

形質のモジュール性が適応度地形における進化に及ぼす影響

首都大学東京・理学研究科生命科学専攻 山口 諒

Ryo Yamaguchi

Department of Biology, Tokyo Metropolitan University

1. はじめに

数理モデルが進化生物学に果たす役割のひとつとして、遺伝子型-表現型-適応度の関係性を明らかにし、生物の環境適応の結果を予測することが挙げられる。適応度地形に関する理論は、個体の情報である遺伝子型や表現型をもとに特定の環境下で適応度を算出し、その適応度地形の頂点を目指すような進化の軌跡を解析する。上記のような複数の階層をつないで生命現象を予測するには、モデル内に多くの単純化を含むことも多いが、現在様々な分野に応用されている。例えば、生態的な環境適応から新種の形成、分子進化学やシステム生物学まで、実証研究による予測検証も含め、多くの理論が展開されている(Fragata et al. 2018)。

数ある適応度地形理論の中で、古典的でありかつ現在も頻繁に用いられるのが、フィッシャーの幾何モデル(Fisher's geometric model: FGM)である。このモデルでは、ガウス関数に代表される単峰性の地形上を仮定し、形質に対する安定化淘汰を扱う(Fisher 1930; Orr 1998)。つまり、集団の形質値のセットがある最適な点に向かって進化する状況である。 n 次元の形質空間(超球面)上において突然変異が起きる場合を考え、その突然変異が適応度地形上で有利かどうかを計算するが、一般に 1 つの突然変異が全ての形質値に影響を及ぼすと仮定する。これは全形質への多面発現(universal pleiotropy)であり、扱う形質数が多い場合には、その全てがある共通の突然変異によって同時に影響を受けることが不自然な場合もあるだろう。そこで FGM をより一般化し、形質のモジュール性を考慮することができれば、関連のある形質セットごとの適応を解析することが可能となる。本稿では、通常の FGM の記述およびシミュレーション解析から始め、モジュール性を考慮した際に適応ダイナミクスがどのように変化するかを明らかにする。

2. モデル

最初に半数体および二倍体生物の適応度地形を導入したのち、シミュレーションの手法について概説する。

2.1 適応度地形

通常の FGM では n 次元の形質ベクトルを 1 セット考えるが、ここではモジュール性を考慮するために m セットの n 次元形質ベクトルを個体の表現型とする。 m は適応度の評価を行う球面の数であり、 n は球面 1 つあたりの形質数である。具体的には i 番目の球面における形質セットは $\mathbf{z}_i = \{z_{i,1}, z_{i,2}, \dots, z_{i,n}\}$ と定義する。ここで $z_{i,j}$ は各形質の値である。適応度はこの形質セットと最適な点(適応度地形のピーク)との距離に依存するため、その最適点を $\mathbf{o}_i = \{o_{i,1}, o_{i,2}, \dots, o_{i,n}\}$ とし、現在の形質値とのユークリッド距離を $\|\mathbf{z}_i - \mathbf{o}_i\| \equiv \sqrt{\sum_{j=1}^n (z_{i,j} - o_{i,j})^2}$ とする。個体の相対適応度は全ての球面の各適応度を相乗した値であると仮定すると、

$$w(\mathbf{z}_1, \mathbf{z}_2, \dots, \mathbf{z}_m) = \exp\left(-q \sum_{i=1}^m \|\mathbf{z}_i - \mathbf{o}_i\|^k\right), \quad (\text{Eq. 1})$$

と表される。 q は淘汰圧の強さ、 k は適応度地形の曲率を決めており、特に後者は生物学的に遺伝子座間相互作用(エピスタシス)の程度に対応している(Tenaillon 2014)。

突然変異が起きた場合、現在の形質値に変異の形質値が相加的な影響を及ぼすとする。ここで、形質値としては相加的であるが、適応度の意味では相加的でないことに注意が必要である。モジュール性がある場合、どの球面に突然変異が起きるかを最初に選ぶ必要があるが、すべての球面が等しい確率で突然変異の対象に選ばれるとする。一度ある球面が選ばれたら、その球面に属する n 個の形質全てに突然変異の値が加算される。突然変異による形質値の更新は、以下の通りである。

i 番目の球面に起きた突然変異による形質の更新値を $\Delta \mathbf{z}_i = \{\Delta z_{i,1}, \Delta z_{i,2}, \dots, \Delta z_{i,n}\}$ とする。この値は半数体または二倍体のホモ接合の場合である。各形質の変化量は標準正規分布に従い、その球面における総量を 1 とするため形質数に応じて正規化を行う。その後、平均 λ の指数分布に従う乱数を突然変異の効果の大きさとして各形質値に掛ける。 $\mathbf{Z} + \Delta \mathbf{Z}$ を全ての球面に対する突然変異個体の形質値とすると、突然変異の選択係数は $s \equiv \frac{w(\mathbf{Z} + \Delta \mathbf{Z})}{w(\mathbf{Z})} - 1$ と計算される。二倍体のヘテロ接合個体は形質値の変化量が

$\Delta \mathbf{z}_i / 2$ であるため、優性度は $h \equiv \left(\frac{w(\mathbf{Z} + \Delta \mathbf{Z} / 2)}{w(\mathbf{Z})} - 1 \right) / s$ と記述することができる。

2.2 シミュレーション方法

世代間に重複のない、有性生殖を行う生物集団を考える。集団サイズは N で一定とし、同じ突然変異は起こらない無限サイトモデル(infinite-site model)を仮定する。突然変異率 u は非常に小さく、 $Nu \ll 1$ が成立することによって集団は常に遺伝的に単型であるとする(Kimura and Ohta 1969; Taylor *et al.* 2006)。この仮定により、ある世代では常に 1 つの突然変異の固定・消失のみを追跡することで適応過程を追跡することができる。

出現した突然変異が集団内で固定する確率は、

$$\frac{1 - \exp(-2s)}{1 - \exp(-2Ns)} \quad (\text{Eq. 2a, 半数体})$$

$$\frac{\int_0^{\frac{1}{2N}} e^{-2Ns(2h-1)x(1-x)-2Nsx} dx}{\int_0^1 e^{-2Ns(2h-1)x(1-x)-2Nsx} dx} \quad (\text{Eq. 2b, 二倍体})$$

である(Crow and Kimura 1970)。二倍体は適応度として超優性の状態を含んでいるが(Sellis *et al.* 2011)、ここでは集団サイズが多型を維持しないほど十分に小さいと仮定して、固定・消失のどちらかのみを帰結になるとする。シミュレーションを単純にするため、固定イベントを単位時間としてその回数を記録するが、下記の通り世代時間に変換することも可能である。

突然変異の固定回数を世代時間に変換するためには、実際に固定した突然変異が現れるまでの平均待ち時間と、その変異の固定までにかかった平均待ち時間を計算する必要がある。まず、ある形質値を持つ集団に起きる突然変異の平均固定確率を P とすると、これは上述の可能な突然変異の範囲に対して多数回シミュレーションを行うことで算出が可能である。この固定確率は指数分布に従うため、実際に固定した突然変異が現れるまでの平均待ち時間は $1/(uNP)$ 世代となる。次に、固定した変異の平均待ち時間は集団遺伝学における古典的な問題であり、選択係数と優性度から計算可能である(Ewens 2000; Otto & Day 2007)。Kimura (1980)の拡散近似を用いると、固定までの平均待ち時間 T は

$$T = \int_0^1 \int_0^y \frac{2}{V(x)} e^{-2 \int_x^y \frac{M(z)}{V(z)} dz} dx dy, \quad (\text{Eq. 3})$$

となり、ここで M と V は突然変異アリの頻度 p の世代あたりの平均・分散変化量である。具体的には半数体において $M(p) = sp(1-p)$ 、 $V(p) = p(1-p)/N$ であり、二倍体で $M(p) = p(1-p)[sp + h(1-2p)]$ 、 $V(p) = p(1-p)/2N$ となる。

3. 結果

はじめに、1 集団が適応度地形の麓から頂点である最適値に近づく進化ダイナミクスの特徴を示す。図 1a のように、進化の初期では最適値と現在の形質値の距離が大きいいため、表現型のうえでは比較的大きな効果を持つ突然変異が蓄積しやすい。その後、集団の表現型がピークに近づくに従って、大きな変異はピークを乗り越えてしまう確率が高くなるため、より小さな変異で最適値の周辺をランダムに動く。図 1b は実際に固定した突然変異の選択係数であり、1a と同様に適応の初期では正の値を示すが、頂点に到達するにつれてほぼ中立な変異を蓄積していることがわかる。二倍体では選択係数と同時に優性度を記録可能であり、適応プロセスの前半では 0.5 前後であるのに対し、後半では超優性を含む大きな分散が観察される。これは適応の終盤において、ヘテロ接合の形質値が適応度地形のピークに最も近い場合が増加することに対応している(図 1c)。また、固定までに要する時間も適応が進むにつれて増加し続けることから、最適値付近では突然変異が固定しづらい状況が続いている(図 1d)。

続いてモジュール性の違いが適応プロセスに及ぼす影響について調べる。モジュール性が高いほど、少ない突然変異数で最適値に到達することが判明した(図 2)。モジュール性が低い場合には多面発現の影響によりターゲットの形質以外にも変異が影響するため、のちの世代でそれを補償する変異の出現が必要となる。一方、モジュール性が高ければ、多面発現の負の側面を抑えることができる。

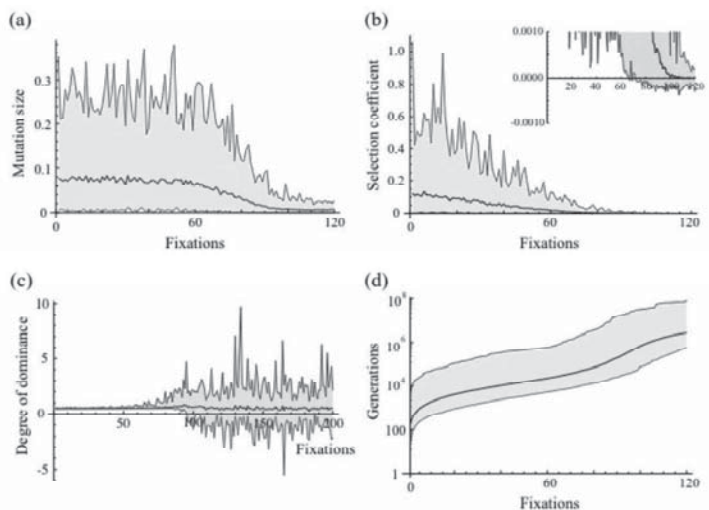


図 1. 固定した突然変異の数(時系列)と(a)固定した変異の大きさ、(b)選択係数、(c)優性度および(d)対応する世代数。各図において、中央の黒線は平均、上部と下部の実線はそれぞれ最大値と最小値を示す。シミュレーションは 100 回行い、各パラメータは $N=2000$, $m=1$, $n=10$, $\lambda=0.04$ 。また、 $\sigma_{1,1}=2$ とし、それ以外の初期形質値や最適値は全て 0 とした。(c)以外は半数体。

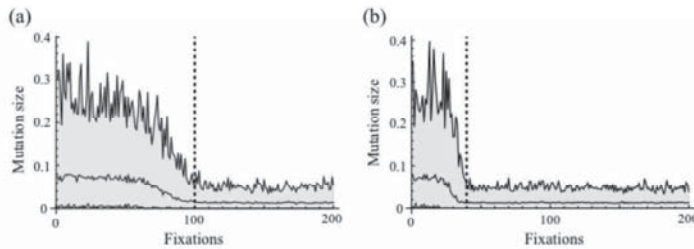


図 2. 半数体のシミュレーションにおいて固定した突然変異の数(時系列)と固定した変異の大きさ。(a) $m=1, n=10$, (b) $m=10, n=1$. 図の見方およびパラメータセットは図 1 と同じ。破線は集団が適応度地形のピークに到達したおよそその時点を示しており、モジュール性の高い(b)で必要な突然変異の数が少ないことがわかる。ここでは示さないが、 $\{m=2, n=5\}$ や $\{m=5, n=2\}$ の場合では(a)と(b)の中間の突然変異数が必要である。

4. おわりに

本稿では、単峰性の適応度地形上における集団の進化において、形質セットのモジュール性が高いほど適応に必要な突然変異数が少ないことが判明した。種分化では各集団に効果の大きい変異を独立に蓄積することが重要であり、モジュール性の低い形質セットが種分化に貢献するかもしれない。今後、本モデルを含め、進化生物学の様々な適応度地形モデルとそのダイナミクスについて比較を行うことが重要である。

5. 参考文献

1. Crow, J. F., & Kimura, M. (1970). An introduction to population genetics theory. *An introduction to population genetics theory*.
2. Ewens, W. J. (2000). *Mathematical population genetics 1: theoretical introduction*. Springer.
3. Fisher, R. A. (1930). *The genetical theory of natural selection*. Clarendon Press, Oxford, UK.
4. Fragata, I., Blanckaert, A., Louro, M. A. D., Liberles, D. A., & Bank, C. (2018). Evolution in the light of fitness landscape theory. *Trends in ecology & evolution*. (in press)
5. Kimura, M. (1980). Average time until fixation of a mutant allele in a finite population under continued mutation pressure: Studies by analytical, numerical, and pseudo-sampling methods. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 77(1), 522-526.
6. Kimura, M. (1983). *The neutral theory of molecular evolution*. Cambridge University Press.
7. Kimura, M., & Ohta, T. (1969). The average number of generations until fixation of a mutant gene in a finite population. *Genetics*, 61(3), 763.
8. Orr, H. A. (1998). The population genetics of adaptation: the distribution of factors fixed during adaptive evolution. *Evolution*, 52(4), 935-949.
9. Otto, S. P., & Day, T. (2007). *A biologist's guide to mathematical modeling in ecology and evolution*. Princeton University Press.
10. Sellis, D., Callahan, B. J., Petrov, D. A., & Messer, P. W. (2011). Heterozygote advantage as a natural consequence of adaptation in diploids. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(51), 20666-20671.
11. Taylor, C., Iwasa, Y., & Nowak, M. A. (2006). A symmetry of fixation times in evolutionary dynamics. *Journal of theoretical biology*, 243(2), 245-251.
12. Tenaillon, O. (2014). The utility of Fisher's geometric model in evolutionary genetics. *Annual review of ecology, evolution, and systematics*, 45, 179-201.