

基礎遺伝学

講義資料 パート1

作成者: 北大農学部・荒木仁志

概略:

1. 遺伝子の概念と突然変異 (資料パート1)
2. 遺伝子頻度、ハーディ・ワインベルグ平衡 (資料パート1)
3. 近親交配と選択的交配 (資料パート2)
4. 移住と集団構造 (資料パート2)
5. 自然選択 (資料パート3)
6. 中立進化 (資料パート3)

Q. 進化とは何か？



科学としての答え探し：

メカニズムの解明

プロセスの予測・実証

総合進化説 (= neo-Darwinism)

~1940s



Darwin の進化論 …適者生存

Mendel の遺伝学 …粒子としての遺伝子

de Vries の突然変異説 …遺伝子の変化

Morganの染色体説 …遺伝子の担体としての染色体

進化学説の統合と「現代化」

20世紀~現代



集団遺伝学の発展 (R.A. Fisher, J. Haldane, S. Wright, T. Dobzhansky)

自然史・生態・古生物学の発展 (E. Mayer, G.G. Simpson, G.L. Stebbins)

実験を使った検証、数式を使った予測が可能な「進化」説

1. 遺伝子の概念と突然変異

遺伝子とは何か？

Ronald. A. Fisher

– 集団遺伝学創始者の一人

– 「遺伝子を把握するための二つの観点」

1. 交配実験の意味を理解するための仮想的実体 –メンデルイズム

2. 物理的性質を持つごく小さい肉片 –DNAを実体とする現代遺伝学



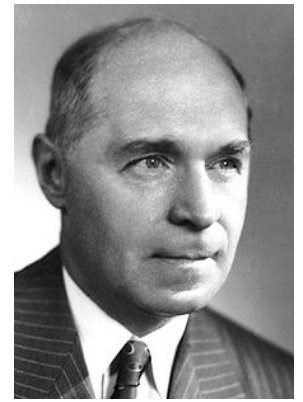
FIGURE 3.19. R.A. Fisher. “Natural selection is a mechanism for generating an exceedingly high degree of improbability.”

3.19, courtesy, Fisher Papers, Barr Smith Library, University of Adelaide

Evolution © 2007 Cold Spring Harbor Laboratory Press

(R.A. Fisher, 1890–1962)

遺伝子が持つべき4つの性質



(H. J. Muller, 1890–1967)

(1946-Nobel Prize)

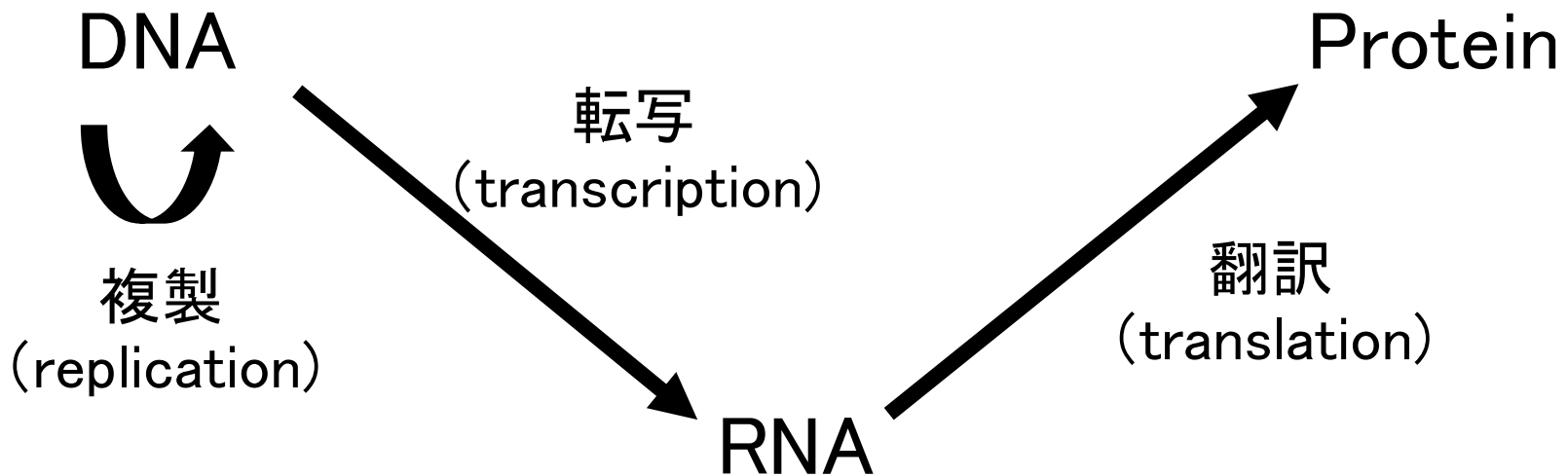
1. 生物を構成するための莫大な遺伝情報を蓄え、世代間で受け継がれる
2. 細胞分裂ごとに高い精度で自己複製
3. 自己複製時の間違い(突然変異)はその後の細胞分裂で複製される
4. 遺伝子に蓄えられている情報は解読・翻訳されて発現する

遺伝情報の流れ (Central dogma)



F. Crick

主な遺伝情報伝達経路



遺伝情報の流れ (Central dogma)

4³=64通りのコドン



20種類のアミノ酸 +
開始コドン、終止コドン

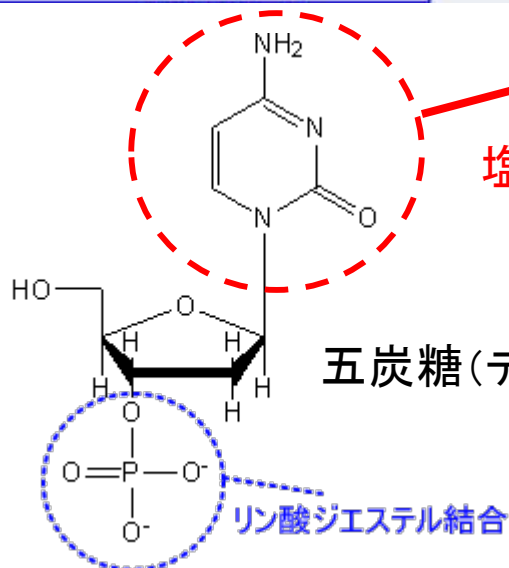
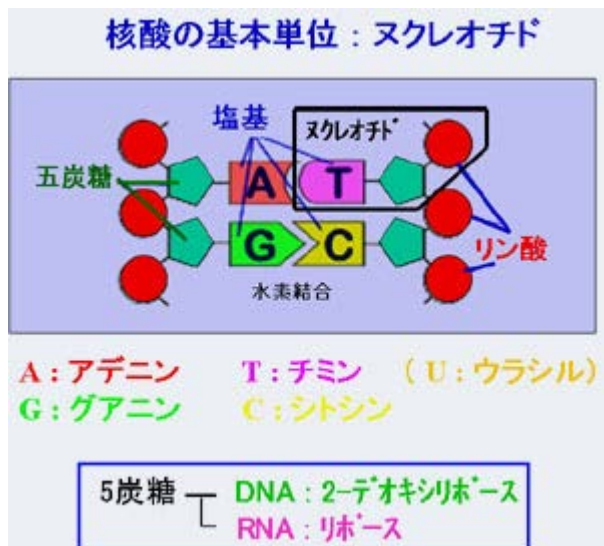


アミノ酸1種類当たり
平均2.9個のコドンが対応
(64/22=2.91)

表2. コドン逆対照表

Ala/A	アラニン GCU, GCC, GCA, GCG	Leu/L	ロイシン UUA, UUG, CUU, CUC, CUA, CUG
Arg/R	アルギニン CGU, CGC, CGA, CGG, AGA, AGG	Lys/K	リジン AAA, AAG
Asn/N	アスパラギン AAU, AAC	Met/M	メチオニン AUG
Asp/D	アスパラギン酸 GAU, GAC	Phe/F	フェニルアラニン UUU, UUC
Cys/C	システイン UGU, UGC	Pro/P	プロリン CCU, CCC, CCA, CCG
Gln/Q	グルタミン CAA, CAG	Ser/S	セリン UCU, UCC, UCA, UCG, AGU, AGC
Glu/E	グルタミン酸 GAA, GAG	Thr/T	スレオニン ACU, ACC, ACA, ACG
Gly/G	グリシン GGU, GGC, GGA, GGG	Trp/W	トリプトファン UGG
His/H	ヒスチジン CAU, CAC	Tyr/Y	チロシン UAU, UAC
Ile/I	イソロイシン AUU, AUC, AUA	Val/V	バリン GUU, GUC, GUA, GUG
開始	AUG, (AUA), (GUG)	終止	UAG, UGA, UAA

遺伝子としてのDNA



塩基の構造	塩基 (X=H)	ヌクレオチド X=リボース デオキシリボース
	A、アデニン	A、アデノシン
	G、グアニン	G、グアノシン
	C、シトシン	C、シチジン
	U、ウラシル (RNAのみ)	U、ウリジン
	T、チミン	T、チミジン

プリン
(purines)

ピリミジン
(pyrimidines)

遺伝子としてのDNA

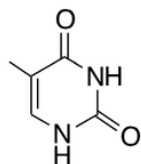
点突然変異の起こり方(12通り)



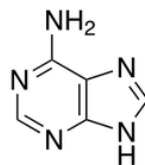
J. Watson



F. Crick



T



A



C



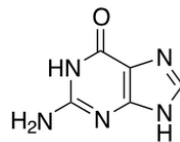
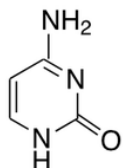
G

プリン (purines) ... A, G

ピリミジン (pyrimidines) ... T, C

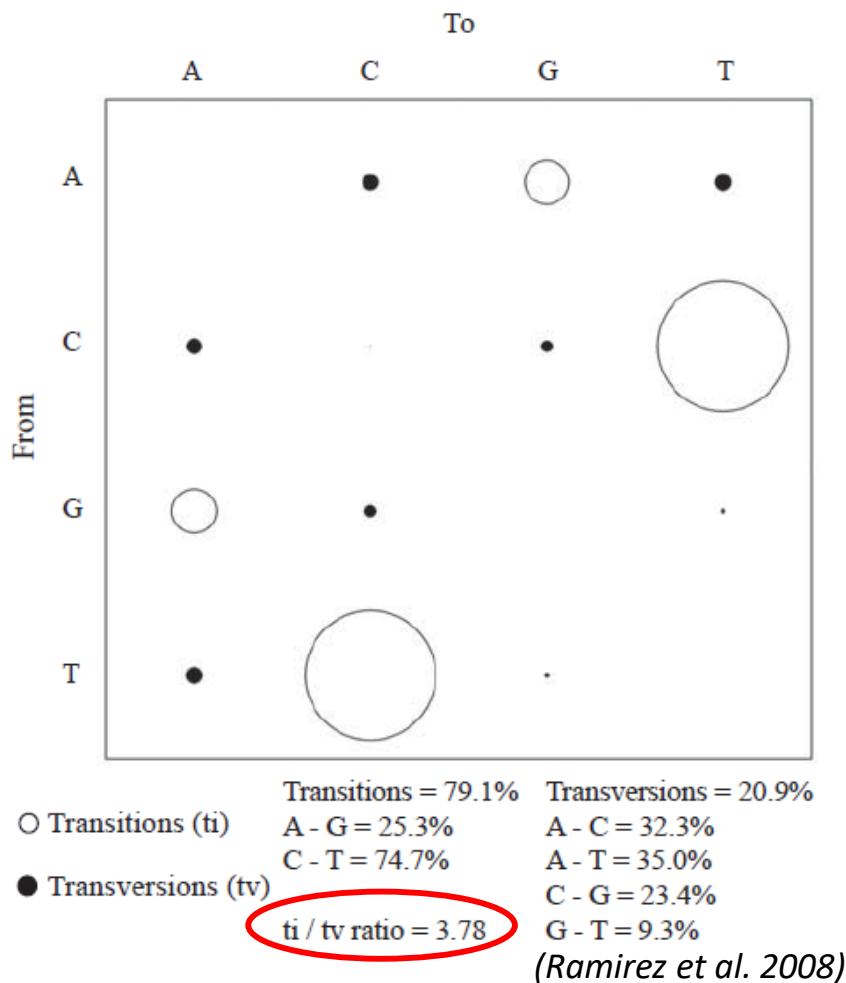
塩基転位 (transitions)
... プリン間・ピリミジン間の変異

塩基転換 (transversions)
... プリンがピリミジンに、もしくは
ピリミジンがプリンに変わる変異



遺伝子としてのDNA

点突然変異の起こり方(12通り)



J. Watson



F. Crick

突然変異率

transitions > transversions



進化にはtransition変異
(A→G, G→A, T→C, C→T)
が大きく寄与している？

突然変異の種類



H. de Vries
(1848-1935)

1. 点突然変異 (point mutation)

1-1. ミスセンス突然変異 (missense mutation)

・・・コドンの変化によりアミノ酸が置き換わる突然変異

1-2. ナンセンス突然変異 (nonsense mutation)

・・・アミノ酸コドンを終始コドンに変える突然変異

非同義置換 (nonsynonymous substitution)

同義置換 (synonymous substitution)

1-3. サイレント変異 (silent mutation) ・・・アミノ酸を変えない突然変異

突然変異の種類

2. フレームシフト (frame shift)

2-1. 挿入 (insertion)

・・・塩基配列が加わることによる突然変異

2-2. 欠失 (deletion)

・・・塩基配列が除かれることによる突然変異

正常配列

mRNA	5'-GCU	GCU	GCU	GCU	GCU	GCU	GCU	GCU	GCU	GCU	-3'
アミノ酸	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala	

mRNAにAが挿入された変異配列

mRNA	5'-GCU	GCU	AGC	UGC	UGC	UGC	UGC	UGC	UGC	UGC	-3'
アミノ酸	Ala	Ala	Ser	Cys	Cys	Cys	Cys	Cys	Cys	Cys	

突然変異の種類

1. 点突然変異 (point mutation)

2. フレームシフト (frame shift)

3. 染色体突然変異 (chromosome mutation)

逆位、転座、重複、欠失

…染色体の一部が失われたり入れ替わったりする突然変異

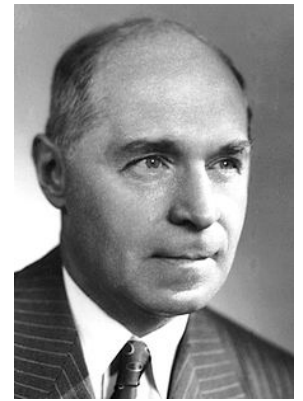
倍数性 (polyploidy) …染色体数が $\times 2$ 、 $\times 3$ と丸々倍化する突然変異

異数性 (heteroploidy) …染色体セットのうち一部のみが増減する突然変異

例: 種無しスイカ …3倍体

例: ダウン症 …21番染色体が3本

突然変異誘発原(mutagen)



(H. J. Muller, 1890–1967)
(1946-Nobel Prize)

1. 放射線(X線など)

2. UV(紫外線)

3. 活性酸素

4. 化学物質(=発がん物質)

多環芳香族炭化水素群(タバコや排気ガスに含まれる)

エチジウムブロマイド(EtBr)などのDNAインターカレーター

5. トランスポゾン、DNAウイルスなど

突然変異誘発原(mutagen)

1. 放射線(X線など)

平均年間被曝量の公表値（推定値）(ミリシーベルト)

放射線		UNSCEAR ^{[a][4]}		文部科学省 ^[5]	プリンストン大学 ^[6]	備考
起源	分類	世界平均	主な範囲	日本	アメリカ	
自然	大気	1.26	0.2-1.0 ^a	0.40	2.29	主にラドン、 ^(a) 屋内のラドンガスの蓄積に依存
	内部	0.29	0.2-1.0 ^b	0.4	0.16	経口摂取、 ^(b) 食生活に依存、アメリカの数値は林産物によるもの(K-40, C-14, 等)
	大地	0.46	0.3-1.0 ^c	0.40	0.19	^(c) 大地組成や建築材料に依存
	宇宙	0.39	0.3-1.0 ^d	0.3	0.31	^(d) 標高及び緯度に依存
	小計	2.40	1.0-13.0	1.50	2.95	
人工	医療	0.60	0.03-2.0	2.30	3.00	医療先進国で高い数値になっている
	放射性降下物	0.007	0-1+	0.01	-	1983年に最大、以降減少、1986年に止。未だに実験場周辺や事故周辺地域では高い数値を示している。アメリカの数値はその他を含む。
	その他	0.0052	0-20	0.001	0.25	職業被曝等。平均職業被曝は0.7mSv、鉱山労働者の被曝は高い、原発周辺の住民は0.02mSv
	小計	0.6	0-数十	2.311	3.25	
合計		3.00	1.0-数十	3.81	6.20	

*数値は2011年の福島原発事故以前のもの

• UNSCEARの人工被曝の数値は放射線医学総合研究所の集計によるもの

(ja.wikipedia.org/)

2011.3.11
福島第一原発事故

3.27.2011
一時 >1000 mSv/h

2. 遺伝子頻度、ハーディ・ワインベルグ平衡

遺伝子頻度と遺伝子型頻度

定義:

遺伝子頻度 (allele 頻度)


- 集団内の、ある対立遺伝子 (allele) の頻度

遺伝子型頻度 (genotype 頻度)

- 集団内の、ある遺伝子型 (genotype) の頻度

表現型頻度 (phenotype 頻度)

- 集団内の、ある表現型 (phenotype) の頻度



対立遺伝子の
組み合わせ

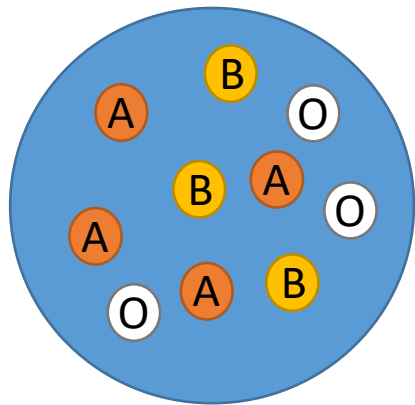
優性・劣性
環境要因
発生要因
偶発的要因

定義：

遺傳子頻度 (allele 頻度)

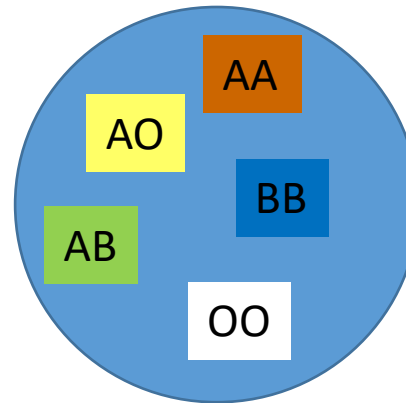
遺傳子型頻度 (genotype 頻度)

表現型頻度 (phenotype 頻度)



A allele 頻度
 $= 4/10 = 0.4$

集団X (= gene pool)



集団X(二倍体)

AA genotype 頻度

$$= 1/5 = 0.2$$

A phenotype 頻度

$$= 2/5 = 0.4$$

* Genotype 頻度から Allele 頻度を出す

2対立遺伝子モデル(A, a)

	AA	Aa	aa	total
genotype 頻度	$P[AA]$	$P[Aa]$	$P[aa]$	1

allele 頻度

$$P[A] = P[AA] + (P[Aa]/2)$$

$$P[a] = P[aa] + (P[Aa]/2)$$

$$P[A] + P[a] = 1$$

* Genotype 頻度から Allele 頻度を出す

例題:

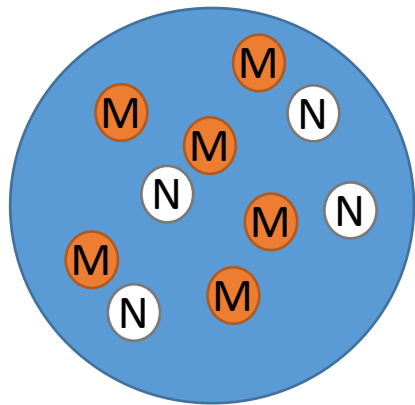
MN式血液型: 抗MN血清に対する血液凝固性の違い
赤血球表面の糖タンパク質 (glycophorinA) が影響
M型、N型は共優性(co-dominant)

Phenotype	Genotype	人数	Genotype 頻度	Allele 頻度
M	MM	21,045	$P[MM]=$	$P[M]=$
N	NN	14,262	$P[NN]=$	$P[N]=$
MN	MN	34,378	$P[MN]=$	
Total		69,685		

次世代のGenotype 頻度推定

世代 t での
gene pool

世代 $t+1$

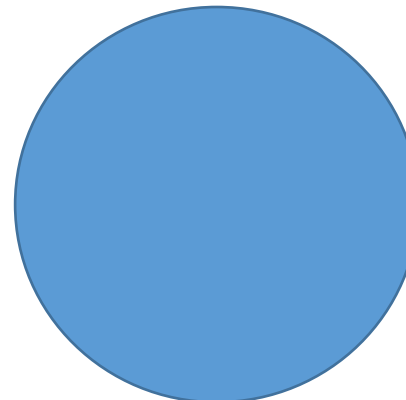


allele頻度

$$P[M] = 0.6$$

$$P[N] = 0.4$$

集団X (= gene pool)



集団X(次世代)

$$P[MM]' = ?$$

$$P[MN]' = ?$$

$$P[NN]' = ?$$

次世代のGenotype 頻度推定

確率論的解釈



ハーディ・ワインベルグ平衡

Hardy-Weinberg Equilibrium (HWE)

多対立遺伝子 ($A_1, A_2, A_3, \dots, A_k$) のAllele頻度がそれぞれ $P_1, P_2, P_3, \dots, P_k$ であるとき、次世代のGenotype頻度 P_{ij}' は一般に

$$P_{ii}' = P_i^2$$

$$P_{ij}' = 2P_iP_j$$

$$P_i' = P_i$$

ただし、

次世代のGenotype 頻度推定

HWEが自然集団で成り立つ5条件

1. 集団のサイズが十分に大きい
2. Allele 頻度に性差がない
3. この遺伝子座(locus)において任意交配(random mating)
4. 移住がない
5. この遺伝子座において突然変異、自然選択が起きない

次世代のGenotype 頻度推定

HWE → 1世代で到達

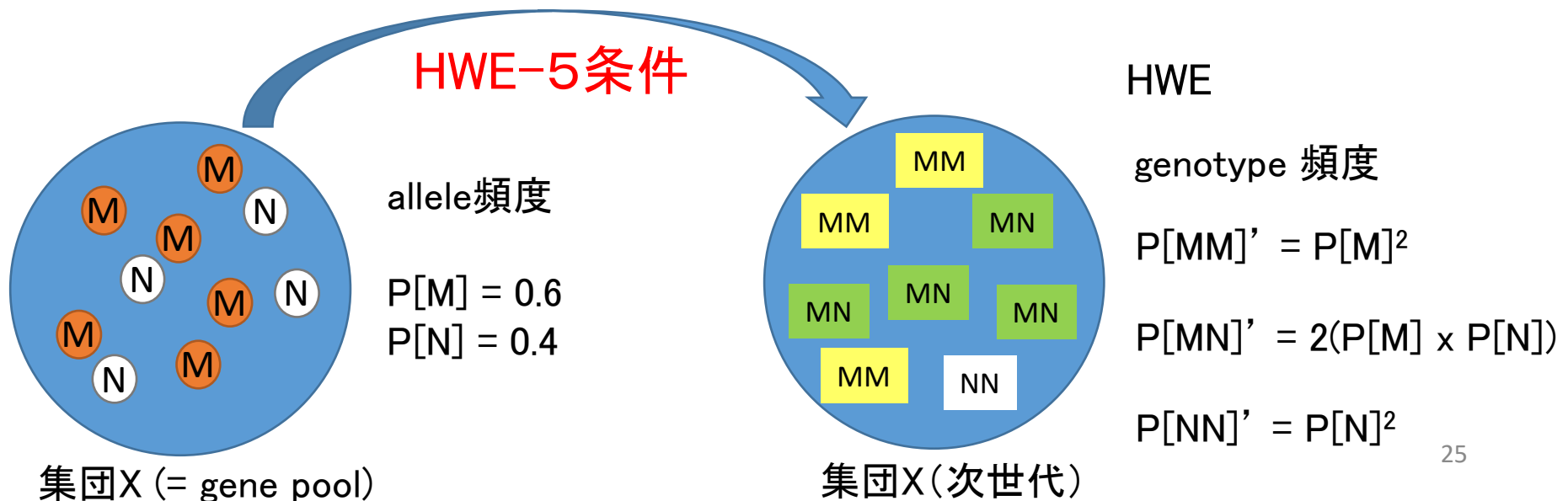
ハーディ・ワインベルグの法則

Hardy-Weinberg principle

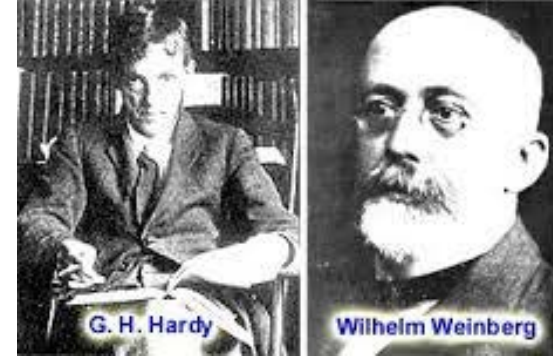
つまり、

親世代(t)で条件を満たせば次世代(t+1)では必ずHWE

過去(t-1以前)の自然選択や突然変異、移住に左右されない



裏を返せば・・・



ハーディ・ワインベルグの法則が成り立たない



5条件の少なくとも1つが前の世代に満たされていない



集団サイズの急激な減少 (bottleneck) ?

選択的交配? Allele freq.に大きな性差?

前世代に大量の移入・移出?

自然選択?



遺伝子頻度変化
= 進化の素過程

HWEからのずれを検出する

χ^2 (カイ二乗)検定

P[A], P[a], HWE



Genotype	観測値(obs.)	期待値(exp.)
AA		
Aa		
aa		

$$\chi^2 = \sum \left\{ \frac{(\text{obs.} - \text{exp.})^2}{\text{exp}} \right\}$$



自由度1の χ^2 分布に従う
統計的検定(P-value)

HWEからのずれを検出する

Phenotype	Genotype	人数	Genotype 頻度	Allele 頻度
M	MM	21,045		
N	NN	14,262		
M N	MN	34,378		
Total		69,685		

観測値(obs.) 期待値(exp.)

MM 21,045

NN 14,262

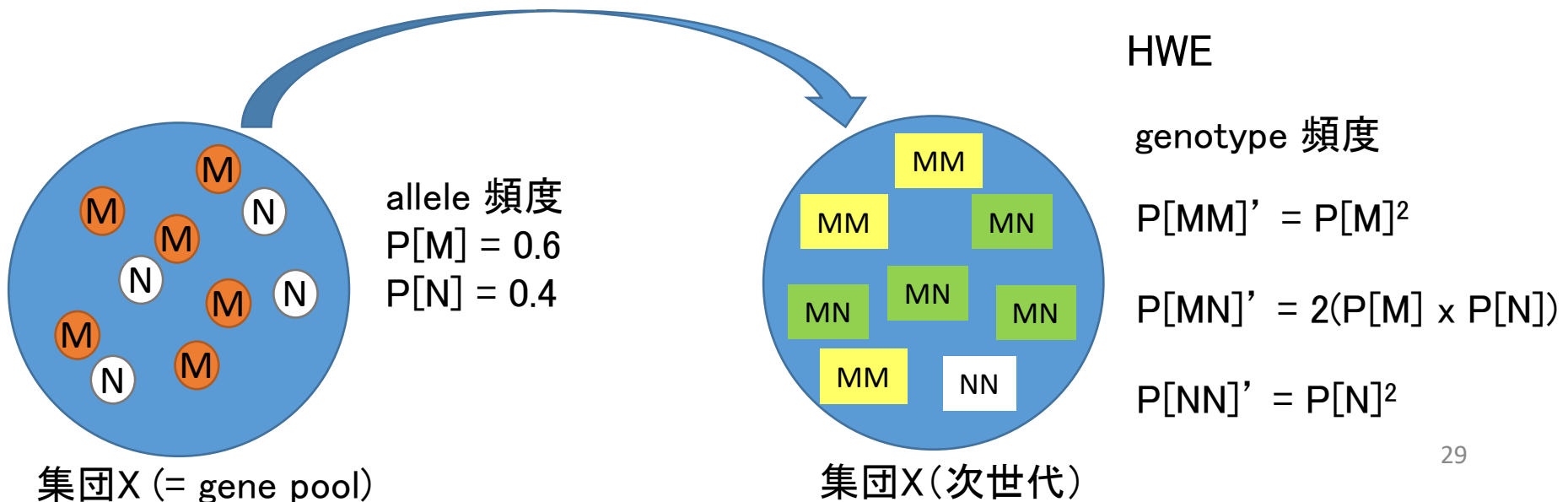
MN 34,378

69,685

次世代のGenotype 頻度推定

HWEが自然集団で成り立つ5条件

1. 集団のサイズが十分に大きい

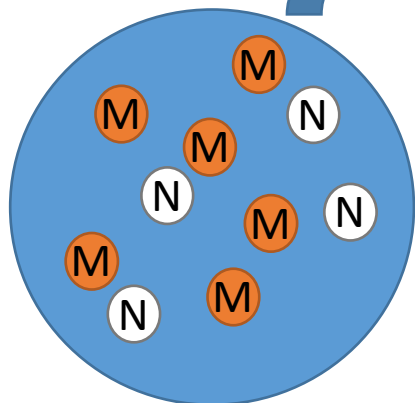


次世代のGenotype 頻度推定

HWEが自然集団で成り立つ5条件

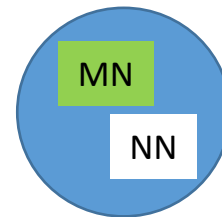
集団のサイズが小さいと...

遺伝的浮動
(random genetic drift)

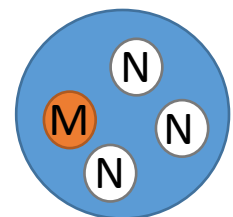


allele 頻度
 $P[M] = 0.6$
 $P[N] = 0.4$

集団X (= gene pool)



集団X(次世代)



次世代のgene pool

次世代のGenotype 頻度推定

2対立遺伝子モデル(A,a):

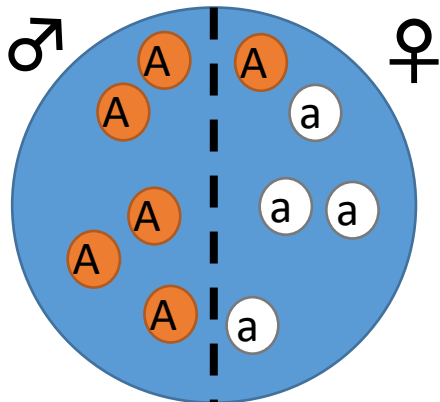
♂でのA allele頻度を P_m 、♀でのallele頻度を P_f とすると、

次世代のgenotype 頻度

$$P[AA]' = P_m P_f$$

$$P[Aa]' = P_f (1 - P_m) + P_m (1 - P_f)$$

$$P[aa]' = (1 - P_m)(1 - P_f)$$



集団X (= gene pool)

$$P[AA]' = ?$$

$$P[Aa]' = ?$$

$$P[aa]' = ?$$

集団X(次世代)

次世代のGenotype 頻度推定

2対立遺伝子モデル(A,a): \rightarrow X染色体上の遺伝子では?
♂でのA allele頻度を P_m 、♀でのallele頻度を P_f とすると、

次世代のallele 頻度

$$P_f' = P_m P_f + \{P_f (1 - P_m) + P_m (1 - P_f)\} / 2 = (P_f + P_m) / 2$$

$$P_m' = P_f$$

$$\frac{P_f' - P_m'}{P_f - P_m} = - (1/2)$$

次世代の
allele 頻度性差

現世代の
allele 頻度性差

