基礎遺伝学

講義資料　パート3

作成者：北大農学部・荒木仁志

次世代のGenotype frequency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)

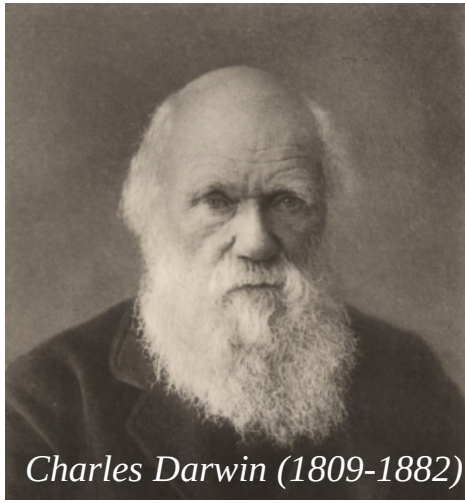
4. 移住がない

5. この遺伝子座において突然変異、自然選択が起きない

5. 自然選択

自然選択（Natural selection）

・・・自然界において、生物集団内の特定の形質を持つ個体の生存・繁殖確率が相対的に高く、より多くの子孫を残すこと


Charles Darwin (1809-1882)

自然淘汰、適者生存 → 適応度（fitness, w）

HWE		Under selection
$P[AA]' = P[A]^2 = p^2$	→	$p^2 w_{11}$
$P[Aa]' = 2(P[A] \times P[a]) = 2pq$	→	$2pq\ w_{12}$
$P[aa]' = P[a]^2 = q^2$	→	$q^2 w_{22}$

HWE ← 中立（selectively neutral）: $w_{11} = w_{12} = w_{22} = 1$ の時

自然選択（ Natural selection ）

集団の平均適応度（ $\overline{w}$ ）

$$\overline{w} = p^2 w_{11} + 2pq w_{12} + q^2 w_{22}$$

現世代のA allele freq. をP、次世代のA allele freq. をP’ とすると、

$$P = P[AA] + P[Aa]/2 = p^2 + 2pq$$

$$P' = P[AA]' + P[Aa]'/2 = \frac{p^2 w_{11} + pq w_{12}}{\overline{w}}$$

世代間のallele freq. 変化は

$$\Delta P = P' - P = \frac{pq[p(w_{11} - w_{12}) + q(w_{12} - w_{22})]}{\overline{w}}$$

自然選択（Natural selection）

1. 方向性選択（Directional selection）

	AA	Aa	aa
	w_{11}	w_{12}	w_{22}
適応度	1	1-*hs*	1-*s*

s : 淘汰係数（selection coefficient）

h : 優性度（degree of dominance）

$$\Delta P = P' - P = \frac{pq[p(w_{11} - w_{12}) + q(w_{12} - w_{22})]}{\bar{w}}$$

$$= \frac{spq[hp + (1-h)q]}{\bar{w}}$$

1．方向性選択（ Directional selection ）

$$\frac{dP}{dt} \approx spq[q + h(p - q)]$$

この近似式から、Pの変化にかかる時間 t を計算する

1) h = 0 (Aが完全優性）　$\frac{dP}{dt} \approx spq^2$

$$t = \frac{1}{s}\left\{\frac{1}{1 - P_t} - \frac{1}{1 - P_0} + \ln\frac{P_t(1 - P_0)}{P_0(1 - P_t)}\right\}$$

2) h = 1 (Aが完全劣性）　$\frac{dP}{dt} \approx sp^2q$

$$t = \frac{1}{s}\left\{\frac{1}{P_0} - \frac{1}{P_t} + \ln\frac{P_t(1 - P_0)}{P_0(1 - P_t)}\right\}$$

1．方向性選択（ Directional selection ）

$$\frac{dP}{dt} \approx spq[q + h(p - q)]$$

この近似式から、Pの変化にかかる時間 t を計算する

3) h = 1/2 (no dominance) $\frac{dP}{dt} \approx \frac{1}{2} spq$

$$t = \frac{2}{s} \ln \frac{P_t(1 - P_0)}{P_0(1 - P_t)}$$

$0 \leq h \leq 1$ の h について一般に、t は s に反比例

定向進化の場合、自然選択が弱いと進化に長い時間がかかる

Q. 50個体から成る二倍体集団に突然変異Aが起こり、そのホモ接合体は既存の対立遺伝子aのホモ接合体に対して適応度が1%大きいとする。優性度が 0, 0.5, 1 の3つの場合について、A のallele 頻度が 0.5 になるまでにかかる時間の期待値をそれぞれ求めよ。

	AA	Aa	aa
	w_{11}	w_{12}	w_{22}
適応度	1	1-*hs*	1-*s*

s : 淘汰係数（ selection coefficient ）

h : 優性度（ degree of dominance ）

1) *h* = 0 (Aが完全優性）

2) *h* = 1/2 (no dominance)

3) *h* = 1 (Aが完全劣性）

t =?

9	23	112
559	919	1124
5459	8674	10260

参考：Fisher's Fundamental Theorem

R.A. Fisher

「集団の平均適応度の相対的増加率は、
どの世代においても標準化された適応度の
相加的遺伝分散とほぼ等しい」

$\frac{\Delta\overline{w}}{\overline{w}}$ ：集団の平均適応度の相対的増加率（～適応進化の速度の尺度）

$V(w)$ ：相加的遺伝分散（additive genetic variance、遺伝的多様性の尺度）

$$\frac{\Delta\overline{w}}{\overline{w}} \approx \frac{2V(w)}{\overline{w}^2}$$

適応進化の速度は、その世代にどれだけ遺伝的多様性があるかによって律速される

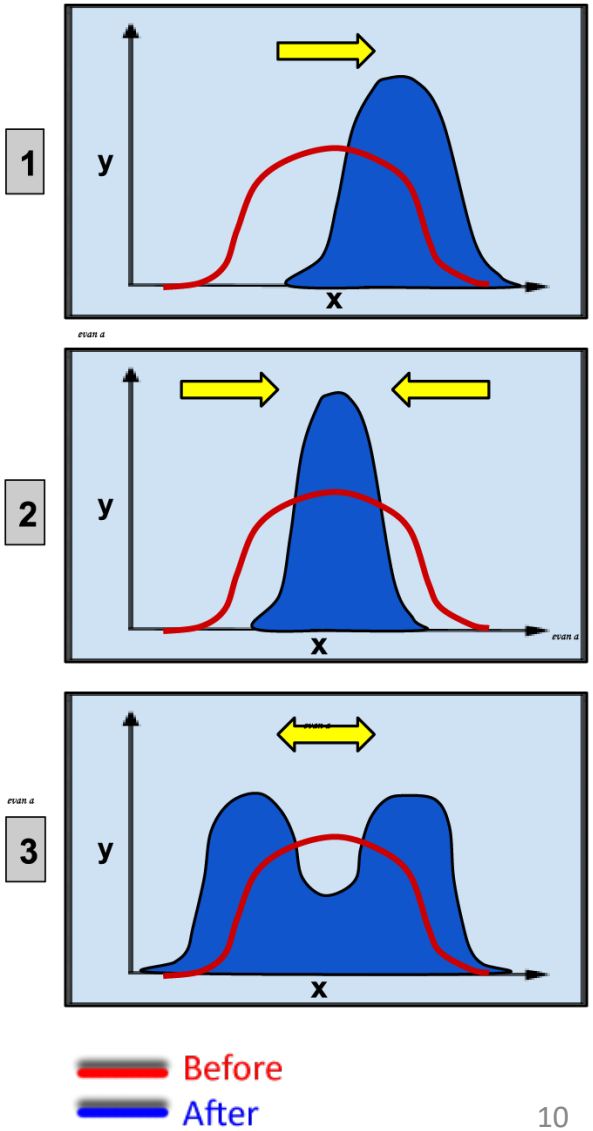
自然選択（ Natural selection ）

1．方向性選択（ Directional selection ）

2．安定化選択（ Stabilizing selection ）

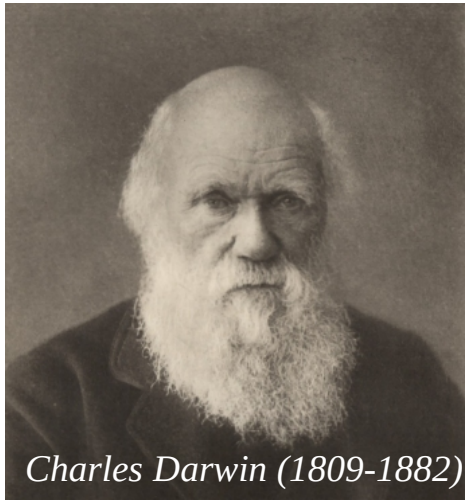
[平衡選択（ Balancing selection ）]

3．分断選択（ Disruptive selection ）



(en.wikipedia.org)

自然選択（ Natural selection ）


Charles Darwin (1809-1882)

１．方向性選択（ Directional Selection ）

２．平衡選択（ Balancing selection ）

2-1．超優性（ overdominance ）

2-2．頻度依存選択（ frequency dependent selection ）

2-3．多様化選択（ diversifying selection ）

自然選択（ Natural selection ）

２．平衡選択（ Balancing selection ）

2-1．超優性（ overdominance ）

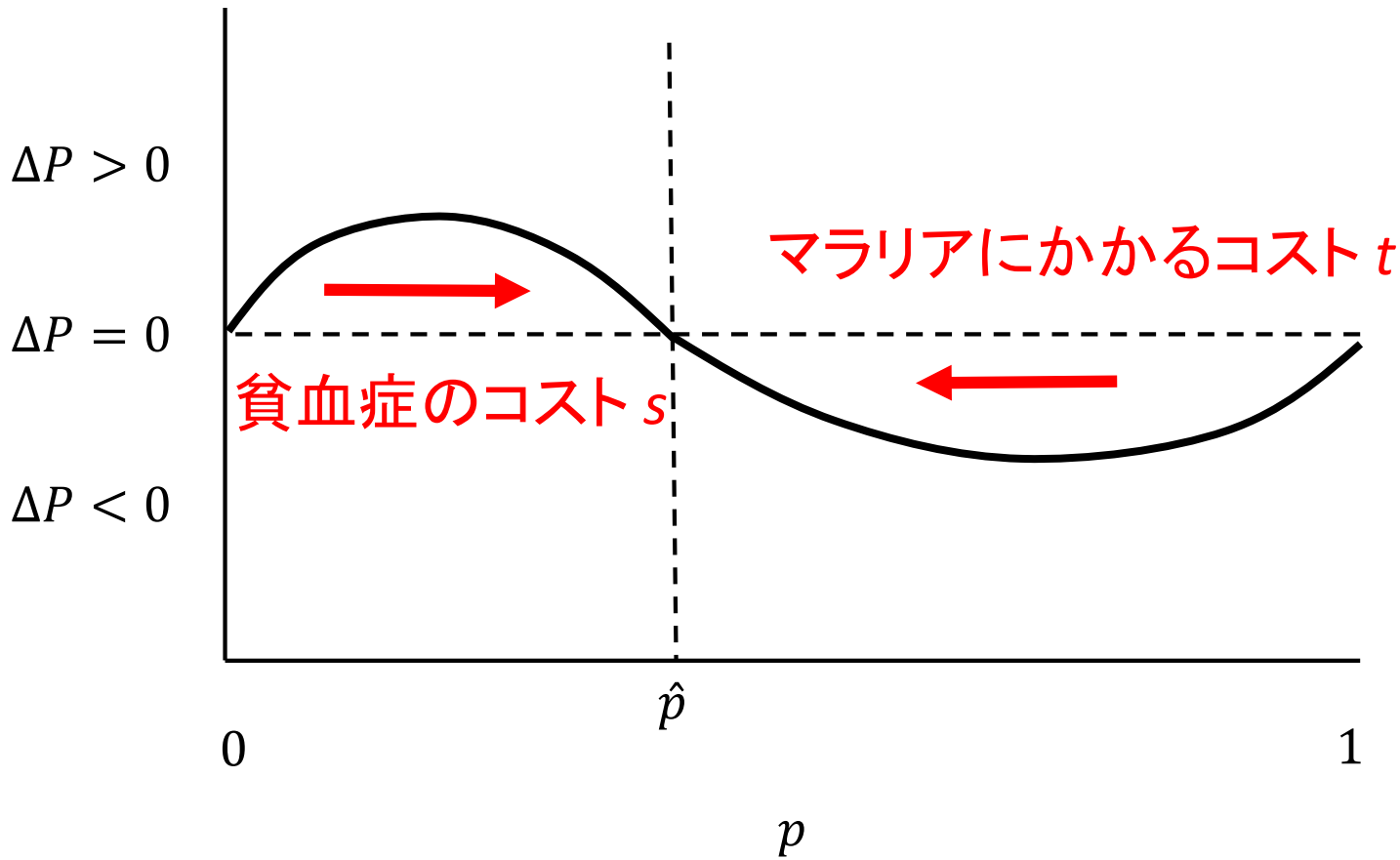
	AA	Aa	aa	
適応度	1-*t*	1	1-*s*	*s, t* : 淘汰係数（ selection coefficient ）

$$\Delta P = \frac{pq[t-(s+t)p]}{\overline{w}}$$

$\Delta P = 0$ とすると、 $\hat{p} = \dfrac{t}{s+t}$

2. 平衡選択（ Balancing selection ）

2-1. 超優性（ overdominance ）　$\hat{p} = \dfrac{t}{s+t}$ で多様性安定



2. 平衡選択（ Balancing selection ）

2-2. 頻度依存選択（ frequency dependent selection ）

	AA	Aa	aa
適応度	$1+s(\hat{p}-p)$	1	$1+s(\hat{q}-q)$

$$\Delta P = \frac{pq[s(\hat{p}-p)p - s(\hat{q}-q)q]}{\bar{w}}$$

$$= \frac{2spq(\hat{p}-p)}{\bar{w}}$$

$\Delta P = 0$ とすると、 $\hat{p} = p$ ⟶ $\hat{p} > p$ の時 $\Delta P > 0$

$\hat{p} < p$ の時 $\Delta P < 0$

少数者有利、平衡状態では $w_{11} = w_{12} = w_{22}$

２. 平衡選択（ Balancing selection ）

2-3. 多様化選択（ diversifying selection ）

･･･環境依存的に適応度が変化

環境頻度		AA	Aa	aa
C_1	適応度	1	$1-h_1s_1$	$1-s_1$
C_2	適応度	$1-s_2$	$1-h_2s_2$	1

$$w_{AA} = C_1 + C_2(1 - s_2)$$

$$w_{Aa} = C_1(1 - h_1s_1) + C_2(1 - h_2s_2)$$

$$w_{aa} = C_1(1 - s_1) + C_2$$

２．平衡選択（ Balancing selection ）

2-3．多様化選択（ diversifying selection ）

･･･環境依存的に適応度が変化

$$\Delta P = \frac{pq[(2C_1h_1s_1 + 2C_2h_2s_2 - C_1s_1 - C_2s_2)p - (C_1h_1s_1 + C_2h_2s_2 - C_1s_1)]}{\bar{w}}$$

$\Delta P = 0$ とすると、 $$\hat{p} = \frac{C_1h_1s_1 + C_2h_2s_2 - C_1s_1}{2C_1h_1s_1 + 2C_2h_2s_2 - C_1s_1 - C_2s_2}$$

$\longrightarrow$ $$C_1h_1s_1 + C_2h_2s_2 < C_1s_1$$ $$C_1h_1s_1 + C_2h_2s_2 < C_2s_2$$ の時、安定

２．平衡選択（ Balancing selection ）

2-3．多様化選択（ diversifying selection ）

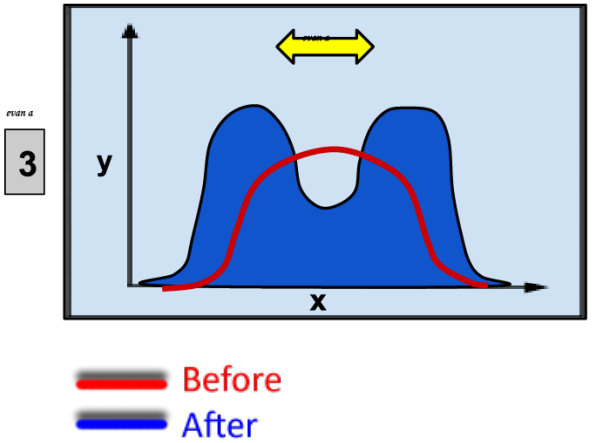
$\Delta P = 0$　とすると、　$\hat{p} = \dfrac{C_1 h_1 s_1 + C_2 h_2 s_2 - C_1 s_1}{2C_1 h_1 s_1 + 2C_2 h_2 s_2 - C_1 s_1 - C_2 s_2}$

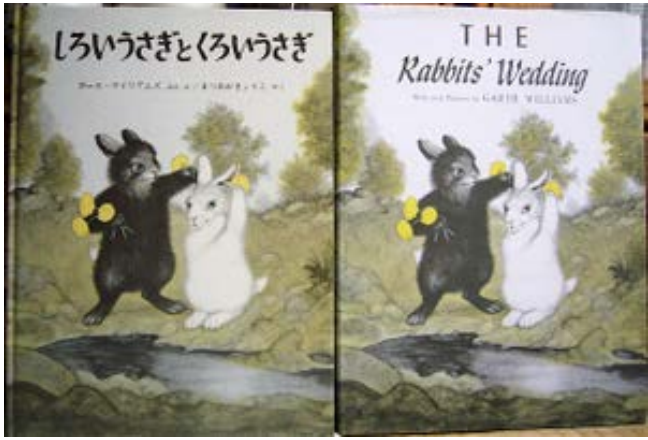
Q.

C_1=0.7, h_1=h_2=0.2, s_1=0.01, s_2=0.05の時、$\hat{p}$ =?

自然選択（ Natural selection ）

３．分断選択（ Disruptive selection ）

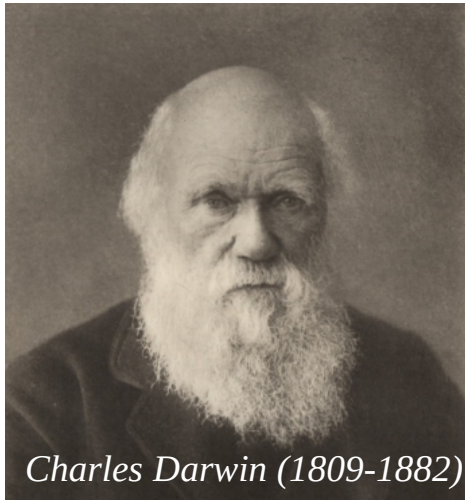




(en.wikipedia.org)

自然選択（ Natural selection ）

自然淘汰、適者生存 → 適応度（ fitness, w ）


Charles Darwin (1809-1882)

中立（ selectively neutral ）: $w_{11} = w_{12} = w_{22} = 1$ の時

中立な遺伝子の進化 → 分子レベルでは一般的？

木村資生(1924-1994)

「分子進化の中立説」

→ ゲノム進化の研究により、「ほぼ中立な遺伝子の進化」の一般性が証明

太田朋子(1933-)

６．中立進化

生物進化の「中立性」（Evolutionary neutrality）

「分子進化の中立説」　木村資生、１９６８

・・・全ての進化が適応的ではない

・・・分子レベルではむしろ、選択上中立（selectively neutral）な進化が主

→ 少なくとも分子レベルでは、、

進化は自然選択、ではなく遺伝的浮動によって引き起こされる、

という考え方。

生物進化の「中立性」（Evolutionary neutrality）

「分子進化の中立説」　木村資生、1968

論拠：

１．全ての多型が適応的だと遺伝的荷重（genetic load）が大きすぎる

２．分子進化速度の一定性（中立説では進化速度は突然変異率に比例）

３．同義置換速度＞非同義置換速度
（アミノ酸置換を起こさない変異は進化しやすい）

http://www.brh.co.jp/research/formerlab/miyata/2005/post_000003.html

中立進化（ Neutral Evolution ）

中立突然変異の固定確率（ Fixation probability ）

$$P\left(\frac{1}{2N}\right) = \frac{1}{2N}$$

中立突然変異の固定確率＝突然変異の初期頻度

↓

小さい集団ほど中立突然変異が固定しやすい

中立進化（ Neutral Evolution ）

中立遺伝子の進化速度（ Evolutionary rate ）

$$k = 2N\mu \times P\left(\frac{1}{2N}\right)$$

k ：世代当たり・集団当たりの固定確率

突然変異数 × 固定確率

$$= 2N\mu \times \frac{1}{2N}$$

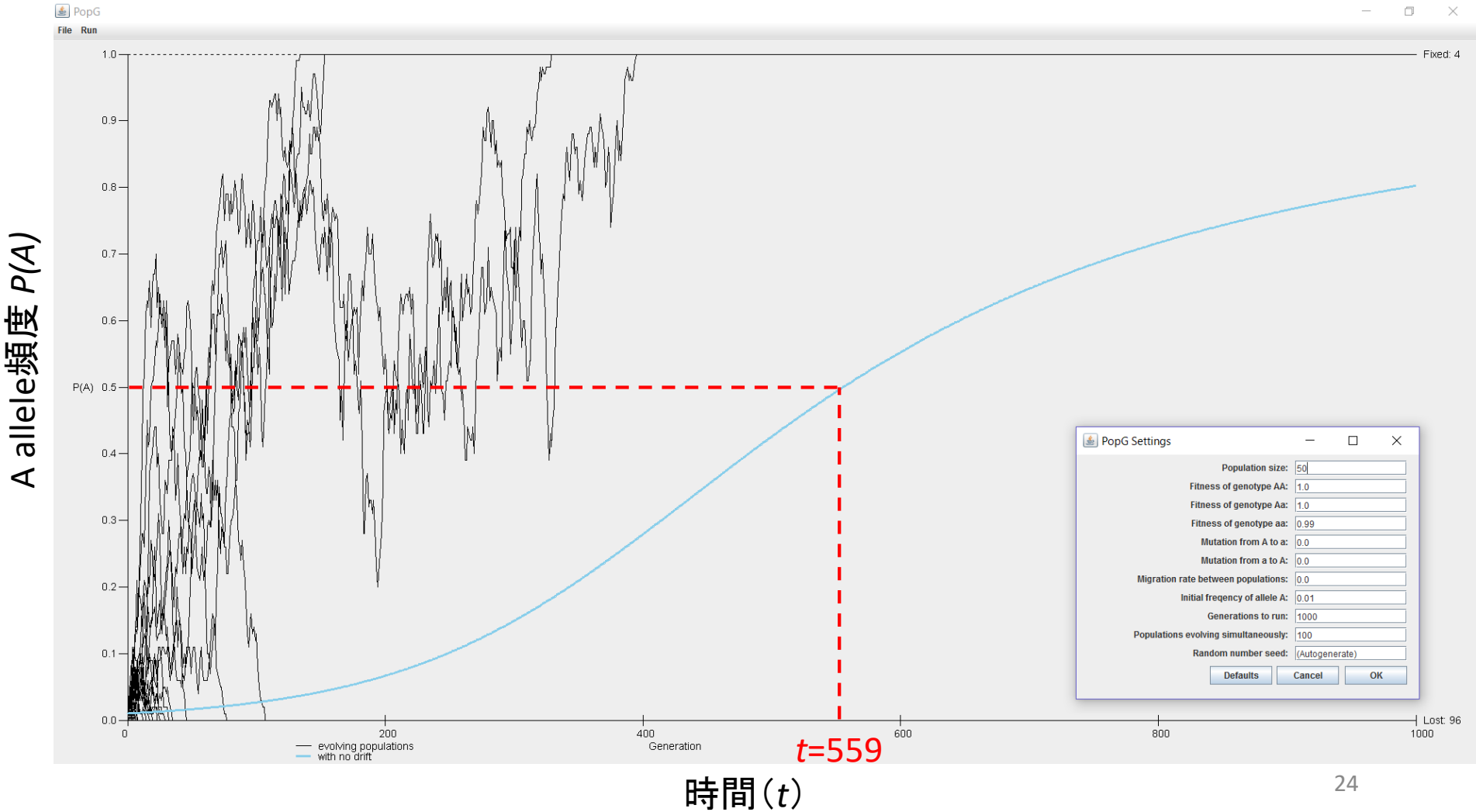
$$= \mu$$

↓

中立遺伝子の進化速度は突然変異率と等しい

50個体から成る二倍体集団に起こった1%有利な突然変異がallele 頻度 0.5 になるのにかかる時間

（s=0.01, h=0 の場合の期待値はt=559）



中立進化（ Neutral Evolution ）

中立遺伝子の進化速度（ Evolutionary rate ）

$$k = \mu$$

$$\mu = \mu_T f_o$$

$$k = \mu_T f_o$$

k ：世代当たり・集団当たりの固定確率

μ_T: 全突然変異率

f_o ：中立突然変異の割合

$\mu_T f_o$ が一定（同じたんぱく質遺伝子など）なら k も一定（分子時計）

→ f_o が小さい（重要な）部分は進化が遅い

中立進化（ Neutral Evolution ）

中立遺伝子の進化速度（ Evolutionary rate ）

$$k = \mu$$

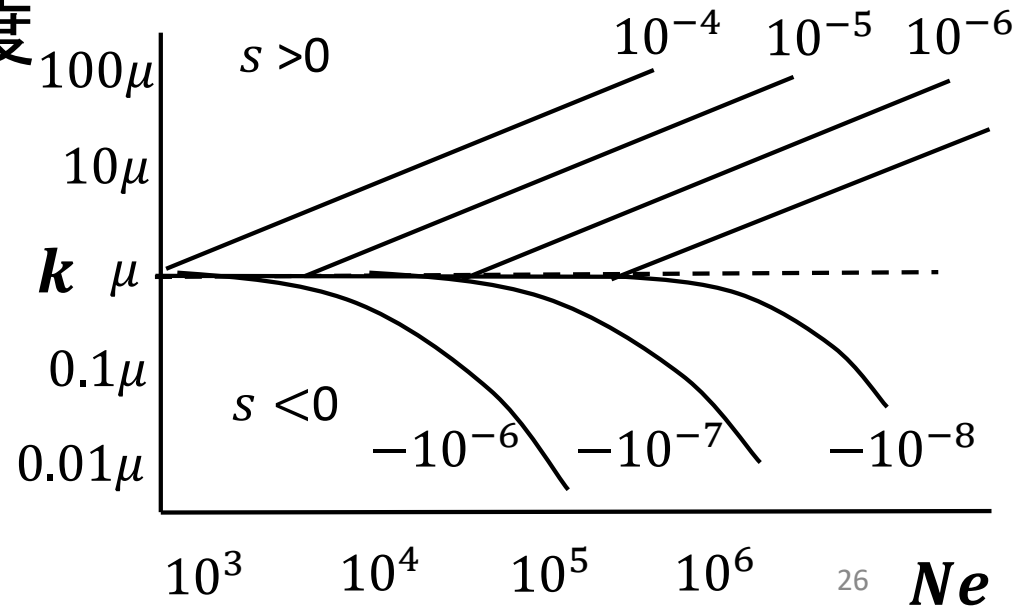
k ：世代当たり・集団当たりの固定確率

非中立遺伝子の進化速度

$$k = 2N\mu \times P\left(\frac{1}{2N}\right)$$

$$\approx 2N\mu \times 2s$$

$$\approx 4N\mu s$$



移住と近交系数、ヘテロ接合体頻度

Wrightの島モデル（island model）

集団全体は非常に大きい（無限大とみなせる）

部分集団（島集団）の大きさはNeで一定（Ne = 有効集団サイズ）

対立遺伝子数は十分に大きく、移住者は必ず新しいalleleをもたらす

部分集団は一世代当たりNe x mの割合で遺伝子を交換（m = 移住率）

m は十分小さい（m << 1）

↓

世代t での近交系数 F の部分集団内平均値、G_t は

$$G_t = \left[\frac{1}{2N_e} + \left(1 - \frac{1}{2N_e}\right) G_{t-1}\right](1-m)^2$$

N_e: 有効集団サイズ

中立進化（ Neutral Evolution ）

中立遺伝子の多様性（ヘテロ接合体頻度）

移住なし、突然変異ありと仮定すると

世代t での近交係数 F の部分集団内平均値、G_t は

$$G_t = \left[\frac{1}{2N_e} + \left(1 - \frac{1}{2N_e}\right) G_{t-1}\right](1-\mu)^2$$

N_e: 有効集団サイズ

$\mu \ll 1$から、近似的に

$$\hat{G} \approx \frac{1}{4N_e\mu + 1} \xrightarrow{\hat{G} = 1 - \widehat{He}} \widehat{He} \approx \frac{4N_e\mu}{4N_e\mu + 1}$$

（$\widehat{He}$: 平衡状態でのheterozygosity）

中立性検定テスト

HKA test (1987)

Tajima's D test (1989)

McDonald-Kreitman test (1991)

Fu & Li's test (1993)

Fay & Wu's test (2000)

中立性検定テスト

McDonald-Kreitman test (1991)

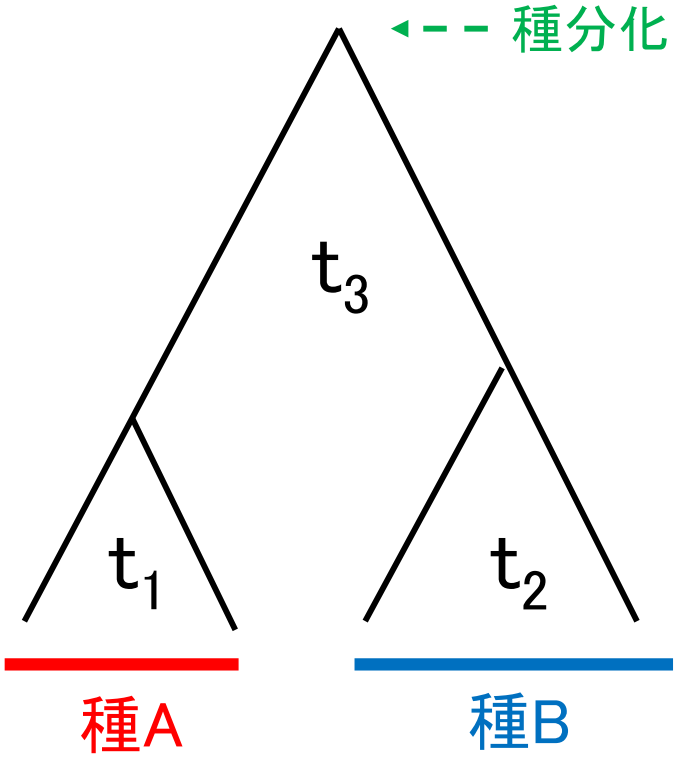
→ 中立なら同義置換率：非同義置換率が種内・種間で一定

	種内で固定	種内多型
非同義置換	t_3U_r	$(t_1+t_2)U_r$
同義置換	t_3U_s	$(t_1+t_2)U_s$

U_r :アミノ酸を変える（＝非同義）塩基置換率

U_s :アミノ酸を変えない（＝同義）塩基置換率

→ 統計的検定



中立性検定テスト

統計的にはそうかもしれないけど･･･　　本当？

実際に試してみよう！（適応進化の再現！）

Journal of Heredity 2005:96(4):388–395
doi:10.1093/jhered/esi051
Advance Access publication March 30, 2005

© The American Genetic Association. 2005. All rights reserved.
For Permissions, please email: journals.permissions@oupjournals.org.

Genetic Coadaptation of the Amylase Gene System in *Drosophila melanogaster*: Evidence for the Selective Advantage of the Lowest AMY Activity and of Its Epistatic Genetic Background

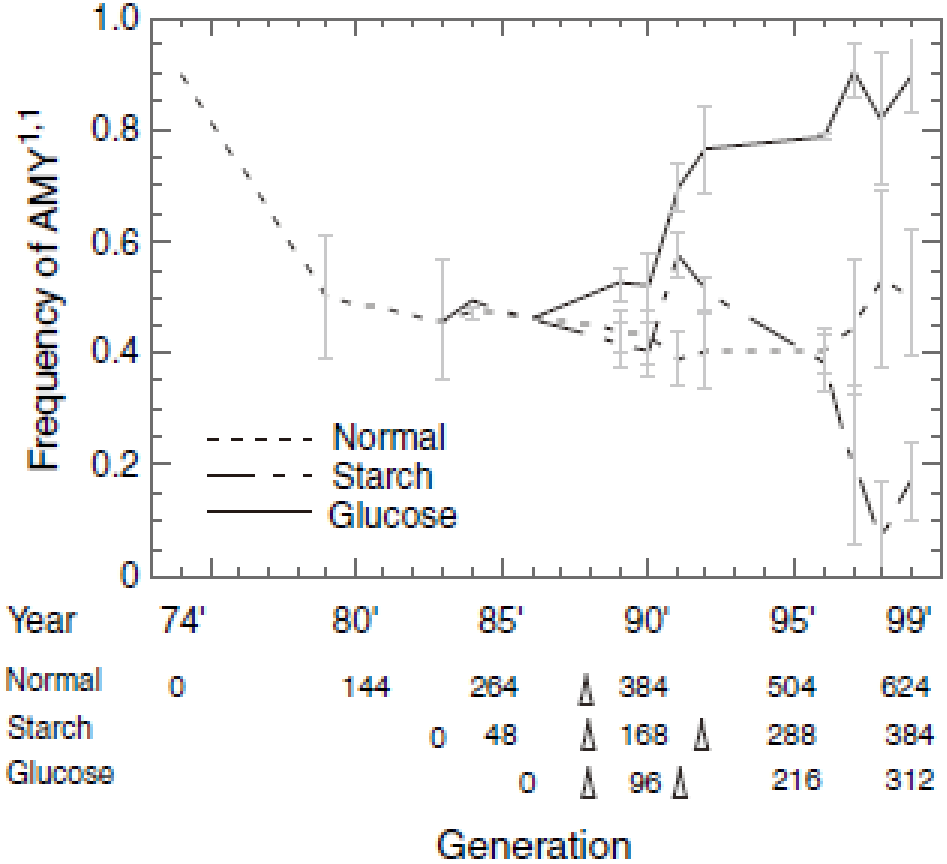
H. Araki, S. Yoshizumi, N. Inomata, and T. Yamazaki

(Araki et al. 2005, *J. Heredity*)

中立性検定テスト

統計的にはそうかもしれないけど･･･　　本当？

実際に試してみよう！（適応進化の再現！）



アミラーゼの<u>分解産物</u>が多い環境

→ アミラーゼ酵素活性の<u>低い</u>対立遺伝子が増えた（＝適応的）

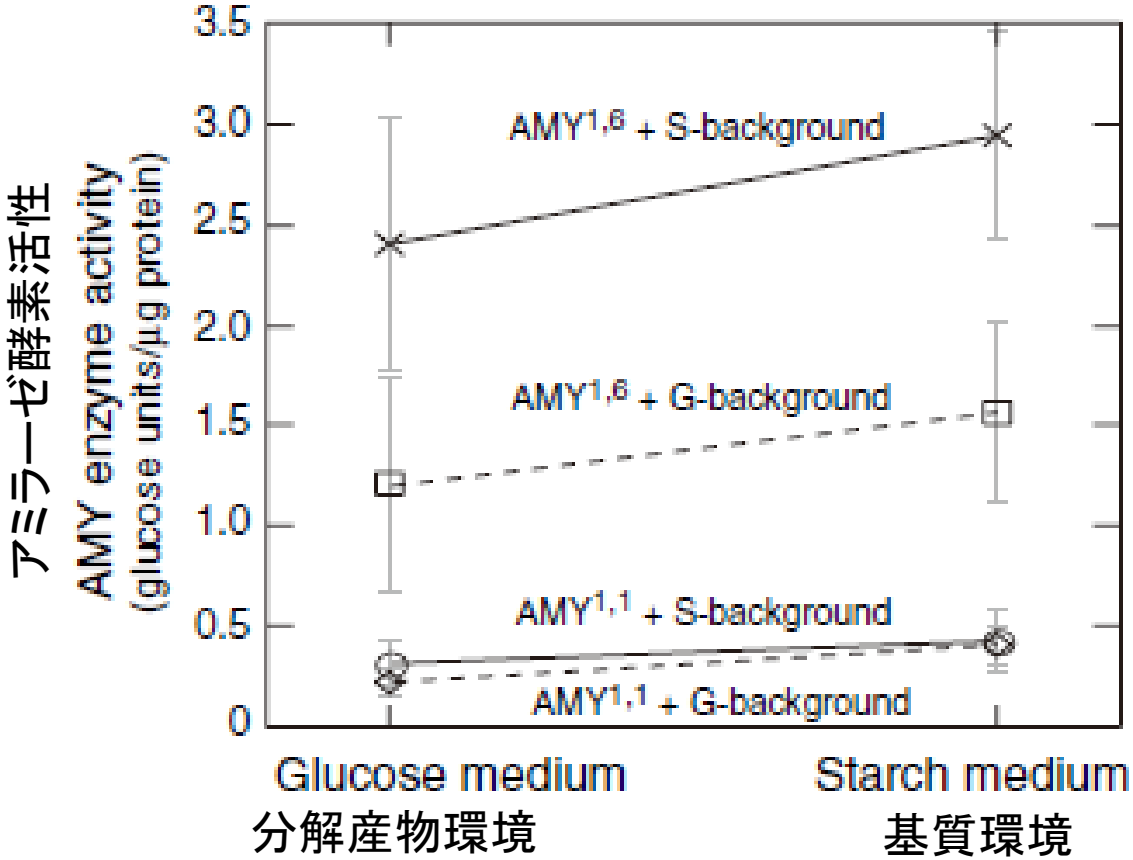
アミラーゼの<u>基質</u>が多い環境

→ アミラーゼ酵素活性の<u>高い</u>対立遺伝子が増えた（＝適応的）

中立性検定テスト

統計的にはそうかもしれないけど・・・　本当？

実際に試してみよう！（適応進化の再現！）



→ 選択はアミラーゼ遺伝子だけでなく、それを調整するDNA領域にもかかっていた！

中立性検定テスト

統計的にはそうかもしれないけど・・・　本当？

実際に試してみよう！（適応進化の再現！）

ショウジョウバエ・アミラーゼ遺伝子の適応進化

原産地アフリカでは元々デンプン質が主食だった？

その後、種分化に伴いエサとなる栄養素が変化

熟した果実など、高い糖分を含む餌環境にも適応

人の住む都市環境にも適応

世界中へと分布を広げ、今に至る