

生物の進化とタンパク質：ヘモグロビンというタンパク質を例に、

中村建介

地球上には様々な生物がありますが、全ての生き物はただ一つの共通祖先から進化したと考えられています。現在、生息する生き物がどのようにして分化、発達してきたかについて調べることは生物の仕組みを理解する上でも非常に重要なことです。生物はおおまかに、微生物、植物、動物などに分けられ、さらに動物は、魚類、鳥類、両生類、は虫類、ほ乳類などと分けられ、ほ乳類は、サル、ヒト、ウマ、ネズミなどに分けることができます。この分岐の様子を、木の枝が分かれていくように描いたものを、系統樹と呼びます。

今いる生き物についての詳しい系統樹を描くことができれば、例えば人と猿がどのくらい前に別の生き物になったのか、といったことを知ることができるのです。すこし前までは、こうした系統樹を作成するには、骨格や、器官、臓器の数、サイズ、や種類、といった見かけ上の特徴の違いなどによるしかありませんでした。こうした方法では、調べる人の見方によって判断に曖昧さがあり、間違った結論を導いてしまうことがよくおきます。例えば、「イルカとサメ」は非常によく似た大きさや形をしていますが、「ウマと金魚」と同じくらい遠い関係なのです。

タンパク質の配列を使った進化の研究

最近になって、いろいろな実験の技術が発達したおかげで、生き物の中にあるタンパク質という分子の性質を調べることによって、以前よりも客観的な信頼性の高い系統樹を作ることができるようになりました。

いろいろな生き物が、同じ種類(機能)のタンパク質を持っています。こういったタンパク質は、大昔には1種類だったものが、長い時間を経て少しずつ変化してきたのです。たとえば、ヒトとウマ、ヒトとサルのタンパク質の違いを比べて、ヒトとサルの方がヒトとウマよりよく似ていることが分かれば、ヒトの祖先とウマの祖先の分岐がヒトとサルの祖先の分岐よりも前におこったことが推定できます。このように、似ているタンパク質を持った生き物同士が進化の上でも近いものであると考えることができます。

タンパク質は、20種類のアミノ酸という分子が数十個から数百個、紐の様に連なったものです。この紐は毛糸玉のようにデタラメに絡まるのではなく、アミノ酸の並び方によって必ず決まった形に折り畳まれていることが知られています。タンパク質同士が似ているかどうかを比べる方法としては、1) このアミノ酸の並ぶ順序を比べる方法、2) 折り畳まれた形を比べる方法、の2通りが考えられます。

今日はヘモグロビンというタンパク質でこのことを調べてみましょう。

ヘモグロビンは、体の中で栄養分を燃やすのに必要な酸素を運搬する重要な役割を担っています。

ヒトでは、血液中の赤血球という細胞の中に含まれています。ほとんどの高等生物が酸素を使って活動するためのエネルギーを得ているのでヘモグロビンを持っていますがそれぞれの生き物のヘモグロビンの構造は少しずつ異なっているのです。例えば、ワニのヘモグロビンは水中での生活に適応するように進化していて、およそ2時間も水中に潜ることができます。ヒトにこのようなヘモグロビンの遺伝子を組み込んで、運動選手の能力を高めることができるのではないかとこの研究も行われています。

ヘモグロビンはアミノ酸が130個あまり連なったタンパク質です。

```

CLUSTAL W (1.82) multiple sequence alignment

マグロ  TTLSDKDKSTVKALWKGKSKSADAIGADALGRMLAVYYPQTKTYFSHW-PDMSPGSGPVKA
ハト     -VLSANDKSNVKA VFAKIGGQAGDLGGEALERLFITYPQTKTYFPHF-DLSHGSAQIKG
コウモリ -VLSSTDKSNVKAANDKVG GHVGEYGAEALERMF LSFPTTKTYFPHF--DLAHGSSQVKA
ヒト     -VLSPADKTNVKAAN GKVG AHAGEYGAEALERMF LSFPTTKTYFPHF--DLSHGSAQVKG
ウマ     -VLSAADKTNVKAAN SKVG GHAGEYGAEALERMF LGFPTTKTYFPHF--DLSHGSAQVKA
サル     -VLSPADKSNVKAAN GKVG GHAGEYGAEALERMF LSFPTTKTYFPHF--DLSHGSAQVKG
クジラ   -VLSPADKTNVKAAN AKVGNHAADFGAEALERMFMSFPSTKTYFSHF--DLGHNSTQVKG
      .: . : . * . : ** :

マグロ  HGKKVMGGVALAVTKIDDLTTGLGDLSELHAFKMRVDP SNFKI LSHCI LVVVAKMFP-KE
ハト     HGKKV AEALVEAA NHIDDIAGALS KLSDLHAQKLRVDP VNFKL LGHCF LVVVA VHFPSL
コウモリ HGKKVGDALTNAVGHIDDLPGALS ALSDLHAYKLRVDP VNFKL LSHCL LVTLA SHLP-SD
ヒト     HGKKVADALTN AVAHYDDMPNALS ALSDLHAHKLRVDP VNFKL LSHCL LVTLAAHLP-AE
ウマ     HGKKVGDALT LAVGH LDDLPGALS NLSDLHAHKLRVDP VNFKL LSHCL LSTLAVHLP-ND
サル     HGKKVADALT LAVGHYDDMPNALS ALSDLHAHKLRVDP VNFKL LSHCL LVTLAAHLP-AE
クジラ   HGKKVADALTKAVGHLDLTPDALSDLSDLHAHKLRVDP VNFKL LSHCL LVTLAAHLP-GD
      .: . : : : * : : * * . .

マグロ  FTPDAHVS LDKFLAS VALALAERYR
ハト     LTPEVHAS LDKFVLA VGTVLTAKYR
コウモリ FTPAVHAS LDKFLAS VSTVLT SKYR
ヒト     FTPAVHAS LDKFLAS VSTVLT SKYR
ウマ     FTPAVHAS LDKFLSS VSTVLT SKYR
サル     FTPAVHAS LDKFLAS VSTVLT SKYR
クジラ   FTPSVHAS LDKFLAS VSTVLT SKYR
      * . **

```

少し見にくいですが、上の図は7種類の動物についてアミノ酸配列を並べたものです。この配列はSwiss-Protというアミノ酸配列情報のデータベースから抽出したものです。Swiss-Protには180種類もの生き物のヘモグロビンのアミノ酸配列が含まれています。VDCHLNAなど一つ一つのアルファベットが異なる種類のアミノ酸をあらわしています。全体に、縦に並んだ部分は同じような文字が並んでいることが分かると思います。-(マイナス)記号はギャップといってほかの配列に対応するものがない場合に挿入されています。

例えばマグロでは最初にT(スレオニン)というアミノ酸がありますが、ほかの動物には対応するものはありません。2文字目はマグロでのみTとなっていてほかの動物ではVとなっています。2種類の動物の配列を比べてこうしたアミノ酸の置き換えが起きている回数を数えることでそ

それぞれの動物の間関係をはかることができます。こうした作業は計算機を使うとあっという間に行うことができますが、今日は手続きを理解するために紙と鉛筆で作業してみましよう。とは言っても、目で見ながら130文字を比べて確かめるのは大変なので、上記の図で赤く囲んだ30個の並びの部分比べてみましょう。

HGKKVMGGVALAVTKIDDLTTGLGDLSELH マグロ
HGKKVAEALVEAANHIDDIAGALSKLSDLH ハト
HGKKVGDALTNAVGHIDDLPGALSSALSSDLH コウモリ
HGKKVADALTNAVAHVDDMPNALSSALSSDLH ヒト
HGKKVGDALTLAVGHLDDLPGALSNLSDLH ウマ
HGKKVADALTLAVGHVDDMPNALSSALSSDLH サル
HGKKVADALTKAVGHLDTLPDALSDLSDLH クジラ

マグロとハトでは、16箇所のアミノ酸が置き換わっています。このことを全ての動物の組み合わせについて調べて、下に示したような表に書き込んでゆきます。マグロの行ハトの列とハトの行マグロの列に16と書き込まれています。表で空欄になっている、ハトとコウモリ、ヒトとウマ、ヒトとサルの違いについて自分で数えてみて下さい。

	マグロ	ハト	コウモリ	ヒト	ウマ	サル	クジラ
マグロ	0	16	14	15	14	15	15
ハト	16	0		10	10	10	11
コウモリ	14		0	5	3	5	6
ヒト	15	10	5	0			7
ウマ	14	10	3		0	5	5
サル	15	10	5		5	0	6
クジラ	15	11	6	7	5	6	0

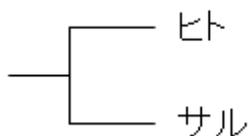
表が完成したら、次のページに進みましょう。

	マグロ	ハト	コウモリ	ヒト	ウマ	サル	クジラ
マグロ	0	16	14	15	14	15	15
ハト	16	0	9	10	10	10	11
コウモリ	14	9	0	5	3	5	6
ヒト	15	10	5	0	7	2	7
ウマ	14	10	3	7	0	5	5
サル	15	10	5	2	5	0	6
クジラ	15	11	6	7	5	6	0

答えは、それぞれ9、7、2でした。

この表から、最も近縁の種を探してみましょう。数値の小さい組み合わせが違いが小さいということなので、ヒトとサルが2箇所しか変わらないので最も近い関係であると分かります。

このことを系統樹として、



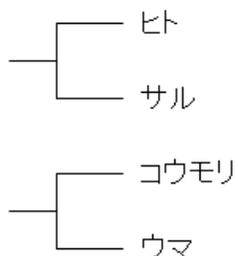
という具合にあらわすことができます。さらに全ての動物を含む系統樹に仕上げてゆくために、ヒトとサルをひとまとめにして上の表を書き換えます。

	マグロ	ハト	コウモリ	ヒト・サル	ウマ	クジラ
マグロ	0	16	14	15	14	15
ハト	16	0	9	10	10	11
コウモリ	14	9	0	5	3	6
ヒト・サル	15	10	5	0	6	6.5
ウマ	14	10	3	6	0	5
クジラ	15	11	6	6.5	5	0

少し難しいですか？ 先ほどの手順でヒトとサルをひとまとめにしたので、ここからはヒト／サルというグループを一つの種のように扱います。マグロとヒト／サルの距離をだすためには、最初の表から、マグロとヒト（15）、マグロとサル（15）の距離を読み取って、平均値を取ります。（15）このようにして、ヒト／サルとハト（10）、コウモリ（5）、ウマ（6）、クジラ（6.5）の距離がそれぞれ計算されます。こうして作った表でふたたび最も近い関係にある種を見つけて

下さい。

ウマとコウモリが3で最も近いですね？これにより、系統樹は、

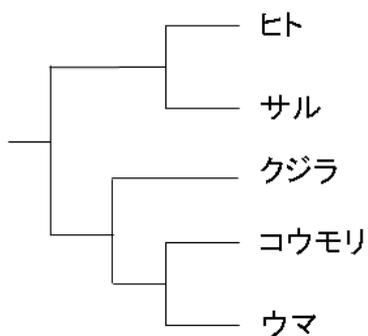


のようになります。新たにコウモリ／ウマというグループができました。このグループとヒト／サルとの間の関係はこれから調べるので、当面2つのグループを並べて書いておきます。

先ほどと同様に、コウモリ／ウマ（表を見やすくするため蝙蝠／馬と書きます）をひとつのグループとして表を作り直します。

	マグロ	ハト	蝙蝠・ウマ	ヒト・サル	クジラ
マグロ	0	16	14	15	15
ハト	16	0	9.5	10	11
蝙蝠・馬	14	9.5	0	5	6
ヒト・サル	15	10	5	0	6.5
クジラ	15	11	6	6.5	0

蝙蝠／馬とヒト／サル、クジラの距離が同じになっています。これらの関係がほぼ同じであることを示していますが、ここでは、まず蝙蝠／馬とクジラ、そしてヒト／サルと結んでみます。

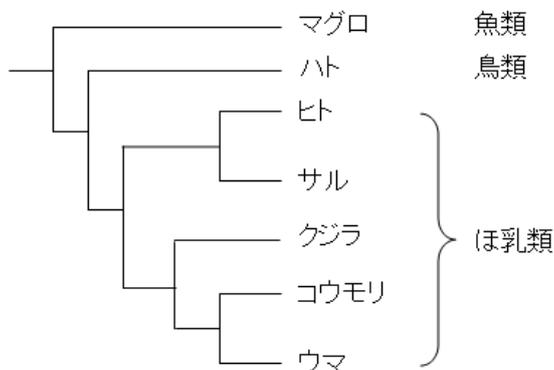


こうして、マグロ（魚類）とハト（鳥類）以外のほ乳類が一つのグループに分類されました。残

った距離行列を見てみましょう。

	マグロ	ハト	哺乳類
マグロ	0	16	14.75
ハト	16	0	10.4
哺乳類	14.75	10.4	0

これにより、まずほ乳類とハト、ついでマグロを結べば良いことが分かります。



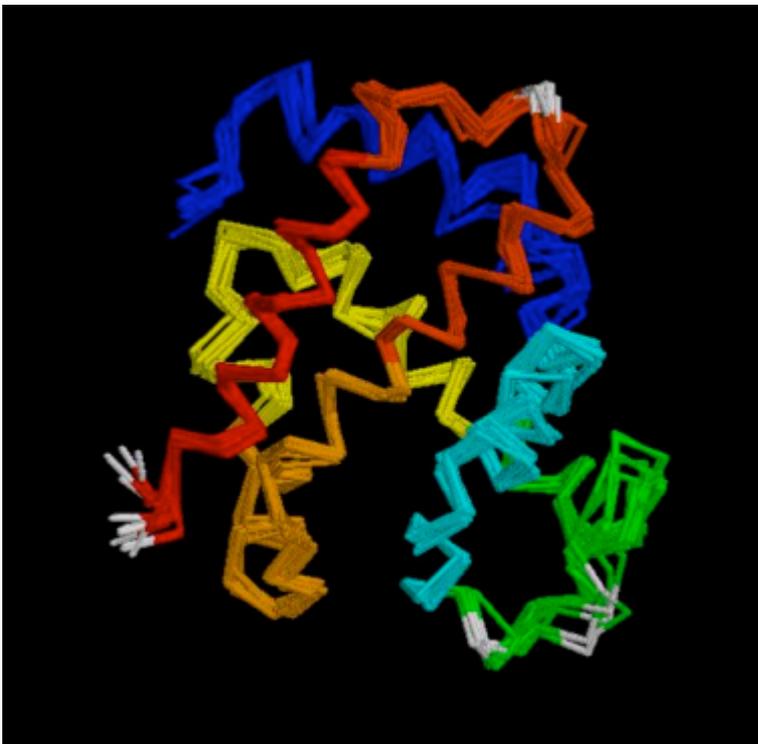
このようにして、一般的な動物の分類と一致する系統樹を描くことができました。生物種間の距離行列の値と、系統樹の横軸方向の長さは相関しておおよそのくらい前にそれぞれの種が分化したかをあらわすこともできます。ほ乳類がは虫類（鳥類の祖先）と分化したのが3億年ほど前、は虫類が魚類と別れたのが4億年ほど前といわれています。ほ乳類同士の分化がいつ頃起きたのか推定できますか？

ここで、紹介した系統樹の書き方は、UPGMA法と呼ばれる最も簡便な方法で、単純に分化の順序を示す方法です。水平方向の長さが実際に分化のおこった時からの経過時間に対応するように描く方法もあります。こうした方法を用いるためには、アミノ酸の置き換えの頻度が、環境や生物種、タンパク質の種類によっても異なることなどを考慮に入れた、より厳密な方法を用いますが、今回のような簡単な方法でも、大体の様子を知ることができます。

こうした進化過程の研究で注意しなければならないのは、最終的に描かれた系統樹はいろいろな推定に基づいているので、もっともらしい図が描かれたからといって鵜呑みにせず、自分の使った方法に、どの程度の信頼性があるものなのかをしっかりと理解しておく必要があります。

今回の練習で行ったことについても、どのような問題があるか考えてみて下さい。

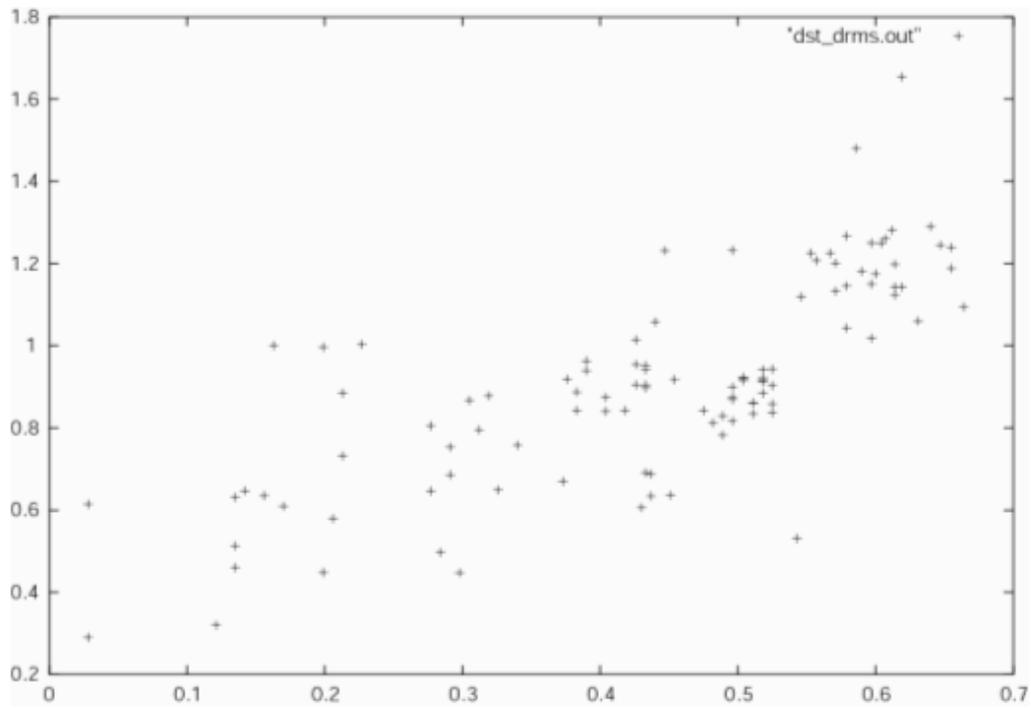
今回、調べたヘモグロビンのアミノ酸配列は、最大で半分以上（16／30）が入れ替わっています。しかしながらタンパク質としての折れ畳まれた構造は驚くほど似通っているのです。一般にタンパク質は構造が変化すると機能が失われてしまうので、なるべく構造が変化しないようなアミノ酸の置き換えのみが進化の過程で許されてきたと考えることができます。アミノ酸配列情報に比べて、立体構造の分かっているタンパク質の数はそれほど多くありません。ヘモグロビンでは15種の動物（鶏、エイ、魚（4種）、雁（2種）、馬、豚、牛、鹿、ヒト、オオカミ、サメ）について、その構造がPDBというデータベースに登録されています。下に15種類の生物のヘモグロビンの骨格構造を最も良く重なるように重ねあわせた図を示します。



対応する部分同士を同じ色に分けて比べやすいようにしてあります。いくらかのずれはありますが、大体、重なりあっているのが分かるかと思います。

アミノ酸の置き換えの多いものほど、遠い昔に分化したわけですから、構造のずれも大きいことが予想されますが、どうでしょうか？

次に示すグラフでは、横軸にアミノ酸の置き換わった割合（7割が置き換わったもの→0.7）、縦軸に構造のずれをあらわす指標、(DRMS、Å)がプロットしてあります。



アミノ酸の置き換えが多くなるほど（右に行くほど）、構造のずれが大きくなっている（上に上がってゆく）傾向があることが読み取れると思います。ただし、配列が似通っていても（0.2付近）構造のずれが大きいもの（1付近）がいくつかありますから、構造のずれだけから系統樹を書くことはやや危険であるといえます。