

## Characterizing genetic diversity: single loci

この章では、種および個体群が持っている遺伝的多様性が進化の可能性や潜在能力として重要であることから、1～2つの遺伝子座を対象とした遺伝的多様性のパラメータを紹介する。

### Frequencies of alleles and genotypes

- genotype frequency

全サンプル中のある遺伝子型の頻度

Table4.1 ケワタガモの各遺伝子型 (FF、FS、SS) の数と頻度

e.g. FF の遺伝子型頻度 =  $37/67 = 0.552$

- allele frequency (gene frequency)

全ての対立遺伝子中のある対立遺伝子の頻度

e.g. F 遺伝子の頻度を  $p$  とすると

$$p = (2 \times FF + FS) / 2 \times \text{Total} \quad (4.1)$$

$$= 0.73 \quad * \text{diploid なので} \times 2$$

同様の計算が1つの遺伝子座に2つ以上の対立遺伝子がある場合も行うことができる (Table4.2、Example4.2)。

- heterozygosity ( $H$ )

1つの遺伝子座における遺伝的多様度を表す尺度。Observed heterozygosity ( $H_o$ ) と expected heterozygosity ( $H_e$ ) がある。 $H_o$  は実際の観察値から求められた値で、 $H_e$  はハーディ・ワインバーグ平衡を仮定して算出した値。

e.g. Table4.2

$$H_o = (10 + 8 + 11) / 44 = 0.659$$

### Hardy-Weinberg equilibrium

集団遺伝学における遺伝モデルの基礎となる理論。ハーディ・ワインバーグ平衡が成り立っている場合、遺伝子型頻度はそれを構成する対立遺伝子の頻度の積で表され、対立遺伝子頻度および遺伝子型頻度は任意交配を1世代経れば平衡頻度に達し、その後は世代を通して不変となる。

任意交配を行う大きな個体群を仮定し、集団を1つの遺伝子プールとして見る。2つの対立遺伝子  $A_1$ 、 $A_2$  があり、その頻度をそれぞれ  $p$ 、 $q$  とすると (Table4.3)、次世代の  $A_1 A_1$  ホモ接合体の頻度は  $p^2$ 、 $A_2 A_2$  ホモ接合体の頻度は  $q^2$ 、 $A_1 A_2$  ヘテロ接合体は  $2pq$  となる。式 4.1 より次世代の  $A_1$  遺伝子の頻度 ( $p_1$ ) は、

$$p_1 = (2p^2 + 2pq) / (2(p^2 + 2pq + q^2))$$

$$= 2(p^2 + pq) / (2(p+q)^2)$$

$p+q=1$  より

$$p_1 = p^2 + pq = p$$

となり、対立遺伝子頻度は世代を越えても変わらない。qについても同様。

任意交配集団における対立遺伝子頻度と遺伝子型頻度とのあいだに見られるこのような関係をハーディ・ワインバーク平衡という。

Fig.4.1 ハーディ・ワインバーク平衡にあるときの対立遺伝子と遺伝子型の頻度の関係

(1) ヘテロ接合体の頻度が 0.5 を越えることはない、(2) 対立遺伝子が少ない状態では、その多くはヘテロ接合体として存在し、多い状態ではホモ接合体として存在する。

ハーディ・ワインバーク平衡には、(1) 2 倍体で有性生殖を行う、(2) 任意交配を行う、(3) 集団が十分に大きい、(4) 突然変異や自然選択、個体の移動がない、等の多くの仮定があり、自然集団には当てはまらないように思われるが、実際には、自然集団の多くの遺伝子座でもよく見出されている。

### Expected heterozygosity

ハーディ・ワインバーク平衡を仮定して算出したヘテロ接合体の期待値 ( $H_e$ )。

1 遺伝子座 2 対立遺伝子では、 $H_e = 2pq$  となり、2 つ以上の対立遺伝子が存在する場合は

$$H_e = 1 - \sum p_i^2 \quad (4.2) \quad p_i: \text{対立遺伝子 } i \text{ の頻度}$$

となる (example4.3)。

1 つの遺伝子座から、種もしくは個体群全体の遺伝的多様度を正確に求めることは困難なため、通常、複数の遺伝子座の平均から求めた遺伝的多様度 ( $H_0$ ,  $H_e$ ) を、その種の遺伝的特性とする (Box4.1)。

また、時間の経過に伴う遺伝的多様度の変化を表す場合がある ( $H_t/H_0$ )。

e.g.  $1 - H_t/H_0$  ある時点 (0) から時点 (t) におけるヘテロ接合体の減少割合

### Allelic diversity

遺伝子座当たりの平均対立遺伝子数

$$A = \text{total number of alleles over all loci} / \text{number of loci} \quad (4.3)$$

で求められる。

対立遺伝子数に基づいた指標として effective number of alleles ( $n_e$ ) もある。この指標は sample 数の影響を受けにくい。

$$n_e = 1 / \sum p_i^2 \quad (4.4)$$

$p_i^2$  = the frequency of each allele

⇒ example4.4

全ての対立遺伝子頻度が等しい場合、 $n_e$  は実際の対立遺伝子数と等しくなる。

## Estimating the allele frequency for a recessive allele

対立遺伝子に優性・劣性がある遺伝子座を用いた場合、表現型から優性ホモ接合とヘテロ接合を見分けることは困難だが、ハーディ・ワインバーグ平衡を用いることで、それらの対立遺伝子の頻度を求めることができる。劣性ホモ接合体は表現型から見分けることができ、その頻度の期待値は  $q^2$  となる。従って、実際に観察された劣性表現型個体の頻度は  $q^2$  と等しくなる (example 4.5)。

この方法は、いくつかの仮定が存在しているため、全ての遺伝子型が区別できる場合には、用いることはできない。

劣性遺伝子( $q$ )の保有者の頻度は、 $2q/(1+q)$ で求めることができる。

## Deviations from Hardy-Weinberg equilibrium

ハーディ・ワインバーグ平衡が成り立つための仮定が破られると (移住、選択、ランダムではない交配等が生じた場合)、ハーディ・ワインバーグ平衡は成り立たなくなる。従って、ハーディ・ワインバーグ平衡から、個体群に移住や選択等が生じているか調べることができる。

## Inbreeding

血縁個体との交配。ヘテロ接合体頻度を減少させる。

Fig.4.2 メンデル遺伝する自家受精種の遺伝子型頻度の変遷。ヘテロ接合は毎世代半減していき、ホモ接合の頻度が増加していく。

Table 4.5 自家受精植物であるハナシノブ科植物のヘテロ接合の減少。ヘテロ接合体は期待値よりもかなり少ない。

## assortive and dissortive mating

遺伝子型もしくは表現型が似ている個体同士の交配を assortive (assortative) mating と呼び、似ていない個体同士の交配を dissortive (disassortative) mating と呼ぶ。一般に、ハーディ・ワインバーグ平衡の期待値よりも、assortative mating はホモ接合を、disassortative mating はヘテロ接合を増加させる。

disassortative mating は植物の自家不和合性などで観察され、inbreeding 等によってもたらされる有害な効果を避けることになる。assortative mating は人でも観察され、因所的な種間の生殖隔離もしばしばその一形式と見なされる。

assortative mating は、対象とする遺伝子座 (およびそれと強く連鎖している遺伝子座) へのみ影響を与え、その影響は問題の型を支配している遺伝子座に限られるが、inbreeding はすべての遺伝子座においてホモ接合を増加させるので、その影響は大きい。

fragmented populations

離れた集団では、浮動と選択によって対立遺伝子頻度は異なっていく。その結果、各分集団内ではハーディ・ワインバーグ平衡が成り立っていても、全集団内では成り立たなくなる。

### Extension of the Hardy-Weinberg equilibrium

Three alleles

ハーディ・ワインバーグ平衡は、複対立遺伝子（1つの遺伝子座に3種類以上の対立遺伝子が存在）にも広げて考えることができる。

3つの対立遺伝子  $A_1$ 、 $A_2$ 、 $A_3$  がありそれぞれの頻度を  $p$ 、 $q$ 、 $r$  とすると、各遺伝子型の頻度は  $(A_1p + A_2q + A_3r)^2$  から求められる (example 4.6)。また、次世代の  $A_1$  の頻度 ( $p$ ) は、

$$p = \frac{2p^2 + 2pq + 2pr}{2 \times \text{Total}}$$

$$= \frac{2(p^2 + pq + pr)}{2(p+q+r)^2}$$

$$p+q+r=1 \text{ より}$$

$$p = \frac{p^2 + pq + pr}{p+q+r}$$

$$= p$$

$$= p$$

となり、遺伝子頻度は世代を通して不変となる。

Sex-linked loci

性染色体上の遺伝子座（伴性遺伝子）を扱う場合、性についての配慮が必要となる。哺乳類やショウジョウバエでは雌が XX、雄が XY の雄ヘテロ型となり、鳥類や鱗翅目では雌が ZW、雄が ZZ の雌ヘテロ型となる。対立遺伝子頻度の求め方は常染色体上のものと同じ (example 4.1)。雄ヘテロ型の種では集団中の伴性遺伝子の 2/3 は雌に、3/1 は雄に存在しているため、注意が必要 (Table 4.6, example 4.7)。

Hardy-Weinberg equilibrium for sex-linked loci

雌雄の対立遺伝子頻度に差が同じ場合、常染色体上の遺伝子と同様、伴性遺伝子に関してもハーディ・ワインバーグ平衡が成立する (Table 4.7)。

雄ヘテロ型の種では、雌の遺伝子型頻度は常染色体上の遺伝子と同じとなり、雄の遺伝子型頻度は  $p$  および  $q$  となる。

Polyploids

各染色体を2つ以上持つものを倍数体といい、そのコピー数によって2倍体 ( $2n$ )、3倍体 ( $3n$ ) … となる。4つのコピーを持つものを4倍体といい、全ての染色体が同じ種のものである同質4倍体と、種間交雑により生じた異質4倍体とがある。

4倍体における対立遺伝子頻度も2倍体と同様にして求めることができ、ハーディ・ワイン

バグ平衡も成り立つ。しかし、1遺伝子座2対立遺伝子であっても、4倍体生物では5つの遺伝子型が存在するため注意が必要 (Table4.8)。各遺伝子型の頻度は $(p+q)^4$ を展開すると得られる。一般に、 $n$ 倍体の生物については遺伝子型頻度は $(p+q)^n$ の展開で与えられる。

式 (4.6) から分かる通り、4倍体では2倍体よりヘテロ接合度が大きくなる。そのため、集団の遺伝的多様度の減少や inbreeding に関して考察する場合に注意が必要である。

### More than one locus-linkage disequilibrium

平衡状態にある任意交配集団において、2つ以上の遺伝子座を考慮した場合、各遺伝子座の各対立遺伝子がランダムに組み合わせると仮定すると、各遺伝子型の頻度はそれぞれの対立遺伝子の頻度の積になる。この様な関係を連鎖平衡 (linkage equilibrium) という。

しかし、任意交配を行っている集団でも、対立遺伝子が常にランダムに組み合わせられているとは限らず、その様な場合に連鎖不平衡 (linkage disequilibrium) が見られる。連鎖不平衡とは、ある特定の対立遺伝子の組み合わせが存在することをいう。小集団における遺伝的浮動、ボトルネック、分集団の2次的接触、自然選択などが連鎖不平衡をもたらす原因となるが、強い自然選択が作用した場合には十分な大きさの任意交配集団にも連鎖不平衡が見られる。連鎖不平衡は希少種などの様な集団サイズの小さい種や MHC など重要な機能を有する遺伝子によく見られること、2次的接触を見つけるための指標となること、遺伝的な有効集団サイズの計測に用いられること (Chapter10) 等から、集団の保全を考察するときに重要となる (Box4.2)。

連鎖不平衡の尺度として連鎖不平衡係数 (D) が用いられ、各配偶子  $A_1B_1$ 、 $A_2B_2$ 、 $A_1B_2$ 、 $A_2B_1$  の頻度をそれぞれ  $r$ 、 $u$ 、 $s$ 、 $t$  とすると

$$D = ru - st \quad (4.7)$$

で求められる。D は  $ru$  のみが存在する  $1/4$  から  $st$  のみが存在する  $-1/4$  までの値を取る。

組換えによって対立遺伝子がランダムに組み合わせられるにしたがって連鎖不平衡は減少していく。そのため、減少の割合は組換え率 ( $c$ ) によって決まる。T 世代後の連鎖不平衡係数 ( $D_t$ ) は ( $D_0$  は D の初期値)

$$D_t = D_0(1-c)^t \quad (4.8)$$

組換え率は遺伝子座間の距離に依存するため、距離の離れた遺伝子座では連鎖不平衡は急速に減衰していくが、近接した遺伝子座では減衰はゆっくりとなる (Fig.4.3)。

Example (Table4.9)

雌雄が同数存在する2つのホモ接合 ( $A_1A_1B_1B_1$ 、 $A_2A_2B_2B_2$ ) 集団を仮定する。作られる配偶子は  $A_1B_1$ 、 $A_2B_2$  のみなので、次世代の遺伝子型は  $A_1A_1B_1B_1$ 、 $A_1A_2B_1B_2$ 、 $A_2A_2B_2B_2$  の3つとなる。集団内でのそれぞれの占める割合を  $A_1A_1B_1B_1$  は 70%、 $A_2A_2B_2B_2$  を 30% とすると、 $D=0.21$  となり明らかな連鎖不平衡を示す (Table4.9)。次世代の作る配偶子は4種類 ( $A_1B_1$ 、 $A_1B_2$ 、 $A_2B_1$ 、 $A_2B_2$ ) あるが、2つのヘテロは染色体の組換えが起こった時にのみ生じる。 $A_1B_1/A_2B_2$  から  $A_1B_2$ 、 $A_2B_1$  が生じる確率は  $1/2c$  となり、 $A_1B_1$ 、 $A_2B_2$  が生じる確率は  $1/2(1-c)$  となる。世代を経ていくにつれ、9つの遺伝子型は等しい頻度になっていく (連鎖平衡)。