

## 互助的相互作用による進化の確率モデル

飯塚 勝 † 竹生 政資 ‡

†九州歯科大学 数学教室 ‡九州工業大学 情報科学センター

### 1 はじめに

生物進化や分子進化においてはその素材としての突然変異が不可欠であるが、新たに生じた一個の突然変異は有害効果を持つことが多い。しかし、この突然変異体に再び突然変異が生じることにより、機能を回復し有害効果が無くなる場合も考えられる。実際、分子進化において次のような例が報告されている。Wyckoff は rat と bovine の ribonuclease の比較により幾つかのアミノ酸置換が同時に生じていることを発見した。すなわち、rat では第 57 番目のアミノ酸が isoleucine、第 79 番目のアミノ酸が leucine であるのに対し bovine ではそれぞれ、valine と methionine になっている。なお、これらのアミノ酸座位は三次構造において近い位置にある ([15])。また、Tsukihara *et al.* は植物と藻類の ferredoxin で同様の事実を報告している ([14])。さらには、直接に突然変異を起こさせた実験結果も報告されている。Yanofsky *et al.* は tryptophan synthetase A protein の第 174 番目、第 210 番目のアミノ酸をそれぞれ、tyrosine から cysteine、glycine から glutamine へ変化させるとタンパク質の機能が失われるが、同時に両方の座位でアミノ酸を変化させたときは機能が失われないことを発見した。なお、これらのアミノ酸座位は三次構造において近い位置にある ([16])。Ozeki *et al.* も tRNA のクロバー形の葉柄部分で 1 つの塩基置換で機能が失われるが、対応する塩基座位での対が出来るような変化で機能が回復することを報告している ([12])。

一方、古典的な進化の考察においても、生存に不利な中間段階を経て、適応的進化が起り得るか (移行型の問題) ということが Darwin の自然淘汰説に対する疑問として古くから議論されている ([5])。

ここでは、これらの現象について集団遺伝学的に考察する。2 つの遺伝子座 (考察の対象は分子進化の場合にはアミノ酸座位や核酸の塩基座位であるが、以下においてはこれらをも含めて遺伝子座と総称する) を考え、各々の遺伝子座で野生型遺伝子から突然変異遺伝子に不可逆的に突然変異が生じるとする。各々の突然変異遺伝子は有害だが、これらが同時に存在すると有害効果が減少、消失したり、場合によっては有利な効果をもつとする。これを互助的相互作用 (compensatory interaction) という。このとき、どちらの遺伝子座でも突然変異遺伝子の固定が起こるが、もし固定するまでの待ち時間が長過ぎれば互助的相互作用による進化は現実には希にしか起こっていないことになる。一方、固定待ち時間があまり長くなければ互助的相互作用は進化機構の考察において

重要な要因となり得る。ここでは、突然変異遺伝子の固定待ち時間の解析を通してこの現象を考察する。

## 2 互助的相互作用による進化のモデル

### 2.1 連鎖モデル

任意交配 (random mating) をする二倍体生物の集団を考え、世代は離散的であるとする。集団の個体数は時間と共に不変で  $N$  とする。第1の遺伝子座に野生型遺伝子  $A_1$  と突然変異遺伝子  $A_2$  が存在するとする。同様に、第2の遺伝子座に野生型遺伝子  $B_1$  と突然変異遺伝子  $B_2$  が存在するとする。これらの2つの遺伝子座間の世代当りの組み換え率を  $c$  とする。第1の遺伝子座では野生型遺伝子  $A_1$  から突然変異遺伝子  $A_2$  に不可逆的に突然変異が世代当り  $u$  なる率で起こるとする。同様に、第2の遺伝子座でも野生型遺伝子  $B_1$  から突然変異遺伝子  $B_2$  に不可逆的に突然変異が世代当り  $u$  なる率で起こるとする。自然淘汰は生活環のなかの半数体の時期に働くとし  $A_1B_1, A_1B_2, A_2B_1, A_2B_2$  の適応度を  $W_{11}, W_{12}, W_{21}, W_{22}$  とする。前節で述べた互助的相互作用による進化を念頭において、 $\frac{W_{12}}{W_{11}} = 1 - s_{12}, \frac{W_{21}}{W_{11}} = 1 - s_{21}, \frac{W_{22}}{W_{11}} = 1 + s_{22}$  とおき  $s_{12}, s_{21}, s_{22} + s_{12}, s_{22} + s_{21} > 0$  を仮定する (便宜上  $s_{11} = 0$  とおく)。  $s_{22} < 0, s_{22} = 0, s_{22} > 0$  はそれぞれ、互助的相互作用による有害効果の減少、消失、有利な状態への移行を表している。

第  $n$  世代での集団における  $A_2B_2, A_2B_1, A_1B_2, A_1B_1$  の相対頻度を  $X_1^{(n)}, X_2^{(n)}, X_3^{(n)}, X_4^{(n)} (= 1 - X_1^{(n)} - X_2^{(n)} - X_3^{(n)})$  とおき初期条件を  $X_1^{(0)} = x_1, X_2^{(0)} = x_2, X_3^{(0)} = x_3$  とする。

自然淘汰により  $X_1^{(n)}, X_2^{(n)}, X_3^{(n)}$  はそれぞれ、

$$\begin{aligned} \xi_1 &= \frac{W_{22}X_1^{(n)}}{W_{22}X_1^{(n)} + W_{21}X_2^{(n)} + W_{12}X_3^{(n)} + W_{11}X_4^{(n)}} \\ &= X_1^{(n)} + \frac{\{s_{22}(1 - X_1^{(n)}) + s_{21}X_2^{(n)} + s_{12}X_3^{(n)}\}X_1^{(n)}}{1 + s^{(n)}}, \end{aligned} \quad (1)$$

$$\xi_2 = X_2^{(n)} + \frac{\{-s_{22}X_1^{(n)} - s_{21}(1 - X_2^{(n)}) + s_{12}X_3^{(n)}\}X_2^{(n)}}{1 + s^{(n)}}, \quad (2)$$

$$\xi_3 = X_3^{(n)} + \frac{\{-s_{22}X_1^{(n)} + s_{21}X_2^{(n)} - s_{12}(1 - X_3^{(n)})\}X_3^{(n)}}{1 + s^{(n)}} \quad (3)$$

と変化する。ここで、 $s^{(n)} = s_{22}X_1^{(n)} - s_{21}X_2^{(n)} - s_{12}X_3^{(n)}$  とおいた。

次に、組み換え (染色体の交叉) により  $\xi_1, \xi_2, \xi_3$  はそれぞれ、

$$\zeta_1 = \xi_1 + c(\xi_2\xi_3 - \xi_1\xi_4), \quad (4)$$

$$\zeta_2 = \xi_2 - c(\xi_2\xi_3 - \xi_1\xi_4), \quad (5)$$

$$\zeta_3 = \xi_3 - c(\xi_2\xi_3 - \xi_1\xi_4) \quad (6)$$

と変化する. ここで,  $\xi_4 = 1 - \xi_1 - \xi_2 - \xi_3$  は自然淘汰の作用を受けた後の  $A_1B_1$  の相対頻度である.

突然変異により  $\zeta_1, \zeta_2, \zeta_3$  はそれぞれ,

$$\eta_1 = \zeta_1 + u(\zeta_2 + \zeta_3) \quad (7)$$

$$\eta_2 = \zeta_2 + u(\zeta_4 - \zeta_2) \quad (8)$$

$$\eta_3 = \zeta_3 + u(\zeta_4 - \zeta_3) \quad (9)$$

と変化する. ここで,  $\zeta_4 = 1 - \zeta_1 - \zeta_2 - \zeta_3$  は自然淘汰と組み換えの作用を受けた後の  $A_1B_1$  の相対頻度である.

個体数有限による確率的变化である random sampling drift により  $\mathbf{X}^{(n)} = (X_1^{(n)}, X_2^{(n)}, X_3^{(n)})$ ,  $n = 0, 1, 2, \dots$  は 3 次元確率過程であり, 推移確率が

$$\begin{aligned} P(X_1^{(n+1)} = \frac{i}{2N}, X_2^{(n+1)} = \frac{j}{2N}, X_3^{(n+1)} = \frac{k}{2N} \mid X_1^{(n)}, X_2^{(n)}, X_3^{(n)}) \\ = \frac{2N!}{i! j! k! (2N - i - j - k)!} \eta_1^i \eta_2^j \eta_3^k \eta_4^{2N - i - j - k}, \end{aligned} \quad (10)$$

( $0 \leq i, j, k, i + j + k \leq 2N$ ) で与えられるマルコフ連鎖となる. ここで,  $\eta_4 = 1 - \eta_1 - \eta_2 - \eta_3$  は自然淘汰と組み換えと突然変異の作用を受けた後の  $A_1B_1$  の相対頻度である. このモデルを Wright-Fisher model with selection, mutation and recombination という ([1],[4]).

数学的解析を容易にするために  $|s_{ij}|, u, c, \frac{1}{N} \ll 1, |Ns_{ij}|, Nu, Nc < +\infty (i, j = 1, 2)$  の下でマルコフ連鎖  $X^{(n)}, n = 0, 1, 2, \dots$  を生成作用素  $L_3$  を

$$\begin{aligned} L_3 = \sum_{j,k=1}^3 x_j(\delta_{jk} - x_k) \frac{\partial^2}{\partial x_j \partial x_k} \\ + \{[\alpha_{22}(1 - x_1) + \alpha_{21}x_2 + \alpha_{12}x_3]x_1 + \theta(x_2 + x_3) + \gamma(x_2x_3 - x_1x_4)\} \frac{\partial}{\partial x_1} \\ + \{[-\alpha_{22}x_1 - \alpha_{21}(1 - x_2) + \alpha_{12}x_3]x_2 + \theta(x_4 - x_2) + \gamma(x_1x_4 - x_2x_3)\} \frac{\partial}{\partial x_2} \\ + \{[-\alpha_{22}x_1 + \alpha_{21}x_2 - \alpha_{12}(1 - x_3)]x_3 + \theta(x_4 - x_3) + \gamma(x_1x_4 - x_2x_3)\} \frac{\partial}{\partial x_3}, \end{aligned} \quad (11)$$

初期値を  $\mathbf{x}(0) = \mathbf{X}^{(0)} = \mathbf{x} = (x_1, x_2, x_3)$  とする  $\{(p_1, p_2, p_3) \mid 0 \leq p_1, p_2, p_3, p_1 + p_2 + p_3 \leq 1\}$  上の 3次元拡散過程  $\mathbf{x}(t), t \geq 0$  で近似する. ここで,  $\delta_{ij} = 1 (i = j), \delta_{ij} = 0 (i \neq j)$  であり  $\alpha_{ij} = 4Ns_{ij} (i, j = 1, 2), \theta = 4Nu, \gamma = 4Nc, x_4 = 1 - x_1 - x_2 - x_3$  とおいた. この近似を拡散近似, 近似されたモデルを拡散モデルという ([1],[4],[7]). 但し, この近似においては時間の単位を  $4N$  世代に取り直している.

自然淘汰, 突然変異, 組み換え, random sampling drift によりこの集団は究極的に  $A_2B_2$  が固定する.  $\mathbf{x}(0) = \mathbf{x} = (x_1, x_2, x_3)$  なる初期条件の下で  $A_2B_2$  が集団に固定するまでの平均待ち時間を  $T_3(x_1, x_2, x_3)$  とすると, 強マルコフ過程の一般論 (Dynkin の公式) より

$$L_3 T_3(x_1, x_2, x_3) + 1 = 0 \quad (12)$$

$$T_3(1, 0, 0) = 0 \quad (13)$$

が成り立つ ([4],[6],[7]). なお, この偏微分方程式の (13) 以外の境界条件については (12) が境界でも成立するとして求められる ([13]).

## 2.2 連鎖のないモデル (independent loci model)

第  $n$  世代での集団における  $A_2, B_2$  の遺伝子頻度を  $Y^{(n)}, Z^{(n)}$  とする. このとき

$$Y^{(n)} = X_1^{(n)} + X_2^{(n)}, \quad (14)$$

$$Z^{(n)} = X_1^{(n)} + X_3^{(n)} \quad (15)$$

が成り立つ. 二つの遺伝子座の連鎖 ( $\gamma < +\infty$ ) により,  $(Y^{(n)}, Z^{(n)})$  は閉じた確率過程とはならない. しかしながら,  $\gamma = +\infty$  の極限においては  $(Y^{(n)}, Z^{(n)})$  は閉じた確率過程となる. この極限を independent loci model という ([2],[3],[10],[11]). このモデルの下では  $X_1^{(n)} = Y^{(n)}Z^{(n)}, X_2^{(n)} = Y^{(n)}(1 - Z^{(n)}), X_3^{(n)} = (1 - Y^{(n)})Z^{(n)}, X_4^{(n)} = (1 - Y^{(n)})(1 - Z^{(n)})$  であり, 自然淘汰により  $Y^{(n)}, Z^{(n)}$  はそれぞれ,

$$f = Y^{(n)} + \frac{\{(s_{22} + s_{21} + s_{12})Z^{(n)} - s_{21}\}Y^{(n)}(1 - Y^{(n)})}{1 + s^{(n)}}, \quad (16)$$

$$g = Z^{(n)} + \frac{\{(s_{22} + s_{21} + s_{12})Y^{(n)} - s_{12}\}Z^{(n)}(1 - Z^{(n)})}{1 + s^{(n)}} \quad (17)$$

と変化する. ここで,  $s^{(n)} = s_{22}Y^{(n)}Z^{(n)} - s_{21}Y^{(n)}(1 - Z^{(n)}) - s_{12}(1 - Y^{(n)})Z^{(n)}$  とおいた.

次に, 突然変異により  $f, g$  はそれぞれ,

$$p = f + u(1 - f) \quad (18)$$

$$q = g + u(1 - g) \quad (19)$$

と変化する. random sampling drift により  $(Y^{(n)}, Z^{(n)})$ ,  $n = 0, 1, 2, \dots$  は 2次元確率過程であり, 推移確率が

$$\begin{aligned} P(Y^{(n+1)} = \frac{i}{2N}, Z^{(n+1)} = \frac{j}{2N} \mid Y^{(n)}, Z^{(n)}) \\ = {}_{2N}C_i p^i (1-p)^{2N-i} {}_{2N}C_j q^j (1-q)^{2N-j}, \end{aligned} \quad (20)$$

$i, j = 0, 1, 2, \dots, 2N$  で与えられるマルコフ連鎖となる.

$|s_{ij}|$ ,  $u$ ,  $\frac{1}{N} \ll 1$ ,  $|Ns_{ij}|$ ,  $Nu < +\infty$  ( $i, j = 1, 2$ ) の下でマルコフ連鎖  $(Y^{(n)}, Z^{(n)})$ ,  $n = 0, 1, 2, \dots$  を生成作用素  $L_2$  を

$$\begin{aligned} L_2 = y(1-y) \frac{\partial^2}{\partial y^2} + z(1-z) \frac{\partial^2}{\partial z^2} \\ + \{[-\alpha_{21} + (\alpha_{22} + \alpha_{21} + \alpha_{12})z]y + \theta\} (1-y) \frac{\partial}{\partial y} \\ + \{[-\alpha_{12} + (\alpha_{22} + \alpha_{21} + \alpha_{12})y]z + \theta\} (1-z) \frac{\partial}{\partial z}, \end{aligned} \quad (21)$$

初期値を  $(y(0), z(0)) = (Y^{(0)}, Z^{(0)}) = (y, z)$  とする  $[0, 1] \times [0, 1]$  上の 2次元拡散過程  $(y(t), z(t))$ ,  $t \geq 0$  で近似する ([2],[3],[10],[11]). ここでも時間の単位を  $4N$  世代に取り直している.

$(y(0), z(0)) = (y, z)$  なる初期条件の下で  $A_2 B_2$  が集団に固定するまでの平均待ち時間を  $T_2(y, z)$  とすると, Dynkin の公式より

$$L_2 T_2(y, z) + 1 = 0 \quad (22)$$

$$T_2(1, 1) = 0 \quad (23)$$

が成り立つ.

上述の連鎖モデル, independent loci model で  $s_{22} = 0$  ( $\alpha_{22} = 0$ ) の場合は互助的中立突然変異モデル (compensatory neutral mutation model) と呼ばれ, 互助的相互作用による進化の可能性を考察するために Kimura により提唱された ([8],[9]). これらの論文では, 連鎖モデルに対しては拡散モデルの解析的近似と Wright-Fisher model のモンテカルロ・シミュレーションを用いて, independent loci model に対しては拡散モデルの数値計算を用いて解析が行われている. その結果, independent loci model では固定までに時間がかかり過ぎることが明かにされた. すなわち, 2つの遺伝子座が十分離れているときは互助的中立突然変異による進化は一般性を持ち得

ないことが明かにされた。但し、この解析においては  $2Nu = 1$  とおき、連鎖モデルでは主として完全連鎖 ( $c = 0$ ) が仮定されている。

互助的中立突然変異モデルでは  $A_2B_2$  の適応度は  $A_1B_1$  のそれと等しいと仮定されているが、場合によっては  $A_2B_2$  の適応度が完全には回復しないこともあり得るし ( $s_{22} < 0$ )、 $A_2B_2$  の適応度が  $A_1B_1$  のそれを上回ることもあるかもしれない (移行型の問題)。後者 ( $s_{22} > 0$ ) を compensatory advantageous mutation model と呼ぶことにする。ここでは、これらの場合を含み、互助的相互作用による進化の可能性を考察する。方法としては、固定までの平均待ち時間のみならず偏微分方程式 ((12),(13) もしくは (22),(23)) の数値解析 ([13]) を採用する。なお、簡単のために以下では  $\alpha = \alpha_{12} = \alpha_{21}$  を仮定し  $k = \frac{\alpha_{22}}{\alpha}$  とおく。

### 3 数値計算結果

集団に野生型の組合せ  $A_1B_1$  のみが存在するとした初期条件の下での  $A_2B_2$  の平均固定待ち時間  $T_3(0,0,0)$  または  $T_2(0,0)$  の  $\alpha$ ,  $\alpha_{22}$ ,  $\theta$ ,  $\gamma$  依存性を考察する。但し、以下の各図では縦軸は  $T_3(0,0,0)$  または  $T_2(0,0)$  (時間の単位は  $4N$  世代)、横軸は  $\alpha$  を与えている。図1では  $\theta = 1$ ,  $\alpha_{22} = 0$  (互助的中立突然変異モデル) の場合にいろいろな  $\alpha$  の値に対する  $T_3(0,0,0)$  の組み換え率 ( $\gamma$ ) 依存性を表示した (但し、 $4Nc = 1000.0$  は  $\gamma = +\infty$  すなわち、 $T_2(0,0)$  を意味する)。図2では  $\gamma = 0$  (完全連鎖),  $\alpha_{22} = 0$  の場合にいろいろな  $\alpha$  の値に対する  $T_3(0,0,0)$  の突然変異率 ( $\theta$ ) 依存性を示した。図3では  $\gamma = +\infty$  (independent loci model),  $\alpha_{22} = 0$  の場合に  $T_2(0,0)$  の突然変異率依存性を示した。さらに、図4では、 $\theta = 1$ ,  $\gamma = 0$  の場合に  $T_3(0,0,0)$  の  $\alpha_{22}$  依存性を示した。また、図5では  $\theta = 1$ ,  $\gamma = +\infty$  の場合に  $T_2(0,0)$  の  $\alpha_{22}$  依存性を表示した。

### 4 考察

ここでは前節の結果 (図1~5) についての生物学的考察を行う。まず、互助的中立突然変異モデル ( $\alpha_{22} = 0$ ) を考える。図1は  $T_3(0,0,0)$ ,  $T_2(0,0)$  の組み換え率依存性を与えている。 $\gamma = +\infty$  の場合には  $\alpha > 40$  に対しては  $T_2(0,0)$  があまりにも大きくなり過ぎ進化には殆ど寄与し得ないことが分かる ([8],[9])。一方、 $\gamma = 0$  の場合には  $T_3(0,0,0)$  は  $\alpha(A_1B_2, A_2B_1)$  の有害効果の増加と共に急速に増加しないので、この場合は進化に寄与し得ることが分かる。組み換えは  $A_1B_1$ ,  $A_2B_2$  の組合せを  $A_1B_2$ ,  $A_2B_1$  の組合せに変えてしまうので、 $T_3(0,0,0)$  は  $\gamma$  の増加関数である。図1は  $0 < \gamma < 10$  に対して、 $T_3(0,0,0)$  は  $\gamma = 0$  の場合の対応する値よりあまり大きくなり示している。すなわち、互助的中立突然変異は弱く連鎖した2つの遺伝子座間以外では進化 (とくに分子進化、例えば、ある分子内の近接した2つのアミノ酸座位) を考察する上では重要な概念となり得ることが分かる。

図2, 3はそれぞれ、 $\gamma = 0$ ,  $\gamma = +\infty$  の場合の平均固定待ち時間の突然変異率依存性を与えている。平均固定待ち時間は突然変異率 ( $\theta$ ) の減少関数であるが、 $\gamma = 0$  の場合は  $\alpha < 40$  に対しては、 $\theta > 1$  ならば  $T_3(0,0,0)$  はあまり大きくなり示している。一方、 $\gamma = +\infty$  の場合は  $\alpha < 40$  に対しては、 $T_2(0,0)$  があまり大きくなり示さないためには  $\theta > 5$  でなければならないことが分かる。

図4, 5はそれぞれ、 $\gamma = 0$ ,  $\gamma = +\infty$  の場合の平均固定待ち時間の  $\alpha_{22}$  依存性を与えている。

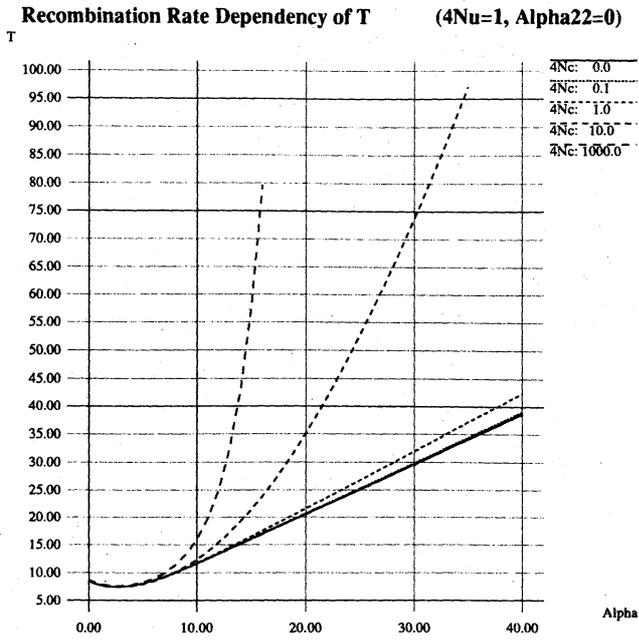


图 1:

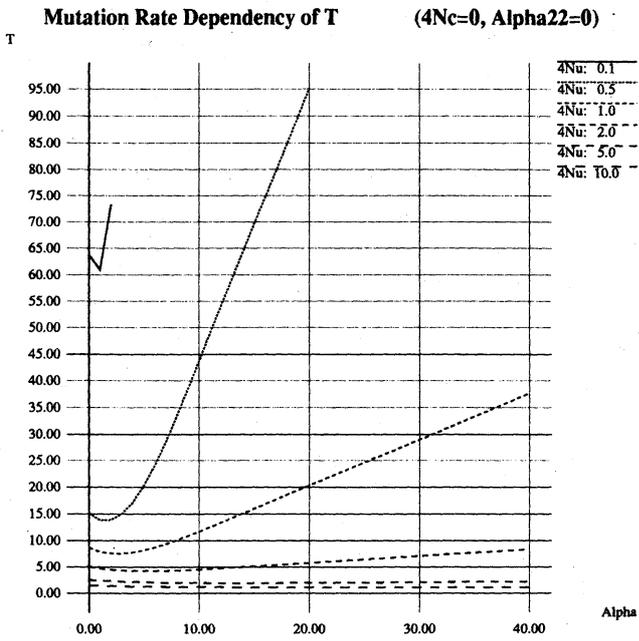


图 2:

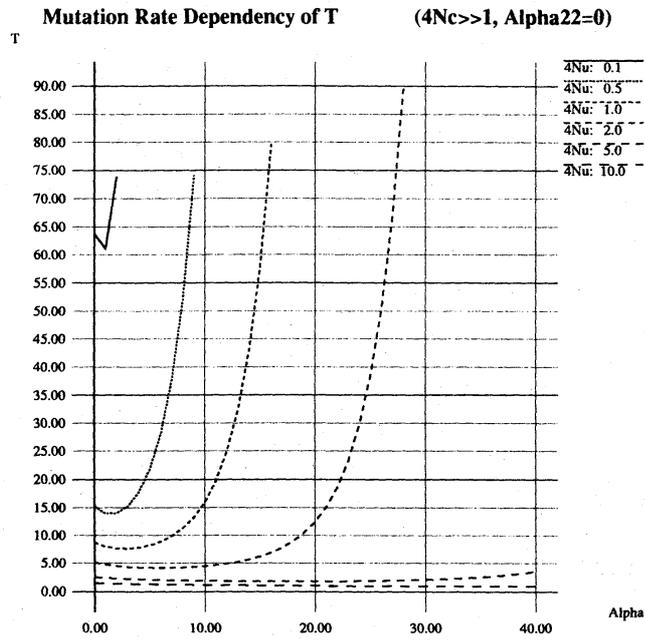


图 3:

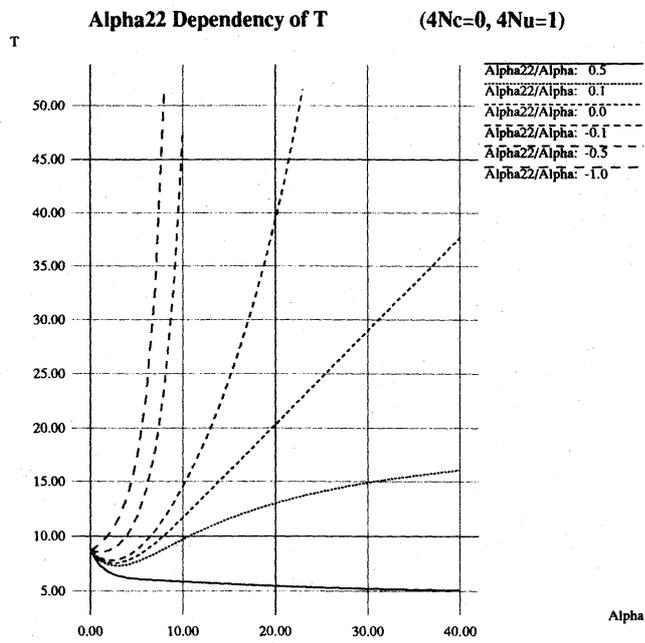


图 4:

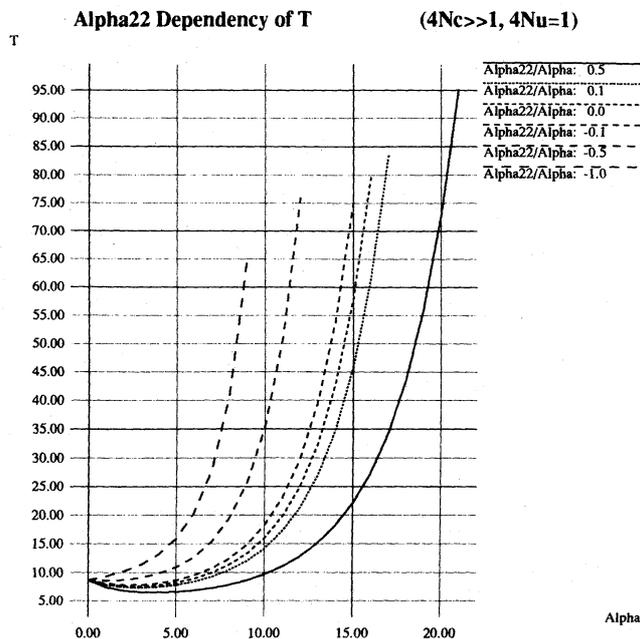


図 5:

平均固定待ち時間は  $\alpha_{22}$  の減少関数である。  $\gamma = 0$  の場合は  $k = \frac{\alpha_{22}}{\alpha} = 0.1, 0.5$  (compensatory advantageous mutation model) ならば、  $T_3(0, 0, 0)$  は  $k = 0$  (互助的中立突然変異モデル) の場合の対応する値より相当小さくなる。しかし、  $k = -0.1$  の場合は  $\alpha$  の増加と共に  $k = 0$  の場合の値より急速に増加する。したがって、  $A_2B_2$  に少しでも有害効果があれば進化が容易でないことが分かる。  $\gamma = +\infty$  の場合は  $k > 0$  (compensatory advantageous mutation model) でも、  $T_2(0, 0)$  は  $\alpha$  の増加と共に急速に増加する。したがって、 2つの遺伝子座間に連鎖がない場合 ( $\gamma = +\infty$ ) には、  $A_2B_2$  にある程度有利な効果があっても進化が起こりにくいことが分かる。

$\alpha$  は進化の中間段階  $A_1B_2, A_2B_1$  の有害の程度を与えるから、  $A_2B_2$  の平均固定待ち時間は  $\alpha$  の増加関数であることが期待される。しかし、図 1 ~ 5 より、平均固定待ち時間を最小にする  $\alpha$  は 0 ではないことが分かる。すなわち、中間段階で少々有害効果があった方が進化が起こり易いことになる。この現象は、互助的中立突然変異モデルに対して Kimura ([8],[9]) により指摘されたが、この現象は  $\alpha_{22} \neq 0$  の場合にも起こることが分かる。その解釈としては、中間段階への変化が有害でも、中間段階から  $A_2B_2$  への変化は有利であるためとも考えられるが、この現象の厳密な考察は今後の課題である。

## 参考文献

- [1] Crow, J.F., and M. Kimura. 1970. An Introduction to Population Genetics Theory. Harper & Row, New York.
- [2] Ethier, S.N. 1979. A limit theorem for two-locus diffusion models in population genetics. J. App. Prob. **16**, pp.402-408.
- [3] Ethier, S.N. and T. Nagylaki. 1980. Diffusion approximations of Markov chains with two time scales and applications to population genetics. Adv. Appl. Prob. **12**, pp.14-49.
- [4] Ewens, W.J. 1979. Mathematical Population Genetics. Springer, Berlin.
- [5] Haldane, J.B.S. 1931. A mathematical theory of natural selection and artificial selection. Part VIII. Metastable populations. Proc. Cambridge Philos. Soc. **27**, pp.137-142.
- [6] Ito, K. 1961. Lecture on Stochastic Processes. Tata Institute of Fundamental Research, Bombay.
- [7] Kimura, M. 1964. Diffusion models in population genetics. J. App. Prob. **1**, pp.177-232.
- [8] Kimura, M. 1985. The role of compensatory neutral mutations in molecular evolution. J. Genet., **64**, pp.7-19.
- [9] Kimura, M. 1985. Diffusion models in population genetics with special reference to fixation time of molecular mutants under mutational pressure. Population Genetics and Molecular Evolution (ed. T. Ohta and K. Aoki), pp.19-39, Japan Sci. Soc. Press, Tokyo/Springer-Verlag, Berlin.
- [10] Littler, R.A. 1976. The independent loci model as a limit of a two locus model. University of Waikato, Dept. of Math., Research Report No.41.
- [11] Littler, R.A. and A.J. Good. 1978. Fixation times and probabilities for an independent loci model in genetics. Theoret. Pop. Biol., **14**, pp.204-214.
- [12] Ozeki, H., H. Inokuchi, F. Yamao, M. Kodaira, H. Sakano, T. Ikemura and Y. Shimura. 1980. Genetics of Nonsense Suppressor tRNAs in *Escheria coli*. In Transfer RNA: Biological Aspects (ed. D. Soll, J. Abelson and P. Schimmel), pp.341-362, Cold Spring Harbor Laboratory.
- [13] Takefu, M. and M. Iizuka. 1993. 拡散過程に付随した拡散方程式の数値計算法について. 計算機科学研究報告, 九州大学大型計算機センター, **10**, pp.7-16.
- [14] Tsukihara, T., M. Kobayashi, M. Nakamura, Y. Katsube, K. Fukuyama, T. Hase, K. Wada and H. Matsubara. 1982. Structure-function relationship of [2Fe-2S] ferredoxins and design of a model molecule. Biosystems, **15**, pp.243-257.

- [15] Wyckoff, H.W. 1968. Discussion. Brookhaven Sym. Biol., **21**, pp.252-257.
- [16] Yanofsky, C., V.Horn and D.Thorpe. 1964. Protein structure relationships revealed by mutational analysis. Science, **146**, pp.1593-1594.

## ABSTRACT

### A Stochastic Model for Evolution by Compensatory Interaction

Masaru Iizuka † and Masasuke Takefu ‡

†Department of Mathematics, Kyushu Dental College, Kitakyushu 803, Japan

‡Information Science Center, Kyushu Institute of Technology, Iizuka 820, Japan

We consider two loci with alleles  $A_1$  and  $A_2$  in the first locus, and  $B_1$  and  $B_2$  in the second locus, and assign relative fitness  $1$ ,  $1 - s_{12}$ ,  $1 - s_{21}$  and  $1 + s_{22}$  respectively to the four gene combination  $A_1B_1$ ,  $A_1B_2$ ,  $A_2B_1$ ,  $A_2B_2$  ( $s_{12}$ ,  $s_{21}$ ,  $s_{22} + s_{12}$ ,  $s_{22} + s_{21} > 0$ ). Let  $u$  be the mutation rate per locus per generation and assume that mutation occurs irreversibly from  $A_1$  to  $A_2$  at the first locus and from  $B_1$  to  $B_2$  at the second locus. Let  $c$  be the recombination rate between the loci per generation. In a diploid population of size  $N$ , the average time until fixation of  $A_2B_2$  starting from the state in which the population consists exclusively of  $A_1B_1$  was investigated. A case of  $s_{22} = 0$  is the compensatory neutral mutation model proposed by Kimura ([8],[9]). The effects of selective advantage or disadvantage of  $A_2B_2$ , recombination and mutation on the average time until fixation were discussed.