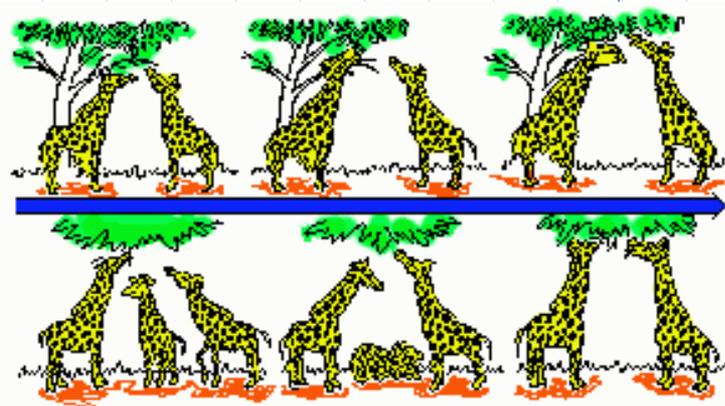


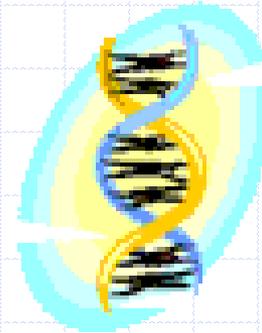
利己的遺伝子とイントロン

東京大学大学院
工学系研究科
電気系工学専攻
伊庭齊志

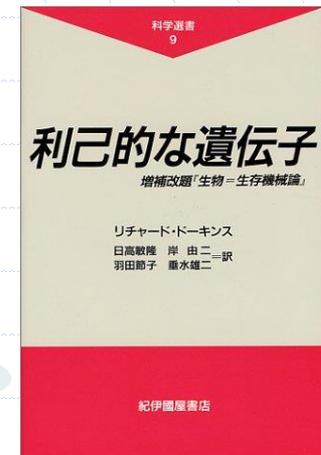


利己的遺伝子

- ◆ Selfish Genes
- ◆ Richard Dawkins
1976

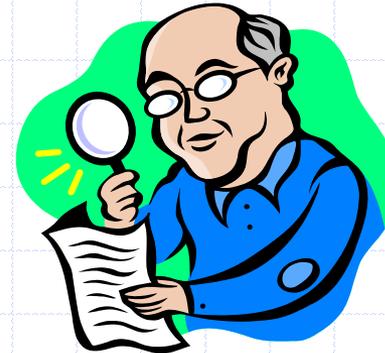


- ◆ 遺伝子が主役
- ◆ 体 = vehicle, survival machine
- ◆ 媒介、乗り物



利己的遺伝子(2)

- ◆ ガンの遺伝子
 - ◆ 例: イヌワシ
 - ◆ 同性愛の遺伝子
 - ◆ 浮気の遺伝子
-
- ◆ 寿命を飛躍的に延ばす方法



R. ドーキンス

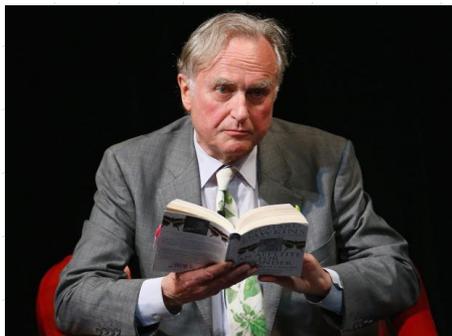
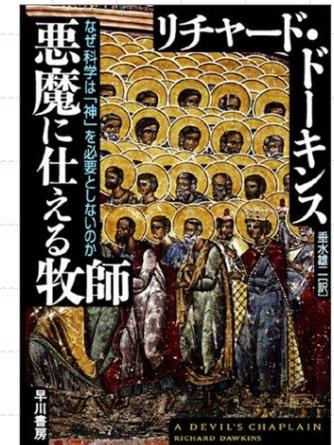
◆「ブラインド・ウォッチメーカー」



◆「虹の解体」



◆「悪魔に仕える牧師」



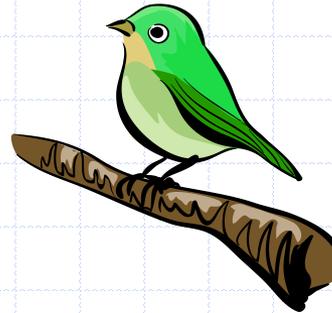
Richard Dawkins(1941-) : イギリスの進化生物学者・動物行動学者。数多くの生物学的な一般書・啓蒙書を著し、「利己的遺伝子」、「ミーム」(文化的情報の複製子、197頁参照)や「拡張された表現型」(寄生虫による宿主の操作、ビーバーがつくるダム、シロアリの塚なども遺伝子の表現型だと見なす)などの考え方を提唱した。進化についてのこれらの画期的アイデア・挑戦的な発言は現在も多くの論争を引き起こしている。無神論者としても有名。

R. ドーキンス

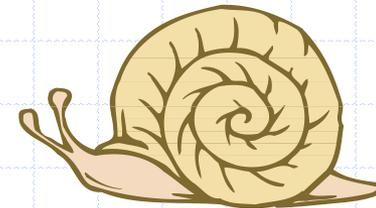


◆ 広東住血吸虫

- 吸虫



- 鳥: 宿主



- カタツムリ: 中間宿主



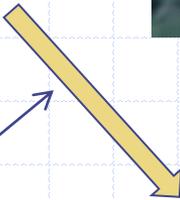
R. ドーキンス

◆ カリヤコマユバチとアワヨトウ



寄生されたアワト用の摂食量は未寄生の三分の一となり、さなぎになるのを遅らせる。

寄生されたアワヨトウは夜行性であるにもかかわらず、ハチが脱出するころになると、なぜか昼間にトウモロコシの葉の上に姿を現す。



脱出の間、アワヨトウは孔だらけになりながらも麻痺したかのように動かない。すべてのハチが脱出するやいなや、アワヨトウはゆっくりと前へ進み始め、カリヤコマユバチの集団から抜け出す。

「うそつきの進化論」

無意識にだまそうとする心、
ディヴィッド・リビングストン・スミス、
三宅真砂子訳、NHK出版

◆ 吸虫ユーハプロルキス→キリフィッシュ
(カリフォルニアのメダカ)→海鳥



- 水面近くで横倒しになり腹部を出して泳ぐ

◆ 寄生虫: クラシフィアラ・ブルゴグロツサ→
キリフィッシュ

- 仲間と群れなくなる

◆ 縮小条虫→ネズミの糞→甲虫

- 代謝を狂わせ繁殖能力を失わせる
- 分泌線を破壊して防衛手段を失わせる

最近の研究

◆ カマキリ・コオロギに寄生するハリガネムシ

- なぜか入水自殺する

◆ コオロギの脳でのみ発現するタンパク質

- ハリガネムシに寄生されている場合
- 神経の異常発達、場所認識、**光応答**にかんするもの
- キラキラするものに反応する脳になる？



Behavioural manipulation in a grasshopper harbouring hairworm: a proteomics approach

D. G. Biron^{1,*}, L. Marché², F. Ponton¹, H. D. Loxdale³, N. Galéotti¹,
L. Renault², C. Joly¹ and F. Thomas¹

¹GEMI, UMR CNRS/IRD 2724, IRD, 911 av. Agropolis BP 64501, 34394 Montpellier cedex 5, France

²INRA, UMR BIO3P Domaine de la Motte, BP 35327, 35653 La Réole cedex, France

³Plant and Invertebrate Ecology Division, Rothamsted Research, Harpenden, Hertfordshire AL5 2JQ, UK

⁴LGF 2580-CNRS, LGF 2580-CNRS, 141 rue de la Cardonille, 34094 Montpellier cedex 5, France

The parasitic Nematomorph hairworm, *Spinochordodes tellinii* (Camerano) develops inside the terrestrial grasshopper, *Maconema thalassinum* (De Geer) (Orthoptera: Tettigoniidae), changing the insect's responses to water. The resulting aberrant behaviour makes infected insects more likely to jump into an aquatic environment where the adult parasite reproduces. We used proteomics tools (i.e. two-dimensional gel electrophoresis (2-DE), computer assisted comparative analysis of host and parasite protein spots and MALDI-TOF mass spectrometry) to identify these proteins and to explore the mechanisms underlying this subtle behavioural modification. We characterized simultaneously the host (brain) and the parasite proteomes at three stages of the manipulative process, i.e. before, during and after manipulation. For the host, there was a differential proteomic expression in relation to different effects such as the circadian cycle, the parasitic status, the manipulative period itself, and worm emergence. For the parasite, a differential

C値のパラドックス

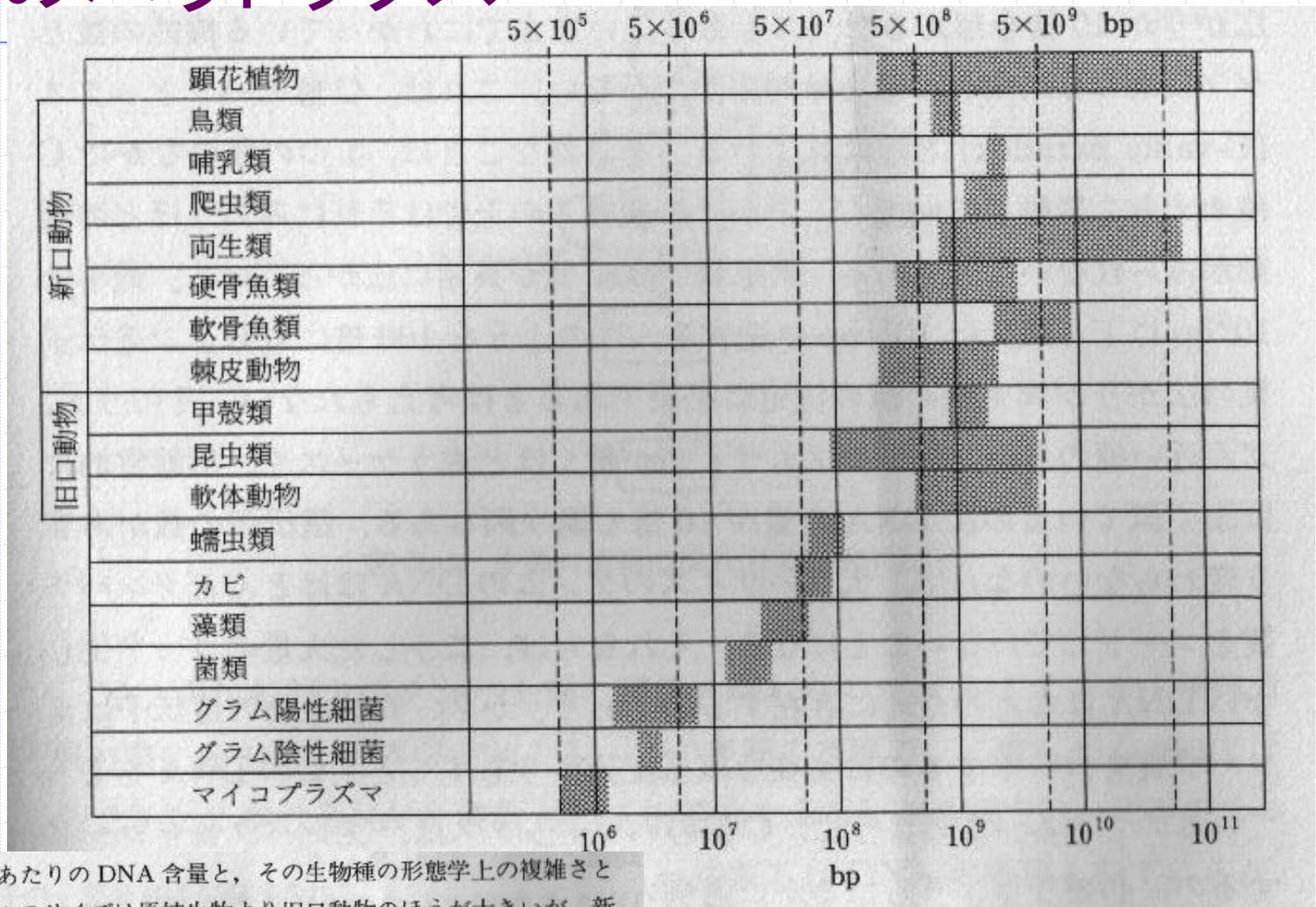
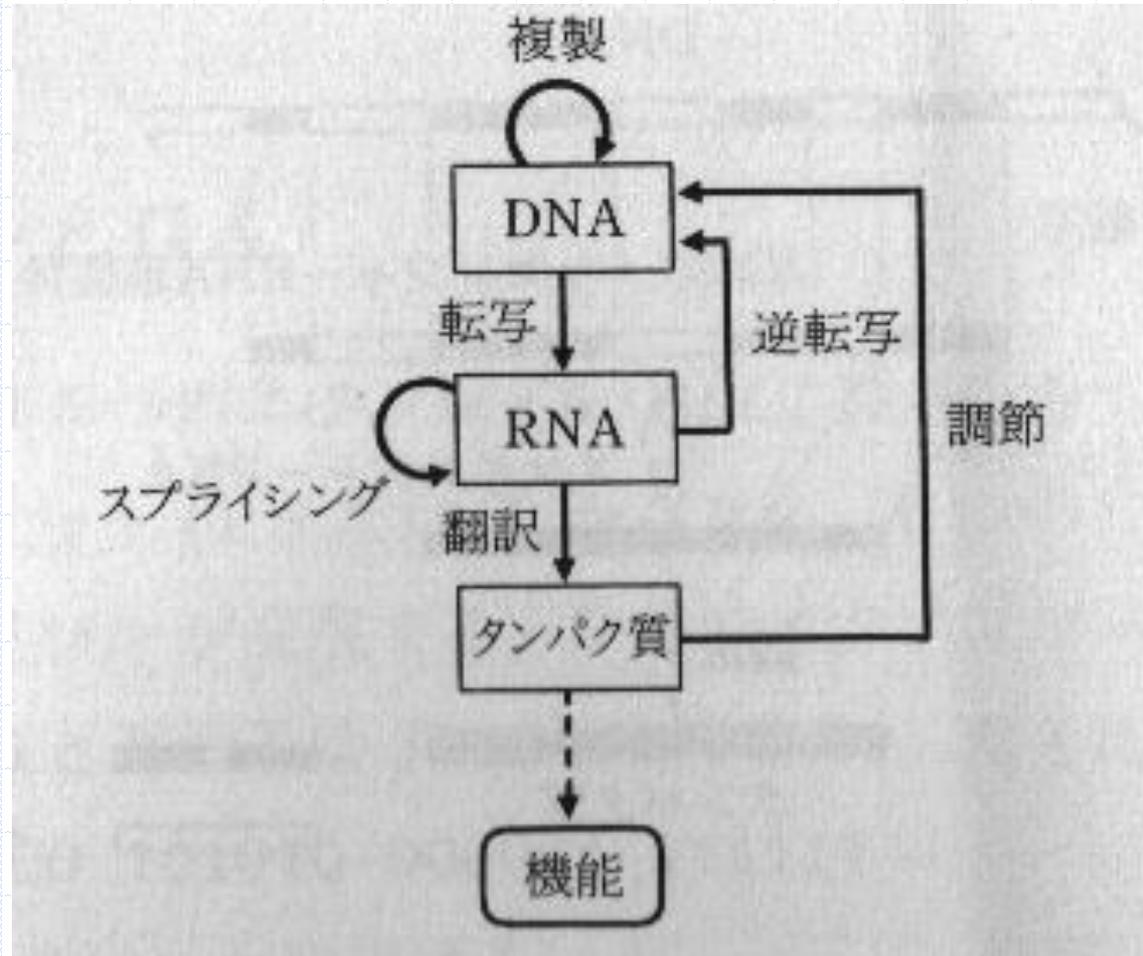
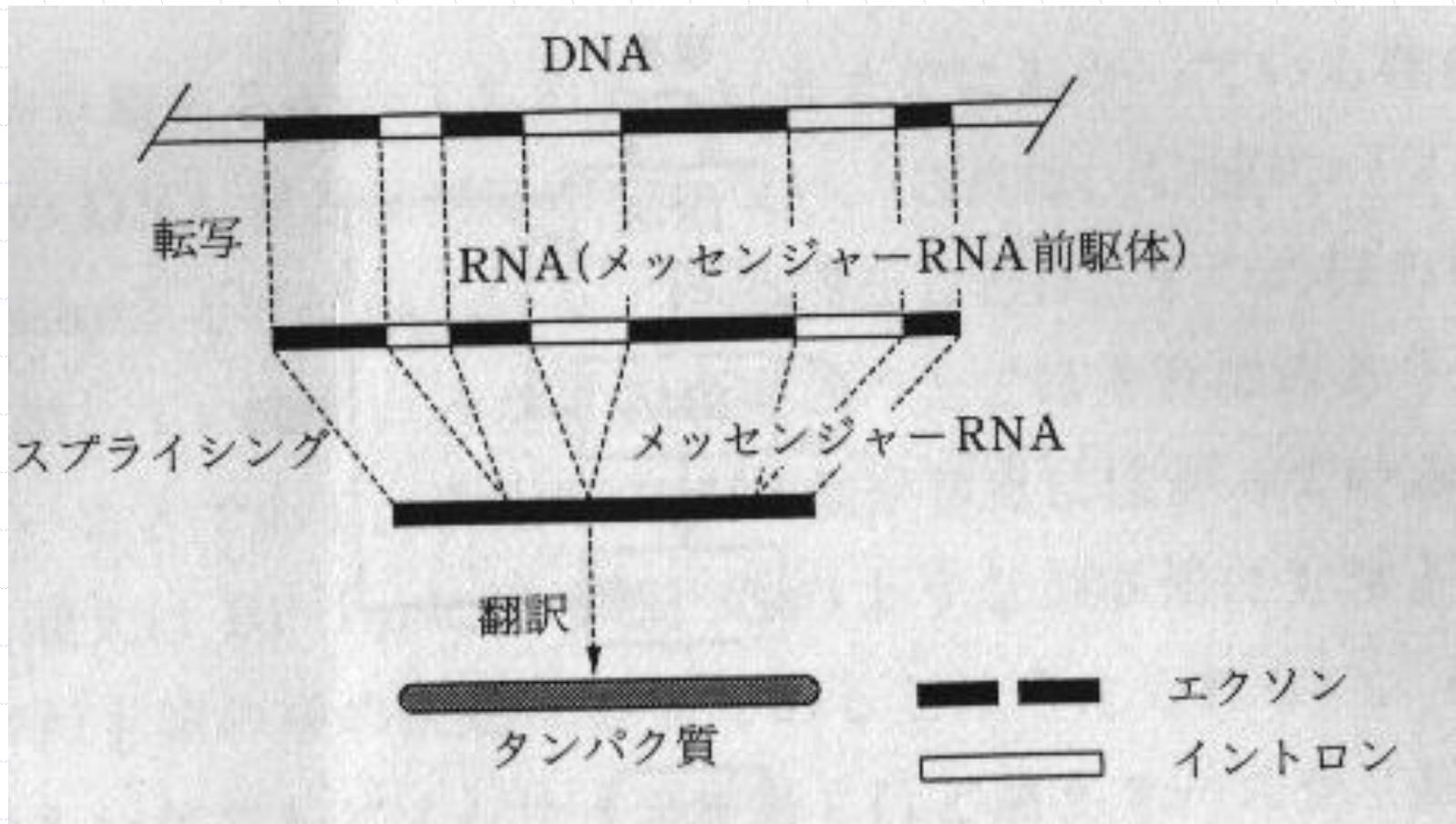


図 2-1 一倍体ゲノムあたりの DNA 含量と、その生物種の形態学上の複雑さとは関連はない。ゲノムのサイズは原核生物より旧口動物のほうが大きい。新口動物では広い範囲にわたっている。同じ門内の DNA 値の示す範囲を影をつけた領域で示す ([Lewin 87] より)

生物の情報の流れ

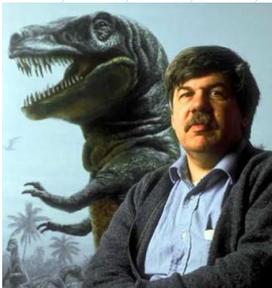


RNAの編集過程



イントロンの意義

- ◆ **S.J.グールド**: 選択は変化の力ではなく保存のための力である
- ◆ 突然変異率
 - イントロンに対する方がエクソンより大きい
 - イントロンへの突然変異は中立である
- ◆ GAやGPに対するイントロン？



Stephen Jay Gould(1941–2002)。アメリカの古生物学者であり進化生物学者。進化過程の断続平衡説を唱えた。アメリカの科学雑誌『ナチュラル・ヒストリー』誌に毎月エッセイを書き、それをまとめた多数の著書はベストセラーとなっている。同じ進化論の研究者でありながら、リチャード・ドーキンスとは論敵であった。

イントロン前成説

- ◆ **フォード・ドゥーリトル** (進化生物学者, 1970年代)
 - イントロンは地球生命の起源までさかのぼれる
 - 初期の遺伝子には現在の遺伝子にあるような高度なDNA修復機構がないため、エラーが急激に蓄積し、変異のメルトダウン(暴走)が起きやすかった。
- ◆ ただしこの説には批判や予測も間違いも多い。

東京大学入学試験 生物

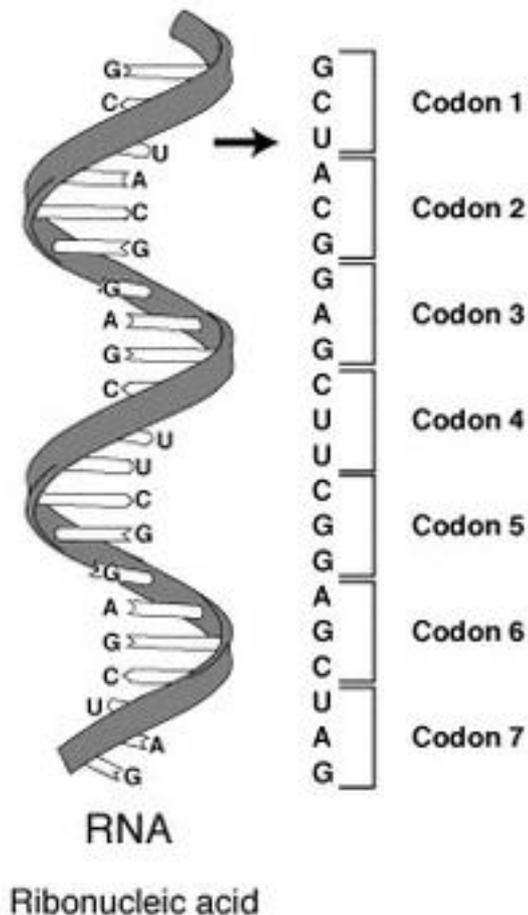
Ⅶ 生物の分子進化に関連する以下の小問に答えよ。

A 原核生物種の系統関係を調べるために、原核生物の複数の種において、あるタンパク質 Y の相同遺伝子の塩基配列を比べたところ、3塩基ごとに置換速度が大きいという法則性があった。その理由を3行程度で述べよ。

B 真核生物の複数の種において、あるタンパク質 Z の相同遺伝子の塩基配列を比べたところ、塩基配列の置換速度が小さい領域と大きい領域が交互に存在していた。また、問Ⅶ—Aの3塩基ごとに置換速度が大きいという法則性は、置換速度が小さい領域だけにあてはまった。その理由を合わせて4行程度で述べよ。

本日の講義のキーワードを参照して解答せよ

東京大学入学試験 生物



解答例A:

3つ組(コドン)の塩基で1つのアミノ酸を指定するが、最後の文字はdon't careになりやすい。そのためこれに対する突然変異は中立のため、変異の結果が蓄積しやすい。

		2番目				
		U	C	A	G	
1番目	U	UUU フェニルアラニン	UCU セリン	UAU チロシン	UGU システイン	U
		UUC	UCC	UAC	UGC	C
		UUA ロイシン	UCA	UAA 停止	UGA 停止	A
		UUG	UCG	UAG 停止	UGG トリアプトファン	G
	C	CUU ロイシン	CCU プロリン	CAU ヒスチジン	CGU アルギニン	U
		CUC	CCC	CAC	CCG	C
		CUA	CCA	CAA グルタミン	CGA	A
		CUG	CCG	CAG	CGG	G
	A	AUU イソロイシン	AUU トレオニン	AUU アスパラギン	AUU セリン	U
		AUC	AUC	AAC	AAC	C
		AUA	AUA	AAA リジン	AAA アルギニン	A
		AUG メチオニン(開始)	AUG	AAG	AAG	G
G	GUU バリン	GUU アラニン	GAU アスパラギン酸	GUU グリシン	U	
	GUC	GUC	GAC	GUC	C	
	GUA	GUA	GAA グルタミン酸	GAA	A	
	GUG	GUG	GAG	GUG	G	

例題：5つのエクソン

- ◆ 5つのエクソン(A,B,C,D,E)
- ◆ エクソン: 6ビットバイナリ表現
- ◆ すべて1のとき**発現**する

◆ 例: 111111 001100 101010 000001 111111
 A B C D E

発現したエクソンとその適合度

発現	適合度
なし	1
A か B か C か D か E	5
D と E	50
A と B と C	100
A と B と C と D と E	1000

イントロンと遺伝子型

◆ 遺伝子型

- エクソン: 各6ビット
- イントロン: エクソン間の7ビットの非コーディング領域
- 合計 $6 \times 5 + 7 \times 4 = 58$ ビット

◆ イントロンのある遺伝子型

aaaaaaiiiiiibbbbbbiiiiiccceccciiiiidddddiiiiieeeee

◆ イントロンのない遺伝子型

aaaaabbbbbccccccddddddeee

GAの実験結果 (ABCDEのとき)

生殖率	集団数							
	16		64		256		1024	
	イントロン?		イントロン?		イントロン?		イントロン?	
	無	有	無	有	無	有	無	有
10%	0	0	0	2	3	22	4	48
30%	0	0	0	2	2	16	4	28
50%	0	0	0	1	1	9	3	23
70%	0	0	0	0	0	8	1	11
90%	0	0	0	1	0	4	1	12

- ◆ 集団数が多いほど成功数は増える
- ◆ 生殖率が多いと成功数は減る
- ◆ イントロンを挿入すると成功数は10倍ほど増える

イントロンの効果

- ◆ イントロンがあると遺伝子型(スキーマ)を保存するような交叉点での交叉が多くなる
- ◆ イントロンがないと遺伝子を壊さない交叉点は4カ所しかない
 - イントロンがあると32カ所ある

GAの実験結果 (ADBECのとき)

	集団数							
	256				1024			
	置き換え?		置き換え?		置き換え?		置き換え?	
生殖率	有		無		有		無	
	イントロン?							
	無	有	無	有	無	有	無	有
1%	0	0	0	6	1	8	1	12
3%	0	0	0	12	1	8	3	14
5%	1	1	0	7	2	16	0	21
10%	0	1	0	12	3	17	2	27
30%	0	0	0	30	2	23	5	48
50%	0	1	0	32	4	31	9	47
70%	0	0	2	38	5	37	6	50
90%	0	4	10	37	5	38	13	46

GAの実験 (DEの適合度を減らす)

発現	適合度
なし	1
A か B か C か D か E	1.01
D と E	5
A と B と C	10
A と B と C と D と E	1000

GAの実験結果 (DE適合度を減らしたとき)

	集団数							
	256				1024			
	置き換え?		置き換え?		置き換え?		置き換え?	
生殖率	有	無	有	無	有	無	有	無
	イントロン? 無 有							
10%	0	9	3	6	1	23	0	24
30%	0	12	4	18	1	27	4	40
50%	0	12	2	17	1	27	4	44
70%	1	10	0	31	2	26	12	36
90%	0	6	4	32	6	17	6	28

イントロンの有効性

- ◆ イントロンは現在の積み木の遺伝的組み合わせを促進する
- ◆ イントロンはヒッチハイキングの効果を減じさせる
- ◆ イントロンは個体での変化を保持する
 - 突然変異を蓄積し、早熟な収束を防ぐ
- ◆ イントロンは破壊的な交叉が起こる可能性を減らす

GPとイントロン

◆意味的イントロン

- (+ 0 a)
- (not (not x))

◆構文的イントロン

- (if true A B)
- (or true x)
- (and false y)

GPイントロンを研究する意義

◆ なぜ重要か？

◆ 人間はこんなプログラムをかかない。

◆ DNA＝遺伝子のプログラム

■ 遺伝プログラム≠遺伝的プログラミング(GP)

◆ DNAにどのようなプログラム構造があるのか？

■ 遺伝子・たんぱく質系、遺伝子ネットワーク



GPイントロンの詳細[Nordin96]

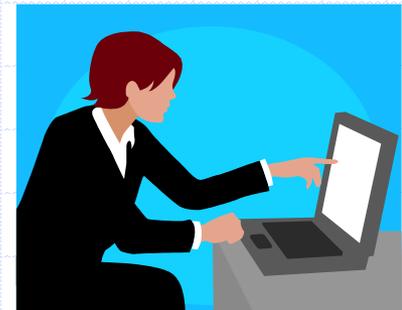
- ◆ *Type1: Code segments in which crossover never changes the behaviour of the program for any input in the problem domain.*
 - Eg. (MULT 0 (ADD X X))
- ◆ *Type2: Code segments where crossover never changes the behaviour of the program for any of the fitness cases.*
 - Eg. (IF (AND X1 X2) (OR D0 D1) (NOT D1))
 - ← X1かX2が決してtrueとならない場合

GPイントロンの詳細[Nordin96]

- ◆ *Type3: Code segments which cannot contribute to the fitness and where each node can be replaced by a no-operation without affecting the program for any input in the problem domain.*
 - Eg. (PROGN2 FORWARD (PROGN2 LEFT RIGHT)).
- ◆ *Type4: Code segments which cannot contribute to the fitness and where each node can be replaced by a no-operation without affecting the program for any of the fitness cases.*

GPイントロンの詳細[Nordin96]

- ◆ Type5: *More continuously defined intron behaviour where nodes are given a numerical value of their sensitivity to crossover.*
 - Eg. (DIV (SUB X 2) (EXP (EXP 20)))



イントロンの功罪 (GP)

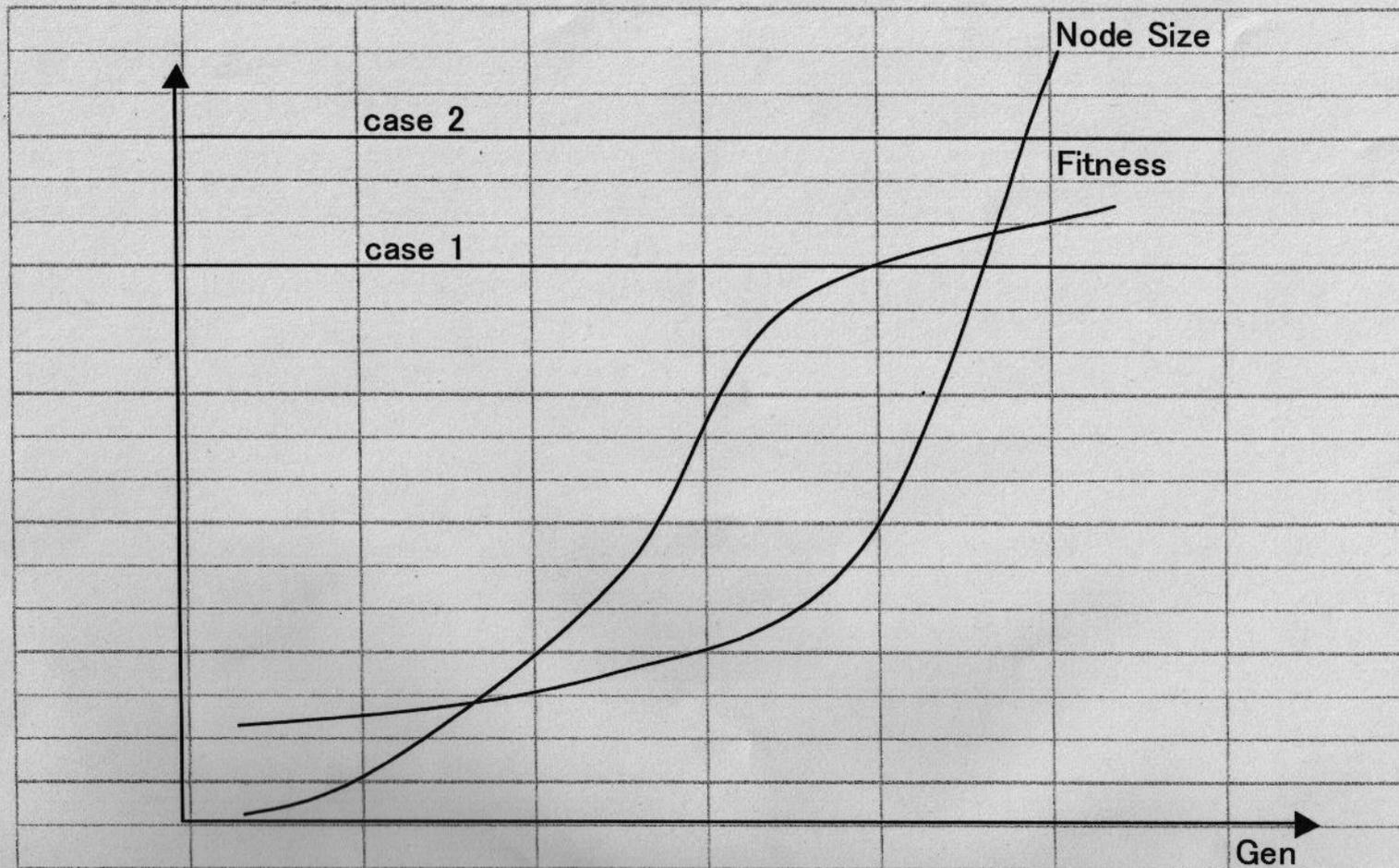
◆ Pros:

- 構造的な保護の役割: スキーマ
- 大域的な保護の役割: 破壊的な交叉から守る

◆ Cons:

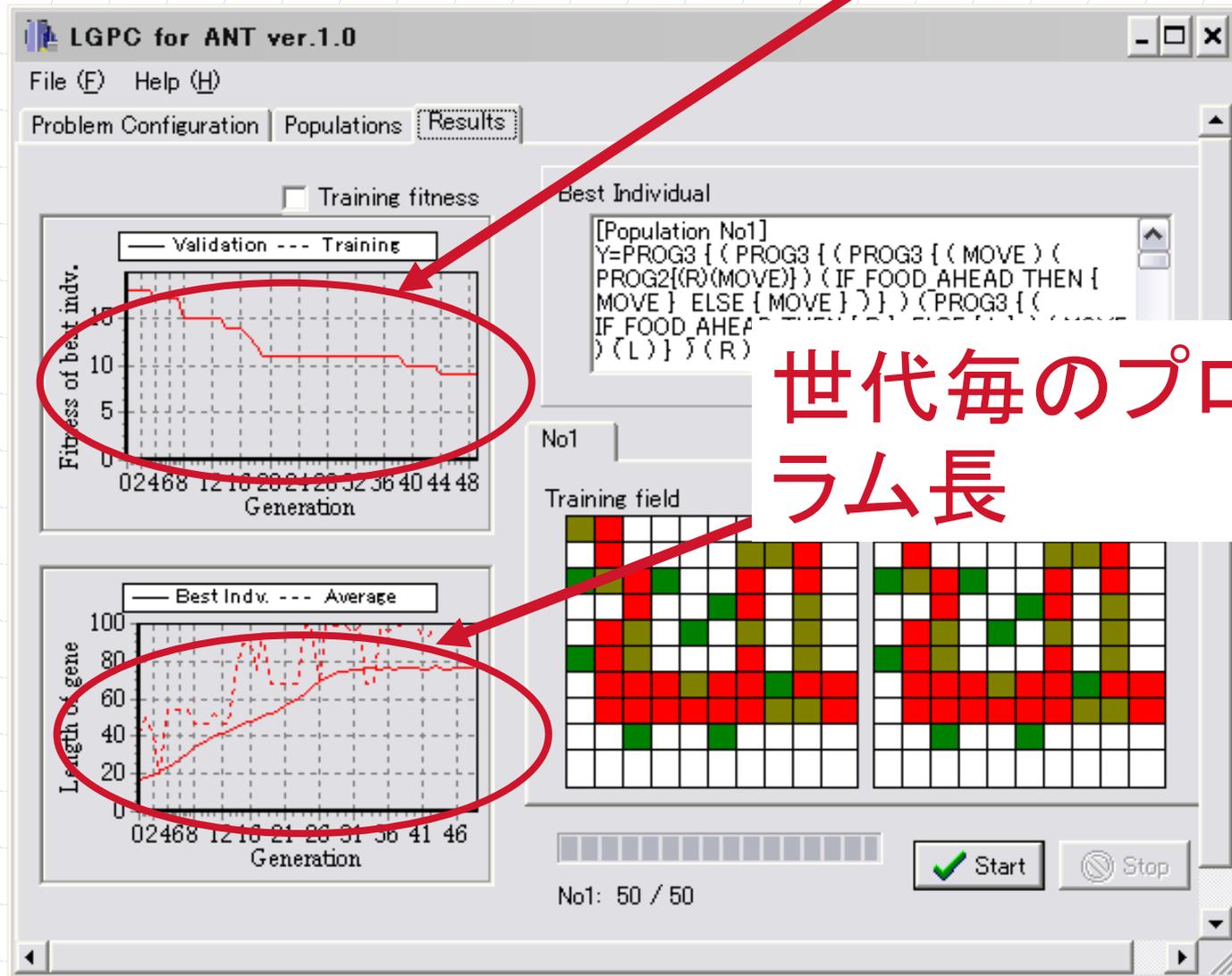
- ブロート: イントロンの指数関数的成長現象

ブloat (bloat)



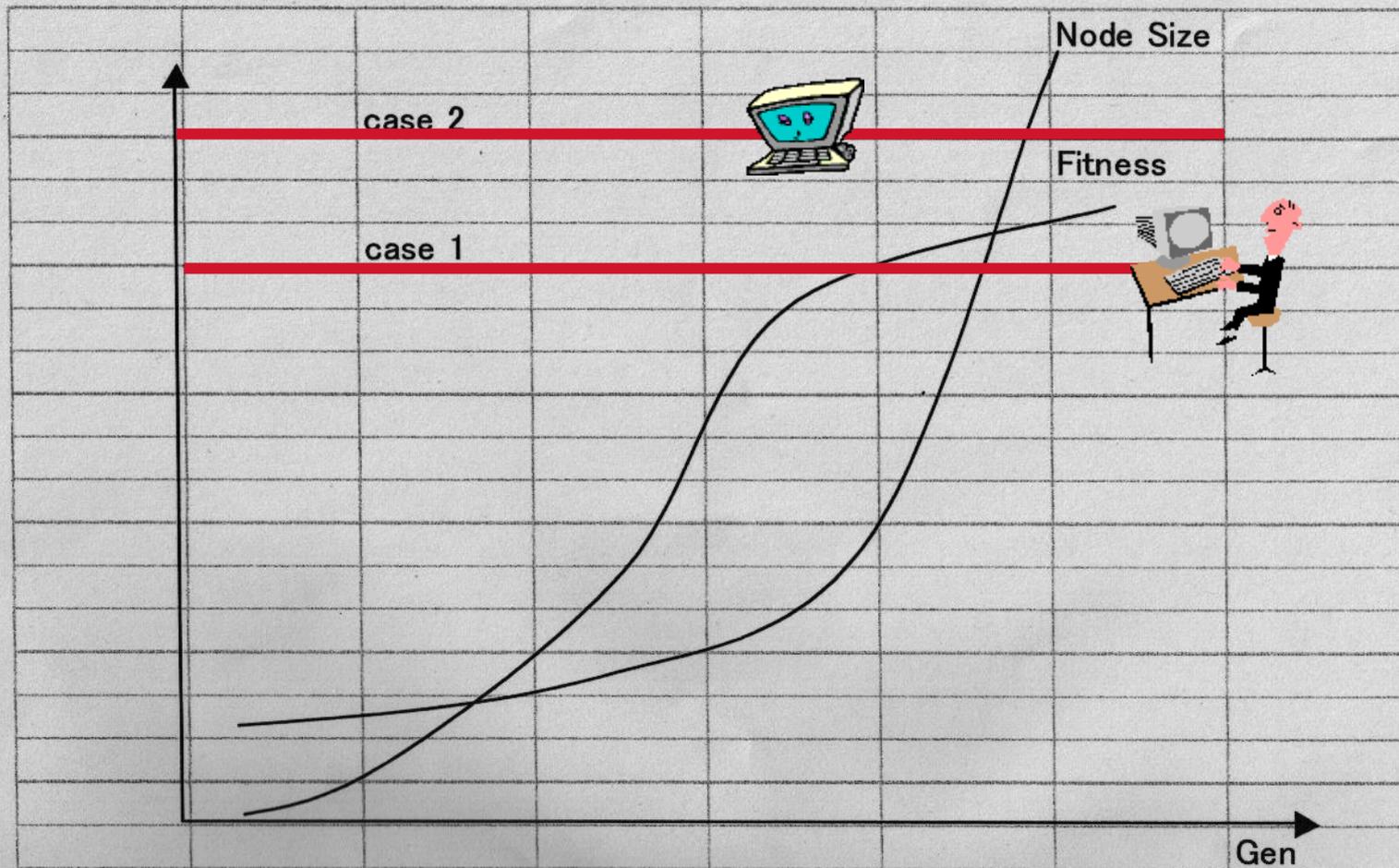
ブloat (bloat)

世代毎の適合度



世代毎のプログラム長

ブloat (bloat)



なぜブロートがおきるのか？

◆ 利己的遺伝子

◆ プログラムの遺伝子の生き残り戦略

- イントロンを周りにつける
- 重複説

◆ 同じPTYPEのプログラムは大きなGTYPEにおいて種類が多い

- 交叉に関する選択圧

遺伝子重複説

◆ 染色体には小部分の重複が多く見られる

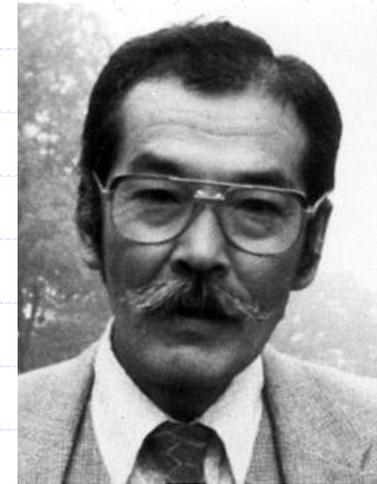
- ハエの棒眼
- 人間のヘモグロビン遺伝子族

◆ 重複のメリット

- 致死的な突然変異の獲得
- 新しい機能の進化
- より多くのタンパク質の生成

遺伝子重複説

◆ 大野乾 (1928-2000)



◆ 遺伝子重複の進化的役割

◆ 「脊椎動物の祖先は陸上で生活するようになる前に魚類の段階でおそらく2回の重複により4倍体化を経た」

- 大野の仮説、2R仮説、2 round duplication hypothesis

ブロートを押さえる方法

◆ ペナルティ関数

- 大きなプログラムの適合度を減らす

◆ エディットオペレータ

- $(\text{not}(\text{not } x)) \rightarrow x$
- $(+ 0 x) \rightarrow x$
- $(+ (- 2 2) x) \text{ ???}$

◆ 学習理論による複雑さの評価

- AIC(Akaike Information Criteria)
- MDL(Minimal Description Length)

より詳しく知りたい人のための本

◆伊庭斉志：進化論的計算手法、東大出版会

- 第1章 進化論的計算手法とは？
- 第2章 可変長遺伝子とイントロン
- 第3章 二倍体の遺伝子
- 第4章 遺伝子重複
- 第5章 免疫系
- 第6章 種の分化と棲みわけ
- 第7章 集団遺伝学
- 第8章 共進化

