

揺らぐ環境で機能する生命システム



四方 哲也*

Life Systems under the Environmental Fluctuation

Key Words : Life systems, evolutionary design, fluctuation, symbiosis, complex network

1. はじめに

生物は複雑なシステムである。1つの細胞内には多種多様な分子が存在し、複雑な代謝反応ネットワークを構成している。人間のような多細胞生物では、何十兆もの細胞が集まって1つの個体となっており、さらに、多種多様な生物が1つの生態系を構成している。このような生命システムを理解し、説明しようとするとき、機械のアナロジーがよく用いられる。つまり生物は、人間の作ったどんな機械よりも複雑で精妙に作られた機械であると考え、そのシステムのロジックを解き明かそうとしているのである。

しかし、生命システムは、機械に比べて低速で不正確である。たとえば、コンピュータの素子は1秒間に10億回の計算をし、間違ふ確率は 10^{-80} 以下である。一方、代表的な生命システムである細胞では各分子が1秒間に100回程度の処理を行い、間違ふ確率は 10^{-4} 程度である。これらの分子が集まって働く代謝制御系になると、100秒より速い応答時間を示すことはほとんどない。また、そのような代謝制御系は間違ふ確率が10%程度あることがわかってきた。これは、生物の制御系の部品が大きく揺らいでいるからである。細胞とジャンボジェット機の部品の種類数がほぼ同じであることを考えると、われわれは、

10回に1回は間違いを起こす制御系を多数搭載したジャンボジェット機に搭乗しているようなものである。このようなジェット機では飛ぶことすらおぼつかないであろうが、生命システムは、それでもなお墜落しないで何とか秩序を保って暮しているのである。

40億年の進化の中で、なぜこのような低速で不正確なシステムが生き残ることができたのであろうか？なぜ、揺らぎの少ない高効率なシステムに進化しなかったのであろうか？本稿では、このような問題を実験的に解明した上で、一見不完全に見える生命システムの本質を解説し、新しいシステム開発の参考に供したい。

2. システムの進化的デザイン

あるシステムが、変異と選択による進化プロセスを経るとどのように変化してゆくのかを実験的に検証するために、細胞の中にある遺伝子の配列を無作為に変更しながら(突然変異をかけながら)、細胞を長い間一定環境で飼いつけてみた。具体的には、「グルタミン」というアミノ酸を合成する酵素の遺伝子にランダム変異を加えながら大腸菌を連続培養したのである。この酵素の活性がないと、グルタミンが合成できないので、大腸菌は死滅してしまう。この環境では、活性が低い酵素を持った大腸菌は淘汰されていなくなり、高活性の酵素を持った大腸菌がより適したシステムとして進化的に選択されてくると予想される。しかし、実験結果はそうではなかった。

野生型酵素W1の遺伝子にランダム突然変異を導入して得られた第一世代の変異集団である大腸菌群を、連続培養条件下で270時間生存競争を戦わせた後、一部をサンプリングして調べたところ、図1の上段に示すように、A1型変異酵素を持つ大腸菌が大部分



*Tetsuya YOMO
1963年4月生
1991年大阪大学大学院工学研究科醗酵工学専攻・博士後期課程修了
現在、大阪大学大学院情報科学研究科バイオ情報工学専攻、生物共生情報工学研究室、助教授、工学博士、実験進化学
TEL 06-6879-4171
FAX 06-6879-7433
E-mail : yomo@ist.osaka-u.ac.jp

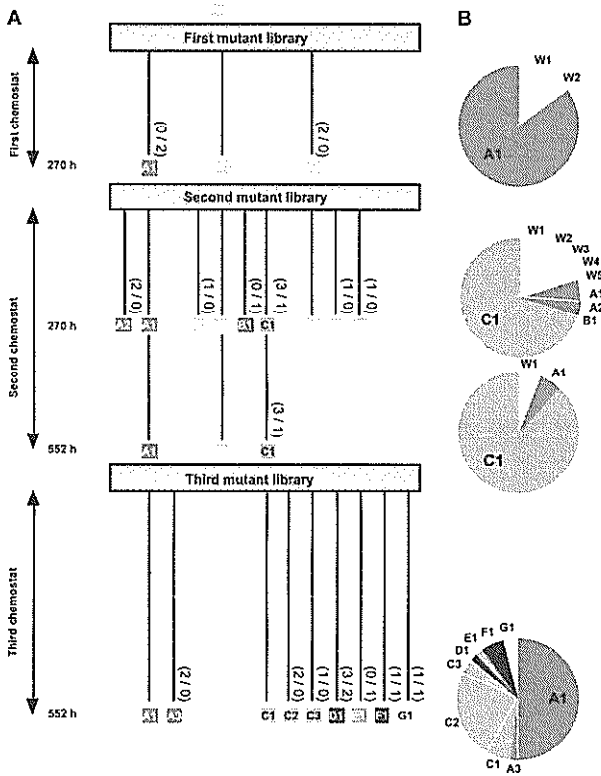


図1 グルタミン合成酵素の分子進化¹⁾
 (A) 酵素遺伝子の系統樹
 (B) 連続培養後の集団構造
 (詳しくは文献1)を参照)

を占めていた。270時間後に残っていた酵素遺伝子に再びランダム突然変異を導入し、第二世代の変異集団を作り、2回目の連続培養を行った。その結果、図1の中段に示すように、552時間後にはC1型変異酵素を持つ大腸菌が大部分を占めていた。そして、図1の下段に示すように、3回目の変異と選択の後には、A型とC型の変異酵素を持つ大腸菌が大部分を占めていた。以上の結果より、ランダム突然変異で得られる多様な変異酵素の大部分が連続培養の過程で淘汰されたことは明らかではあるが、1種類の最適者が勝ち残るのではなく、何種類かのものが共存する状態になることがわかった。

さらに、生き残った酵素の活性特性をそれぞれ調べたところ、表1に示すように、高活性の値に収れんしているわけでもなかった。しかも、2回目の連続培養途中まで存在していたが、それ以降は観測にからなくなってしまうW2型酵素を持つ大腸菌を、3回目の連続培養の552時間目の集団と一緒にして改めて連続培養したところ、W2型大腸菌は絶滅することなく共存できた。このように、適応度が明らかに

表1 連続培養生き残った変異型酵素の活性特性¹⁾

	Km (mM)	kcat (s ⁻¹)	kcat/Km (mM ⁻¹ s ⁻¹)
W	12.1 ± 1.2	40.3 ± 1.6	3.3 ± 0.2
A	7.5 ± 0.4	20.7 ± 0.5	2.8 ± 0.1
B	1.1 ± 0.1	29.6 ± 0.8	26.1 ± 2.6
C	3.3 ± 0.2	28.9 ± 0.9	8.9 ± 0.4
E	23.2 ± 1.2	48.0 ± 1.1	2.1 ± 0.1
F	49.4 ± 14.8	6.4 ± 0.9	0.13 ± 0.02
G	9.5 ± 0.5	6.1 ± 0.1	0.64 ± 0.02

異なると思われる複数の大腸菌株が連続培養中に常に共存しており、かつ、3世代にわたる進化プロセスを経た結果、適応度が野生型酵素を持つものより上昇したものが生き残ったわけでもないことが明らかになった。高活性酵素を持った大腸菌と低活性酵素を持った大腸菌とが連続培養の環境下で共存できる原因を詳しく調べてみると、高活性酵素を持った大腸菌が生産したグルタミンが溶液中に漏れ出して、そのおこぼれによって低活性酵素を持った大腸菌が生き残っていることがわかった。細胞は油の膜でできていたので、生産物が漏れてしまい、意図せずに競争相手と相互作用してしまうのである。実験環境を工夫して、この栄養による個体間相互作用を断ち切つてやると、共存状態は壊れて1種類の大腸菌の独り勝ちになってしまう。つまり、多種類の大腸菌が共存するには、相互作用ネットワークが重要なのである。

個体間相互作用を断ち切った条件で実験進化を行うと、生物部品でも非常に高速に機能するように進化させることができる。そして高機能化に伴って、揺らぎが減少することが実験的に示された。つまり生物部品といえども、高度に最適化すれば揺らぎが抑えられ、機械システムの部品に近づくことも可能なのである。しかし現在の生物では、個体間相互作用が避けられないので、個体レベルでは低速低精度でとどまり、揺らぎが多く残っているのであろう。

3. 柔軟性で環境に適応

揺らぎが大きい生命システムは、常に最高の状態にとどまっていけないので、効率は悪い。しかし逆に、大きく揺らいでも壊れないので、環境変化が起こっても、システムの状態を変えて柔軟に対応できるのではなかろうか？

そこで、細胞性粘菌と大腸菌を混合し、寒天培地

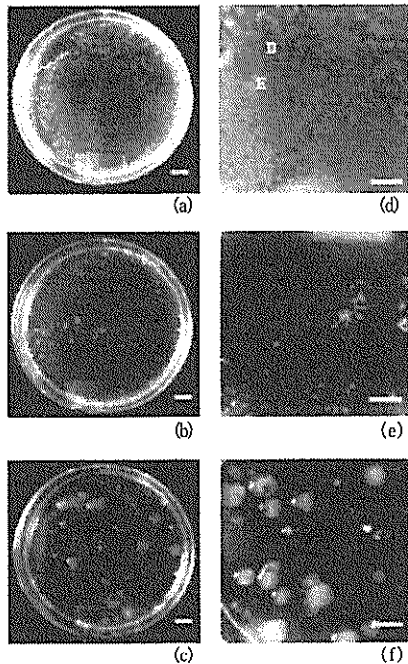


図2 細胞性粘菌と大腸菌との寒天培地上での長期共培養²⁾
(スケールバーは1cmの長さを示す)

の上で長期間共培養してみた²⁾。図2aは培養1日後の様子であり、図2dはその拡大図であるが、まず大腸菌(図2dのEの領域)が一面に生え、次にそれが細胞性粘菌に食べられて透明になった領域(図2dのD)があちらこちらに生じているのが観察される。培養5日後(図2bとその拡大図2e)には、ほとんどの大腸菌が食べ尽されてしまっている。この時点で、粘菌は究極の選択を迫られる。すべての大腸菌を食べてしまえば、餌がなくなってしまう。しかし、食べなければ、餓死してしまう。このような状態でしばらく放置しておく、多糖類で覆われた光沢のある粘性コロニーが徐々に成長してくる。図2cとその拡大図2fは、培養2週間後の粘性コロニーを示している。肉眼では透明に見える図2bの状態の寒天表面を位相差顕微鏡で100倍に拡大してみると、小さな大腸菌のコロニーが新たに生じているのが観察される(図3a)。すると再び、細胞性粘菌がそれを食べてゆく(図3b, 3c)。しかし、最終的には大腸菌が食べ尽くされるという状態にはならず、両者が共存した状態に到達する(図3d)。そして、この小さな共存コロニーが成長してくると、図2cのような粘性コロニーとなるのである。

単独で生活していた大腸菌が、細胞性粘菌と共存しながら生活するようになると、その遺伝子ネット

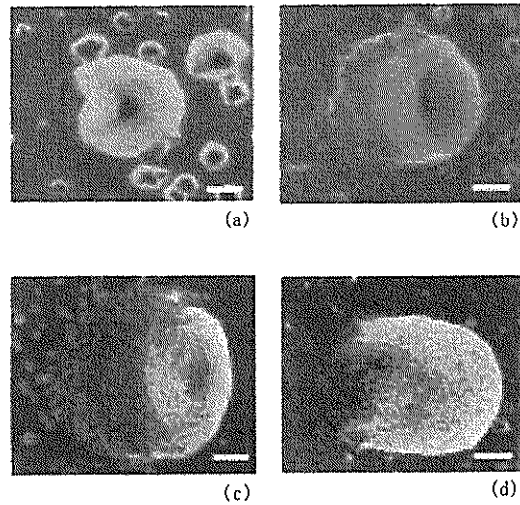


図3 長期共培養の途中で現われる微小コロニーの位相差顕微鏡写真
(スケールバーは0.1mmの長さを示す)

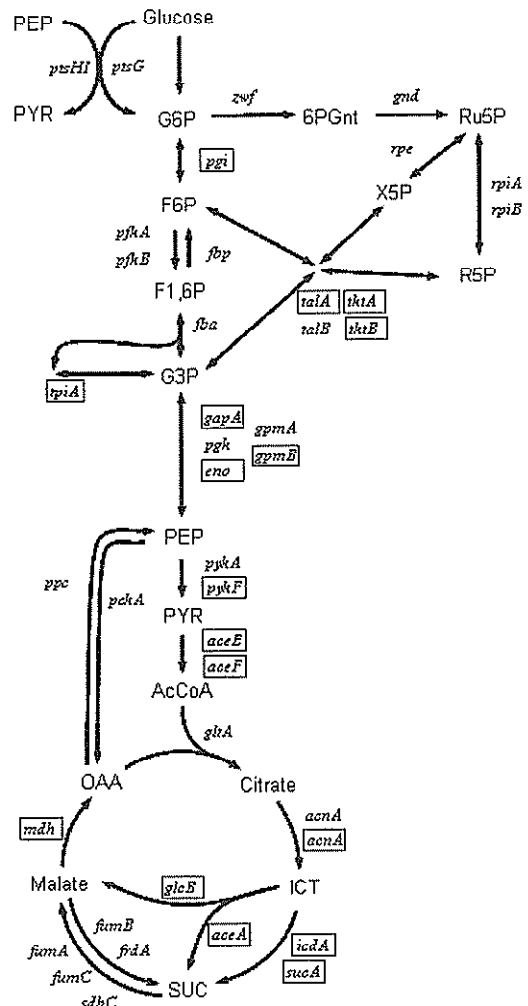


図4 糖の代謝反応経路と各反応に関与する遺伝子

ワークがどのように変化するかを調べてみた³⁾。全遺伝子をいくつかの機能グループに分類し、各グループの遺伝子発現がそのグループ全体として共生により活発化したか不活発化したかを判定したところ、9グループが活発化し、15グループが不活発化したことがわかった。不活発化したものの代表例として、糖のエネルギー代謝に関与する遺伝子群を図4に示す。この図では、各反応に関与する遺伝子のうち、発現が抑制されたものを太枠で囲ってある。これより、細胞性粘菌との共生関係に入った大腸菌は、低速でエネルギー代謝を行うように変化したことがわかる。

実験室で捕食関係から共生関係に至った粘菌と大腸菌は、野外では接触がない。粘菌は森の中で、大腸菌は哺乳類の腹の中で、別々に進化してきた。仮に、それぞれの生物がそれぞれの環境で完全に最適化されていたとすると、実験室で出会っても共生関係に至ることはなかったであろう。相手のいない別々の環境で最適化された後に相手が現れたら、むしろシステム全体の効率が落ちると考えられる。これは、別々に作られた2つの人工システムを後から想定外に融合すれば、相当の変更をしない限り、稼動しないことと同じである。独立に進化してきた粘菌と大腸菌が短期間に融合したことから、2つの生物は完全には最適化されていなかったと考えられる。高度最適化へ進まず、揺らぎが許す柔軟な環境適応能力を維持していたからこそ、新しい共生ネットワークが生まれたのである。

4. 生命システム技術で持続する社会を

進化には2つのモードがあるだろう。1つは、生存競争に勝ち残っていくための個体機能の高度最適化である。高い機能を持った個体が集団を支配して、ほかの個体を淘汰する。その結果、個体の機能は機械のように高速高精度になる。しかし、個体機能の

揺らぎが抑えられ柔軟性が失われるので、最適化されたトップランナーは、変動する環境では絶えず置き換えられる。

2つ目のモードは、相互作用ネットワークへの協調である。個体数が増えてくると、隣の個体が漏らした生産物や情報などを無視することができなくなり、いや応なく個体間相互作用ネットワークが形成される。すると、個体の生存は周りの個体にも影響され、個体自体の機能高度化と直結しなくなる。むしろ、複雑なネットワークの中での調和が個体の生存にとって重要になってくる。このモードでは、機能は低効率でとどまるので揺らぎが残り、個体は柔軟性を維持する。その結果、変動する環境でも個体は自らを柔軟に変化させて生き残ることができるのである。

長い歴史をもつ生物(少なくとも単細胞生物)は低効率で揺らぎが大きい。おそらく、彼らは初期に最適化をあらかじめ、大きな環境変動を伴った歴史の大半を、地球規模の共生ネットワークとの協調路線で歩んできたのであろう。新参者である人類も、効率最適化からネットワーク協調へと路線変更しなければ、人類だけでなく他の生物の種寿命にも影響を与えてしまうこととなる。

文 献

- 1) A.Kashiwagi, W.Noumachi, M.Katsuno, M. T.Alam, I.Urabe, T.Yomo, J. Mol. Evol., 52, 502-509(2001).
- 2) M. Todoriki, S. Oki, S. Matsuyama, E. P. Ko-Mitamura, I.Urabe, T.Yomo, Biosystems, 65, 105-112(2002).
- 3) S. Matsuyama, C.Furusawa, M.Todoriki, I.Urabe, T.Yomo, Biosystems, 73, 163-171 (2004).

