなどのネットワークレベルでの理解、そしてそれらが総合されて「生命とはいかなる系であるか」を理解させる生命システム論の理論のレベルである。本論が「生命の理論」こそ生命システム論で求められていることを理解していただければ幸甚である。

参 考 文 献

- 1) Ganti, T.: Chemical Systems and Supersystems III, Models of Self-reproducing Chemical Supersystems: the Chemotons, Acta Chimica Academiae Scientiarum Hungarica 98: 265/283 (1978)
- 2) Kauffman, S. A.: Autocatalytic Sets of Proteins, J. Theoret. Biol., 119: 1 (1986)
- 3) Koonin, E. V. and Mushegian, A. R.: Complete Genome Sequences of Cellular Life Forms: Glimpses of Theoretical Evolutionary Genomics, Current Opinion in Genetics and Development 6, 757/762 (1996) [未引用]
- 4) Langton, C.: Computation at the edge of chaos: Phase transitions and emergent computation, Physica, D 42, p.12 (1990)
- 5) Liusi, P. L.: Defining the Transition to Life, {Vit in} Thinking about Biology, W. D. Stein and F. J. Varela ed., Addison-Wesley (1993)
- 6) Mittenthal, J. E., Clarke, B. and Levinthal, M.: Designing Bacteria, Thinking about Biology, W. D. Stein and F. J. Varela ed., Addison-Wesley (1993)
- 7) Y. Suzuki and Tanaka, H.: Chemical evolution among artificial proto-cells, Artificial Life VII, M. Bedau et. al. ed., 54/64, MIT Press, Cambridge (2000)
- 8) Yagil, G.: Complexity analysis of self-organization vs template-directed systems, in F. Moran ed., Advance in Artificial Life, Springer (1995)