Journal of Ethology (2022) 40: 273-284.
The origination events of gametic sexual reproduction and anisogamy
配偶子による有性生殖と異型配偶子生殖の起源イベント

安井 行雄（香川大学農学部）・長谷川 英祐（北海道大学農学部）

要旨

配偶子による性（減数分裂と受精）の進化と、同型配偶子生殖（サイズの等しい二つの配偶子間の接合）から異型配偶子生殖（卵と精子つまり雌と雄への二極化）への移行は、進化生物学において最大の謎の一つである。減数分裂にはゲノム希釈のコストがかかり、異型配偶子生殖には雄を作るコストが伴う。しかし性の維持機構の解明は進んでいるが、このような「性の二倍のコスト」の下での起源となった出来事はまだ未解明である。ここで我々は二つの仮説を想定している。「シーソー効果」とは、同型配偶子間のオートミクシス型自殖により生物の家系から有害な突然変異を効果的に除去し、同時に性対立遺伝子と他の全ての遺伝子座が固定される（ゲノム希釈のコストは生じない）という仮説である。同祖性の細胞コロニー間の高い血縁度が、多細胞化につながった。「膨張型同型配偶子生殖(inflated isogamy)」は多細胞化によって両性の繁殖投資量が増加し、その結果同型配偶子が過剰に大きくなったという仮説である。この冗長性が、一方の性（雄に進化）に、配偶子サイズを小さくする不正行為を誘発した。しかしながら、もう一方の性（雌に進化）は、自身のコストは変化しないためこの不正行為を許した。したがって、異型配偶子生殖は一種の片利共生として起源したが、同型配偶子生殖に固有の配偶子制限の問題を解決したため、雌にとって有益なものに変わった。こうして異型配偶子生殖への円滑な移行が達成されたのである。

緒言

性はコストがかかる

性とは遺伝情報を混合することにより子孫をつくることである。ほとんどの真核生物では、2 倍体の親が減数分裂により半数体の配偶子をつくり、2 つの配偶子が接合して 2 倍体の接合子をつくる。この配偶子による有性生殖は生物界を支配しているが (Williams 1975)、その進化はパラドックスとみなされてきた。まず、無性生殖と比較して 2 倍体の親はゲノムの半分だけを子孫に残すことができる。この非効率性は「減数分裂のコスト」(Williams 1975; Maynard-Smith 1978, 1982; Maynard Smith and Szathmáry 1995; Lessells et al. 2009; Togashi and Cox 2011) あるいは「ゲノム希釈コスト」と呼ばれる (Williams 1975; Maynard-Smith 1978, 1982)。このコストを補うためには有性生物は無性生物の競争相手の 2 倍数の子孫を残さなければならないが、ほとんどの種でこれは困難である。第二に、ほとんどの多細胞生物では、雌が大きな卵を産み、雄はたくさんの小さな精子で受精させる。このような配偶子の二型性（二極化）は異型配偶子生殖と呼ばれる (Williams 1975; Maynard-Smith

1978)。異型配偶子生殖の場合、雄は卵を産まないので、個体群増加率が半分になる。この異型配偶子生殖の非生産性は「雄を作るコスト」と呼ばれる(Maynard-Smith 1978; Lessells et al. 2009; Lehtonen et al. 2012; Kobayashi and Hasegawa 2016)。昆虫や爬虫類には雄なしで繁殖するものがいること(産雌性単為生殖 thelytokous parthenogenesis; Butlin 2002; Normark 2003; Simon et al. 2003; Schwander and Crespi 2009)を考えると、なぜ雌が息子を作るのかは謎である。一般にこれらのコストは「性の二倍のコスト」としてよく知られている(Maynard-Smith 1978; Lessells et al. 2009; Lehtonen et al. 2012; Kobayashi and Hasegawa 2016)。

性の利点

有性生殖の起源と維持については様々な仮説が提唱されている(Fisher 1930; Muller 1932, 1964; Parker et al. 1972; Bell 1978; Parker 1978; Hamilton 1980; Kondrashov 1988, 1993; Hamilton et al. 1990; Hurst 1990; Matsuda and Abrams 1999; Agrawal 2001, 2006; Otto and Lenormand 2002; Otto 2009; Lehtonen et al. 2012, 2016; de Vienne et al. 2013; Kawatsu 2013; Lumley et al. 2015; Kobayashi and Hasegawa 2016)。これらの仮説は 2 つのカテゴリーに分類することができる：カテゴリー(1)はゲノム混合によって生じる子孫の遺伝的多様性が、環境変化、特に寄生虫との軍拡競争(赤の女王仮説 Red Queen hypothesis; Hamilton 1980; Hamilton et al. 1990; Morran et al. 2011)に対応した迅速な進化を可能にするという説(Fisher–Muller effect; Fisher 1930; Muller 1932)である。今日、赤の女王仮説は多くの検証が行われ、その妥当性が確認されている(Lively 1987, 1996; Howard and Lively 1994; Koskella and Lively 2007; Jokela et al. 2009; King et al. 2009; Morran et al. 2011; Gibson et al. 2017)。カテゴリー(2)は、性は遺伝系統から有害突然変異(*dms*)を除去することができるというものである。減数分裂の際のゲノム組み換えにより、*dms* を多く含むゲノムと少なく含むゲノムが作られ、結果的に前者に由来する子孫は死滅する(コンドラショフ効果 Kondrashov efect; Kondrashov 1988)。無性生殖では、*dms* は蓄積され続け、最終的には全ての個体が致死閾値 (*dmt* と表記、それを超えると個体が死ぬ閾値) を超え絶滅する(Muller 1964; Kondrashov 1988)。この「マラーのラチェット」は一種の集団選択として否定されることもあるが(Hamilton 1980; Hamilton et al. 1990; Lessells et al. 2009)、*dms* を自らの遺伝系統から除去する方法と再解釈することで現在の遺伝子ベースあるいは個体ベースの進化論に適応させることができる。現在では(2)の仮説も多くの実証的証拠を持っている(Andersson and Hughes 1996; Moran 1996; Elena and Lenski 1997; Whitlock and Bourguet 2000; Zeyl et al. 2001)。

Genome size and sex ゲノムの大きさと性

生物全般では、ヌクレオチドあたりゲノムコピーあたり突然変異率は 10^{-8}~$^{-9}$であると言われている（Muller 1950)。したがって、ゲノム中の機能性（タンパク質をコードする）遺

伝子の長さが長い程、世代ごとに新しく発生する *dms* の数は増加するのである。1 世代に 1*dms* 以上発生する全遺伝子長は必然的にマラーのラチェットを回転させる。この臨界遺伝子長（約 $10^{8\sim9}$ bp）を「コンドラショフ臨界」(Kondrashov 1988)と呼んでいる。これは、コンドラショフ臨界よりも大きな機能性領域を持つ生物は全ての個体が、毎世代少なくとも 1 つの新しい突然変異を生じるため余儀なく致死閾値 *dmt* を超えてしまい、性なしには生存できないことを予測するものである。このことは機能性領域が短い無性生物は、突然変異が全ての世代全ての個体を襲うわけではなく、新しい突然変異を持たない個体が集団に残り繁殖するので、マラーのラチェットを通じて絶滅する運命にはないことも意味している。図 1 および表 1 より、性の有無は、個体の全ゲノム中のタンパク質コード領域の長さと明らかに相関していることがわかる。全遺伝子長がコンドラショフ臨界（約 1*dms*/ゲノム/世代、図 1 の赤い境界線）を超えると生物は義務的な性を示し、真核生物が出現し、配偶子生殖（減数分裂と受精）が開始される。したがって、配偶子生殖の起源は大量の *dms* を一度に除去するコンドラショフ効果に関連すると思われる。以後、我々は性の突然変異除去機能に焦点を当てる。

起源において、配偶子による有性生殖は 2 つの同じ大きさの配偶子間の接合（同型配偶子生殖）によって行われたはずである。この段階では、接合子への資源投資を両親で等しく分担しており、言い換えれば、雄はまだ存在していないのである。したがって、同型配偶子生殖は雄を作るコストを伴わない。減数分裂によるゲノム希釈コストだけがかかっていた。その後、異型配偶子生殖の進化に伴い雄を作るコストが生じた。そこで、我々の問いは、最初の同型配偶子生殖生物はどのようにしてゲノム希釈のコストを克服したのか、また雄を作るコストにも関わらず、どのようにして同型配偶子生殖から異型配偶子生殖に進化したのか、ということである。

この論文では、2 つの仮説を提唱する。「シーソー効果」は、ゲノムの希釈を伴わない配偶子による性の起源を説明し、「膨張した同型配偶子生殖(inflated isogamy)」は、同型配偶子生殖から異型配偶子生殖へのスムーズな移行を説明する。

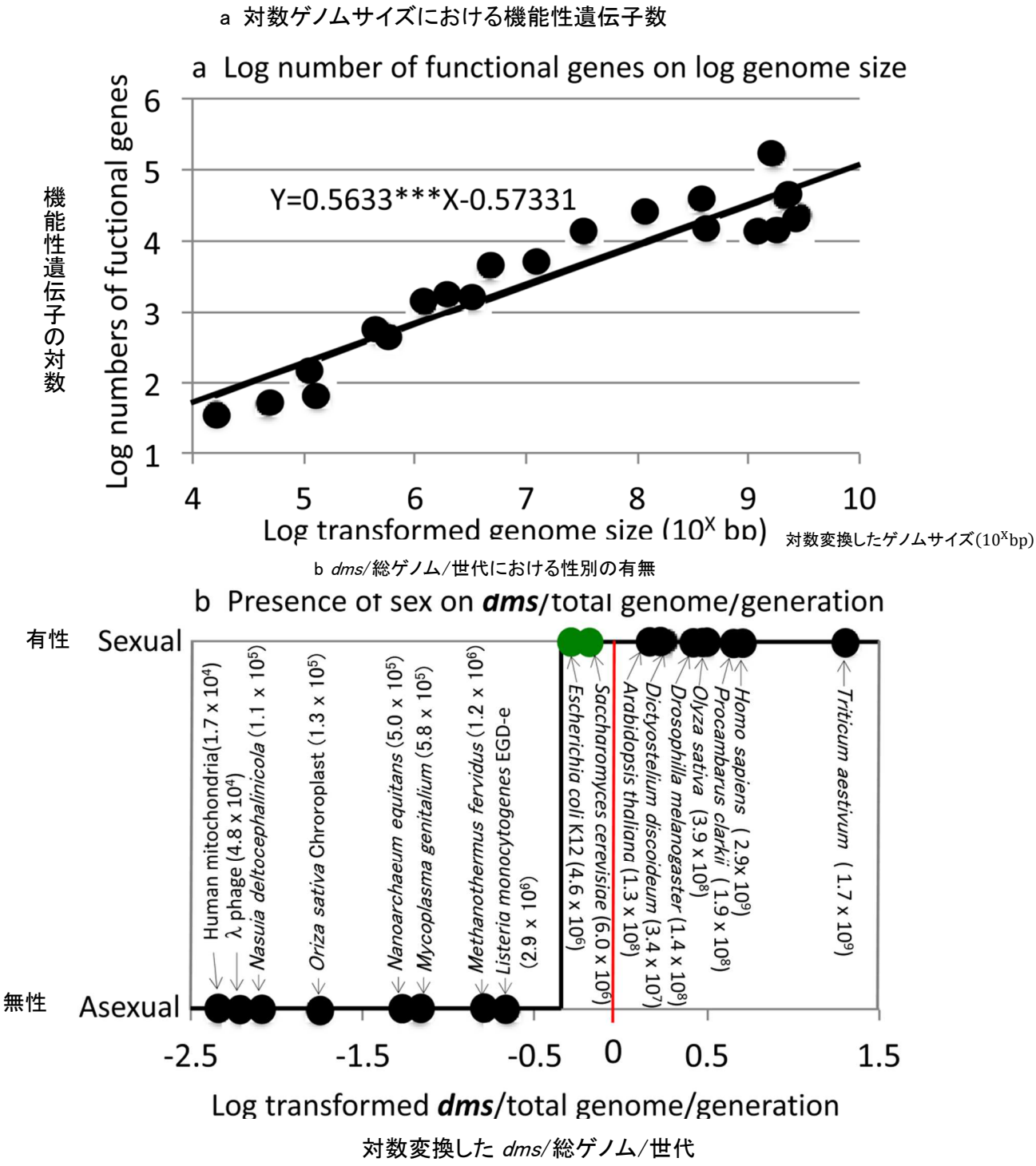

図 1

a. 21 生物(表 1)におけるゲノムの大きさと機能性(タンパク質をコードする)遺伝子数の関係。タンパク質をコードする遺伝子数はゲノムサイズと正に相関する。

b. a で示した 21 種の生物における 1 世代あたりの有害突然変異数(*Δdms*; *dms* の増加率)と性の有無の関係。各生物における *Δdms* は、(1)点突然変異は分類群を通じて 1 塩基あた

り 10^{-8}、(2)タンパクコード遺伝子の平均長は 15,080 bp = 5027 コドン*、(3)全ての突然変異は有害である、という仮定のもとに推定された。X 軸は各生物に対して推定された対数変換された Δdms を示す。一般に、その種のタンパク質コード領域が長い程、世代あたりその領域でより多くの有害突然変異が起こる（Δdms が大きい）。対数スケールの X 軸上で、0 はマラーのラチェットを回転させるのに必要なコンドラショフ臨界（$\Delta dms = 1$、すなわち 1*dms*/全ゲノム/世代）に相当する。この臨界（閾値）より大きな値を持つ生物は全て義務的な性を示すことに注意せよ。2 つの緑色の円は大腸菌と出芽酵母を表しており、臨界（閾値）よりもゲノム（10^6オーダー）が小さい種が条件的な性を示す移行領域に位置していると考えられる。両種における Δdms をコンピューターシミュレーションによって推定した。突然変異率が 6.0×10^6（サッカロミセス）、4.6×10^6（大腸菌 K12 株）の二項分布に従う試行で、突然変異発生確率が 10^{-8} の場合、1 世代に 2 つ以上突然変異が発生する確率は、10 万回繰り返してそれぞれ 0.00193 と 0.00103 である。つまり、これらの種では突然変異によって 2 つの娘細胞が殺される（すなわち絶滅する）のは、1000 回の二分裂に 1 回（333 時間に 1 回）であることを意味する。したがって、これらの種は定期的に性によって *dms* を切り捨てる必要がある。*ヒトのデータを用いて推定した値(*Human Molecular Genetics* by T. Strachan, A. Read, 2010)。

表 1 各種生物におけるゲノムサイズ,遺伝子数,性の有無

Table 1 Genome size, the number of genes and the existence of sex in various organisms

	Genome size (bp)	No. protein genes	*dms*/generation	Sexual/Asexual	GenBank accession no
Human mitochondria	16,569	37	0.00468686	Asexual	NC_012920
λ phage	48,000	50	0.00633360	Asexual	NC_001416.1
Oryza sativa chloroplast	130,000	65	0.00823368	Asexual	MG252500
Nanoarchaeum equitans	500,000	536	0.05915582	Asexual	AACL01000000
Mycoplasma genitalium	580,073	467	0.08613696	Asexual	L43967
Methanothermus fervidus	1,200,000	1283	0.16252018	Asexual	CP002278
Listeria monocytogenes EGD-e	2,944,528	2926	0.37064227	Asexual	AL591824
Escherichia coli K12	1,639,221	4337	0.54937646	Sexual	NC_00913
Saccharomyces cerevisiae	12,495,682	5770	0.87011600	Sexual	U18795, U18779, U18530, U18778, U18796, U18813, U18814, U18839, U18916, U18917 and U18922
Arabidopsis thaliana	115,409,949	25,498	6.45976531	Sexual	GCA_000001735.1
Dictyostelium discoideum	338,000,000	12,500	3.16680000	Sexual	AAFI00000000
Drosophila melanogaster	122,653,977	13,472	3.41305037	Sexual	AE002566-AE003403
Oryza sativa	390,000,000	32,000	8.10700800	Sexual	PRJNA234782, PRJNA448171
Procambarus clarkii	2,600,000,000	40,000	10.13376000	Sexual	AY151515-AY151525, DQ919058
Homo sapiens	30,000,000,000	26,626	6.74553734	Sexual	GCA_013364845.1
Triticum aestivum	170,000,000,000	207,002	52.44271469	Sexual	GCA_902810685.1

仮説 1：「シーソー効果」によって性対立遺伝子座が固定される

定義

「シーソー効果」とは、クローン配偶子間のオートミクシス型自殖により、一度に大量の *dms* を除去するメカニズムである。

配偶子生殖の進化シナリオ

ゲノム間の有害突然変異の非対称分布

マラーのラチェットを回転させるのに十分な長さの機能性領域を含む(複数対の染色体を持つ)二倍体単細胞生物における、量的形質に対するコンドラショフ効果について考えてみる（図 2)。二倍体ゲノムの *dms* の増加は、*dmt* までは無害だが、*dms* が *dmt* +1 になると生物は死ぬと仮定する(Kondrashov 1988)。これは、無性生殖生物にとっては、*dmt* +1 まで繁殖速度が低下しないため有利な条件である。そこで、我々はたとえこのような過酷な条件下でも性を有利にするメカニズムを明らかにすることを目指した。また、性対立遺伝子(S)が減数分裂と受精を制御していると仮定する。ここでは、単純化のために性を単一遺伝子座形質と考えるが、複数の遺伝子座が関与していても結果は質的に同じである。S(性対立遺伝子)は出現時に必然的に N(無性対立遺伝子)とヘテロ接合しているが (図 2a)、この SN 母細胞は有性生殖を試みることができた（つまり S が N に対して優性(顕性)であった)。

全染色体にわたる *dms* の合計は *dmt* に達していた（図 2a)。この生物が無性生殖のままであれば有限世代数以内で絶滅してしまう。我々は、減数分裂の初期形態が現在の形態よりも原始的で単純であり、性についても当初は 4 倍体相での非姉妹染色分体間の内腕組み換えがなかったと仮定した。4 倍体ゲノムを作るためのゲノム複製の際に性対立遺伝子も重複して複製された。また、コンドラショフ臨界確率（平均 1*dms*/2 倍体ゲノム/世代）にしたがって、少数の *dms* が発生することが予想された。二倍体配偶子母細胞では（図 2a)、2 つのゲノムが異なる *dms* を示した。これは、突然変異がそれぞれの染色体上で独立して起こったためである。最初の減数分裂では、この仮想的な最初の有性個体の一対の染色体(2n)が重複(4n)し、4 つの配偶子にランダムに分配された（メンデルの独立の法則；図 2b)。このプロセスの間、*dms* は配偶子間で非対称に分布していることが期待された。もし 2 つの配偶子が *dmt* の半分以上を示した場合（*dmt*/2+ α ;「dirty」または「D」と呼ぶ)、他方は必ず *dmt* の半分以下を示すことになる（*dmt*/2 - α ;「clean」または「C」と呼ぶ)。α は *dms* の等分割からの偏りを表す正の値である（α >>1)。どちらの配偶子（C または D）に性対立遺伝子（S）の突然変異が生じたかは偶然（確率 0.5；図 2a）により決定された。減数分裂により、4 組のゲノムは 4 つの半数体配偶子（C,C,D,D;図 2b）に別々に分配された。2 つの C は、α >>1 のため無視できるいくつかの新しい突然変異を除いて、2 つの D と同様にクローンであった。

クローン配偶子間のオートミクシス

最初の有性個体には交配相手がいなかったので、最初の配偶子の接合はその個体自身の 2 つの同型配偶子間で自殖して 2 倍体の接合子を生成したに違いない（図 2c)。減数分裂により、配偶子の組み合わせは(1)CS 2 個と DN 2 個（図 2b 左)、または(2)CN 2 個と DS 2 個（図 2b 右）の 2 通りが可能である。S(性対立遺伝子)を持つ配偶子のみが接合できるため、CS+CS と DS+DS の接合が可能であった（図 2c)。これは現在の末端融合型オートミクシスに相当する(Engelstadter 2017)。ケース(1)では、CS+CS では総 *dms* が *dmt* 以下であるため生存可能な接合子が得られたが *(dmt − 2α < dmt)*、2 個の DN 配偶子は接合できずに死亡した（図 2 の左側)。ケース(2)では、2 個の CN 配偶子も死亡し、DS+DS で生存不能な接合子となった *(dms の和＝dmt + 2α > dmt;*図 2 の右側)。この過程は常に生存可能な接合子を生み出すことはできないが(死亡率=50 %)、少なくとも C+D の接合で致死的な母親ゲノムに戻ることを防ぐ（C+D+1> *dmt* ; 死亡率＝100 % ; +1 は追加の突然変異を意味する)。その結果、2 つの CS 配偶子間の自殖は自動的に配偶子生殖を進化させることになった。最初の有性個体の系統の遺伝的荷重は *dmt +1* から *dmt −2α +1*（α>>1）へと減少した。減数分裂は、母細胞の臨界二倍体ゲノム（*dmt +1*）を、きれいなゲノム(*dms* が少ない Clean ゲノム)と汚れたゲノム(*dms* が多い Dirty ゲノム)に分割する。この過程をシーソー効果（片方が下がればもう片方が上がる）と呼ぶことにする。それに引き続くオートミクシスにより複製されたきれいなゲノムが接合して生存可能な接合子となる(図 2)。

重要なことは、CS+CS が起こると S は最初の生殖時に固定され、その後の子孫は全て遺伝子座の性対立遺伝子をホモ接合体(SS)として持つようになることである。同時にこの自殖は新しい突然変異を持つ遺伝子座を除く全ての遺伝子座をホモ接合体にする。したがって、最初の配偶子生殖によって性遺伝子座だけでなく他の遺伝子座のゲノム希釈コストが消失する（減数分裂は固定した遺伝子座を希釈することはできない)。第一世代では、性遺伝子型の増加率（ダーウィン適応度）は 1（1 母細胞が生存可能な 1 接合子（CS+CS）を産む）であるが、次の世代では 4 つの同祖の同型配偶子全てが CS となり、生存可能な接合子が 2 つとなるため 2 に増加する。したがって、*dms* が（追加の突然変異によって）*dmt* に戻るまで有性遺伝子型は毎世代 2 倍に増えすぐに無性遺伝子プール（その中でほとんどの無性個体はマラーのラチェットによって *dmt* に達し、有限の時間内に絶滅する）を占めることになる。集団の中で有性個体が急激に増え、自殖だけでなく異なる個体からの同型配偶子との異系交配も見られるようになる。これは集団の遺伝的変異を増加させる。異なる個体で独立して起こる新たな突然変異と、その後の内腕組換えの進化によりゲノム間の *dms* の非対称性(図 1.a)が復活し、シーソー効果により *dms* がさらに減少する。我々はシーソー効果を単細胞生物におけるプロセスとして説明したが、多細胞生物においても減数分裂は 1 つの細胞(配偶子母細胞)から始まるプロセスであるため多細胞下でも機能する。

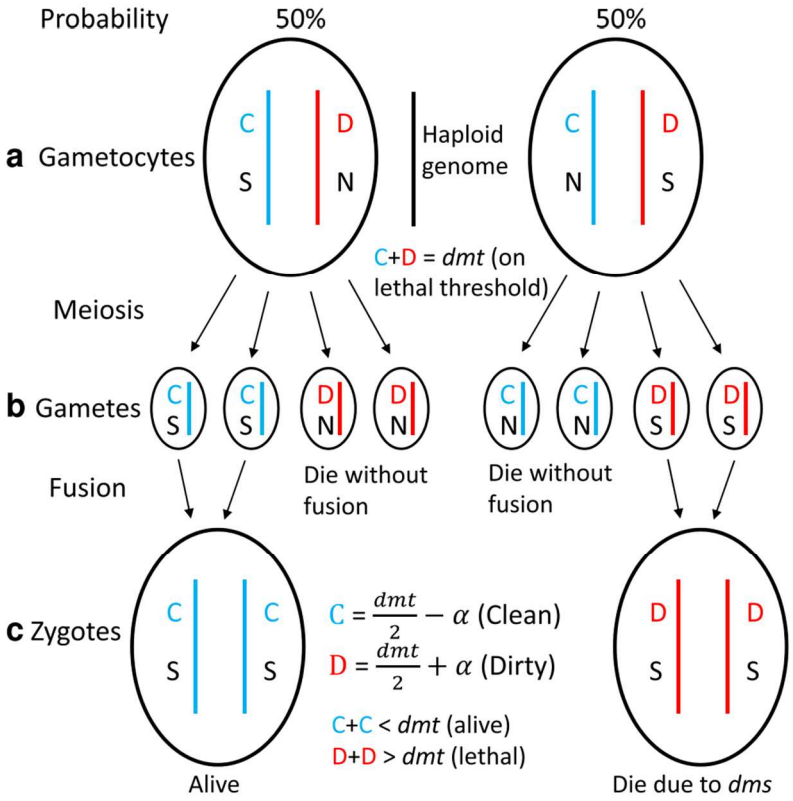

Fig. 2 Schematic illustration of the advantage of the first sexual individual resulting from the seesaw effect. Possible combinations of the sex allele (S) and non-sex allele (N) entering the clean genome (C) or dirty genome (D) are shown. S (dominant over N) controls meiosis and fusion. The first automictic selfing event is successful with a 50% probability. See text

図 2 シーソー効果による最初の性個体の優位性を示す模式図。Clean ゲノム(C)または dirty ゲノム(D)に入る性対立遺伝子(S)と無性対立性遺伝子(N)の組み合わせの可能性を示している。S(N より優性(顕性)は受精と減数分裂を支配する。最初のオートミクシス型自殖は 50 %の確率で成功する。テキスト参照せよ。

仮説 2：「膨張型同型配偶子生殖」を介した異型配偶の進化

定義

「膨張型同型配偶子生殖(inflated isogamy)」とは同型配偶子生殖から異型配偶子生殖への進化の中間段階であり、雌の生殖コストを徐々に増加させることを可能にするものである。

異型配偶子生殖の進化的シナリオ

なぜ「スマート同型配偶子生殖(Smart isogamy)」はそんなに珍しいのか。最初の配偶子生殖イベントは同型配偶子生殖であっただろう、その後同型配偶子生殖から異型配偶子生殖が進化したというコンセンサスがある(Parker et al. 1972; Maynard-Smith 1978; Togashi and Cox 2011; Lehtonen et al. 2012, 2016)。今日、出芽酵母(Greig and Leu 2009)、クラミドモナス(Harris 2009)、中心目珪藻(Edlund and Stoermer 1997; Koester et al. 2007)などの限られた単細胞生物でのみ同型配偶子生殖が見られ、脊椎動物などの複雑な多細胞生物では異型配偶子生殖が広く観察される。シーソー効果による性対立遺伝子の固定はゲノム希

釈コストを消し去り、雄の生産はまだ起きていないため同型配偶子生殖は二倍のコストから解放されている。それにもかかわらずなぜ同型配偶子生殖はそれほど稀なのか(Matsuda and Abrams 1999)。同型配偶子生殖から異型配偶子生殖への移行は、雄を作るコストを負担するため困難だったにもかかわらず、なぜ同型配偶子生殖は進化的に不安定だったのだろうか。

図 3 は各生殖様式における経済の概要を示したものである。一匹の親が 2R の資源（＝母細胞の大きさ）を生殖に費やし、子孫（娘細胞または接合子）の生存または発育が可能な最小の大きさが R であると考える。単細胞の無性生殖生物（サイズ R）は、サイズ 2R に成長した後、体細胞二分裂によりサイズ R の二つの娘細胞に分かれる（図 3a)。同型配偶子生殖（図 3b）では、サイズ 2R の成熟した母細胞がサイズ 0.5R の同型配偶子に 4 分裂し、同型配偶子生殖（0.5R+0.5R）によりサイズ R の接合子が一つでき、サイズ 2R の成熟細胞に成長して再び繁殖する。以降、このような性の様式をスマート同型配偶子生殖(Smart isogamy)と呼ぶ。「スマート」とは、胚の生存に必要な最小限の資源(R)を、両性が折半して支払うことを意味する。これが単細胞生物の基本的な経済である。Parker ら(1972、有名な PBS モデル)は精子競争論に基づいて同型配偶子生殖から異型配偶子生殖への急速な移行を示したが、集団中に精子から卵までの配偶子サイズの大きな分散の存在を前提としたものであった。しかし、単細胞生物において、スマート同型配偶子生殖による経済は生存できる最低レベルだったはずだ。冗長な資源がないため、PBS モデルで想定されているような大きな卵のサイズまで配偶子のサイズを大きくすることは困難だったに違いない。もし一方の性が先行して過剰に大きな配偶子（卵）を作らなければ、小さな配偶子（精子）を作るもう一方の性は進化しなかっただろう。

多細胞化は「膨張型同型配偶子生殖(inflated isogamy)」を介して異型配偶子生殖を導いた

いくつかの理論的研究は、多細胞化が同型配偶子生殖から異型配偶子生殖への進化を促進することを示唆している(Bulmer and Parker 2002; Lehtonen and Kokko 2010; Hanschen et al. 2018; Lehtonen and Parker 2019)。ここで我々は異型配偶子生殖に至る進化の道筋のシナリオを提案する。単細胞生物が配偶子生殖に参加する場合、単細胞の体内には内部空間が存在しないため、体外受精を行わなければならない。体外受精では配偶子との遭遇率が限られているため、確実に受精するためには多くの配偶子を必要とするが、単細胞生物は減数分裂で母細胞が 4 つの同型配偶子に分割されるため、配偶子の数を 4 つより多く増やすことができない。したがって、より高度な異型配偶子生殖（1 卵あたり多数の精子）を行うには、多細胞化が必要である。より高度な器官分化とさらなる適応を達成するためにも、生物は多細胞化の進化を必要とする。

同祖性の血縁コロニーでの異系交配の初期段階には、ボルボックスで観察されたように多くの高い血縁度（血縁度≒1）の細胞が一つの祖先の子孫となって凝集している。これらの細胞は互いにくっつき、血縁選択された利他性によって体細胞と生殖細胞の分化を伴う

多細胞生物に進化するであろう。多細胞化すると、細胞数の増加やエネルギー生成の増加による資源の冗長性により、単細胞よりも多くの資源を蓄えることができるようになる。このような資源の冗長性のもとで、両親の配偶子サイズが例えば 4R（スマート同型配偶子生殖より 2 倍大きい）まで増加し、その結果サイズ R の同型配偶子がサイズ 2R の接合子へと接合すると仮定する（図 3c,図 4)。これは子孫の生存率を大幅に向上させ、最終的にはより複雑な生物の進化を誘導するため価値ある投資となるだろう。このような「膨張型同型配偶子生殖」の下では、 R サイズの配偶子はスマート同型配偶子生殖（0.5R サイズの配偶子）に比べて 2 倍のコスト増加を生じるが、このコストは両方の交配パートナーが均等に負担する（つまり、両性間の不公平がない)。言い換えれば、それは雄を作るコストではないのである。

片利共生としての雄の進化

重要なことは、高い血縁度の細胞からなる多細胞化が配偶子母細胞の数を増やし、5 個以上の配偶子の生産を可能にしたことである。膨張型同型配偶子生殖は、一方の親（雄になる）が、その配偶者(雌になる)を騙す引き金になっただろう。なぜならば雌は既に胚の発生に必要な R 資源を支出していたため、雄は小さな配偶子を多数生産（例えばサイズ 2R の精母細胞 2 個からサイズ 0.5 R の精子を 8 個）することで、複数の相手からのより多くの卵を受精できるからである。その結果、最初の異型配偶子生殖の例(配偶子サイズ; 雌は R、雄は 0.5R)が生じた。このとき接合子サイズ（1.5R）は依然として最小生存可能サイズ(R)より大きいため、子孫の生存率を大きく低下させることはなかった（図 3d,4 参照)。

しかしながら、この雄の不正は雌にとっては許容範囲であった。なぜなら、雌の投資量(R)は膨張型同型配偶子生殖の場合と変わらなかったからである。したがって、雌は追加的なコストを被らず、雄だけがこの不正行為から利益を得ることになる（つまり一種の片利共生である)。こうして、何らかの雌雄間の共生的共進化が始まったのだと思われる。小さな精子を多く作ることでその分散範囲や卵の受精率が高まり（図 5)、赤の女王のような遺伝的多様性利益が得られた。また、異なる血縁集団間で外交配を行うことにより、新たな遺伝的多様性が生まれ進化可能性を高める。したがって、雄の不正行為は雌に大きな利益をもたらし、その結果、同型配偶子生殖から異型配偶子生殖へのスムーズな移行が実現されたのだと思われる。

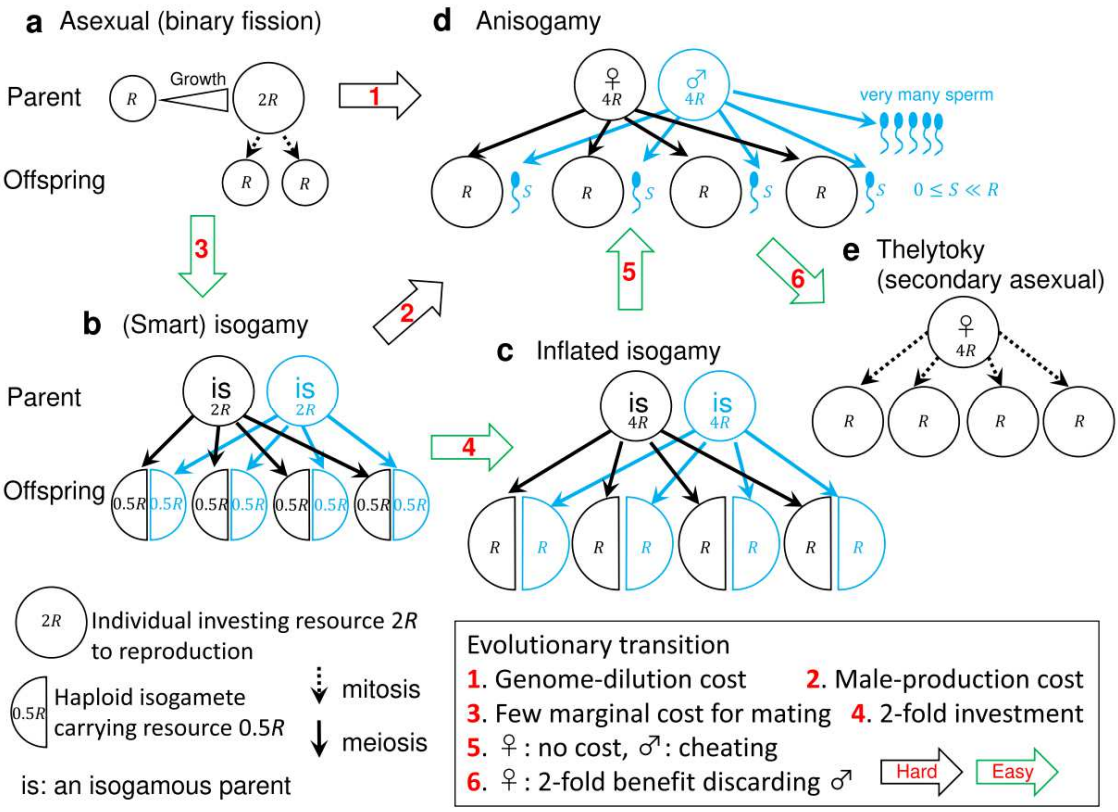

図 3 無性生殖（a)からスマート同型配偶子生殖(b)、膨張型同型配偶子生殖(c)、異型配偶子生殖(d)、産雌性単為生殖(e)への進化経路。1,2,4 はコストがかかるが、3,5,6 は比較的容易な遷移である。また、a,b のプロセスは単細胞生物を前提としているが、c~e は多細胞化（より多くの資源）を必要とする。テキストを参照せよ。

異型配偶子生殖は卵の受精率を高める

雌にとって異型配偶子生殖特有のメリットは受精の保証である。雄が作る精子の数が多く、サイズが小さいほど、卵の受精率は高くなる。我々はこのことをシミュレーションで調べ(図 5a-c)、特に最初の異型配偶突然変異体が同型配偶の集団に侵入するかどうかを評価した（詳細は「Appendix」参照)。受精空間が最小(1×2 格子)で、配偶子の広域分散が不要な場合でも、4 個の精子が 100 世代に渡って 1 個の卵を失敗なく受精させる確率は 0 %であった（図 5a)。卵の数を 4 個に固定した場合、精子 4 個(同型配偶子生殖と同等)、精子 8 個（最小限の異型配偶子生殖）の状況で 100 世代持続する確率は、それぞれ 7 %、78 %であった（図 5b)。つまり、1 個の卵を確実に受精させるためには少なくとも 5 個の精子が必要であり、4 個の卵を確実に受精させるためには 8 個の精子が必要である。5 個以上の精子を作るには 2 個以上の精母細胞（再び多細胞化である）が必要である。サンゴや海藻のような体外受精を行う種でみられるように、受精保証の利点は、非常に多くの精子の進化につながっただろう。したがって、大きな受精空間では同型配偶子生殖は維持できず、より高度な

異型配偶子生殖が選択されたに違いない。(図 5c)。

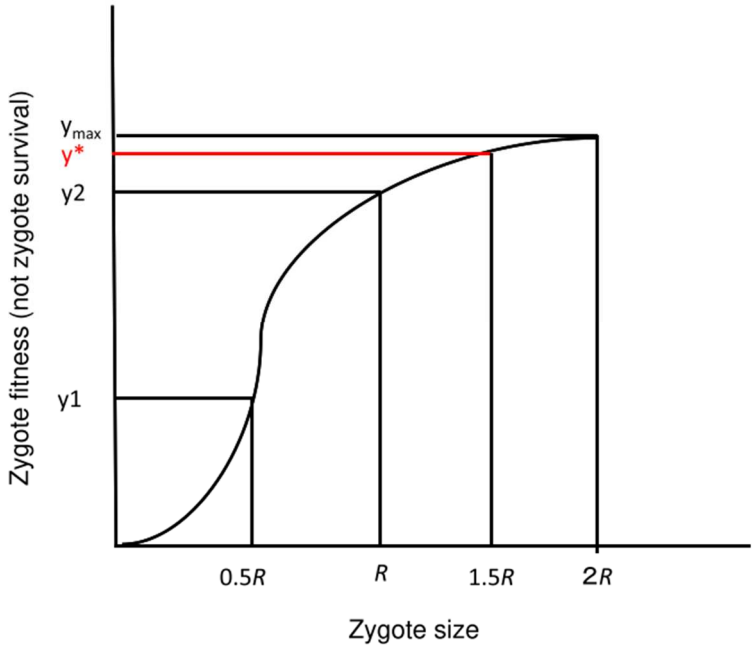

図 4 接合子のサイズと接合子適応度（接合子生存率ではない）の関係

スマート同型配偶子生殖では、2 つの配偶子(サイズ 0.5R)が接合して接合子(サイズ R)になる。接合していない接合子は資源不足と半数体のため生存できないが（適応度 y1)、サイズ R の接合体は十分な適応度を示す(y2)。多細胞化後の膨張型同型配偶子生殖では、余剰資源により配偶子サイズが急激に R に増大し、その結果サイズ 2R の接合子がより複雑な身体の発達とより大きな適応を可能にする。接合子の適応度はサイズ 2R で最大（y max）になるが、このサイズは多細胞化の初期において十分だったサイズ(1.5R)よりも無駄に大きい。両性が協調して配偶子サイズを R から 0.75 R に徐々に小さくして子孫を増やす前に、一方の性（雄）が自分の配偶子を 0.5 R に急速に小さくする（雄の不正行為が異型配偶子生殖を誘導)。しかし、もう一方の性（雌）では接合子適応度（y*）がまだ十分であり（y max と y* の差は有意ではない)、雌の投資(R)は膨脹型同型配偶子生殖の下と変わらないのでこの状況を許容する。言い換えれば、性的協力下の最適な配偶子サイズは 0.75R であるが、性的対立が配偶子の性的二型（卵で R、精子 0.5R）を導いた。本文参照せよ。

雌の対抗適応

多細胞化によって資源の冗長性が高まると、雌は卵の大きさを維持したまま卵の数を増やすことが可能になる。卵母細胞の数が増加すれば、卵母細胞は現在の減数分裂で観察されるように、2 回の連続した細胞分裂を経て 1 つの大きな卵と 3 つの小さな極体に分割されるようになった。卵の大きさはサイズと数のトレードオフによって最適化された(Parker et al. 1972; Maynard-Smith 1982)。大きな卵を大量に生産することは雌の適応度（すなわち生存

する子孫の数）を直接的に増加させる。これ以降、雌は雄に頼らず接合子の全資源を供給するように進化し、雄は精子サイズを減少させながら精子数の連続的な増加を示してきた（図3d)。このような状況が、雌と雄という基本的な性的役割につながり、さらに様々な形の性選択や性的対立を導いた。こうして性的二型はさらにエスカレートし、現在観察されている異型配偶子生殖の優占が必然的に生じた。

昆虫、魚類、爬虫類などの系統では、雌は二次的な無性生殖として産雌性単為生殖(thelytoky)を発達させ、雄を作る高いコストを捨てるように進化してきた（図 3e 参照)。この「二倍の利益」(n から 2n へのゲノム転送の増加）のために、産雌性単為生殖は繰り返し進化し一時的に繁栄したが、*dms* の蓄積により長期的には維持されない(Butlin 2002; Normark 2003; Simon et al. 2003; Schwander and Crespi 2009)。

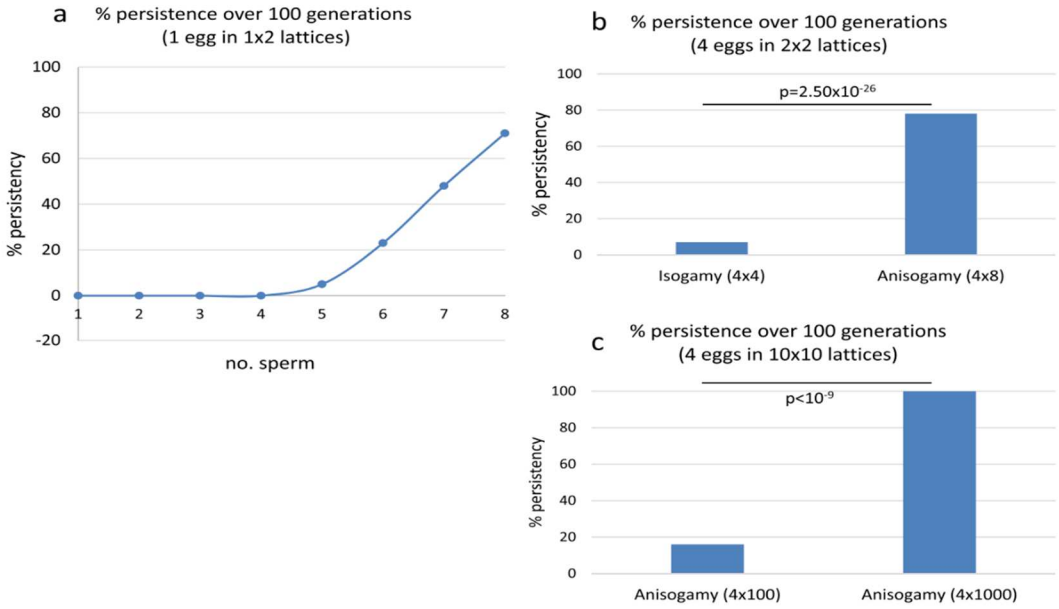

図 5「精子の制限」問題のシミュレーション

異型配偶子生殖は（同型配偶子生殖に特有の配偶者探索や出会いのコストを減らすことにより）未受精卵を減らす。世代ごとに、一定数の卵と精子が小さな格子（大きさは 1×2 セルと 2×2 セル)にランダムに入り込む。卵と精子が同じセルに存在すれば受精が起こり、雌の系統は次世代に続く。ある卵の遺伝的系統が 100 世代存続する確率を推定した。a. 最小構造の受精空間（1×2 格子）における異型配偶子生殖（1 卵に 1~8 精子）の程度と 100 世代存続の関係（100 回の繰り返し)。存続率を 5 %以上に高めるには 5 個以上の精子が必要である。b. 2×2 格子における同型配偶子生殖（4 個の同型配偶子×4 個の同型配偶子）と異型配偶子生殖（卵 4 個×8 個の精子）の 100 世代の存続性の比較(100 回の繰り返し)。100 世代に渡り、対象となる親の 4 つの配偶子のうち少なくとも 1 つを受精させ続けるためには、相手の 4 つの同型配偶子では不十分だが、8 つの精子では成功する。c. 10×10 格子における異型配偶子生殖（卵 4 個×精子 100 個）と異型配偶子生殖（卵 4 個×精子 1000 個）

の比較。大きな受精空間は、膨大な数の精子を必要とする。

考察

最初の配偶子による性と異型配偶子生殖

性の維持機構は多くの仮説によって説明されているが、有性突然変異を持った最初の 1 個体が有利になる機構はなおも不明である。また、同型配偶子生殖から二倍のコストを伴う異型配偶子生殖へのスムーズな移行を可能にするシナリオも十分には解明されていない。我々はこれらの問題を、シーソー効果と膨張型同型配偶子生殖によって説明した。オートミクシス型自殖によるシーソー効果では、配偶子による性の起源において別の有性個体は必要ない。有性個体の 2 つのゲノムで独立に生じた突然変異（2 倍体の *dms*）が配偶子に不均等に分割されていること（*dmt*/2+ α と *dmt*/2− α : α は *dms* の等分割からの偏りを表す正の値）。これだけが必要条件であり、それはほとんどの場合満たされる（α >>1）。

これまでの研究では、オートミクシスはヘテロ接合性の消失や近交弱勢といった負の結果の意味でのみ考えられており、酵母から昆虫、爬虫類まで多様な分類群においてオートミクシスが維持されている理由を説明することができなかった（Matsuura et al. 2004, 2009; Engelstadter 2017）。本研究では、オートミクシスによって達成されるシーソー効果によって、有害遺伝子が減少することを示した。もし産雌性単為生殖種が、普段は減数分裂をせずにクローン性子孫を作り、定期的にオートミクシス自殖を行うとすれば、無性世代で蓄積した *dms* をシーソー効果によって除去している可能性がある。もしそうであれば、シーソー効果がこれらの種の絶滅を防ぐ重要なメカニズムになっている可能性がある。このような繁殖様式では、遺伝的多様性が制限されるため環境変化への適応性は低くなるが、一部の産雌性単為生殖種は特定のニッチで存続しうる（多くはコモドドラゴンなどの遺存種として; Watts et al. 2006）。このように、オートミクシスは特定の状況においてプラスの機能を発揮する可能性がある。

性のコストに関する 3 つの注意点

ここでは、性のコストを論じる際に考慮すべき 3 つの注意点を指摘する。第一に、有性生物において減数分裂は必ずしも常にゲノム希釈のコストを強いるとは限らないということである。実際、いくつかの先行研究（例えば Dawkins 1976; Lehtonen et al. 2012）の著者は、同類交配によって子孫系統の性対立遺伝子が瞬時に固定され、その後は性対立遺伝子を持つ個体間でのみ交配が起こるためゲノム希釈コストはなくなると論じている。しかし、最初の有性個体は交配相手を見つけることができなかっただろう。一方、我々のシナリオではオートミクシス型自殖という形で CS（クリーンで有性）な配偶子同士が接合することは機械的必然である。同類交配で必要とされる交配相手探索や識別はこの場合全て不要である。

重要なことは、オートミクシス型自殖は最初の繁殖の時点で、ゲノム中の他の全ての対立遺伝子をも固定することである。その後は、ゲノム全体で二倍のコストは消失し、そこでは

全ての遺伝子の利害が一致することになる。さらに、子孫集団（クローンコロニー）では、全個体の全遺伝子座の全ホモ接合対立遺伝子の進化的利害が一致するため、異型配偶子生殖の進化に必要な多細胞化がスムーズに行われることになる。

その代わり、さらなる進化に必要な遺伝的多様性は自殖によって失われる。新たに発生する突然変異とそれに続く異系交配（最初は同胞（兄弟姉妹）コロニー内で、後に非同胞間で）は、子孫集団の全ての遺伝子座にヘテロ接合性を生み出し、二倍のコストを復活させるだろう。性対立遺伝子座の NN 遺伝子型の子孫は、SN 突然変異体同士の自殖や同系交配によって生成され、無性に戻り性のコストを回避するが、この系統はマラーのラチェットに基づいて最終的に再び絶滅する運命にある。このように、安定化選択によって SS 遺伝子型（つまり性）は維持されるが、性は他のヘテロ接合遺伝子座にゲノム希釈コストを強制し、ゲノム内対立を引き起こす。しかしこの対立は、二次的な無性種はすぐに絶滅し、他の遺伝子座は二倍のコストを払ってでもさらなる進化のために遺伝的多様性を必要とするため、性遺伝子座の勝利に帰結することになる。したがって、全ての遺伝子座は最終的に妥協点に達し、性のもとで共存することになる。

第二に、投資とコストを混同してはならないということである。投資は有益であれば増やすべきだが、コストは常に削減すべきである。生命が単純な単細胞生物から複雑な多細胞生物に進化するにつれ、その構築コストは膨大に増加したが、これはハイリターンな投資であったであろう。この身体に対するかなりの投資は、たった 2 倍の卵サイズのコストなど吸収してしまったのである。胎盤形成や授乳によって子に栄養を供給する哺乳類のことを考慮すると、配偶子の大きさの性差などもはや問題ではない。本研究ではスマート同型配偶子生殖と異型配偶子生殖の中間段階である膨張型同型配偶子生殖の発生を想定し、異型配偶子生殖の進化を説明した（図 4）。スマート同型配偶子生殖の下で一方の性の投資量が減少すると、胚（大きさ<<R）が死ぬ（雄の不正行為は不可能;図 4）だけなので、膨張型同型配偶子生殖は必要な段階である。その後、雌雄の共進化は相乗的あるいは拮抗的に進み（性的対立; Lessells et al. 2009）、現在の繁殖システムの多様性に繋がったのだ。

第三に、複雑な多細胞生物はそのコストに関わらず異型配偶子生殖を必要とするという点を見逃してはならない。二倍体の多細胞生物が有性生殖を行う場合、その遺伝情報を代表する半数体生殖細胞を作らなければならない。なぜなら、分化した体内の数十億個の細胞のそれぞれを他個体のそれと接合させることは不可能であり、体細胞は胚の器官分化に必要な分化全能性を失っているからである。多細胞化により、個体内の分化した（しかし遺伝的には同一の）細胞間の分業が進み、より高度な適応が可能になる。しかし、多細胞化した個体では分化の過程で生じる独立した突然変異により、細胞間の血縁度は必然的に低下する。配偶子による有性生殖、すなわち単一の幹細胞からの再スタートは(1)個体内の血縁度を 1 に戻し、(2)分化全能性を回復し、(3)遺伝系統から有害な遺伝子を除去する、という多細胞特有の問題を同時に解決することが可能である。プランクトンよりも大きな多細胞生物に同型配偶子生殖が存在しないもう 1 つの理由は、彼らは個体発生のために大量の資源（大

きな接合子）を必要とするが、非常に大きな 2 つの細胞（2 つの卵）間の接合は物理的に不可能だからである。体外受精者の場合、大量の細胞質は運動性を低下（配偶者探索コスト; Parker et al. 1972; Lehtonen et al. 2012）させるだけでなく、接合を妨害する。体内受精では、栄養価の高い大きな卵を相手の生殖器官に送り込むと相手に消化されてしまう（性的対立; Lessells et al. 2009）。したがって、配偶子による性はマイクロサイズの配偶子同士の同型配偶子生殖か、大きな卵と卵の細胞質を浸透できる小さな精子との接合としてのみ可能なのである。これらすべての要因が、高等生物に異型配偶子生殖を強いている。

結論

性と異型配偶子生殖の進化を説明する仮説は数多く提案されているが、これらのプロセスの最初に何が起こったかは不明であった。我々は、配偶子による生殖は、ゲノム希釈コストを伴わないシーソー効果によるオートミクシス型自殖として始まった可能性があり、その後の多細胞化が、雄を作るコストを回避して同型配偶子生殖から異型配偶子生殖への進化を促したというシナリオ（膨張型同型配偶子生殖）を提案する。我々の仮説はまだ推測に過ぎず証拠も乏しいが、この枠組みがこの分野の多くの理論的・実証的研究を刺激することを期待する。5 つの問いが特に重要である。すなわち(1)オートミクシスが配偶子接合の初期形態であったか、(2)オートミクシスがゲノム中の有害遺伝子を有意に削減するか（すなわちシーソー効果）、(3) 産雌性単為生殖種は通常アポミクシス卵を産むが、時々または定期的にオートミクシス型自殖を行うか、(4)多細胞化が異型配偶子生殖を促進したか(Knowlton 1974; Hanschen et al. 2018)、(5)同型配偶子サイズの増大（すなわち膨張型同型配偶子生殖）が異型配偶子生殖進化に先立って起きたか、である。問い(2)は出芽酵母などのモデル生物で、問い(3)は昆虫や爬虫類などの生物でも検証可能であるが、他の質問は歴史的、比較的、系統的な分析を必要とするだろう。

Appendix 付録

方法

異型配偶子生殖と受精率のコンピューターシミュレーション(図 5)

受精空間と異型配偶子生殖の程度の関係および、それが 100 世代にわたる遺伝的系統の存続に及ぼす影響について、以下のシミュレーションにより検討した。本プログラムは、Mathematica (Wolfram language) for Windows ver. 12.2 (Wolfram Research)で作成した。

1. 異型配偶子生殖の進化の祖先として、海洋環境において体外受精を行う同型配偶子生殖種を想像してみよう。このような生物は最小限の数の同型配偶子を作り、受精は狭い範囲で起こるだろう。単細胞生物は最大でも 4 つの配偶子しか作れないが、多細胞化により、より多くの、より小さな配偶子（＝精子）を作ることで異型配偶子生殖を可能にする。卵と精子の移動は単純に水の流れに依存する。単純化するために、配偶子の数

の影響（移動性ではない）に焦点を当てたので、結果は精子の移動性を無視した保守的な推定値である（同型配偶子生殖では、卵と精子とは異性の同型配偶子を意味する）。

2. まず、最小限の受精空間を考えた。1×2 格子空間の 1 つのセルに、1 個の未受精卵がランダムに配置され、1~8 個の精子がランダムに散布された。受精は、卵と精子の両方を含むセルでのみ起こった。受精卵は雌の成体に成長した。雌は次の世代のために 1 個の卵を産んだ。各世代における卵と精子の数を固定したのは、異型配偶子生殖の程度（精子数/卵子数=同型配偶子生殖で 1、異型配偶子生殖で 2~8）がそれだけで単一母系の存続に影響するかどうかが知りたかったからである。狭い空間で卵と精子の数が増えると、受精率はすぐに 100 %で飽和してしまう（差がつかなくなる）。
3. 卵が未受精のままであればその雌系統は絶滅した。100 回の試行をもとに、対象となる雌の系統が 100 世代にわたって存続する確率を算出し、この値と異型配偶子生殖の程度との関係を調べた。
4. 次に、2×2 の格子空間において、同型配偶子生殖（4 個の同型配偶子×4 個の同型配偶子）と異型配偶子生殖（4 個の卵×8 個の精子）の 100 世代の存続性を比較した。大きな受精空間による影響を評価するために、10×10 格子の 2 つの異型配偶子生殖（4 卵×100 精子、4 卵×1000 精子）のパターンを比較検討した。

補足情報　オンライン版は補足資料を以下で公開。https://doi.org/10.1007/s10164-022-00760-3

謝辞　Francisco Garcia-Gonzalez 博士はこの研究に価値あるコメントを下さった。小林和也博士は文献情報を下さった。J. Onaga 氏は初期の原稿の英文をチェックした。この研究は部分的に安井（課題番号 26440241、19K06839、21K19116）および長谷川（課題番号 18H02502、19H0296400）への日本学術振興会科学研究費補助金に支えられた。

著者の貢献　二人の著者はこの研究に同等に貢献した。安井と長谷川はシナリオを考え、isogamy における配偶子制限問題についてのシミュレーションを行った。二人が原稿を書いた。

引用文献

Agrawal AF (2001) Sexual selection and the maintenance of sexual reproduction. Nature 411:692–695

Agrawal AF (2006) Similarity selection & the evolution of sex: revisiting the Red Queen. PLoS Biol 4:e265

Andersson DI, Hughes D (1996) Muller's ratchet decreases fitness of a DNA-based microbe. Proc Natl Acad Sci 93:906–907

Bell G (1978) The evolution of anisogamy. J Theor Biol 73:247–270

Bulmer MG, Parker GA (2002) The evolution of anisogamy: a gametheoretic approach. Proc Biol Sci 269:2381–2388

Butlin R (2002) The costs and benefits of sex: new insights from old asexual lineages. Nat Rev Genet 3:311–317

Dawkins R (1976) The selfish gene. Oxford University Press

de Vienne DM, Giraud T, Gouyon PH (2013) Lineage selection and the maintenance of sex. PLoS ONE 8:e66906

Edlund MB, Stoermer EF (1997) Ecological, evolutionary, and systematic significance of Diatom life histories. J Phycol 33:897–918

Elena SF, Lenski RE (1997) Test of synergistic interactions among deleterious mutations in bacteria. Nature 390:395–398

Engelstadter J (2017) Asexual but not clonal: evolutionary processes in automictic populations. Genetics 206:993–1009

Fisher RA (1930) The genetical theory of natural selection. Oxford University Press, Oxford

Gibson AK, Delph LF, Lively CM (2017) The two-fold cost of sex: experimental evidence from a natural system. Evol Lett 1:6–15

Greig D, Leu JY (2009) Natural history of budding yeast. Curr Biol 19:R886–R890

Hamilton WD (1980) Sex versus non-sex versus parasite. Oikos 35:282–290

Hamilton WD, Axelrod R, Tanese R (1990) Sexual reproduction as an adaptation to resist parasites (a review). PNAS 87:3566–3573

Hanschen ER, Herron MD, Wiens JJ, Nozaki H, Michod RE (2018) Multicellularity drives the evolution of sexual traits. Am Nat 192:E93–E105

Harris E (2009) The Chlamydomonas sourcebook, 1st edn. Academic Press, Cambridge

Howard RS, Lively CM (1994) Parasitism, mutation accumulation and the maintenance of sex. Nature 367:554–557

Hurst LD (1990) Parasite diversity and the evolution of diploidy, multicellularity and anisogamy. J Theor Biol 144:429–443

Jokela J, Dybdahl MF, Lively CM (2009) The maintenance of sex, clonal dynamics, and host-parasite coevolution in a mixed population of sexual and asexual snails. Am Nat 174:S43–S53

Kawatsu K (2013) Sexual conflict over the maintenance of sex: effects of sexually antagonistic coevolution for reproductive isolation of parthenogenesis. PLoS ONE 8:e58141

King KC, Delph LF, Jokela J, Lively CM (2009) The geographic mosaic of sex and the Red Queen. Curr Biol 19:1438–1441

Knowlton N (1974) A note on the evolution of gamete dimorphism. J Theor Biol 46:283–285

Kobayashi K, Hasegawa E (2016) A female-biased sex ratio reduces the twofold cost of sex. Sci Rep 6:23982

Koester JA, Brawley SH, Karp-Boss L, Mann DG (2007) Sexual reproduction in the marine centric diatom *Ditylum brightwellii* (Bacillariophyta). Eur J Phycol 42:351–366

Kondrashov AS (1988) Deleterious mutations and the evolution of sexual reproduction. Nature 336:435–440

Kondrashov AS (1993) Classification of hypotheses on the advantage of amphimixis. J Hered 84:372–387

Koskella B, Lively CM (2007) Advice of the rose: experimental coevolution of a trematode parasite and its snail

host. Evolution 61:152–159

Lehtonen J, Kokko H (2010) Two roads to two sexes: unifying gamete competition and gamete limitation in a single model of anisogamy evolution. Behav Ecol Sociobiol 65:445–459

Lehtonen J, Parker GA (2019) Evolution of the two sexes under internal fertilization and alternative evolutionary pathways. Am Nat 193:702–716

Lehtonen J, Jennions MD, Kokko H (2012) The many costs of sex. Trends Ecol Evol 27:172–178

Lehtonen J, Kokko H, Parker GA (2016) What do isogamous organisms teach us about sex and the two sexes? Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 371:20150532

Lessells CM, Snook RR, Hosken DJ (2009) The evolutionary origin and maintenance of sperm: selection for a small, motile gamete mating type. In: Birkhead TR, Hosken DJ, Pitnick S (eds) Sperm biology: an evolutionary perspective. Academic Press, Cambridge, pp 43–67

Lively CM (1987) Evidence from a New Zealand snail for the maintenance of sex by parasitism. Nature 328:519–521

Lively CM (1996) Host–parasite coevolution and sex. Bioscience 46:107–114

Lumley AJ, Michalczyk L, Kitson JJ, Spurgin LG, Morrison CA, Godwin JL, Dickinson ME, Martin OY, Emerson BC, Chapman T, Gage MJ (2015) Sexual selection protects against extinction. Nature 522:470–473

Matsuda H, Abrams PA (1999) Why are equally sized gametes so rare? The instability of isogamy and the cost of anisogamy. Evol Ecol Res 1:769–784

Matsuura K, Fujimoto M, Goka K (2004) Sexual and asexual colony foundation and the mechanism of facultative parthenogenesis in the termite *Reticulitermes speratus* (Isoptera, Rhinotermitidae). Insectes Soc 51:325–332

Matsuura K, Vargo EL, Kawatsu K, Labadie PE, Nakano H, Yashiro T, Tsuji K (2009) Queen succession through asexual reproduction in termites. Science 323:1687

Maynard Smith J, Szathmáry E (1995) The Major Transitions in Evolution. Oxford Univ. Press, Oxford

Maynard-Smith J (1978) The evolution of sex. Cambridge University Press, Cambridge

Maynard-Smith J (1982) Evolution and the theory of games. Cambridge University Press, Cambridge

Moran NA (1996) Accelerated evolution and Muller's rachet in endosymbiotic bacteria. Proc Natl Acad Sci 93:2873–2878

Morran LT, Schmidt OG, Gelarden IA, Parrish RC, Lively CM (2011) Running with the Red Queen: host–parasite coevolution selects for biparental sex. Science 333:216–218

Muller HJ (1932) Soe genetic aspects of sex. Am Nat 66:118–138

Muller HJ (1950) Our load of mutations. Am J Hum Genet 2:111–176

Muller HJ (1964) The relation of recombination to mutational advance. Mutation Res 106:2–9

Normark BB (2003) The evolution of alternative genetic systems in insects. Annu Rev Entomol 48:397–423

Otto SP (2009) The evolutionary enigma of sex. Am Nat 174(Suppl 1):S1–S14

Otto SP, Lenormand T (2002) Resolving the paradox of sex and recombination. Nat Rev Genet 3:252–261

Parker GA (1978) Selection on non-random fusion of gametes during the evolution of anisogamy. J Theor Biol

73:1–28

Parker GA, Baker RR, Smith VG (1972) The origin and evolution of gamete dimorphism and the male–female phenomenon. J Theor Biol 36:529–553

Schwander T, Crespi BJ (2009) Twigs on the tree of life? Neutral and selective models for integrating macroevolutionary patterns with microevolutionary processes in the analysis of asexuality. Mol Ecol 18:28–42

Simon JC, Delmotte F, Rispe C, Crease T (2003) Phylogenetic relationships between parthenogens and their sexual relatives: the possible routes to parthenogenesis in animals. Biol J Lin Soc 79:151–163

Togashi T, Cox P (2011) The evolution of anisogamy: a fundamental phenomenon underlying sexual selection. Cambridge University Press, Cambridge

Watts PC, Buley KR, Sanderson S, Boardman W, Ciofi C, Gibson R (2006) Parthenogenesis in Komodo dragons. Nature 444:1021–1022

Whitlock MC, Bourguet D (2000) Factors affecting the genetic load in *Drosophila*: synergistic epistasis and correlations among fitness components. Evolution 54:1654–1660

Williams GC (1975) Sex and evolution. Princeton University Press, Princeton

Zeyl C, Mizesko M, Visser JAGM (2001) Mutational meltdown in laboratory yeast populations. Evolution 55:909–917