

# 分子進化と人工生命

大倉 和博

生物は動的な環境に対する適応を遺伝子発現の調節機構をもってすみやかにこなしている。良く知られているものに調節遺伝子があるが、さらに単純な仕組みである隠密遺伝子によるものもある。これは大腸菌や赤痢菌など細菌の DNA 上に数多く発見されており、単純な仕組みであるがゆえにその動作機構もかなり解明されている。実際の生物がもっている機構をまねて生物のようにふるまう「何か」をつくることは人工生命研究に対するの一つの姿勢として正しいと考えることを基盤とすれば、それらの動作を理解することは重要である。隠密遺伝子機構を人工システムに適用しようとする試みは生物が生物たる由縁の最も低いレベルである分子進化からのアプローチの一つであるとみなせる。それを目標として、隠密遺伝子の動作と役割について紹介する。

## I. はじめに

遺伝情報をになう DNA の塩基配列やその直接の産物である各種タンパク質のアミノ酸配列に関する進化は分子進化と呼ばれている<sup>(1)</sup>。これは種の特性としての分子の構造が時と共にどのように変化していくかを追及することを研究目的としている。分子進化は一般にいうところの進化といくつか違った特徴をもっているが、ここではその詳細に触れずに、一例としての動的な環境への適応が遺伝子レベルでおこなわれる隠密遺伝子機構の例を上げて、分子進化のわずかながらの紹介としたい。

隠密遺伝子は分子レベルでの調整機構の一つであり、多くの細菌の DNA で見つかっている。同様な役目を果たす調節遺伝子に比較してもかなり簡単な機構になっており、そのふるまいも理解しやすい。

この面から隠密遺伝子機構の工学応用も比

較的に可能であると思われる。本稿では、はじめに大腸菌の  $\beta$  グルコシドという糖の代謝に関する隠密遺伝子を紹介する。次に生物学者たちが行った隠密遺伝子が DNA 上に残る仕組みの解析方法を紹介する。

## II. 隠密遺伝子

生物の DNA がもつ遺伝子はそのほとんどが機能せず、表現型を持たない。これは、生物の長い歴史の中で獲得した冗長性であって、淘汰に中立な、すなわち個体の生存に影響のほとんど無い挿入、重複、フレームシフト等の突然変異が DNA に集積した結果であると考えられている<sup>(2)</sup>。例えば、ある表現型を表わす 1 つの遺伝子が淘汰に中立な重複によって 2 つになったとする。ここで片方が別な突然変異でその発現が抑えられたとしても、もう片方の遺伝子のおかげで生存には影響はない。このため、発現しなくなった遺伝子は個体になにも影響を及ぼさずそのまま遺

伝子上に存在し続けることができる。発現しなくなった遺伝子には突然変異が蓄積されていき、元のコードを時間とともに失っていくようになる。これは擬遺伝子<sup>(3)</sup>とよばれ、コードの壊れ具合によって生物の進化の様子を推測することができる。

いったん機能を失った遺伝子はその機能を復活させるのは一般には難しい。復活突然変異は最初の起こったのと正確に同じ場所に起こらなければならないし、その確率は非常に低いことは簡単に想像がつく。また、非機能化しているうちにもその遺伝子上に他の破壊的な突然変異が起こるため、遺伝子の復活する確率は時間とともに減少していくはずである。しかし、細菌のある非機能状態にある遺伝子は環境の変化をトリガにして再び機能を回復し、種の環境変化への適応能力を与えていることが知られている。これらは隠密遺伝子<sup>(3)</sup>と呼ばれている。

隠密遺伝子は個体の生涯のうちで通常は現れない表現型において不活性な遺伝子であるが、大きな集団中でみれば、突然変異などの遺伝的操作によっていくつかの個体においては活性化されていると考えてよい。これらは細菌の遺伝子中に数多く発見されており、良く知られているものに大腸菌の $\beta$ グルコシドという糖の代謝に関与する隠密遺伝子がある。通常、大腸菌は $\beta$ グルコシドをエネルギー源と利用できないが、隠れている bgl というオペロン（単一の遺伝的操作の支配下にある一群の遺伝子）に突然変異が起きて (Bgl+),  $\beta$ グルコシドのアルブチンとサリシンを利用できるようになる<sup>(4)</sup>。また、突然変異体 (Bgl+) が全ての  $\beta$ グルコシドを利用できるわけではなく、さらなる突然変異が必要で、例えば、Bgl+突然変異体がセロビオースを分解するためには更に cel オペロンが機能し始める (Cel+) 必要がある。Cel+種は bgl オペロンが元に戻っても、3種類の  $\beta$ グルコシドを利用することができることが知られて

いる。Hallら<sup>(5)</sup>によれば、様々なところから集めた 17 菌株の野性の大腸菌のうち、どの大腸菌も自然には  $\beta$ グルコシドを分解することはできなかったが、強い淘汰をかけた後、全ての菌株でアルブチンを利用できるような突然変異体が現われたそうである。多くの突然変異体は bgl もしくは cel オペロンによるものであったが、さらに少なくとも 2 つ同じ様な働きをするオペロンが見つかったそうである。

一般に、機能している隠密遺伝子はまた元の状態に戻る。これは主に不必要になったタンパク質が他の細胞を構成している物質に対して少なからず悪い影響を与え、適応度減少の直接原因となるため、と考えられている。

### III. 隠密遺伝子の保持機構

動的な環境の中で集団中における隠密遺伝子がどのような挙動を示すかを文献<sup>(5),(6)</sup>に従いながら考えてみる。遺伝子は機能状態、隠密状態、非機能状態の 3 つの状態をとるとする。ここでは以下の記号を使用する。

$A_x$  : 遺伝子

$m_{x(t)}$  : t における  $A_x$  の適応度

x は 1, 2, 3 の値をとり、それぞれ遺伝子が機能状態、隠密状態、非機能状態にあることを示すものとする。

#### III. 1 突然変異を考慮しない場合

突然変異の影響を考えずに、まず、異なる環境の下で遺伝子頻度がどのように変わるかをみてる。簡単化のために  $m_2(t) = m_3(t)$  とし、 $x(t)$  を  $A_1$  の遺伝子頻度、 $s(t) = m_1(t) - m_2(t)$  とおく。ロジスティック方程式にこれを当てはめれば、

$$\frac{dx}{dt} = s(t)x(1-x) \quad (1)$$

すなわち、

表1 A<sub>1</sub>の遺伝子頻度がyからzまで増加するのに必要な世代数

s	y=10 <sup>-6</sup> , z=0.01	y=0.01, z=0.99	y=0.99, z=0.999999
0.1	92.2	91.9	92.2
0.01	9220	9190	9220

$$\ln\left[\frac{x(t)}{1-x(t)}\right] - \ln\left[\frac{x(0)}{1-x(0)}\right] = \int_0^t s(\tau) d\tau \quad (2)$$

ここで、単純な動的環境、すなわち2つに環境に周期的に変化 (T=T<sub>1</sub>+T<sub>2</sub>) する場合について計算してみる。T<sub>1</sub>のあいだ環境1で s(t)=s<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>のあいだ環境2で s(t)=-s<sub>2</sub>, (s<sub>1</sub>>0, s<sub>2</sub>>0) であるとして、

$$\ln\left[\frac{x(t)}{1-x(t)}\right] - \ln\left[\frac{x(0)}{1-x(0)}\right] = n(s_1 T_1 - s_2 T_2) + t' \quad (3)$$

$$\text{ただし, } t = n(T_1 + T_2) + t' \quad (4)$$

これからわかるように、s<sub>1</sub>T<sub>1</sub>-s<sub>2</sub>T<sub>2</sub>が正ならば、xは周期とともに増加し、負ならば減少する。表1ではs>0の場合について遺伝子頻度の増加に必要な世代数を計算している。sが大きければ高速に遺伝子頻度が増加し、0にかなり近づくほどたくさんの世代が必要になってくる。s=0の場合には平均遺伝子頻度

は増加しないことは式からわかる。

### III. 2 突然変異を考慮する場合

u<sub>ij</sub>をA<sub>i</sub>からA<sub>j</sub>への突然変異率とする。

このとき、x<sub>x</sub>をA<sub>x</sub>の頻度とし、x<sub>1</sub>+x<sub>2</sub>+x<sub>3</sub>=1であることを考慮すれば、以下の式が得られる。

$$\frac{dx_1}{dt} = [m_1(t) - m_2(t)]x_1x_2 + [m_1(t) - m_3(t)]x_1x_3 - (u_{12} + u_{13})x_1 + u_{21}x_2 \quad (5)$$

$$\frac{dx_2}{dt} = -[m_1(t) - m_2(t)]x_1x_2 + [m_2(t) - m_3(t)]x_2x_3 - (u_{21} + u_{23})x_1 + u_{12}x_1 \quad (6)$$

$$\frac{dx_3}{dt} = -[m_1(t) - m_3(t)]x_1x_3 - [m_2(t) - m_3(t)]x_2x_3 + u_{13}x_1 + u_{23}x_2 \quad (7)$$

非機能状態になった遺伝子は他のどれにも遷移しないから u<sub>31</sub>=0, u<sub>32</sub>=0としている。隠密状態と非機能状態では適応度の差が無いとみれば m<sub>2</sub>(t)=m<sub>3</sub>(t)である。式(7)から、m<sub>1</sub>

表2 淘汰と突然変異の下での遺伝子頻度の変化

(初期状態 s<sub>1</sub>=0.1, s<sub>2</sub>=0.001, x<sub>1</sub>=0, x<sub>2</sub>=0.000001, x<sub>3</sub>=0.999999, T<sub>2</sub>=25000)

	4T+T <sub>1</sub>	5T	9T+T <sub>1</sub>	10T	
case <sub>1</sub> { T <sub>1</sub> =200 u <sub>12</sub> =u <sub>13</sub> =u <sub>23</sub> =10 <sup>-5</sup>	x <sub>1</sub>	0.99975	3.9×10 <sup>-5</sup>	0.99975	3.9×10 <sup>-5</sup>
	x <sub>2</sub>	0.00012	0.39243	0.00012	0.39245
case <sub>2</sub> { T <sub>1</sub> =200 u <sub>12</sub> =u <sub>23</sub> =10 <sup>-5</sup> , u <sub>13</sub> =10 <sup>-6</sup>	x <sub>1</sub>	0.99986	7.1×10 <sup>-5</sup>	0.99986	7.1×10 <sup>-5</sup>
	x <sub>2</sub>	0.00012	0.71417	0.00012	0.71424
case <sub>3</sub> { T <sub>1</sub> =200 u <sub>12</sub> =u <sub>23</sub> =10 <sup>-6</sup> , u <sub>13</sub> =10 <sup>-7</sup>	x <sub>1</sub>	0.99743	2.8×10 <sup>-5</sup>	0.99997	8.9×10 <sup>-5</sup>
	x <sub>2</sub>	0.00004	0.27537	2.9×10 <sup>-5</sup>	0.71424
case <sub>4</sub> { T <sub>1</sub> =100 u <sub>12</sub> =u <sub>23</sub> =10 <sup>-5</sup> , u <sub>13</sub> =10 <sup>-6</sup>	x <sub>1</sub>	5.3×10 <sup>-7</sup>	3.0×10 <sup>-11</sup>	1.6×10 <sup>-7</sup>	9.0×10 <sup>-12</sup>
	x <sub>2</sub>	3.7×10 <sup>-7</sup>	3.0×10 <sup>-7</sup>	1.1×10 <sup>-7</sup>	9.0×10 <sup>-8</sup>
case <sub>5</sub> { T <sub>1</sub> =150 u <sub>12</sub> =u <sub>23</sub> =10 <sup>-5</sup> , u <sub>13</sub> =10 <sup>-6</sup>	x <sub>1</sub>	0.00111	1.4×10 <sup>-9</sup>	0.03948	5.0×10 <sup>-8</sup>
	x <sub>2</sub>	6.9×10 <sup>-6</sup>	1.4×10 <sup>-5</sup>	0.00024	0.00052

が常に  $m_2$ ,  $m_3$  に対して大きければ,  $m_3$  は最終的に 1 になるはずであるから, 常に  $m_1 > m_2 (=m_3)$  という必要はない。

これらを使って計算すれば, 表 2 のようになる。ここで使ったパラメータ値は生物学的に理由があり, ①機能状態から隠密状態に移る突然変異は単純なものでよいが, 機能状態から非機能状態への複雑な突然変異は単純なものより起こりにくい ( $u_{12} > u_{13}$ ), ②生物学の実験から  $u_{12} \sim 10^{-5-6}$ ,  $u_{21} \sim 10^{-5-8}$  であることが観測された, ことから設定されている。case<sub>1</sub> は機能状態にある遺伝子頻度が十分増加するように時間をとっている ( $T_1=200$ ) が, 全体としては  $x_1$  に不利な条件 ( $s_1 T_1 - s_2 T_2 = -5$ , すなわち,  $x_2, x_3$  でいたほうが良い) を与えている。それにもかかわらず,  $x_1$  が有利な時期に集団を占めるようにまで増加することから, 期待したとおり  $x_1, x_2$  の両状態とも保持されていることがわかる。さらに突然変異率を下げた場合の例が case<sub>2</sub> と case<sub>3</sub> である。それでも機能状態と隠密状態が保持されている。case<sub>4</sub> では  $T_1=100$  として  $x_1$  が十分な数を占めない時の例である。このとき,  $x_1, x_2$  両状態ともうまく獲得するにはいたっていない。  $T_1=150$  とした例が case<sub>5</sub> である。この場合には時間の経過とともに  $x_1, x_2$  が大きくなり, 次第に獲得されていく様子が見える。このモデルで,  $A_2$  が  $A_3$  に対して別に選択に有利でなくとも,  $A_1$  に対する強い選択がたまに起こるだけで隠密遺伝子は DNA 内に保持されることがわかった。

文献<sup>(6)</sup>には, 更に以下の 2 つの例に対して報告のみがなされている。① case<sub>2</sub> で  $T_2=250000$  として  $x_1$  にさらに過酷な状況 ( $s_1 T_1 - s_2 T_2 = -230$ ) を与えても  $x_1, x_2$  が獲得される。② case<sub>4</sub> で集団を 2 つに分割したモデルだと同じ設定で  $A_1, A_2$  が獲得される。

#### IV. おわりに

隠密遺伝子が機能するとその副作用が現われて適応度が減少するために元の隠れた状態に戻ることからすれば, そのようなことがないように, さらに複雑な調節遺伝子による調節機構を獲得すれば良いはずである。細菌は最適解ではなく, 隠れた遺伝子の発現という単純な局所解を選んでいるにすぎない。これらの生物にとっては, 遺伝子を隠しておくのは単純かつ応答性の良い方法であって, 種を保存するのに十分であったと考えられる。

われわれが作ろうとしている人工生命ほどの程度高度なレベルの生命を作り上げるのか興味深い。実際の生物世界をまねるならば, その過程には隠密遺伝子機構を持った(獲得した)生物もどきが現われるはずである。真に人工的な生物もどきならば, どのような仕組みを獲得して動的な環境下での種の保存問題を解くのか興味はつきない。

#### 参考文献

- (1) 山田常雄他: 生物学辞典, 岩波書店, (1983).
- (2) J.F. クロー: 遺伝学概説 第 8 版, 培風館, (1992).
- (3) 根井正利: 分子進化遺伝学, 培風館, (1990).
- (4) Hartl, D.L. and Clark, A.G.: *Principles of Population Genetics*, Sinauer Associates, (1989).
- (5) Hall, B.G., Yokoyama, S. and Calhoun, D. H.: Role of Cryptic Genes in Microbial Evolution, *Molecular Biology and Evolution*, pp. 109-124, The University of Chicago, 1(1), (1983).
- (6) Li, W-H.: Retention of Cryptic Genes in Microbial Population, *Molecular Biology and Evolution*, pp.213-219, The University of Chicago 1(2), (1984).