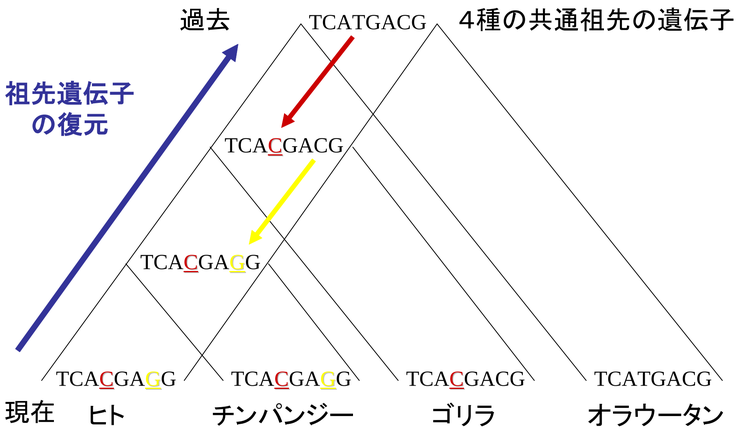
分子進化のモデリングと分子系統樹の推定

2014年6月13日　統計数理研究所　オープンハウス

足立　淳　　データ科学研究系　准教授

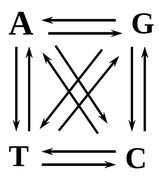
分子系統学とは

遺伝子の変異差から種の系統を推定



配列の違いは共通祖先から進化してきた結果生じたものであり、進化の歴史を反映している。

→ 最尤法による系統樹推定

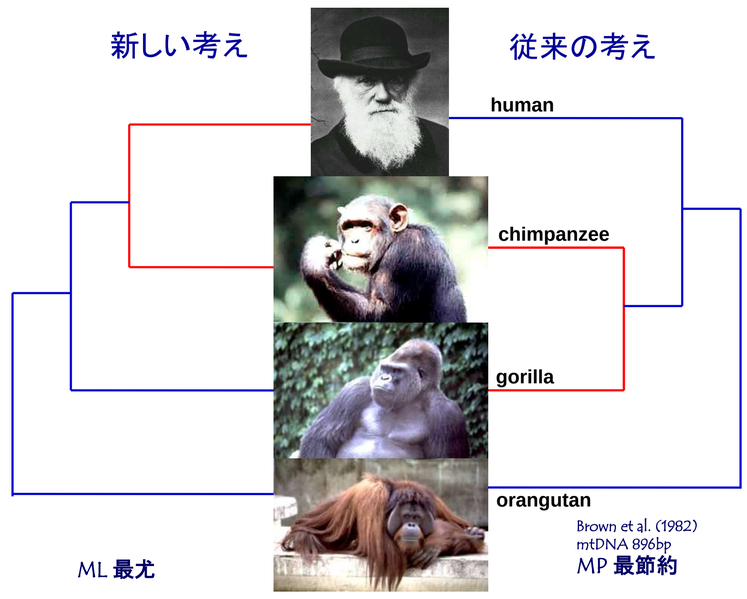


塩基置換の確率モデル

1. Human　ヒト
2. Chimpanzee　チンパンジー
3. Gorilla　ゴリラ
4. Orangutan　オランウータン

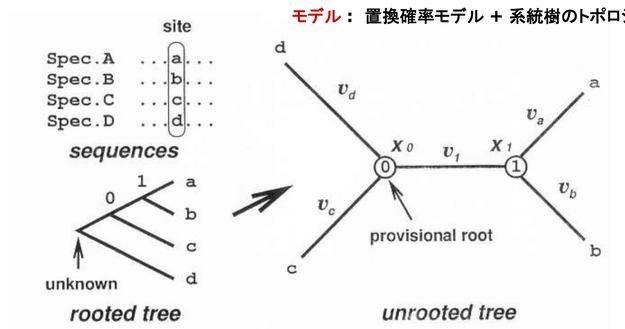
確率過程
- 突然変異
- 変異遺伝子の集団への固定

```
1 CTAGGCTATATACAACTACGCAAAGGCCCCAACGTTGTAGGCCCCTAC
2 CTAGGCTACATACAACTACGCAAAGGTCCCAACATTGTAGGTCCTTAC
3 TTAGGCTATATACAACTACGTAAAGGCCCCAACGTCGTAGGCCCCTAC
4 CTAGGCTATACACAACTACGCAAGGGACCTAACATCGTAGGCCCCTGC
```



最尤法と尤度(Likelihood)　$L = P(\text{data}|\text{model})$

モデル： 置換確率モデル ＋ 系統樹のトポロジー



尤度は、与えられたモデルのもとで、データが実現する確率。
最尤法ではこれを最大化するモデルを選択。
モデルに含まれるパラメータも最尤推定。

Likelihood of a site

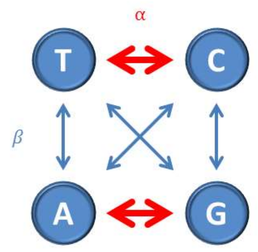
$$L = \sum_{x_0} \pi_{x_0} [P_{x_0 c}(v_c) \times P_{x_0 d}(v_d) \times \sum_{x_1} P_{x_0 x_1}(v_1) P_{x_1 a}(v_a) P_{x_1 b}(v_b)]$$

置換モデル

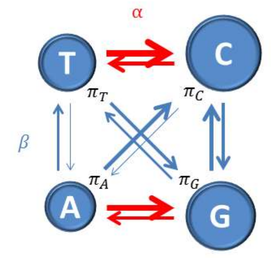
塩基置換やアミノ酸置換のマルコフモデル
Transition probability matrix P(t) during time t
$\mathbf{P}(t) = e^{\mathbf{Q}t}$

- DNAモデル（塩基置換）
  - A ⇔ G,　T ⇔ C　トランジション
  - (A,G) ⇔ (T,C)　トランスバージョン
- タンパクモデル（アミノ酸置換）
  - 経験的に得られた 20×20 の置換配列
- コドンモデル
  - アミノ酸置換 と 同義塩基置換 の組み合わせ
  - 深い分岐の系統と浅い分岐の系統を同時推定

塩基置換モデル



Transition / Transversion model
K80
Kimura's 2 parameter (1980)



Ts / Tv + Proportional model
HKY85
Hasegawa, Kishino & Yano 1985

コドンモデル　CTA へ9通りの置換

code	Amino acid	code	Amino Acid	code	Amino acid	code	Amino acid	
TTT	F Phe	TCT	S Ser	TAT	Y Tyr	TGT	C Cys	T
TTC		TCC		TAC		TGC		C
TTA	L Leu	TCA		TAA	- ---	TGA	- ---	A
TTG		TCG		TAG	- ---	TGG	W Trp	G
CTT		CCT	P Pro	CAT	H His	CGT	R Arg	T
CTC		CCC		CAC		CGC		C
CTA		CCA		CAA	Q Gln	CGA		A
CTG		CCG		CAG		CGG		G
ATT	I Ile	ACT	T Thr	AAT	N Asn	AGT	S Ser	T
ATC		ACC		AAC		AGC		C
ATA		ACA		AAA	K Lys	AGA	R Arg	A
ATG	M Met	ACG		AAG		AGG		G
GTT	V Val	GCT	A Ala	GAT	D Asp	GGT	G Gly	T
GTC		GCC		GAC		GGC		C
GTA		GCA		GAA	E Glu	GGA		A
GTG		GCG		GAG		GGG		G
T		C		A		G		

1st codon position　3rd codon position

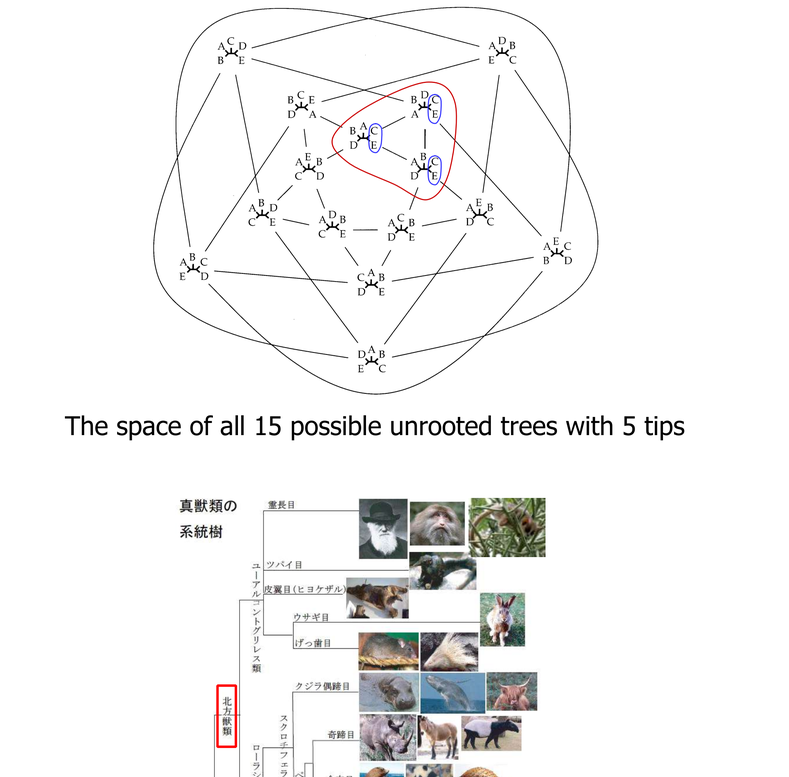
同義置換（塩基）

非同義置換（アミノ酸）

2nd codon position

非同義置換（アミノ酸）

EF1α のアミノ酸配列：動物、菌類、植物、原生生物、細菌で共通の配列が見られ



アミノ酸置換モデル　mtREV

	A	R	N	D	C	Q	E	G	H	I	L	K	M	F	P	S	T	W	Y	V
A		31	135	69	328	41	63	727	84	595	165	1	772	35	321	2229	2078	1	41	818
R	31		135	1	1	1102	1	152	455	1	71	985	1	34	178	38	34	146	1	51
N	135	135		4527	30	731	503	314	2656	132	151	2712	266	117	508	2607	1271	67	893	76
D	69	1	4527		1	261	3495	334	828	88	4	175	1	35	1	319	98	63	74	1
C	328	1	30	1		242	1	214	723	256	247	1	1	547	101	1788	1046	222	897	1
Q	41	1102	731	261	242		1798	83	3208	72	281	2631	349	160	801	447	524	1	260	78
E	63	1	503	3495	1	1798		191	306	1	5	1630	1	1	54	286	138	1	115	137
G	727	152	314	334	214	83	191		1	40	10	89	5	1	1	651	73	49	1	20
H	84	455	2656	828	723	3208	306	1		43	62	470	13	177	273	341	295	47	3171	1
I	595	1	132	88	256	72	1	40	43		1875	65	2656	441	117	280	1805	1	200	6030
L	165	71	151	4	247	281	5	10	62	1875		37	2938	1112	184	388	717	190	231	465
K	1	985	2712	175	1	2631	1630	89	470	65	37		440	52	293	765	808	183	233	6
M	772	1	266	1	1	349	1	5	13	2656	2938	440		546	89	714	2547	209	297	1745
F	35	34	117	35	547	160	1	1	177	441	1112	52	546		93	310	267	57	2534	34
P	321	178	508	1	101	801	54	1	273	117	184	293	89	93		720	732	33	102	48
S	2229	38	2607	319	1788	447	286	651	341	280	388	765	714	310	720		3426	148	218	1
T	2078	34	1271	98	1046	524	138	73	295	1805	717	808	2547	267	732	3426		125	158	1172
W	1	146	67	63	222	1	1	49	47	1	190	183	209	57	33	148	125		151	35
Y	41	1	893	74	897	260	115	1	3171	200	231	233	297	2534	102	218	158	151		36
V	818	51	76	1	1	78	137	20	1	6030	465	6	1745	34	48	1	1172	35	36	

系統樹 ＝ トポロジー ＋ 距離

- トポロジー　＝　枝分かれの順番
  トポロジー空間から探索
- 距離　＝　枝の長さ（推定置換数）
  置換確率モデルから計算

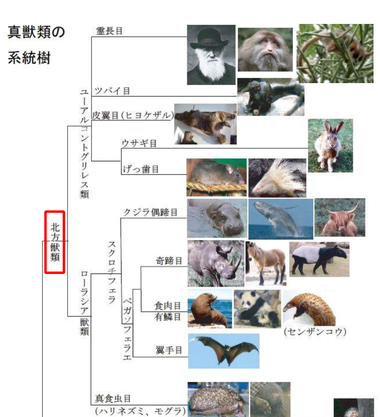
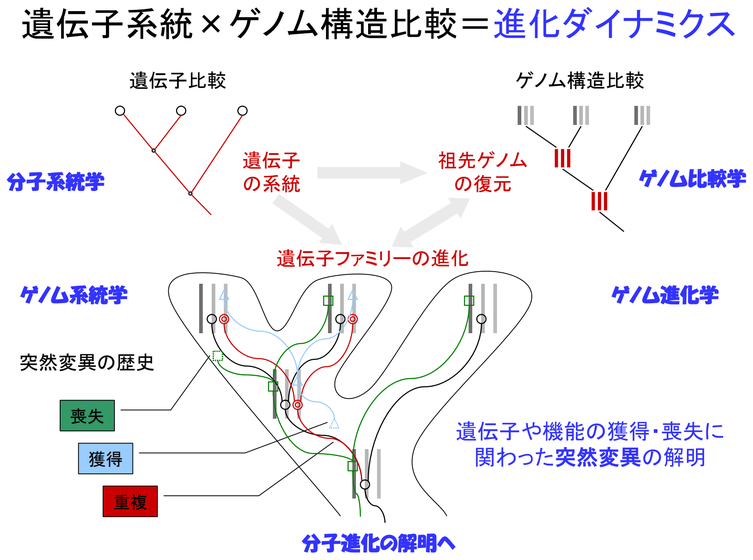
トポロジー空間と探索法

最近隣木間の関係

The space of all 15 possible unrooted trees with 5 tips

New star decomposition

1億年前の大陸配置と真獣類の進化



遺伝子系統×ゲノム構造比較＝進化ダイナミクス