

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
БИОЛОГО-ПОЧВЕННЫЙ ФАКУЛЬТЕТ

В. Е. Кипятков

**Практикум
по математическому моделированию
в теории эволюции**

**Часть I
Факторы микроэволюции**

(учебное пособие)

Санкт-Петербург
2000

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
БИОЛОГО-ПОЧВЕННЫЙ ФАКУЛЬТЕТ

В. Е. Кипятков

**Практикум
по математическому моделированию
в теории эволюции**

**Часть I
Факторы микроэволюции**

(учебное пособие)

Санкт-Петербург
2000

Практикум по математическому моделированию в теории эволюции

Часть I. Факторы микроэволюции

(учебное пособие)

Утверждено на заседании предметной комиссии биолого-почвенного факультета Санкт-Петербургского государственного университета в качестве учебного пособия для практических занятий по курсу “Теория эволюции”, читаемого для студентов бакалавриата, обучающихся по направлению “Биология”.

Составитель: В. Е. Кипятков

Рецензент: С. Г. Удалов

Данное учебное пособие предназначено для практического изучения студентами некоторых наиболее известных математических моделей, используемых в популяционной генетике и теории микроэволюции, на базе широко известного пакета компьютерных программ *Populus 3.4*, разработанного в США (Prof. Don Alstad, Department of Ecology, Evolution and Behavior, University of Minnesota, USA) в 1994 г.

Пособие содержит переведенный на русский язык, адаптированный и существенно дополненный текст пояснений автора программ к изучаемым моделям, а также разработанные составителем рекомендации по практическому исследованию предлагаемых моделей, снабженные конкретными примерами и указаниями. Кроме того, в приложение включены подробные практические рекомендации по работе с пакетом программ *Populus 3.4* с описанием всех используемых в нем клавиатурных команд.

Часть I включает описание программ, моделирующих основные факторы микроэволюции – естественный отбор, мутационный процесс, генетический дрейф, инбридинг и поток генов.

Издание осуществлено при финансовой поддержке Совета по грантам Президента РФ и государственной поддержке ведущих научных школ (грант № 00-15-97934) и ФЦП “Интеграция науки и высшего образования” (проект А0144).

1. Аккумулирующая роль естественного отбора (Games: Woozleology)

Многие критики отвергают теорию Дарвина на том основании, что она якобы провозглашает основным механизмом эволюции случайные изменения в строении организмов. В этой связи широко известна аналогия между эволюцией и обезьяной, сидящей за пишущей машинкой и в совершенно случайном порядке ударяющей по клавишам. Впервые она была использована около 130 лет назад Томасом Гексли в его знаменитом диспуте с епископом Кантерберийским С. Вильберфорсом. Сколько времени потребуются обезьяне, чтобы случайно воспроизвести, например, текст “Гамлета” В. Шекспира? Подсчеты показывают, что для этого недостаточно всего времени, в течение которого существует Вселенная. Однако, можно ли на этом основании отвергать теорию эволюции живых организмов путем естественного отбора?

Ричард Докинс в своей известной книге “Слепой часовщик” (Dawkins, 1986) показал, что обсуждаемый пример с обезьяной совершенно игнорирует накапливающую (аккумулирующую) роль естественного отбора. Предположим, что нашей обезьяне нужно напечатать всего только одну фразу из “Гамлета”: “Methinks it is like a weasel” (“Мне кажется оно похоже на ласку” – фраза из разговора Гамлета и Полония, в котором они обсуждают форму облака на небе). Поскольку эта фраза содержит 28 знаков, включая пробелы, обезьяна, используя 27 знаков (26 букв латинского алфавита плюс пробел), могла бы случайно напечатать ее в одной из 27^{28} , или около 10^{40} попыток, для чего, конечно, потребовалось бы колоссальное время. Докинс убедительно демонстрирует, как эта фраза могла бы довольно быстро возникнуть “эволюционным путем” в результате аккумулирующего отбора из первоначально случайного сочетания 28 знаков.

Мы предлагаем вам компьютерную программу, которая в игровой форме реализует эту идею Докинса, великолепно демонстрируя накапливающую силу естественного отбора. Автор программы – профессор Университета штата Миннесота (США) Don Alstad – немного изменил фразу, взятую Докинсом из “Гамлета”, и она выглядит в его программе как “METHINKS IT IS LIKE A WOOSLE”, в соответствии с произношением его трехлетнего сына, убежденного, что вершина английской литературы – это произведение А. Милна “Винни Пух и все, все, все”.

Программа работает следующим образом:

(а) Исходная фраза состоит из 28 знаков, случайным образом выбранных из латинского алфавита (26 букв плюс пробел). Для этого *Populus* генерирует случайное целое число в интервале от 1 до 27. Если это число 1, программа ставит на данное место букву на “А”, если это 2 – “В”, и так

далее до “Z”; число 27 соответствует “пробелу”. Составленная таким образом фраза становится “родительской” для следующего поколения. (б) Теперь исходная родительская фраза производит некоторое количество потомков – “выводок”. По умолчанию размер этого выводка – 50 особей, но вы можете установить и другую величину. Для того, чтобы произвести каждого “потомка”, программа копирует исходную фразу, но в процессе этого копирования возникают “мутации”. Для каждого знака в родительской фразе *Populus* генерирует случайное число в интервале от 0 до 1 и сравнивает его с заданной пользователем “частотой мутаций”. Это сравнение определяет, сохранится ли в данной позиции прежняя буква, или же ее заменит новая, случайно выбранная среди тех же 27 знаков. Например, если частота мутаций составляет 0.1, а случайное число оказалось больше этой величины, *Populus* сохранит в данном месте прежнюю букву, если же случайное число меньше 0.1, фраза-потомок получит иную “мутантную” букву, выбранную в случайном порядке, как это было описано выше. Так возникает новая фраза – “потомок” исходной. Процесс повторяется столько раз, сколько необходимо для продуцирования всего выводка.

(в) На следующем этапе весь выводок потомков подвергается “естественному отбору”. *Populus* последовательно сравнивает все фразы выводка с заданной автором искомой фразой “METHINKS IT IS LIKE A WOOSLE”, и выбирает ту из них, которая в наибольшей степени (т.е. по наибольшему числу позиций) совпадает с искомой. Эта отобранная фраза и становится родительской для следующего поколения, т.е. производит новый выводок в соответствии с описанной выше схемой.

(г) *Populus* повторяет весь процесс до тех пор, пока цель не будет достигнута, т.е. не образуется заданная фраза.

Помимо мутаций и отбора, в программе предусмотрена также возможность использования еще одной эволюционной силы – рекомбинации. Она включается в процесс “эволюции” в том случае, если вы введете значение параметра частоты рекомбинации (“Recombination Fraction”) больше нуля (см. ниже). В этом случае *Populus* каждый раз генерирует две родительские фразы – P1 и P2. Случайно выбрав одну из них, программа начинает описанный выше процесс копирования (транскрипции). Но на этот раз *Populus* генерирует два случайных числа вместо одного для каждой позиции фразы. Первое из них программа сравнивает со значением параметра частоты рекомбинации. Если случайное число оказывается больше этого параметра, то процесс копирования продолжается обычным путем, если же случайное число меньше частоты рекомбинации, то программа переходит к соответствующей позиции во второй родительской фразе и продолжает процесс транскрипции уже с нее до тех пор, пока новое случайное число не вызовет следующий “кроссинговер” – переход к первой родительской фразе, и так далее. Второе случайное

число определяет для каждой позиции возможность появления “мутантной” буквы, как это было описано выше. Для того, чтобы составить новую родительскую пару, *Populus* выбирает по описанным в п. (в) критериям одну фразу из первой половины выводка и еще одну – из второй его половины. Таким образом, в этой ситуации отбору подвержены оба “родителя”.

В зависимости от выбранных значений описанных выше параметров программа раньше или позже (т.е. через несколько десятков, сотен или даже тысяч поколений) обязательно приходит к заданной фразе “METHINKS IT IS LIKE A WOOSLE”, показывая этим, что при взаимодействии мутационного процесса и кумулятивного отбора может быть шаг за шагом, довольно легко и относительно быстро достигнут результат, возникновение которого вследствие чисто случайной комбинации крайне маловероятно.

Конечно, предложенная модель весьма приблизительно отражает особенности процессов размножения и наследования у живых организмов. Использованная в ней схема отбора также существенно отличается от реального механизма естественного отбора, который не имеет заранее намеченной цели. Тем не менее, она дает нам в руки элегантно доказательство могущества аккумулятивного отбора и наглядный аргумент против попыток отрицания и извращения теории Дарвина.

Практическая работа с моделью

Пояснения к окну ввода параметров модели (Woozleology Input)

BroodSize – Величина Выводка – устанавливает число фраз-потомков в каждом поколении. Значения от 2 до 1000; по умолчанию 50.

Mutation Rate – Частота мутаций – параметр определяет вероятность того, что данная буква будет точно скопирована из родительской фразы, или же выбрана случайно в результате “мутации”. Значения от 0.0005 до 0.5; по умолчанию 0.05.

Recombination Fraction – Частота рекомбинаций – определяет вероятность “кроссинговера”, т.е. перехода в процессе копирования (“транскрипции”) от одной родительской фразы к другой. Значения от 0 до 0.5; по умолчанию 0, что означает полное отсутствие процесса рекомбинации.

Show Recombination? Yes No – Показывать процесс рекомбинации? **Да Нет** – если выбрать “Yes”, то процесс рекомбинации будет показан в специальном окне (см. ниже), что, однако, очень замедляет работу программы.

После ввода всех параметров нажмите <Enter> и вы увидите на экране первую родительскую фразу, созданную случайным образом. После этого

нажатие на <Space Bar> запускает “процесс эволюции”, который можно на время остановить и опять возобновить нажатием той же клавиши.

Пояснения к окну вывода результатов моделирования (Woozleology Output)

В окне результатов представлены искомая фраза (*Target Phrase*) “METHINKS IT IS LIKE A WOOSLE”, текущая фраза (*Current Phrase*), полученная на данный момент в результате мутаций и отбора, порядковый номер текущего поколения (*Generation*), а также статистика накопления соответствий (*Agreements*) между текущей и искомой фразой в ряду поколений.

Окно рекомбинации (Recombination)

Демонстрирует, как происходит процесс рекомбинации между двумя родительскими фразами P1 и P2 в каждом поколении. Однако, в этом случае скорость работы программы очень невелика, и для достижения искомого результата потребуется слишком большое время. Поэтому включать это окно (см. выше) следует лишь на некоторое время, чтобы только продемонстрировать процесс рекомбинации.

Исследование модели

Ваша основная задача – выяснить, как влияют использованные в модели параметры – число потомков (размер выводка), частота мутаций и частота рекомбинаций – на скорость эволюции, т.е. на число поколений, необходимое программе для получения искомой фразы. Для этого используйте разные значения параметров в рамках их допустимых интервалов. Ответьте на вопрос: существуют ли оптимальные частоты мутаций и рекомбинаций, обеспечивающие максимальную скорость эволюции?

2. Отбор по диаллельному аутосомному локусу (Selection on a Diallelic Autosomal Locus)

Предлагаемая в данном разделе простейшая детерминистская модель рассматривает действие отбора на частоты двух аллелей в аутосомном локусе в бесконечно большой популяции, т.е. в условиях отсутствия эффектов случайной выборки (генетического дрейфа). Мы также предполагаем, что характер отбора не меняется со временем, а среда не влияет на фенотипическое выражение генотипа.

В жизненном цикле любого организма отбор может действовать на разных этапах, начиная с оплодотворенной зиготы. В основе процессов отбора лежат индивидуальные различия особей по выживаемости, способности к спариванию, привлекательности для особей противоположного

пола, числу производимых гамет, вероятности успешного образования зиготы и т.д. Однако, в данной модели мы предполагаем для упрощения, что отбор связан только с различиями генотипов по выживаемости и плодовитости.

Базовая модель отбора по одному локусу с двумя аллелями

Предположим, что в популяции присутствуют две аллели (A и a) одного гена, влияющие на жизнеспособность и плодовитость. Принято говорить, что популяция *полиморфна* по данному гену (или локусу), и в ней встречаются особи трех генотипов: AA , Aa и aa . Если эти генотипы различаются по выживаемости и плодовитости, то генетический состав популяции будет изменяться с течением времени, поскольку частота более приспособленной аллели будет возрастать. Для того, чтобы проиллюстрировать динамику этого микроэволюционного процесса, проследим за поведением популяции в течение полного поколения, начав со стадии зиготы. Мы будем предполагать, что частота аллели A составляет p , аллели $a - q = (1-p)$, а в процессе спаривания аллели комбинируются строго пропорционально их частотам в генофонде популяции. Тогда в соответствии с законом Харди-Вайнберга ожидаемые частоты генотипов составят: $AA - p^2$, $Aa - 2pq$, $aa - q^2$. Если численность особей в популяции в момент t составляет N_t , то ожидаемая численность особей этих трех генотипов составит: $AA - p_t^2 N_t$, $Aa - 2p_t q_t N_t$, $aa - q_t^2 N_t$.

Теперь допустим, что эти три генотипа имеют разную вероятность выживания от зиготы до достижения половозрелости (*дифференциальная выживаемость*). Если мы обозначим долю выживших генотипов AA через l_{AA} , $Aa - l_{Aa}$ и $aa - l_{aa}$, то число выживших особей разных генотипов составят: для $AA - l_{AA} p_t^2 N_t$, для $Aa - l_{Aa} 2p_t q_t N_t$, для $aa - l_{aa} q_t^2 N_t$. Далее предположим, что число гамет, образуемых каждой взрослой особью, различно и зависит от генотипа (*дифференциальная плодовитость*). Обозначим число гамет, продуцируемых генотипами, следующим образом: $AA - 2m_{AA}$, $Aa - 2m_{Aa}$ и $aa - 2m_{aa}$. Тогда общее число гамет, продуцируемых особями каждого генотипа составит: для $AA - 2m_{AA} l_{AA} p_t^2 N_t$, для $Aa - 2m_{Aa} l_{Aa} 2p_t q_t N_t$, для $aa - 2m_{aa} l_{aa} q_t^2 N_t$. Заметим, что число 2 присутствует в каждом из приведенных выражений просто потому, что всегда две гаметы сливаются, образуя одну зиготу. В дальнейшем мы сможем просто разделить общее число гамет на два, чтобы вычислить число образовавшихся зигот. Частота аллели A в гаметном пуле данного поколения – это число гамет, несущих данную аллель, отнесенное к общему числу гамет обоих типов.

Общее число гамет A включает все гаметы, произведенные особями с генотипом AA , и половину продуцированных особями с генотипом Aa :

$$2m_{AA} l_{AA} p_t^2 N_t + (2m_{Aa} l_{Aa} 2p_t q_t N_t)/2 \quad (1)$$

Суммарное число гамет обоих типов в популяции составит:

$$2m_{AA}l_{AA}p_t^2N_t + 2m_{Aa}l_{Aa}2p_tq_tN_t + 2m_{aa}l_{aa}q_t^2N_t \quad (2)$$

Очевидно, что частота аллели A в гаметном пуле популяции – это отношение выражения 1 к выражению 2, или:

$$\frac{m_{AA}l_{AA}p_t^2N_t + m_{Aa}l_{Aa}p_tq_tN_t}{m_{AA}l_{AA}p_t^2N_t + m_{Aa}l_{Aa}2p_tq_tN_t + m_{aa}l_{aa}q_t^2N_t} \quad (3)$$

Теперь мы можем завершить жизненный цикл нашей популяции, перейдя от численности гамет поколения t к числу зигот нового поколения $t+1$. Если процесс слияния гамет чисто случаен, то ожидаемые частоты аллелей среди зигот нового поколения будут точно такими же, как и в гаметном пуле. Общее же число зигот составит ровно половину суммарного числа гамет. Частоту аллели A в начале нового поколения p_{t+1} определяет выражение 3, которое можно переписать следующим образом, устранив из него N_t :

$$p_{t+1} = \frac{m_{AA}l_{AA}p_t^2 + m_{Aa}l_{Aa}p_tq_t}{m_{AA}l_{AA}p_t^2 + m_{Aa}l_{Aa}2p_tq_t + m_{aa}l_{aa}q_t^2} \quad (4)$$

Общая численность зигот в начале следующего поколения составит:

$$N_{t+1} = N_t(m_{AA}l_{AA}p_t^2 + m_{Aa}l_{Aa}2p_tq_t + m_{aa}l_{aa}q_t^2) \quad (5)$$

Параметры m_{AA} и l_{AA} характеризуют выживаемость и плодовитость особей с генотипом AA . Обычно их объединяют вместе в единый параметр $W_{AA} = m_{AA}l_{AA}$, именуемый *абсолютной приспособленностью* генотипа AA . Точно так же вычисляют абсолютную приспособленность двух остальных генотипов: $W_{Aa} = m_{Aa}l_{Aa}$, $W_{aa} = m_{aa}l_{aa}$. В рассматриваемой модели мы предполагаем, что абсолютная приспособленность каждого генотипа неизменна и не зависит от численности популяции и генотипов, от состояния среды обитания, а также и от состояния других локусов. Конечно, все эти предположения очень далеки от действительности, но они позволяют построить простейшую модель отбора.

Мы можем переписать выражения 4 и 5 в более компактном виде, используя абсолютную приспособленность вместо отдельных параметров выживаемости и плодовитости:

$$N_{t+1} = N_t(W_{AA}p_t^2 + W_{Aa}2p_tq_t + W_{aa}q_t^2) \quad (6)$$

$$p_{t+1} = p_t \frac{W_{AA}p_t + W_{Aa}q_t}{W_{AA}p_t^2 + W_{Aa}2p_tq_t + W_{aa}q_t^2} \quad (7)$$

Эти два выражения называют *рекурсионными уравнениями*, поскольку они позволяют последовательно рассчитывать частоты аллелей, особей с разными генотипами и численность популяции в любом поколении, исходя из величины этих параметров в предшествующем поколении, т.е.

проследить динамику отбора в сколь угодно длительной череде поколений. Следует подчеркнуть, что числитель в уравнении 7 представляет собой средневзвешенную приспособленность аллели A во всех ее генотипических комбинациях, а знаменатель – это средняя приспособленность популяции, т.е. средневзвешенная приспособленность всех трех генотипов.

Модификации модели

Заметим, что согласно уравнению 7 скорость изменения частоты аллели A от поколения к поколению зависит от отношения приспособленностей (числителя к знаменателю), но не от их абсолютной величины. Предположим, что в нашей популяции выживаемость и плодовитость особей всех трех генотипов увеличилась в два раза. В результате скорость роста популяции в соответствии с уравнением 6 также увеличится в два раза. Однако, это совершенно не скажется на частотах аллелей и генотипов, поскольку если мы умножим числитель и знаменатель в уравнении 7 на два, то величина p_{t+1} не изменится. Именно поэтому удобнее выражать приспособленность генотипов не в абсолютных, а в относительных величинах. Для этого используют параметр *относительной приспособленности*, обозначаемый маленькой буквой w . Относительную приспособленность генотипа, обладающего в данных условиях наибольшей выживаемостью и плодовитостью (пусть это будет, например, генотип AA), принимают равной единице, а приспособленности остальных генотипов взвешивают относительно величины максимальной абсолютной приспособленности: $w_{AA} = W_{AA} / W_{AA} = 1$; $w_{Aa} = W_{Aa} / W_{AA}$; $w_{aa} = W_{aa} / W_{AA}$. Теперь уравнение 7 можно переписать следующим образом:

$$p_{t+1} = p_t \frac{w_{AA}p_t + w_{Aa}q_t}{w_{AA}p_t^2 + w_{Aa}2p_tq_t + w_{aa}q_t^2} \quad (8)$$

Здесь, как и в уравнении 7, числитель представляет собой средневзвешенную приспособленность аллели A , но только не абсолютную, а относительную, а знаменатель – это средневзвешенная приспособленность всех генотипов т.е. средняя относительная приспособленность популяции.

Величины относительной приспособленности генотипов позволяют эволюционисту предсказывать ход отбора и частоты аллелей в будущем, но они совершенно бесполезны для эколога, которому необходимо прогнозировать динамику численности популяции в соответствии с уравнением 6. Важно подчеркнуть, что микроэволюционные изменения в популяции никак не связаны с ее динамикой: частота аллели, обладающей наивысшей приспособленностью, может возрастать в то время, когда популяция сокращается в размерах.

Относительная приспособленность w – это мера эволюционного успеха, она количественно характеризует способность особей, обладающих данным генотипом, выживать и размножаться по сравнению с другими особями. В ряде случаев оказывается также удобным использовать обратную меру, обозначаемую как *коэффициент отбора*, для того, чтобы измерить интенсивность отбора, действующего против особей каждого генотипа:

$$s_{AA} = 1 - w_{AA} \quad s_{Aa} = 1 - w_{Aa} \quad s_{aa} = 1 - w_{aa}$$

Коэффициенты отбора оказываются наиболее удобными, когда мы исследуем влияние экспрессии генов на скорость микроэволюционных изменений. Мы можем переписать основное уравнение 8, используя коэффициенты отбора и еще один параметр h , измеряющий степень доминирования. Предположим, что отбор благоприятствует аллели A и что относительные приспособленности двух гомозигот составляют: $w_{AA} = 1$ и $w_{aa} = (1-s)$. Тогда относительная приспособленность гетерозиготы может быть выражена как $w_{Aa} = (1-hs)$ и будет зависеть от степени доминирования аллели A . Если доминирование является полным, то $h = 0$ и тогда $w_{AA} = w_{Aa} = 1$. Если доминирование вообще отсутствует (эту ситуацию часто называют полудоминантностью аллелей), то $h = 1/2$, и приспособленность гетерозиготы будет иметь величину промежуточную между приспособленностями гомозигот. Ситуация полного доминирования аллели a над A может быть описана величиной $h = 1$; при этом $w_{Aa} = w_{aa}$. Используя эти параметры, мы можем преобразовать уравнение 8 следующим образом:

$$p_{t+1} = p_t \frac{p_t + q_t(1-hs)}{p_t^2 + 2p_tq_t(1-hs) + q_t^2(1-s)} \quad (9)$$

Аналитическое исследование модели

Существует два различных подхода, позволяющие нам выявить свойства любой математической модели – аналитическое исследование и численное моделирование. Рассмотрим сначала первый подход. Хотя уравнение 8 довольно громоздко, оно все же не столь уж сложно для аналитического исследования. Предположим, что в популяции возникло равновесие между частотами двух аллелей. В этой ситуации $p_{t+1} = p_t$, и мы можем решить уравнение аналитически, чтобы определить условия такого равновесия, подставляя p_t вместо p_{t+1} :

$$p_t = p_t \frac{w_{AA}p_t + w_{Aa}q_t}{w_{AA}p_t^2 + w_{Aa}2p_tq_t + w_{aa}q_t^2} \quad (10)$$

Отсюда путем упрощения следует:

$$w_{AA}p^3 + w_{Aa}2p^2q + w_{aa}pq^2 = w_{AA}p^2 + w_{Aa}pq \quad (11)$$

$$w_{AA}(p^3-p^2) + w_{Aa}2p^2q + w_{aa}pq^2 - w_{Aa}pq = 0 \quad (12)$$

Мы можем еще более упростить выражение 12, заменив в нем q на $(1-p)$ и учитывая, что $p^3-p^2 = p^2(p-1) = -p^2q$, получаем:

$$-p^2qw_{AA} + 2p^2qw_{Aa} + pq^2w_{aa} - pqw_{Aa} = 0 \quad (13)$$

и далее:
$$pq [-pw_{AA} + 2pw_{Aa} + qw_{aa} - w_{Aa}] = 0 \quad (14)$$

Кубическое уравнение 14 имеет три корня, определяющие возможные условия равновесия. Первые два из них ($p = 0$ и $q = 0$) не представляют особого интереса, поскольку когда в популяции одна из аллелей отсутствует, то ее частота, конечно же, не может возрасти. Третий корень определяется выражением:

$$-pw_{AA} + 2pw_{Aa} + qw_{aa} - w_{Aa} = 0 \quad (15)$$

Заменяя в нем q на $1-p$, получаем:

$$p = \frac{w_{aa} - w_{Aa}}{w_{AA} - 2w_{Aa} + w_{aa}} \quad (16)$$

Полученное уравнение весьма интересно, поскольку описывает ситуацию устойчивого равновесия, т.е. *сбалансированного полиморфизма* по данному локусу. Ясно, что только некоторые значения относительных приспособленностей удовлетворяют этому уравнению и могут обеспечить поддержание полиморфизма.

Второй путь аналитического исследования модели заключается в вычислении скорости микроэволюции, в нашем случае – в определении приращения частоты аллели A за одно поколение, т.е. $\Delta p = p_{t+1} - p_t$. Эту величину можно определить, вычитая p_t из обеих частей уравнения 8. После этого его левая часть становится равной Δp , а правую часть можно последовательно преобразовать следующим образом:

$$\begin{aligned} \Delta p &= p_t \frac{w_{AA}p_t + w_{Aa}q_t}{w_{AA}p_t^2 + w_{Aa}2p_tq_t + w_{aa}q_t^2} - p_t = p_t \left(\frac{w_{AA}p_t + w_{Aa}q_t}{w_{AA}p_t^2 + w_{Aa}2p_tq_t + w_{aa}q_t^2} - 1 \right) = \\ &= p_t \frac{(w_{AA}p_t + w_{Aa}q_t) - (w_{AA}p_t^2 + w_{Aa}2p_tq_t + w_{aa}q_t^2)}{w_{AA}p_t^2 + w_{Aa}2p_tq_t + w_{aa}q_t^2} \end{aligned}$$

Проводим дальнейшие алгебраические преобразования числителя, заменяем $(1-p_t)$ на q_t , выносим q_t за скобки и получаем:

$$\Delta p = p_t q_t \frac{(w_{AA} - w_{Aa})p_t + (w_{Aa} - w_{aa})q_t}{w_{AA}p_t^2 + w_{Aa}2p_tq_t + w_{aa}q_t^2} \quad (17)$$

Из уравнения 17 следует, что если приспособленность аллели A выше, чем аллели a , т.е. $w_{AA} > w_{Aa} > w_{aa}$, то Δp положительно при любых частотах аллелей в популяции. Это означает, что отбор будет направленным и приведет к постепенной замене всех аллелей a на аллели A . Полиморфное равновесие возможно только когда гетерозигота обладает либо наибольшей, либо наименьшей приспособленностью. В первом случае (*сверхдоминирование, однолокусный гетерозис*) полиморфное равновесие устойчиво, во втором же (*неполное доминирование*) – неустойчиво, и при любом отклонении частот аллелей этот процесс будет развиваться и далее, приводя в конце концов к фиксации в популяции одной из двух аллелей.

Скорость изменения частоты аллели A за поколение можно определить также из уравнения 9, проведя с ним аналогичные преобразования, приводящие к следующему выражению:

$$\Delta p = \frac{hsp_t^2q_t + (1-h)sp_tq_t^2}{1 - hs2p_tq_t - sq_t^2} \quad (18)$$

Точно то же самое можно получить и из уравнения 17, выразив в нем значения приспособленностей через коэффициенты s и h (см. выше) и проведя необходимые алгебраические преобразования. В случае полного доминирования аллели A , т.е. когда $h = 0$, уравнение 18 значительно упрощается и в этой форме получило наиболее широкую известность:

$$\Delta p = \frac{sp_tq_t^2}{1 - sq_t^2} \quad (19)$$

Из уравнений 17–19 следует что величина Δp , т.е. скорость эволюции под действием отбора, зависит от соотношения приспособленностей (коэффициентов отбора) генотипов, от частот аллелей, а также и от характера доминирования. Так, при прочих равных условиях скорость отбора будет тем выше, чем больше различия между генотипами по приспособленности. Кроме того из уравнений 17–19 следует, что скорость отбора максимальна при средних частотах аллелей, т.е. когда $p \approx q \approx 0.5$, а при отклонении от этого положения в любую сторону она уменьшается; медленнее всего отбор протекает когда значения либо p либо q очень малы.

Значительно большие возможности для исследования предлагаемой модели отбора дает численное компьютерное моделирование.

Практическая работа с моделью

Пояснения к окну ввода параметров модели

Which output would you like to view? – Какой результат вы хотели бы видеть? Перемещая курсор, выберите параметр (подробнее см. ниже), график которого вы хотели бы увидеть в первую очередь.

Which coefficients would you like to use? – Какой из коэффициентов вы хотели бы использовать? – нужно выбрать один из двух режимов работы модели:

- (1) С использованием значений приспособленности генотипов (*Fitness*);
- (2) С использованием коэффициента отбора (*Selection*).

Введите значения параметров в зависимости от выбранного режима:

w_{AA} , w_{Aa} , w_{aa} – относительные приспособленности генотипов; могут принимать любые значения от 0 до 1, но величину w для наиболее приспособленного генотипа следует установить равной единице; генотип с приспособленностью 0.25 оставляет в 4 раза меньше потомков, чем наиболее приспособленный, а при нулевой относительной приспособленности потомков не будет совсем (летальность или полное бесплодие).

h – показатель степени доминирования (см. выше).

s – коэффициент отбора против аллели a .

How many generations do you want to simulate? – Сколько поколений вы хотите промоделировать? По умолчанию эта величина составляет 200. В зависимости от силы отбора вам может потребоваться от 10 до 1000 поколений (максимальное значение – 2000).

*Do you want to begin with a **single frequency** or a **six-frequency stability analysis**? – Хотите ли вы начать анализ стабильности с **одной частоты** или с **шести частот**?* По умолчанию программа моделирует процесс отбора одновременно в шести популяциях, отличающихся начальной частотой p , что очень удобно для анализа. Но при желании вы можете выбрать режим моделирования от одной начальной частоты, и в этом случае вам необходимо ее ввести:

Single starting frequency – Одна начальная частота – Любая величина между 0 и 1.

Особенно полезно начинать анализ с одной частоты в ситуациях превосходства ($w_{AA} < w_{Aa} > w_{aa}$) или, наоборот, недостаточной приспособленности ($w_{AA} > w_{Aa} < w_{aa}$) гетерозигот. Только в этом режиме моделирования оказывается доступным график изменений частот генотипов во времени.

Пояснения к окну вывода результатов моделирования

Программа представляет результаты своей работы в виде трех (или четырех, если выбрана одна исходная частота – см. выше) диаграмм, которые можно вызывать поочередно, нажимая <Space Bar>:

p vs t – изменение частоты аллели A от поколения к поколению.

Genotypic Freq vs t – изменения ожидаемых частот трех генотипов от поколения к поколению (доступна только при выборе одной исходной частоты p).

Δp vs p – график зависимости приращения частоты аллели A за одно поколение Δp (т.е. скорости отбора) от ее частоты p .

\bar{w} vs p – график зависимости средней приспособленности популяции от частоты аллели A (так называемый адаптивный ландшафт).

В верхней части экрана программа выводит исходные значения приспособленностей генотипов или коэффициентов h и s .

Исследование модели

Для того, чтобы познакомиться со всеми возможными формами поведения модели, исследуйте следующие варианты, различающиеся показателями доминирования и соотношениями между относительными приспособленностями генотипов:

1. *Полное доминирование, отбор против доминантной аллели A* (например, $w_{AA} = 0.9$, $w_{Aa} = 0.9$, $w_{aa} = 1$; этот вариант в рассматриваемой модели невозможно воспроизвести при использовании коэффициента селекции). В этой ситуации уменьшение частоты доминантной аллели происходит тем медленнее, чем выше была ее исходная частота, поскольку большинство рецессивных аллелей при малых частотах находится в гетерозиготах и встречаемость гомозигот, поддерживаемых отбором, очень мала.

2. *Полное доминирование, отбор против рецессивной аллели a* (например, $w_{AA} = 1$, $w_{Aa} = 1$, $w_{aa} = 0.9$; или, что то же самое, $s = 0.1$, $h = 0$). В этой ситуации частота рецессивной аллели постепенно уменьшается, однако даже при максимальной интенсивности отбора (летальность рецессивной гомозиготы – $w_{aa} = 0$, $s = 1$) аллель a никогда не исчезнет из популяции, поскольку практически все рецессивные аллели при малых частотах находятся в гетерозиготах, и никак не проявляются, а встречаемость гомозигот, против которых направлен отбор, чрезвычайно мала.

3. *Отсутствие доминирования, отбор против рецессивной аллели a* (например, $w_{AA} = 1$, $w_{Aa} = 0.9$, $w_{aa} = 0.8$; или, что то же самое, $s = 0.2$, $h = 0.5$). В этом случае отбор неумолимо приводит к полному устранению рецессивной и фиксации доминантной аллели в популяции, поскольку рецессивная аллель уменьшает приспособленность не только гомо-, но

и гетерозигот. Скорость этого процесса зависит от исходной частоты аллели a и от интенсивности отбора. Но даже в случае очень малых коэффициентов отбора рецессивная аллель будет рано или поздно полностью устранена. Определите число поколений, необходимое для полного устранения рецессивной аллели при различных исходных частотах и значениях коэффициента отбора против нее.

4. *Сверхдоминирование – так называемый однолокусный гетерозис; отбор против обеих гомозигот* (например, $w_{AA} = 0.9$, $w_{Aa} = 1$, $w_{aa} = 0.9$; или, что то же самое, $s = 0.1$, $h = 0$; при использовании параметра приспособленности возможности модели шире, поскольку в ней предусмотрена только одна величина коэффициента отбора, а при этом $w_{AA} = w_{aa} = 1-s$, т.е. вы не можете использовать разные величины приспособленности для двух гомозигот). В данной ситуации гетерозигота имеет преимущество перед обеими гомозиготами, что ведет к возникновению равновесия – *сбалансированного полиморфизма*. В зависимости от интенсивности отбора против двух гомозигот изменяется положение точки равновесия и скорость его достижения. Обязательно промоделируйте следующие ситуации: (а) приспособленность обеих гомозигот понижена в различной степени, (б) одна из гомозигот полностью летальна, (в) обе гомозиготы летальны.

5. *Неполное доминирование, отбор против гетерозигот* (например, $w_{AA} = 1$, $w_{Aa} = 0.8$, $w_{aa} = 0.9$; эту ситуацию в рассматриваемой модели невозможно воспроизвести при использовании коэффициента селекции). При наличии у обеих гомозигот преимущества перед гетерозиготой отбор всегда приводит к фиксации в популяции одной из двух аллелей, в зависимости от их исходной частоты. Существует только одно сочетание частот аллелей, при котором возникает неустойчивое равновесие. Скорость процесса фиксации и положение точки равновесия зависят от величин приспособленности обеих гомозигот и гетерозиготы. Ваша задача – определить характер этой зависимости. Довольно трудно найти примеры подобной ситуации в природе, поскольку в таких популяциях всегда происходит фиксация одной из аллелей. Однако, при этом скорее всего будет наблюдаться мозаичная картина: в одних популяциях по случайным причинам сохранится одна аллель, а в других – другая.

Ваша задача: во всех описанных выше вариантах выяснить характер влияния как исходного генетического состава популяции, так и интенсивности отбора, определяемой значениями относительной приспособленности или коэффициента отбора, на скорость микроэволюционных изменений. Во всех случаях сравните динамику частот аллелей (основная диаграмма) с динамикой частот генотипов (следующая диаграмма, доступная только при выборе одной исходной частоты аллели A). Определите, при каких частотах аллелей минимальна и максимальна скорость микроэволюции, т.е. Δp (третья диаграмма)? Наконец, последняя диаграмма

демонстрирует зависимость средней приспособленности популяции от частоты аллели A_i ; фактически она изображает одно измерение *адаптивного ландшафта*. Для каждой исследуемой ситуации определите, где находится адаптивный пик, т.е. точка максимальной средней приспособленности популяции? Используйте функцию F4, чтобы всегда видеть на экране результаты предшествующего цикла моделирования. Используйте также функции “Zoom” и “Координатная сетка”.

3. Отбор по мультиаллельному локусу (Selection on a Multi-Allelic Locus)

Для многих полиморфных локусов в природных популяциях характерно наличие более чем двух аллелей, встречающихся с достаточно высокими частотами. Для того, чтобы разработать модель отбора по многоаллельному локусу, необходима система обозначений, позволяющая различать отдельные аллели. Пусть в локусе A может находиться несколько аллелей, которые мы будем обозначать как A_1, A_2, A_3 и т.д., т.е. в общем виде как A_i , где $i = 1, 2, 3, \dots, n$. Общее число аллелей в локусе, таким образом, равно n , а их частоты p_1, p_2, p_3 и т.д. в сумме составляют 1.0. Согласно теореме Харди-Вайнберга частоты генотипов в генофонде этой популяции составляют: для гетерозигот $A_i A_j - 2p_i p_j$ и для гомозигот $A_i A_i - p_i^2$.

Мы будем обозначать относительную приспособленность генотипа $A_i A_j$ как w_{ij} . Приспособленности всех возможных генотипов могут быть записаны в виде квадратной матрицы, в которой номера строк обозначены буквой i , а номера колонок – буквой j :

$i \setminus j$	A_1	A_2	A_3	...	A_j	(w_M)
A_1	w_{11}	w_{12}	w_{13}	...	w_{1j}	w_1
A_2	w_{21}	w_{22}	w_{23}	...	w_{2j}	w_2
A_3	w_{31}	w_{32}	w_{33}	...	w_{3j}	w_3
...
A_i	w_{ij}	w_{ij}	w_{ij}	...	w_{ij}	w_i

Взвешенная средняя всех элементов одного ряда называется *маргинальной приспособленностью* (колонок w_M в матрице) данной аллели и обозначается как w_i . При вычислении этого параметра в качестве частот для взвешивания используют p_j – т.е. частоты тех аллелей, с которыми аллель A_i составляет данную генотипическую комбинацию. Таким образом, маргинальная приспособленность – это средняя приспособленность данной аллели во всех ее генотипических комбинациях, взвешенная относительно частот этих генотипов:

$$w_i = \sum_j w_{ij} p_j \tag{18}$$

Средняя приспособленность популяции (т.е. средневзвешенная приспособленность всех генотипов) может быть вычислена следующим образом:

$$\bar{w} = \sum_i w_i = \sum_i \sum_j w_{ij} p_i p_j \quad (19)$$

Для расчета частоты аллели в популяции в поколении $t+1$, исходя из ее частоты в предыдущем поколении t используют следующее *рекурсивное уравнение*:

$$p_{i,t+1} = \frac{p_{i,t} w_i}{\bar{w}} \quad (20)$$

Это уравнение совершенно аналогично уравнению 7, использованному в модели диаллельного локуса.

Мы можем решить это уравнение для состояния равновесия, когда никаких изменений частот аллелей не происходит, т.е. $p_{i,t+1} = p_{i,t}$ и поэтому:

$$w_1 = w_2 = w_3 = \dots = w_n = \bar{w} \quad (21)$$

Иными словами, в состоянии равновесия маргинальные приспособленности всех аллелей должны быть одинаковыми и равными средней приспособленности популяции.

Существует, во-первых, n тривиальных ситуаций равновесия, когда в популяции присутствует только один из n аллелей с частотой 1.0, но эти случаи не представляют специального интереса. Можно представить также и ситуацию устойчивого полиморфизма по данному локусу, когда все его аллели имеют частоты, отличные от нуля, но система находится в состоянии равновесия, поскольку силы отбора, действующие на различные генотипы, уравновешивают друг друга. Для того чтобы в системе из трех или нескольких аллелей отбор поддерживал состояние устойчивого полиморфизма средняя приспособленность всех гетерозигот должна быть выше средней приспособленности всех гомозигот.

Эмпирические исследования с использованием метода электрофореза белков, начатые в 70-х годах, позволили обнаружить много примеров множественного аллелизма в природных популяциях. Была выдвинута гипотеза о том, что полиморфизм в мульти-аллельных локусах поддерживается благодаря отбору, так же как и во многих случаях диаллельного полиморфизма. Однако, исследование этой проблемы с помощью аналитических и численных моделей позволило установить, что подобное равновесие в локусах с несколькими аллелями, как правило, весьма неустойчиво и, следовательно, поддержание много-аллельного полиморфизма в результате отбора является очень маловероятной ситуацией.

В качестве иллюстрации этого вывода рассмотрим классический пример трехаллельной генетической системы представленной тремя наиболее обычными аллелями в локусе β -глобина человека – $Hb\beta^A$, $Hb\beta^C$ и $Hb\beta^S$, которые мы будем далее называть просто A , C и S . Как известно,

у гомозигот *SS* развивается очень серьезное и, как правило смертельное, заболевание – серповидно-клеточная анемия, но зато гетерозиготы *AS* очень устойчивы к малярии, что и объясняет поддержание отбором двухаллельного сбалансированного полиморфизма во многих африканских популяциях человека (см. раздел 2). Однако в тех случаях, когда в популяции присутствуют все три аллели, ситуация становится значительно более сложной.

Помещенная ниже таблица взята из монографии Cavalli-Sforza and Bodmer (1971). В ней обобщены эмпирические данные, полученные при обследовании 32898 человек из 72 популяций Западной Африки. Приведены наблюдаемые и ожидаемые согласно уравнению Харди-Вайнберга частоты шести разных генотипов, а также их приспособленности, вычисленные как отношения наблюдаемых к ожидаемым частотам и относительные приспособленности, вычисленные по отношению к максимальной приспособленности генотипа *AS*, принимаемой за единицу.

	Генотипы					
	AA	SS	CC	AS	AC	SC
Наблюдаемое число особей	25374	67	108	5482	1737	130
Ожидаемое число особей	25516	307	75	4967	1769	165
Приспособленность (=Набл./Ожид.)	0.99	0.22	1.45	1.10	0.98	0.79
Относительная приспособленность	0.89	0.20	1.31	1.00	0.89	0.70

Первое, что хорошо видно из этой таблицы, это то, что если в популяцию состоящую только из генотипов *AA* проникнет единственная особь, несущая (в гетерозиготе) аллель *S*, то эта аллель в результате отбора будет увеличивать свою частоту, поскольку ее маргинальная приспособленность (до тех пор, пока она находится только в гетерозиготах) составляет 1.0, что выше средней приспособленности популяции (0.89). Численность аллелей *S* в популяции будет увеличиваться до тех пор, пока не возникнет равновесие, в котором равновесная частота аллели *S* согласно уравнению 16 составит:

$$p_s = \frac{w_{SS} - w_{AS}}{w_{AA} - 2w_{AS} + w_{SS}} \quad (22)$$

Вычисления на основе данных таблицы показывают, что в состоянии равновесия частота аллели *S* составит 0.1209, а средняя приспособленность популяции – 0.9033.

Если теперь произойдет еще одна мутация и в популяции, находящейся в состоянии равновесия между *A* и *S*, появится аллель *C*, то ее распространение будет зависеть от маргинальной приспособленности, которую можно вычислить как:

$$w_C = p_A w_{AC} + p_S w_{SC} + p_C w_{CC} \quad (23)$$

Когда *C* является редкой мутацией, третий член уравнения 23 крайне мал (поскольку $p_C \approx 0$) и может быть опущен. Тогда, поскольку $p_S = 0.1209$, можно вычислить, что $p_A = 1 - p_S = 0.8791$. Маргинальная приспособленность аллели *C* может быть, таким образом, оценена как:

$$w_C = (0.8791)(0.89) + (0.1209)(0.70) = 0.8670,$$

а это меньше, чем средняя приспособленность популяции составляющей в состоянии равновесия между *A* и *S* 0.9033. Таким образом, аллель *C* не сможет увеличивать свою частоту за счет отбора до тех пор, пока является редкой мутацией, несмотря на то, что популяция имела бы значительно большую среднюю приспособленность, если бы произошла фиксация аллели *C*.

Однако, если аллель *C* проникнет в популяцию, находящуюся в состоянии равновесия между *A* и *S*, в заметных количествах за счет миграций особей извне, то третий член уравнения 23 будет вносить более существенный вклад и увеличит маргинальную приспособленность *C*. Тогда частота этой аллели в результате действия отбора будет неумолимо возрастать вплоть до ее фиксации в генофонде ($p_C = 1.0$).

Все это показывает, насколько маловероятным является возникновение трехаллельного полиморфизма по локусу глобина в результате действия балансирующего отбора. Предлагаемая модель позволяет исследовать данную проблему более подробно.

Практическая работа с моделью

Пояснения к окну ввода параметров модели

Which plot do you want to view? – Какую диаграмму вы хотите видеть?

Перемещая курсор, выберите диаграмму (подробнее см. ниже), которую вы хотели бы увидеть в первую очередь.

Затем необходимо выбрать необходимое для моделирования число аллелей и ввести значения необходимых параметров в помещенную ниже таблицу, в которой имеются следующие колонки:

Allele – Порядковый номер аллели (модель позволяет использовать до 6 аллелей).

Use – Наличие символа “1” означает, что данная аллель используется в моделировании; для того, чтобы вставить или убрать этот символ, необходимо установить курсор на это место и нажать <Enter>.

Plot – Наличие символа “1” означает, что данная аллель будет включена в две трехмерные диаграммы, показывающие результаты моделирования (см. ниже); для того, чтобы вставить или убрать этот символ, необходимо установить курсор на это место и нажать <Enter> (имейте в виду, что вы можете включить только три аллели, иначе трехмерные диаграммы не будут доступны).

Initial Frequency – Исходная частота аллели (любые значения от 0 до 1, однако в сумме все частоты должны обязательно составлять 1). Если вы не выполните это условие, программа самостоятельно введет необходимые коррективы.

Genotypic Fitness Matrix (Wij) – Матрица приспособленностей генотипов (Wij) – Введите приспособленности различных генотипов; можно использовать как абсолютные приспособленности, т.е. любые числа от 0 до 10^8 , так и относительные приспособленности, т.е. числа от 0 до 1 (при этом по крайней мере один из генотипов должен иметь приспособленность, равную единице); вы должны заполнить только половину матрицы – вторая половина будет заполнена автоматически, поскольку содержит те же значения.

How many generations do you want to simulate? – Сколько поколений вы хотите промоделировать? По умолчанию составляет 100 (максимальное значение – 10000).

Пояснения к окну вывода результатов моделирования

Программа представляет результаты своей работы в виде трех диаграмм, которые можно вызывать поочередно, нажимая <Space Bar>:

p vs t – графики изменения ожидаемых частот всех аллелей от поколения к поколению.

p vs p – трехмерная диаграмма, на которой каждая из трех координат соответствует частоте одной из аллелей; каждая точка в этом трехмерном пространстве соответствует определенному сочетанию частот этих аллелей в генофонде популяции; на диаграмме изображена трехмерная траектория, пройденная популяцией в течение моделируемого числа поколений, а также ее проекции на три координатные плоскости; эта диаграмма удобна для проведения “анализа стабильности”, т.е. прослеживания возможных траекторий, начинающихся от разных исходных точек.

De Finetti – так называемая диаграмма Де Финетти, которая также изображает трехмерный процесс, но на одной плоскости; частоты трех аллелей отложены на соответствующих сторонах треугольника и каждая точка внутри него соответствует определенному соче-

танию частот; на диаграмме изображена траектория, пройденная популяцией в течение моделируемого числа поколений; эта диаграмма особенно удобна для проведения “анализа стабильности”, т.е. прослеживания возможных траекторий, начинающихся от разных исходных точек.

В верхней части экрана программа выводит исходные значения всех параметров.

Исследование модели

Начните исследование модели с параметрами, установленными по умолчанию. Они моделируют обсуждавшийся выше пример с тремя аллелями в локусе глобина человека (нумерация аллелей: 1 – A, 2 – S, 3 – C). Частоты аллелей и приспособленности генотипов соответствуют приведенным в таблице усредненным данным, полученным путем исследования 72 популяций человека в Западной Африке.

1. Запустите модель и внимательно рассмотрите полученные диаграммы. Объясните, почему происходят именно такие изменения генофонда популяции?

2. Исследуйте ситуацию, когда в популяции, гомозиготной по аллели дикого типа A, в очень небольшом количестве появляется в результате мутаций (или проникает из других популяций) аллель S или C. Используйте для этого самую минимальную допустимую в модели частоту мутантной аллели – 0.001 (в случае с аллелью C потребуется более 2000 поколений для достижения равновесия). Почему в первом случае возникает устойчивый полиморфизм, а во втором нет? Каковы частоты аллелей в случае равновесия между A и S ?

3. Теперь исследуйте ситуацию, когда в популяцию, находящуюся в состоянии равновесия между A и S, в очень небольшом количестве проникает аллель C. Для этого используйте только что определенные равновесные частоты A и S, а частоту аллели C увеличивайте постепенно: 0.01, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08. Как изменяется результат при увеличении частоты? Попробуйте найти такую частоту, при которой возникло бы равновесие между тремя аллелями. Как вы думаете, возможно ли такое равновесие и будет ли оно устойчивым?

4. Исследуйте ситуацию с тремя аллелями (используйте для этого параметры, установленные по умолчанию) с помощью функции “Анализ стабильности” на диаграмме Де Финетти. Попробуйте найти точку возможного равновесия для системы из трех аллелей. Чем вы можете объяснить неустойчивость данной системы?

Прочитайте еще раз текст пояснений к данной модели и сформулируйте основное условие возникновения равновесия в многоаллельном локусе. Теперь подберите такие значения приспособленностей генотипов,

чтобы равновесная ситуация возникала в системе трех, четырех, пяти и шести аллелей.

4. Отбор по локусу, сцепленному с X-хромосомой (Selection on an X-Linked Locus)

Данная модель показывает, как изменяются под действием отбора частоты аллелей в локусе, расположенном в X-хромосоме. Если в таком локусе имеется две аллели – X и x , то возможны пять генотипов – три у гомогаметного пола (обычно самки): XX , Xx и xx ; и два у гетерогаметного пола (обычно самцы): XY и xY . Программа отслеживает динамику частоты аллели X отдельно у самок и самцов.

Отбор по локусу, сцепленному с половой хромосомой отличается от отбора по аутосомному локусу следующими особенностями:

1. *Возникновение затухающих колебаний (осцилляций)* частот аллелей в тех случаях, когда эти частоты изначально различны у самок и самцов. При отборе по аутосомному локусу подобные осцилляции никогда не возникают. Параметры, установленные по умолчанию, как раз иллюстрируют возникновение осцилляций. Заметьте, что частоты аллелей у обоих полов в конце концов становятся одинаковыми.

2. *Генетический полиморфизм*, поддерживаемый естественным отбором может возникать не только в случае преимущества гетерозигот, как при отборе по аутосомному локусу, но и в результате разнонаправленного отбора среди самок и самцов, то-есть когда данная аллель повышает приспособленность особей одного пола, но понижает ее у особей противоположного пола.

Практическая работа с моделью

Пояснения к окну ввода параметров модели

Please enter the following values for the fitnesses of each genotype –

Пожалуйста, введите следующие значения приспособленностей каждого генотипа – трех типов самок и двух типов самцов: w_{XX} , w_{Xx} , w_{xx} , w_{XY} и w_{xY} . Используйте любые значения в интервале от 0 до 1, но одно из них обязательно должно быть равным 1. По умолчанию все приспособленности имеют значение 1, что моделирует ситуацию полного отсутствия отбора, когда осцилляции аллельных частот могут проявляться в чистом виде.

p (females) – начальная частота аллели X у самок.

p (males) – начальная частота аллели X у самцов.

Эти частоты могут принимать любые значения в интервале от 0 до 1. Если вы хотите увидеть осцилляции, то эти значения должны быть различными. По умолчанию использованы значения 0 и 1, поскольку они дают наибольшую амплитуду осцилляций.

How many generations would you like to run? – Сколько поколений вы хотели бы промоделировать? Выбор этого значения зависит от того, какую задачу вы собираетесь решить с помощью модели. Если вы хотите исследовать характер осцилляций аллельных частот, то следует использовать не более 20 поколений, поскольку осцилляции затухают очень быстро. Если же вы собираетесь исследовать условия поддержания устойчивого полиморфизма, то введите большее число (>100). Насколько оно должно быть велико – зависит от силы отбора.

Пояснения к окну вывода результатов моделирования

После ввода всех параметров и нажатия на <Enter> программа выводит график динамики частот аллели X отдельно у самок и самцов от поколения к поколению. В верхней части экрана программа выводит величины исходных параметров.

Исследование модели

Для того, чтобы познакомиться со всеми возможными формами поведения модели, исследуйте следующие варианты:

1. *Осцилляции без отбора* ($w_{XX} = w_{Xx} = w_{xx} = w_{XY} = w_{xY} = 1$). Используя различные значения исходных частот, ответьте на следующие вопросы: Почему вообще возникают осцилляции? По какой причине они затухают? Чем определяется равновесная частота аллели? Почему она не равна среднему между начальными частотами? Как ее рассчитать?

2. *Осцилляции при наличии направленного отбора*. Используя различные значения исходных частот, попытайтесь выяснить, влияет ли интенсивность отбора (против X или x) на скорость затухания осцилляций?

3. *Устойчивый полиморфизм на основе разнонаправленного отбора*. Для моделирования этой ситуации необходимо, чтобы приспособленность X была различной у самок и самцов, например $w_{XX} = 1$, $w_{Xx} = 0.8$, $w_{xx} = 0.6$, $w_{XY} = 0.6$, $w_{xY} = 1$. Постарайтесь определить, как влияют значения приспособленностей на равновесные частоты аллели X ?

4. *Устойчивый полиморфизм, определяемый преимуществом гетерозигот*. Для моделирования этой ситуации необходимо, чтобы приспособленность гетерозиготы Xx была максимальной, т.е. равной единице; остальные приспособленности могут быть любыми. Попробуйте определить, как влияют значения приспособленностей всех этих генотипов на равновесные частоты аллели X ? Почему в состоянии равновесия частоты аллели X могут быть различными у самок и самцов?

Используйте функцию F4, чтобы всегда видеть на экране результаты предшествующего цикла моделирования. Используйте также функции “Zoom” и “Координатная сетка”.

5. Адаптивные ландшафты (Adaptive Landscapes)

Рассмотренная нами выше модель отбора по одному локусу показывает, что если величины приспособленностей генотипов неизменны, то при любых начальных условиях естественный отбор будет изменять частоты аллелей таким образом, что средняя приспособленность популяции всегда возрастает от поколения к поколению. Можно сказать, что популяция под действием отбора всегда поднимается на “адаптивный пик”, но никогда не спускается с него в “адаптивные долины”.

Таким образом, средняя приспособленность популяции \bar{w} является функцией аллельных частот. В частности, если зиготы нового поколения образовались в соответствии с равновесием Харди-Вайнберга, то средняя приспособленность генотипов в популяции составляет:

$$\bar{w} = p^2 w_{AA} + 2pq w_{Aa} + q^2 w_{aa} \quad (24)$$

Если мы будем измерять приспособленность относительно наиболее приспособленного генотипа, для которого по определению $w = w_{\max} = 1$, то мы можем представить себе среднюю приспособленность популяции как долю зигот, выживающих в популяции в процессе отбора.

Поскольку $q = 1-p$, то \bar{w} является квадратической функцией p (или q). Это означает, что ее график всегда выпуклый и будет иметь по крайней мере один максимум и один минимум. Именно такой график зависимости \bar{w} от частоты одной из аллелей локуса принято называть *адаптивным* или *эволюционным ландшафтом*. Он показывает величину средней приспособленности популяции при всех возможных вариантах ее генотипического состава по данному локусу.

Сьюэл Райт (Sewall Wright) показал, что отбор по одному локусу описывает следующее общее уравнение:

$$\Delta p = \frac{pq}{\bar{w}} \frac{d\bar{w}}{dp} \quad (25)$$

где Δp – это изменение частоты аллели A за одно поколение. Первый член этого уравнения всегда положителен, и следовательно, знак Δp зависит только от второго его члена.

Если значение производной положительно, то Δp также больше нуля, а это означает, что как частота аллели A , так и средняя приспособленность популяции, также возрастают. С другой стороны, когда p уменьшается и Δp отрицательно, значение \overline{dw} все равно больше нуля. Таким образом, при действии отбора средняя приспособленность популяции всегда возрастает от поколения к поколению.

Второй важный вывод, следующий из уравнения Райта, заключается в том, что равновесие в результате отбора может быть достигнуто только в одной из критических точек – минимума или максимума w . При этом $\Delta p = 0$, т.е. не происходит изменений аллельных частот. Подобная ситуация возможна в трех случаях:

- 1) $p = 0$ – при этом генетическая изменчивость в локусе отсутствует;
- 2) $q = 0$ – при этом генетическая изменчивость в локусе отсутствует;
- 3) $\overline{dw} / dp = 0$ – при этом средняя приспособленность популяция либо максимальна либо минимальна.

Итак, равновесные состояния возможны как при максимальной, так и при минимальной величине средней приспособленности популяции. Однако, лишь в первом случае это равновесие оказывается устойчивым, т.е. именно оно представляет собой адаптивный пик, притягивающий и удерживающий популяцию. Хорошо известная ситуация превосходства гетерозигот является как раз примером подобного устойчивого равновесия. Минимальное значение средней приспособленности представляет собой неустойчивую точку равновесия, от которой популяция будет удаляться при любом случайном отклонении аллельных частот. Примером такого неустойчивого равновесия может быть ситуация, в которой гетерозиготы имеют наименьшую приспособленность.

Практическая работа с моделью

Пояснения к окну ввода параметров модели

Enter a relative fitness for each genotype – Введите значение относительной приспособленности для каждого генотипа: w_{AA} , w_{Aa} , w_{aa} . Можно использовать любые значения от 0 до 1, но величину w для наиболее приспособленного генотипа следует установить равной единице; генотип с приспособленностью 0.25 оставляет в 4 раза меньше потомков, чем наиболее приспособленный, а при нулевой относительной приспособленности потомков не будет совсем (летальность или полное бесплодие).

How many generations do you want to simulate? – Сколько поколений вы хотите промоделировать? По умолчанию составляет 20. В

зависимости от силы отбора вам может потребоваться от 10 до 1000 поколений (максимальное значение – 10000).

Set an initial frequency (p) for the "A" allele – Введите начальную частоту (p) аллели A. Может варьировать от 0 до 1.

Пояснения к окну вывода результатов моделирования

Данная модель представляет результаты своей работы в виде только одной диаграммы – графика зависимости средней приспособленности популяции от частоты аллели A (адаптивный ландшафт), на котором красными точками показано изменение положения популяции в результате отбора от поколения к поколению. В верхней части экрана программа выводит исходные значения приспособленностей генотипов.

Исследование модели

Для того, чтобы действие отбора на популяцию стало более наглядным, мы рекомендуем включить функцию медленной прорисовки графиков <Alt-F>. В этом случае вы будете наблюдать перемещение популяции по адаптивному ландшафту, отмеченное красными точками, причем будут хорошо заметны постепенные изменения скорости этого перемещения, т.е. темпа микроэволюционных изменений.

Используйте для моделирования две основные ситуации:

1. *Преимущество гетерозигот ($wAa = 1$).* Адаптивный ландшафт имеет один устойчивый максимум (адаптивный пик) и два минимума приспособленности. Определите, каким образом на положение и высоту (т.е. максимальную приспособленность популяции) этого адаптивного пика влияют величины приспособленности гомозигот – wAA и waa ? Определите, как изменяется скорость микроэволюции при движении популяции по адаптивному ландшафту? Когда она максимальна и когда минимальна?

2. *Недостаточная приспособленность гетерозигот ($wAa < 1$).* Адаптивный ландшафт имеет два максимума и один минимум, в котором равновесие неустойчиво. Определите, каким образом величины приспособленностей генотипов влияют на положение и глубину адаптивной долины, т.е. точки минимума приспособленности популяции, а также на высоту каждого из двух адаптивных пиков – максимумов приспособленности? Постарайтесь как можно точнее определить значение частоты аллели A в точке равновесия. Используйте для этого функции "Zoom" и "Координатная сетка". Удастся ли добиться устойчивого равновесия популяции в адаптивной долине? Определите, как изменяется скорость микроэволюции при движении популяции по адаптивному ландшафту? Когда она максимальна и когда минимальна?

6. Отбор по двум локусам (Selection on Two Loci)

Данная программа моделирует ситуацию одновременного отбора по двум локусам, каждый из которых оказывает влияние на приспособленность генотипа. По сравнению с отбором по одному локусу это значительно более сложный и многовариантный процесс, результаты которого зависят не только от влияния на приспособленность отдельных аллелей, но и от наличия сцепления между локусами и от характера взаимодействия между находящимися в них генами.

Предположим, что в каждом из двух локусов есть по две аллели – A и a в первом и B и b во втором. Тогда в популяции будут встречаться хромосомы четырех типов и, соответственно, образовываться четыре типа гамет: AB , Ab , aB и ab . Обозначим их частоты в гаметном пуле как g_{00} , g_{01} , g_{10} , g_{11} , соответственно. Если рассматриваемые локусы не сцеплены, т.е. находятся в разных хромосомах, а частоты всех аллелей в генофонде одинаковы и равны 0.5, то все четыре типа гамет появляются с равной вероятностью: $g_{00} = g_{01} = g_{10} = g_{11} = 0.25$, т.е. наблюдается *равновесие по сцеплению*. В этой ситуации отбор действует на оба локуса совершенно независимо.

Если же локусы находятся в одной хромосоме, то они будут в той или иной мере сцеплены. Сила этого сцепления определяется частотой кроссинговера между данными локусами, которую обозначают буквой R и называют также частотой рекомбинации. R может варьировать от 0 (абсолютное сцепление, отсутствие кроссинговера) до 0.5 (отсутствие сцепления, полная независимость в наследовании локусов).

В данной ситуации может возникать *неравновесность по сцеплению*, для количественной оценки которой используют *коэффициент неравновесности по сцеплению*:

$$D = (g_{00} \times g_{11}) - (g_{01} \times g_{10}) \quad (26)$$

Значение D может варьировать от 0.25 (полная неравновесность, особи продуцируют только гаметы g_{00} и g_{11} с частотами 0.5) до -0.25 (полная неравновесность, особи продуцируют только гаметы g_{01} и g_{10} с частотами 0.5). При $D = 0$ наблюдается полное равновесие по сцеплению, т.е. гаметы образуются так, как будто локусы находятся в разных хромосомах. Такое же значение принимает D в тех случаях, когда имеет место полная гомозиготность по обоим локусам, и продуцируются гаметы только одного из четырех возможных типов.

При наличии сцепления между локусами отбор может приводить к очень интересным результатам. Предположим, что аллели в первом локусе изменяют приспособленность особей, тогда как сцепленный с ним

второй локус в данных условиях не влияет на приспособленность, т.е. является селективно нейтральным. Тогда отбор по первому локусу будет влиять также на частоты аллелей во втором. Этот эффект называют *соотбором*, или английским термином *hitchhiking*, что означает “путешествие автостопом” (т.е. передвижение за чужой счет). Эффект соотбора будет тем заметнее, чем сильнее сцепление между локусами. Он может приводить к изменению частот селективно нейтральных аллелей в генофонде популяции.

В некоторых условиях отбор по нескольким сцепленным локусам может протекать совершенно независимо. Это наблюдается в случае *аддитивности* влияния этих локусов на приспособленность, т.е. когда приспособленность особей с генотипом *AABB* – это просто сумма эффектов генотипа *AA* и генотипа *BB*. В случае полной аддитивности отбор идет по обоим локусам фактически независимо, приводя к достижению некоторого равновесного состояния по каждому из них так, как будто других локусов не существует. Еще одно важное свойство аддитивной модели заключается в том, что коэффициент *D* в процессе отбора неизбежно достигает нуля, т.е. частоты аллелей в обоих локусах становятся независимыми, даже если первоначально они были связаны неслучайным образом, т.е. имела место неравновесность по сцеплению. Точно так же *D* стремится к нулю и в случае отсутствия отбора, т.е. полной нейтральности локусов (этот вариант рассматриваемая модель демонстрирует по умолчанию). Скорость, с которой *D* приближается к нулю, зависит от частоты рекомбинации *R*.

Однако наиболее интересной является ситуация *неаддитивности* влияния локусов на приспособленность. Это возможно при наличии взаимного влияния генов – *эпистаза*. Аллели одного локуса могут либо усиливать фенотипическое проявление аллелей другого локуса, либо подавлять его (так называемые гены-модификаторы экспрессивности и доминантности). При наличии эпистаза процессы отбора становятся чрезвычайно сложными и многовариантными. Коэффициент *D* далеко не всегда будет стремиться к нулю. Возможно возникновение нескольких равновесных состояний (полиморфизма), некоторые из которых будут устойчивыми, другие же нет. Возникновение равновесия нередко зависит от величины *R*. Обычно сильный отбор по неаддитивным признакам при небольших значениях *R* приводит к возникновению равновесных состояний, в которых *D* отличен от нуля, что свидетельствует о возникновении неравновесности по сцеплению. Иными словами отбор создает устойчивые комбинации аллелей, которые работают и наследуются вместе (так называемые *супергены*), несмотря на то, что процессы рекомбинации стремятся их разъединить.

Практическая работа с моделью

Пояснения к окну ввода параметров модели

Which output plot would you like? – Какой график вы хотите увидеть?

Выберите одну из четырех диаграмм (см. ниже).

Please enter following values – Введите значения следующих параметров:

P_{AB} , P_{Ab} , P_{aB} , P_{ab} – первоначальные частоты гамет четырех типов.

Могут принимать любые значения от 0 до 1, однако в сумме они должны обязательно составлять 1. Если вы не выполните это условие, программа самостоятельно введет необходимые коррективы.

R – частота рекомбинации между локусами (значения между 0 и 0.5). $R = 0$ означает полное сцепление, $R = 0.5$ – отсутствие сцепления.

w_{AABB} , w_{AaBB} , w_{aaBB} и т.д. – значения приспособленностей особей девяти возможных генотипов. Здесь можно использовать как относительную (т.е. значения в интервале от 0 до 1), так и абсолютную (любые положительные числа) приспособленность.

How many generations do you want to run? – Сколько поколений вы хотите промоделировать? По умолчанию – 30. Число поколений, необходимое для достижения равновесного состояния, зависит в основном от силы отбора. Как правило, бывает достаточно менее 100 поколений (максимальное значение – 2000).

Пояснения к окну вывода результатов моделирования

Программа представляет результаты своей работы в виде четырех диаграмм, которые можно вызывать поочередно, нажимая <Space Bar>:
 P vs t – изменения частот гамет всех четырех типов (P_{AB} , P_{Ab} , P_{aB} и P_{ab}) от поколения к поколению.

p vs t – изменения частот всех четырех аллелей (p_A , p_a , p_B и p_b) от поколения к поколению.

D vs t – график динамики коэффициента неравновесности по сцеплению D во времени.

w vs t – график изменения средней приспособленности популяции от поколения к поколению.

В верхней части экрана программа выводит исходные значения приспособленностей генотипов и коэффициентов R и D .

Исследование модели

Рекомендуем начать работу с моделью с параметрами, установленными по умолчанию. Они моделируют ситуацию отсутствия отбора (приспособленности всех генотипов одинаковы) при изначально небольшой величине коэффициента $D = 0.05$ и позволяют увидеть процесс достижения состояния равновесности по сцеплению: D постепенно приближается к нулю, а частоты гамет стабилизируются и далее не меняются. Частоты

аллелей и средняя приспособленность популяции при этом постоянны, поскольку отбор не происходит.

После этого последовательно исследуйте следующие три ситуации, более подробное описание которых было приведено выше:

1. *Эффекты соотбора (hitchhiking)* – влияние отбора на частоты нейтральных в отношении приспособленности аллелей в локусе, сцепленном с другим локусом, по которому идет отбор. Для моделирования этой ситуации введите, например, такие величины приспособленностей генотипов:

$$\begin{array}{lll} wAABB = 1 & wAaBB = 0.9 & waaBB = 0.5 \\ wAABb = 1 & wAaBb = 0.9 & waaBb = 0.5 \\ wAAAb = 1 & wAabb = 0.9 & waabb = 0.5 \end{array}$$

Они свидетельствуют о наличии отбора по первому локусу (аллели A и a имеют разные приспособленности при неполном доминировании) и селективной нейтральности второго локуса. В этой ситуации отбор благоприятствует аллели A , что приводит к повышению частот гамет AB и Ab , и в результате соотбора – к возрастанию частоты либо аллели B , либо аллели b , в зависимости от исходных частот гамет.

Задание: определите, как влияют на эффективность соотбора интенсивность селекции (т.е. величины приспособленностей генотипов), частота рекомбинации и исходная величина коэффициента D (ее можно изменять, подбирая различные значения исходных частот гамет)? Что происходит, когда исходная величина $D = 0$? При каких условиях соотбор поддерживает аллель B и при каких – аллель b ? Может ли соотбор привести к фиксации одной из аллелей в селективно нейтральном локусе, и если да, то при каких условиях? Как изменяется приспособленность популяции? Почему?

2. *Отбор при аддитивности влияния локусов на приспособленность.* Для моделирования этой ситуации введите, например, такие величины приспособленностей генотипов:

$$\begin{array}{lll} wAABB = 6 & wAaBB = 5 & waaBB = 4 \\ wAABb = 4 & wAaBb = 3 & waaBb = 2 \\ wAAAb = 2 & wAabb = 1 & waabb = 0 \end{array}$$

В этом примере приспособленность особей, обладающих только рецессивными аллелями, равна нулю; замена же каждой аллели a на A увеличивает приспособленность на 1, а замена b на B – на 2; доминирование отсутствует.

Второй пример отличается от первого наличием доминирования в обоих локусах:

$$\begin{array}{lll} wAABB = 6 & wAaBB = 6 & waaBB = 4 \\ wAABb = 6 & wAaBb = 6 & waaBb = 4 \\ wAAAb = 2 & wAabb = 2 & waabb = 0 \end{array}$$

В третьем примере имеет место преимущество гетерозигот, измеряемое величиной 1 для первого локуса и величиной 2 – для второго:

$$\begin{array}{lll} wAABB = 6 & wAaBB = 7 & waaBB = 4 \\ wAABb = 8 & wAaBb = 9 & waaBb = 6 \\ wAAAbb = 2 & wAabb = 3 & waabb = 0 \end{array}$$

Если в первых двух примерах происходит направленный отбор, то в данном случае возникает устойчивый полиморфизм по обоим локусам.

Задание: определите, как ведет себя модель во всех трех примерах и как влияют на результаты отбора частота рекомбинации и исходная величина коэффициента D ? Что происходит, когда исходная величина $D = 0$, $D > 0$, $D < 0$? Как изменяется во времени коэффициент D и что это означает? Какое состояние возникает в конечном результате? Как изменяется приспособленность популяции? Почему?

3. *Отбор при наличии эпистаза.* Для моделирования этой ситуации введите, например, такие величины приспособленностей генотипов:

$$\begin{array}{lll} wAABB = 2 & wAaBB = 3 & waaBB = 4 \\ wAABb = 4 & wAaBb = 4 & waaBb = 2 \\ wAAAbb = 6 & wAabb = 3 & waabb = 0 \end{array}$$

В этом примере влияние на приспособленность замещения аллели a на A зависит от генотипа в локусе B , а влияние замены b на B зависит от генотипа по локусу A , т.е. локусы взаимодействуют по типу эпистаза. Отбор будет благоприятствовать хромосоме Ab , и поэтому частота соответствующих гамет будет возрастать до тех пор, пока не достигнет 1. Однако так будет происходить только в тех случаях, когда исходная частота гамет Ab достаточно велика. Измените частоты гамет, например, так: $P_{AB} = 0.4$, $P_{Ab} = 0.1$, $P_{aB} = 0.4$, $P_{ab} = 0.1$. Как изменяется картина отбора? Последовательно уменьшайте частоту гаметы Ab , сохраняя при этом исходное значение $D = 0$, например, так: 1) $P_{AB} = 0.45$, $P_{Ab} = 0.05$, $P_{aB} = 0.45$, $P_{ab} = 0.05$; 2) $P_{AB} = 0.49$, $P_{Ab} = 0.01$, $P_{aB} = 0.49$, $P_{ab} = 0.01$ (теперь вам потребуется больше поколений для достижения результата, например, 100). Как изменяется картина отбора и конечный результат? Почему в последнем случае преимущество получает другая хромосома? Возможно ли так изменить приспособленность хромосомы Ab , чтобы она все-таки достигла 100% встречаемости?

Второй пример моделирует ситуацию с превосходством гетерозигот при наличии эпистаза:

$$\begin{array}{lll} wAABB = 2 & wAaBB = 3 & waaBB = 4 \\ wAABb = 4 & wAaBb = 8 & waaBb = 2 \\ wAAAbb = 6 & wAabb = 3 & waabb = 0 \end{array}$$

Здесь гетерозиготы по обоим локусам имеют повышенную приспособленность. В этой ситуации хромосома Ab также получает преимущество, но не абсолютное. Установите исходно равные частоты гамет. Вам пот-

ребуется больше поколений для достижения результата, например, 100. Что происходит в результате отбора? Достигает ли коэффициент D нуля? Почему? Теперь последовательно уменьшайте частоту гаметы Ab , сохраняя при этом исходное значение $D = 0$ (см. предыдущий пример). Как изменяется картина отбора и его результат?

Задание: определите, как ведет себя модель в обоих примерах и как влияют на результаты отбора частота рекомбинации и исходная величина коэффициента D ? Как изменяется во времени коэффициент D и что это означает? Какое состояние возникает в конечном результате? Как изменяется приспособленность популяции? Почему?

7. Отбор и мутации (Selection and Mutation)

Эмпирические исследования показывают, что вредные и даже летальные мутации постоянно встречаются с небольшими частотами в популяциях несмотря на то, что им противодействует отбор. В некоторых случаях это является следствием преимущества гетерозигот (например, серповидно-клеточная анемия), но в других такого преимущества нет и, тем не менее, летальные мутации сохраняются в генофонде популяции. Это, несомненно, происходит вследствие постоянного протекания мутационного процесса, пополняющего запас мутаций в генофонде. Наблюдаемая при этом частота мутантных аллелей, вероятно, в основном определяется равновесием между мутационным процессом и отбором.

В качестве примера рассмотрим случай отбора против вредной рецессивной мутации. При небольших частотах (малые значения q) эти мутантные аллели очень редко проявляются в фенотипе, поскольку гомозиготные генотипы встречаются в популяции с частотой q^2 и отбор против них протекает очень медленно. Но все же чем меньше остается в генофонде таких аллелей, тем больше возникает новых, поскольку частота мутирующей аллели дикого типа увеличивается. В результате возникает равновесие между отбором против рецессивных аллелей и возникновением новых в результате мутационного процесса.

Это равновесие очень легко поддается аналоговому моделированию с помощью уже рассмотренного нами выше математического аппарата. Предположим, что отбор действует против аллелей a и что p – это частота аллелей дикого типа A , которые мутируют в a с частотой μ в расчете на одно поколение. Обратные мутации аллели a в A мы можем не принимать во внимание в связи с очень малой частотой мутирующих аллелей a в состоянии равновесия. Тогда частота аллели A в следующем поколении составит:

$$p' = p \frac{(pw_{AA} + qw_{Aa})(1 - \mu)}{\bar{w}} \quad (27)$$

где \bar{w} – средняя приспособленность популяции, p – частота аллели A в предыдущем поколении, w_{AA} и w_{Aa} – относительные приспособленности генотипов AA и Aa .

Моделирование показывает, что при взаимодействии мутационного процесса и отбора, вне зависимости от исходных условий, в конце концов наступает состояние равновесия, в котором частоты аллелей больше не изменяются. Можно показать, что равновесная частота q_e мутантной аллели a приблизительно составляет:

$$q_e = \sqrt{\mu/s} \quad (28)$$

где s – коэффициент отбора против генотипа aa .

Поскольку степень экспрессивности и доминантности аллели определяет воздействие на нее отбора в гетерозиготе, характер доминирования оказывает сильнейшее влияние на равновесие между отбором и мутациями. Для того, чтобы отразить это влияние, введем дополнительный параметр h , определяющий степень доминирования: $w_{AA} = 1$, $w_{Aa} = 1 - hs$, $w_{aa} = 1 - s$. Когда $h = 0$, аллель a полностью рецессивна, если $h = 1$, аллель a полностью доминантна, а когда $h = 1/2$ доминирование отсутствует и гетерозигота имеет фенотип, промежуточный между обеими гомозиготами. В тех случаях, когда показатель степени доминирования h отличен от нуля, уравнение 28 приобретает вид:

$$q_e = \sqrt{\mu/hs} \quad (29)$$

Одним из интересных следствий равновесия между отбором и мутациями является уменьшение средней приспособленности популяции на величину $1 - (1 - \mu) = \mu$, называемую *мутационным грузом*. Вопреки интуитивной оценке мутационный груз не зависит от давления отбора, т.е. от степени вредности рассматриваемой мутации, а определяется исключительно частотой мутирования. Это объясняется тем, что более вредные мутации достигают меньшей равновесной частоты по сравнению с такими, которые понижают приспособленность в меньшей степени, но зато встречаются у большего числа особей.

Практическая работа с моделью

Пояснения к окну ввода параметров модели

Which plot do you want to view? – Какую диаграмму вы хотите видеть?

Перемещая курсор, выберите параметр (подробнее см. ниже), график которого вы хотели бы увидеть в первую очередь.

Затем введите значения следующих параметров:

- s – коэффициент отбора против генотипа aa (значения от 0 до 1).
 h – показатель степени доминирования.
 μ – частота мутирования аллели A в a за одно поколение (значения от 0.0001 до 1).

How many generations do you want to simulate? – Сколько поколений вы хотите промоделировать? По умолчанию составляет 200. В зависимости от силы отбора вам может потребоваться от 10 до 1000 поколений (максимальное значение – 2000).

*Do you want to begin with a **single frequency** or a **six-frequency stability analysis**? – Хотите ли вы начать анализ стабильности с **одной частоты** или с **шести частот**?* По умолчанию программа моделирует процесс отбора одновременно в шести популяциях, отличающихся начальной частотой p , что очень удобно для анализа. Но при желании вы можете выбрать режим моделирования от одной начальной частоты, и в этом случае вам необходимо ее ввести:

Single starting frequency – Одна начальная частота – Любая величина между 0 и 1; по умолчанию – 0.1. Только в этом режиме моделирования оказывается доступным график изменений частот генотипов во времени.

Пояснения к окну вывода результатов моделирования

Программа представляет результаты своей работы в виде трех (или четырех, если выбрана одна исходная частота – см. выше) диаграмм, которые можно вызывать поочередно, нажимая <Space Bar>:

p vs t – изменение ожидаемой частоты аллели A от поколения к поколению.

Genotypic Freq vs t – изменения ожидаемых частот трех генотипов от поколения к поколению (доступна только при выборе одной исходной частоты p).

Δp vs p – график зависимости приращения частоты аллели A за одно поколение Δp (т.е. скорости отбора) от ее частоты p .

w_{bar} vs p – график зависимости средней приспособленности популяции от частоты аллели (адаптивный ландшафт).

В верхней части экрана программа выводит значения исходных параметров, а также величину равновесной частоты q аллели a .

Исследование модели

При любых значениях частоты мутирования и коэффициента отбора аллельные частоты раньше или позже достигают равновесия, т.е. вредная рецессивная мутация не может быть полностью устранена отбором из популяции. Используя различные значения параметров определите,

как влияют на равновесную частоту и скорость достижения равновесия частота мутирования и интенсивность отбора? Каким образом процесс возникновения равновесия и равновесные частоты аллелей зависят от степени доминантности мутантной аллели?

8. Направленный отбор по количественным признакам (Directional Selection on Quantitative Characteristics)

Данная программа моделирует эксперимент с искусственным отбором по количественному признаку. Пользователь задает величину популяции, число особей, отбираемых в качестве родителей для получения следующего поколения, а также степень влияния генотипа на данный признак. После этого программа показывает как будут распределяться особи по фенотипическому выражению признака в каждом из поколений воображаемого эксперимента с искусственным отбором.

Отбор по фенотипам обычно разделяют на три категории в зависимости от того, какие именно фенотипы получают преимущество. *Стабилизирующий отбор* благоприятствует особям с промежуточным фенотипическим проявлением признака. *Дизруптивный отбор*, напротив, отбраковывает промежуточные фенотипы и благоприятствует экстремальным, т.е. особям с наименьшим и наибольшим проявлением признака. И наконец, *направленный отбор* сохраняет особей либо с максимальным, либо с минимальным проявлением признака, что может изменять среднюю величину признака в каком-то определенном направлении. Данная программа моделирует эксперимент с направленным отбором в популяции конечного размера.

Если генотип хотя бы частично контролирует данный количественный фенотипический признак (полигенное наследование) и в популяции существует генетическая изменчивость (т.е. аддитивная генетическая дисперсия) по этому признаку, то направленный отбор будет от поколения к поколению изменять среднее значение признака в популяции. Скорость и величина этих изменений зависят от целого ряда факторов, обсуждаемых ниже

Аллельные частоты. Аллели с промежуточными частотами вносят больший вклад в общую генетическую дисперсию, чем аллели с экстремальными (очень низкими или очень высокими) частотами.

Величина популяции. В очень маленьких популяциях дрейф может вызывать потерю генетической изменчивости (вследствие гомозиготизации локусов, контролирующих данный признак) и этим подавлять ответ популяции на отбор. Или же дрейф, вопреки отбору, может приводить к случайному изменению частот и фиксации тех или иных аллелей, прово-

цируя случайные фенотипические изменения. В целом, большие популяции более определенно реагируют на отбор по сравнению с маленькими.

Число отбираемых особей. Сохранение немногих особей с наибольшим проявлением желаемого признака означает очень сильное давление отбора, но в то же самое время увеличивает и возможное влияние дрейфа. Если мы отбираем в качестве родителей следующего поколения слишком мало особей, то генетическая изменчивость может быть утрачена, если же мы сохраняем слишком многих, то давление отбора будет слабым.

Влияние экспрессивности генов. Если фенотипические проявления (экспрессивность) разных генотипов очень сходны, то отбор не достигнет заметного результата. В случае сильного влияния генотипа на фенотип отбор обычно вызывает быстрые изменения среднего значения признака в популяции. Ответ на отбор также в значительной степени зависит от характера доминирования: если гетерозиготные генотипы дают наилучшее проявление данного признака в фенотипе, то отбор не приведет к столь же заметному эффекту, как в ситуации, когда наибольшее фенотипическое проявление признака дает одна из гомозигот.

Влияние среды. Если фенотипическая изменчивость, создаваемая средой (т.н. средовая дисперсия), достаточно велика, то фенотип особи не является надежным индикатором ее генотипа, и поэтому отбор, который идет по фенотипам, становится малоэффективным, т.е. не приводит к направленному изменению генотипического состава популяции. Таким образом, слишком высокая фенотипическая изменчивость подавляет ответ популяции на отбор.

В очень большой популяции ожидаемый ответ на направленный отбор в течение одного поколения составляет:

$$R = h^2_{(N)} S \quad (30)$$

где R – ответ популяции на отбор, измеряемый как разность между средними величинами фенотипического признака в популяциях родительской и дочернего поколений, $h^2_{(N)}$ – наследуемость данного признака (в узком смысле¹) и S – селекционный дифференциал, измеряемый как разность между средними величинами фенотипического признака в популяции

1 Наследуемость в широком смысле определяют как: $h^2 = V_G/V_P$, где V_G – полная генетическая дисперсия, а V_P – фенотипическая дисперсия по данному признаку. Наследуемость в узком смысле определяют как: $h^2_{(N)} = V_A/V_P$, где V_A – аддитивная генетическая дисперсия, а V_P – фенотипическая дисперсия по данному признаку. Полная генетическая дисперсия это $V_G = V_A + V_D + V_I$, где V_D – дисперсия по доминантным отклонениям, V_I – дисперсия по эпистазу и взаимодействиям генов. Таким образом, при определении величины наследуемости в узком смысле учитывают только аддитивную генетическую изменчивость (подробнее см. Кайданов, 1996; Айала, 1984).

родительского поколения и в выборке особей из нее, полученной в результате отбора (т.е. тех особей, что производят следующее поколение). Из уравнения 30 ясно, что чем меньше наследуемость признака, т.е. чем больше доля чисто средовой дисперсии, тем при том же давлении отбора (т.е. селекционном дифференциале) меньше его результативность. Если же наследуемость равна нулю, т.е. изменчивость по данному признаку вообще не зависит от генотипа, то отбор совершенно неэффективен и изменения частот аллелей в данном локусе могут происходить только в результате дрейфа, мутаций или притока аллелей из соседних популяций.

Практическая работа с моделью

Пояснения к окну ввода параметров модели

Please enter the following: – Пожалуйста, введите следующее:

Population Size, N – Величина популяции; постоянна в течение всего процесса (значения от 1 до 500; по умолчанию – 100).

Allele Frequency, p – Частота аллели, p – Начальная частота аллели A может принимать значения от 0 до 1; по умолчанию p = 0.05.

Environmental Variance, V_e – Средовая дисперсия, V_e – Определяет силу влияния среды на фенотипическую изменчивость (значения от 0 до 10^8 ; по умолчанию $V_e = 10$).

Enter the Genotypic Values: – Введите значения генотипов: – Для каждого из трех возможных генотипов (AA, Aa, aa) необходимо ввести “значения” их фенотипов, т.е. такие значения признака, которые особи с этими генотипами имели бы при полном отсутствии влияния среды (величина от 0 до 10^8 ; по умолчанию AA = 25, Aa = 20, aa = 15).

How many of the individuals with the highest phenotypes do you want to use to repopulate each new generation? – Сколько особей с наивысшим выражением фенотипического признака вы хотите использовать для воспроизводства каждого нового поколения? – Необходимо ввести число особей, отбираемых в каждом поколении (от 1 до 100); по умолчанию – 25.

How many generations do you want to run? – Сколько поколений вы хотите промоделировать? – Возможны значения от 1 до 10000; по умолчанию – 12, однако во многих случаях этого будет недостаточно; поэтому рекомендуем использовать бóльшую величину, например, 50 или 100.

Show a plot after how many generations? – Показывать диаграмму через сколько поколений? – По умолчанию программа демонстрирует результаты, полученные в каждом поколении, но вы можете ввести большее число, если проводите очень длительный “эксперимент”.

Модель работает следующим образом. Исходя из заданной исходной частоты аллели A , и в соответствии с уравнением Харди-Вайнберга рассчитывается число особей всех трех генотипов в популяции. Затем, используя заданные фенотипические значения генотипов и величину средней дисперсии, программа рассчитывает распределение особей в исходной популяции по величине исследуемого фенотипического признака. Далее происходит цикл отбора: программа отбирает заданное число особей с максимальным выражением признака, начиная от самого правого края распределения. Это означает, что отбор идет в направлении увеличения данного количественного признака (это может быть, например, размеры тела или вес особи). Отобранные особи производят равное число гамет, из которых в совершенно случайном порядке формируются зиготы следующего поколения, число которых соответствует заданной постоянной величине популяции. Теперь для этого нового поколения программа рассчитывает распределение особей по фенотипам. И опять повторяется цикл отбора и формируется следующее поколение и т.д.

Пояснения к окну вывода результатов моделирования

Программа представляет результаты своей работы в виде двух диаграмм, которые можно вызывать поочередно, нажимая <Space Bar>. Первая из них показывает распределение особей в популяции по величине фенотипического признака. После ввода параметров и нажатия <Enter> вы увидите распределение фенотипов в нулевом поколении, т.е. до начала отбора. Каждое последующее нажатие <Enter> запускает цикл моделирования процесса отбора и формирования очередного поколения. Теперь, нажимая <Space Bar>, вы можете переходить ко второй диаграмме, которая показывает динамику среднего значения фенотипического признака в популяции от поколения к поколению. Если нажать и удерживать клавишу <Enter>, то обе картинki “оживают”: поколения быстро сменяют друг друга до тех пор, пока не пройдет установленное при вводе параметров их число.

В верхней части экрана программа выводит исходные значения всех параметров, а также частоту аллели A в текущем поколении ($p = \dots$) и порядковый номер этого поколения ($generation = \dots$).

Исследование модели

Прежде всего, имейте в виду, что каждый цикл моделирования с одними и теми же параметрами дает несколько иные результаты вследствие стохастической природы моделируемых процессов. В зависимости от выбранных параметров эти различия могут быть небольшими или очень значительными. Поэтому при работе с такой моделью любые выводы

возможны только на основе анализа многих циклов моделирования. Следовательно, исследуя каждую ситуацию, вы должны запускать программу многократно (не менее 10 раз), каждый раз записывая полученный результат (сколько поколений потребовалось для достижения максимальной величины признака или для гомозиготизации локуса, и произошло ли выпадение или фиксация аллели A), а затем уже делать выводы анализируя всю выборку проведенных испытаний.

Начните работу с параметрами, установленными по умолчанию. Они демонстрируют ситуацию, в которой отбор всего за несколько поколений приводит к фиксации аллели A в генофонде популяции и достижению максимальной величины фенотипического признака. Проследите этот процесс несколько раз. Подумайте, почему даже после полной гомозиготизации популяции средняя величина признака и распределение особей по фенотипам продолжают варьировать от поколения к поколению?

Теперь вам следует исследовать влияние основных параметров модели на скорость и эффективность отбора:

1. *Величина популяции.* Изменяя ее, необходимо показать, что в маленьких популяциях генетический дрейф играет более заметную роль и нередко пересиливает отбор, а в популяциях с лучшим числом особей эффекты дрейфа не так заметны и отбор протекает успешнее.

2. *Интенсивность отбора.* Силу отбора можно варьировать изменяя число сохраняемых особей при одной и той же величине популяции. Последовательно изменяя этот параметр от 1 до 90 (с интервалами порядка 10) при величине популяции в 100 особей, проследите, как увеличивается число поколений, необходимых для достижения одинакового результата (следует установить при этом лучшее число поколений для моделирования – 50 или даже 100). Теперь последовательно используйте величины 91, 93, 95, 97 и 99. Что изменяется в характере течения процесса? Почему при очень слабом отборе не только катастрофически уменьшается скорость генотипических и фенотипических изменений, но они нередко происходят и в прямо противоположном отбору направлении, приводя к полному выпадению аллели A из генофонда популяции?

3. *Экспрессивность генотипов.* Вернувшись к параметрам, установленным по умолчанию, последовательно изменяйте фенотипические значения генотипов, например, так: 1) $AA = 23$, $Aa = 20$, $aa = 17$; 2) $AA = 21$, $Aa = 20$, $aa = 19$; 3) $AA = 20.5$, $Aa = 20$, $aa = 19.5$; 3) $AA = 20.1$, $Aa = 20$, $aa = 19.9$. Как изменяется при этом скорость отбора и почему это происходит? Почему при очень невысокой экспрессивности нередко происходит выпадение аллели A из генофонда популяции?

4. *Характер доминирования.* Вернувшись к параметрам, установленным по умолчанию, измените характер доминирования, например, так: 1) $AA = 25$, $Aa = 25$, $aa = 20$; 2) $AA = 20$, $Aa = 25$, $aa = 20$ (следует установить при этом лучшее число поколений для моделирования – 50 или даже

100). Как изменяется при этом скорость отбора и достигаемый результат? Почему это происходит?

5. *Средовая дисперсия.* Чем больше влияние среды на фенотип, тем при прочих равных условиях меньше наследуемость признака. Вернувшись к параметрам, установленным по умолчанию, сначала последовательно уменьшайте этот параметр, например, так: 7, 5, 3, 2, 1, 0. А затем увеличивайте: 50, 100, 500, 1000, 10000, 100000, 1000000, 10000000, 100000000. Как изменяется при этом скорость отбора и достигаемый результат? Почему это происходит? Почему при увеличении средовой дисперсии не только уменьшается скорость и результативность отбора, но и нередко происходит выпадение аллели *A* из генофонда популяции?

9. Генетический дрейф: модель Монте Карло (Genetic Drift: A Monte Carlo Model)

Программа моделирует генетический дрейф в небольшой популяции, осуществляя при помощи генератора случайных чисел выборку генов, попадающих в гаметы, которые дают начало каждому последующему поколению. При этом предполагается, что величина популяции неизменна от поколения к поколению и отбор отсутствует, а поэтому изменения частот аллелей в генофонде обусловлены только случайными процессами, происходящими при образовании выборки гамет.

Предположим, что популяция состоит всего из двух особей – самки и самца, гетерозиготных по локусу, в котором имеется две аллели. Тогда в генофонде этой популяции будет всего четыре аллели – две аллели *A* и две *a*, т.е. частоты $p = q = 0.5$. Самка будет продуцировать яйцеклетки, а самец – спермии с аллелями *A* и *a* в равных количествах, т.е. с частотой 0.5. Если мы будем выбирать гаметы случайным образом, то вероятность того, что первая зигота будет иметь генотип *AA*, составит $0.5 \times 0.5 = 0.25$. Вероятность того, что и вторая зигота будет иметь тот же генотип составит $(0.5 \times 0.5) \times (0.5 \times 0.5) = 0.0625$. Следовательно, если в следующем поколении, произведенном нашими самцом и самкой, будет по-прежнему две особи, то в 1 случае из 16 частота аллели *A* изменится от $p = 0.5$ к $p = 1.0$, т.е. популяция станет гомозиготной по данному локусу в результате случайного отклонения в выборке гамет.

В дополнение к такому дрейфу от $p = 0.5$ к $p = 1.0$, возможны еще три перехода: к $p = 0$, 0.5 и 0.75. Вероятность этих событий может быть рассчитана точно так же, как это сделано выше. Вы можете сами сделать это в качестве упражнения. Компьютерную модель, использующую генератор случайных чисел для имитации стохастического процесса выборки генов из генофонда популяции при образовании гамет, принято называть *моделью Монте Карло*.

Данная программа может моделировать случайные изменения частот аллелей одновременно в 6 независимых диаллельных локусах при различных начальных частотах аллелей и разной величине популяции. В случае конечной величины популяции фиксация одной из аллелей в конце концов произойдет во всех локусах, однако скорость этого процесса очень сильно зависит как от величины популяции, так и от начальных частот аллелей. Так, при $p = 0.9$ вероятность фиксации аллели *A* значительно выше и это произойдет скорее, чем при $p = 0.5$.

Практическая работа с моделью

Пояснения к окну ввода параметров модели

Please enter values for the – Пожалуйста, введите значения:

Population Size (N) – Величина популяции – Остается постоянной в течение всего процесса (значения от 1 до 200).

Number of Loci to Simulate – Число локусов для моделирования – от 1 до 6. Лучше использовать введенную по умолчанию величину 6.

*Set initial frequencies at all six loci **collectively or independently** – Установить начальные частоты аллелей во всех 6 локусах **одновременно или независимо**.* Как правило, более удобным является первый вариант работы модели, когда во всех локусах начальные частоты аллелей одинаковы. Выбрав тот или иной режим работы, введите одно или 6 значений частоты *p* аллели *A* (*Initial Frequency of “A” Genes at Locus 1, Locus 2 ... Locus 6*). Они могут принимать любые значения в интервале от 0 до 1.

*Permit selfing? **Yes – No** – Разрешено ли самооплодотворение? **Да – Нет**.* В первом режиме моделирования при образовании зигот будут использованы все гаметы, а во втором – только гаметы, продуцированные разными особями.

Set runtime to 3N generations or specify an alternate value – Установить время работы равное 3N поколений, или же использовать иную величину. Как правило, для наблюдения эффектов дрейфа бывает достаточно установленного по умолчанию времени, равного 3N поколений, поскольку согласно теории дрейфа среднее число поколений, необходимое для фиксации или потери аллели при начальной ее частоте $p = 0.5$, составляет $2.8N$. Следовательно, при таком времени моделирования фиксация или потеря аллели произойдет в большинстве, но не обязательно во всех локусах. Вы можете, однако, установить большее или меньшее время работы модели, в зависимости от решаемой задачи. Максимальное значение – 999.

Пояснения к окну вывода результатов моделирования

Нажмите <Enter> и вы увидите результаты моделирования. Нажатие <Esc> вернет вас в окно ввода параметров. Новое нажатие <Enter> запускает следующий цикл моделирования с прежними исходными параметрами, но результаты его будут уже иными.

Программа представляет результаты своей работы в виде диаграммы, показывающей случайные изменения частоты p аллели A в каждой из шести популяций от поколения к поколению. Каждый график заканчивается в тот момент, когда в результате дрейфа частота достигает 0 или 1, т.е. происходит фиксация в генофонде либо аллели a , либо A .

Исследование модели

Каждый цикл моделирования с одними и теми же параметрами дает иные результаты вследствие стохастичности моделируемого процесса. При работе с такой моделью любые выводы возможны только на основе анализа множества циклов моделирования. Следовательно, исследуя каждую ситуацию, вы должны запускать программу многократно (не менее 10 раз), каждый раз записывая полученный результат, а затем уже делать выводы анализируя всю выборку проведенных испытаний.

Рекомендуем начать работу с параметрами, установленными по умолчанию. Они моделируют популяцию очень небольшой величины (10 особей). Затем используйте иные значения величины популяции (во всем возможном интервале от 1 до 200) и исходной частоты аллели A (например, 0.1, 0.25, 0.5, 0.75, 0.9). Исследуйте следующие вопросы:

1. Как зависят вероятность фиксации или потери аллели и время, необходимое для этого, от величины популяции и начальной частоты аллели?

2. Как влияет наличие или отсутствие в популяции самооплодотворения на вероятность и скорость фиксации аллелей? Для исследования этого вопроса необходимо выбрать некоторую среднюю величину популяции, например, 100, и провести моделирование в трех вариантах: при времени работы заметно меньшем $3N$ (например, 150 или 200 поколений), равном $3N$ и заметно большем $3N$ (например, 400 или 500). В каждом варианте проведите не менее 10 циклов моделирования, каждый раз записывая, в скольких популяциях из 6 произошла фиксация или потеря аллели. Затем подсчитайте среднюю величину этого параметра для каждого варианта. Прделайте все это дважды – сначала при отсутствии, а затем при наличии самооплодотворения. И после этого сравните полученные средние величины. Какие выводы можно сделать из этого?

10. Генетический дрейф: марковская модель (Genetic Drift: A Markov Model)

Данная программа использует так называемую *модель Маркова*, или иначе, *марковские процессы*, для предсказания распределения аллельных частот в одном диаллельном локусе в бесконечной совокупности небольших популяций. Модель предполагает, что все популяции имеют одинаковую и постоянную во времени величину и начинают свой дрейф из одной исходной точки, т.е. от одних и тех же частот аллелей в локусе, и для каждого очередного поколения рассчитывает ожидаемую долю популяций с каждой возможной аллельной частотой. Таким образом, модель является полностью детерминистской.

Предположим, что популяция состоит всего из $N = 2$ диплоидных особей. В одном из локусов этих особей может быть две аллели – A и a . Тогда в генофонде этой популяции будет всего 4 аллели данного локуса и она может находиться в одном из 5 возможных состояний: $0a+4A$, $1a+3A$, $2a+2A$, $3a+1A$ и $4a+0A$. В общем случае, если популяция имеет величину N , то число ее возможных состояний составит $2N+1$. При этом генофонд популяции будет содержать 0, 1, 2, ... $2N$ аллелей A . В двух из этих состояний (0 и $2N$ аллелей A) генофонд включает только одну из аллелей, т.е. имеет место “фиксация” аллельной частоты по данному локусу, и дальнейшие ее изменения (т.е. дрейф) уже невозможны. Напротив, во всех остальных состояниях частота аллели A может изменяться от поколения к поколению, т.е. популяция будет “перескакивать” из одного состояния в другое с некоторой вероятностью, которая зависит от амплитуды скачка и может быть рассчитана, исходя из текущей частоты аллели, с помощью специального математического аппарата, основанного на операциях с так называемой *матрицей преобразования*.

Данная программа моделирует случайные изменения частот аллелей в одном диаллельном локусе при различной начальной частоте аллели в бесконечной выборке популяций определенной постоянной величины. Предполагается, что на популяцию не действует отбор и другие факторы микроэволюции, кроме дрейфа. Результаты моделирования предстают в виде гистограммы распределения популяций по частоте аллели A . В случае конечной величины популяций фиксация или потеря аллели A в конце концов произойдет в каждой из них. Однако скорость этого процесса очень сильно зависит как от величины популяции, так и от начальных частот аллелей.

Поскольку моделирование на основе цепей Маркова требует очень большого объема вычислений, данная программа допускает работу только с очень маленькими популяциями – до 16 особей.

Практическая работа с моделью

Пояснения к окну ввода параметров модели

Please enter the following values – Пожалуйста, введите следующие значения:

Population Size – Величина популяции – Остается постоянной в течение всего процесса (значения от 1 до 16; по умолчанию 6).

Number of “A” genes per population – Число генов “A” в популяции – Исходное число аллелей A в генофонде популяции может варьировать от 0 до $2N$, т.е. от до 32 в случае максимально возможной величины популяции – 16 особей. Заметьте, что при крайних значениях 0 и $2N$ имеет место полная гомозиготность по аллели a или A, соответственно, и никакие дальнейшие изменения невозможны.

Generation Increment between Views – Интервал между картинками (значения от 1 до 10; по умолчанию 1). Это означает, что для ускорения процесса моделирования вы можете получать картину распределения популяций не для каждого поколения, а через каждые 2, 3, ... 10 поколений.

Пояснения к окну вывода результатов моделирования

Программа представляет результаты своей работы в виде гистограммы распределения популяций по частоте аллели A в данном поколении. Нажмите <Enter> и вы увидите гистограмму для нулевого поколения – все популяции имеют одну частоту аллели. Каждое последующее нажатие <Enter> запускает следующий цикл моделирования и вы видите картину распределения популяций по частоте аллели в следующем поколении и т.д. Можно также нажать и удерживать клавишу <Enter> – тогда картинка станет “живой” и вы увидите непрерывное изменение распределения во времени. Процесс будет продолжаться до тех пор, пока в 99% популяций не произойдет фиксация или же утрата аллели A. Об этом программа известит вас сообщением: “99% populations fixed after N generations” – “В 99% популяций произошла фиксация спустя N поколений”.

В верхней части экрана программа выводит исходную величину популяции и номер текущего поколения.

Исследование модели

Рекомендуем начать работу с параметрами, установленными по умолчанию. Затем используйте иные значения величины популяции (во всем возможном интервале от 1 до 16) и исходного числа аллелей A (не забывайте, что общее число аллелей в генофонде не может быть больше $2N$).

Ваша задача – выяснить, как динамика распределения популяций по частоте аллели A , время, необходимое для фиксации или потери аллели в 99% популяций, и характер конечного распределения популяций от зависят исходной величины популяций и начальной частоты аллели?

11. Дрейф и отбор (Drift and Selection)

Данная программа моделирует действие естественного отбора в популяции небольшого размера, т.е. в ситуации, когда генетический дрейф может оказывать заметное влияние на аллельные частоты. Используя различные значения величины популяции и относительной приспособленности генотипов, вы можете моделировать процессы взаимодействия между дрейфом и отбором в различных ситуациях. Для моделирования дрейфа программа использует метод Монте Карло; действие отбора задано в соответствии с базовой однолокусной моделью отбора.

Как известно, основным результатом дрейфа является уменьшение генетической изменчивости в популяции. Если популяция имеет конечные размеры, то в любом данном локусе в результате случайного дрейфа раньше или позже должна произойти фиксация одной из аллелей и локус станет гомозиготным. Скорость гомозиготизации зависит от величины популяции.

Естественный отбор может, в зависимости от условий, как устранять, так и поддерживать генетическую изменчивость в популяции. Направленный отбор в пользу одной из гомозигот приводит к постепенной элиминации альтернативной аллели и гомозиготизации данного локуса. В то же время отбор в пользу гетерозигот создает устойчивый полиморфизм, т.е. сохраняет генетическую изменчивость по данному локусу.

В ситуации превосходства гетерозигот возникает своеобразное противоборство между отбором и дрейфом: отбор “старается” сохранить изменчивость, а дрейф “пытается” устранить ее. Какой из факторов эволюции победит в этой “схватке”, зависит от соотношения сил отбора и дрейфа. Дрейф очень сильно воздействует на аллельные частоты, если популяция мала, но влияние его ослабевает с увеличением размера популяции. Давление отбора определяется различиями приспособленностей генотипов.

М. Кимура (1985) предложил практический способ приблизительной оценки соотношения сил отбора и дрейфа. Если N – это эффективная величина популяции, а s – это коэффициент отбора против обеих гомозигот (т.е. их относительная приспособленность составляет $1-s$, а приспособленность гетерозиготы равна 1), то действие отбора пересиливает

дрейф когда $4Ns \gg 1$, а влияние дрейфа преобладает когда $4Ns \ll 1$. Это означает, что в первом случае отбору, как правило, удается сохранить изменчивость в данном локусе, а во втором случае изменчивость, как правило, исчезает в результате случайного дрейфа. В ситуации, когда величина $4Ns$ близка к 1, мы не можем предсказывать результаты взаимодействия между отбором и дрейфом, поскольку они будут зависеть только от случая.

Практическая работа с моделью

Пояснения к окну ввода параметров модели

Please enter the following values – Пожалуйста, введите следующие значения:

Population Size, N – Величина популяции – Остается постоянной в течение всего процесса (значения от 1 до 500).

Initial Gene Frequency, p – Исходная частота гена, p – Начальная частота аллели A (значения от 0 до 1).

Enter the genotypic fitnesses – Введите приспособленности генотипов – Относительные приспособленности генотипов w_{AA} , w_{Aa} и w_{aa} могут принимать значения от 0 до 1, но одна из приспособленностей обязательно должна быть равна единице.

How many generations do you want to simulate? – Сколько поколений вы хотите промоделировать? – Установите число поколений от 1 до 1000. Как правило, для наблюдения эффектов взаимодействия дрейфа и отбора достаточно установленного по умолчанию времени, равного 500 поколений.

Пояснения к окну вывода результатов моделирования

Нажмите <Enter> и вы увидите результаты моделирования. Нажатие <Esc> вернет вас в окно ввода параметров. Новое нажатие <Enter> запускает следующий цикл моделирования с прежними исходными параметрами, но результаты его будут уже иными.

Программа представляет результаты своей работы в виде диаграммы, показывающей случайные изменения p – частоты аллели A в популяции от поколения к поколению. График заканчивается в тот момент, когда в результате дрейфа или отбора частота становится равной 0 или 1, т.е. происходит фиксация в генофонде либо аллели a , либо A .

В верхней части экрана программа выводит значения всех исходных параметров.

Исследование модели

Здесь, как и в базовой модели дрейфа, каждый цикл моделирования с одними и теми же параметрами дает иные результаты вследствие стохастичности процесса. Поэтому, исследуя каждую ситуацию, вы должны запускать программу многократно (не менее 10 раз), каждый раз записывая полученный результат, а затем уже делать выводы анализируя всю выборку проведенных испытаний.

1. Рекомендуем начать работу с параметрами, установленными по умолчанию. Они воспроизводят неустойчивую ситуацию, в которой побеждает то дрейф, то отбор. Запустив программу многократно, вы убедитесь в этом и сможете вести счет “победам” и “поражениям” обеих сил. Как и почему изменяется этот “счет” при уменьшении и увеличении числа поколений? Почему всегда происходит потеря аллели A ? Как добиться противоположного результата? Сколько в среднем проходит поколений до фиксации аллели и от чего это зависит?

2. Теперь перейдите к симметричной ситуации, когда приспособленности обеих гомозигот одинаковы. Исследуйте ее, используя различные значения приспособленности гомозигот (например, 0.9, 0.8, 0.5, 0.2, 0.1, 0.01, 0.001) во всем возможном интервале значений величины популяции от 1 до 1000 (например, 5, 10, 25, 50, 100, 250, 500, 1000). При этом каждый раз записывайте введенные параметры и полученные результаты. Ваша основная задача – проверить справедливость “правила Кимуры” и подтвердить это полученными цифровыми данными.

3. Исследуйте влияние на ход процесса исходной частоты аллели A (например, 0.1, 0.5, 0.9) в той же симметричной ситуации. Подходящая для этого величина популяции – 50 особей. Изменяется ли вероятность фиксации или потери аллели в зависимости от ее исходной частоты? Как влияет на это интенсивность отбора?

12. Инбридинг (Inbreeding)

Программа моделирует действие инбридинга в сочетании с генетическим дрейфом в популяции конечного размера при полном отсутствии отбора. Для моделирования дрейфа использован метод Монте Карло.

Как известно, близкородственное скрещивание, приводит к гомозиготизации и потере генетической изменчивости. Для количественной оценки этого процесса используют *коэффициент инбридинга F* , определяемый как вероятность того, что при образовании зиготы очередного поколения в одном из ее локусов окажутся аллели, идентичные по происхождению, т.е. появившаяся особь будет по данному локусу аутозиготной.

Идентичность по происхождению означает, что данные аллели являются копиями одной и той же аллели, находившейся в генотипе одного из предков данной особи. При $F = 0$ близкородственное скрещивание в популяции отсутствует. Значение $F = 1$ означает полный инбридинг; при этом все особи в популяции генетически идентичны.

Коэффициент F можно рассчитать на основе теории инбридинга, которая при рассмотрении популяции гермафродитных организмов приводит к следующей формуле, справедливой только в ситуации, когда эффективная величина популяции N_e от поколения к поколению не изменяется:

$$F_t = 1 - (1 - 1/2N_e)^t \quad (31)$$

где F_t – коэффициент инбридинга в поколении t . Предполагается, что коэффициент инбридинга в нулевом поколении был равен нулю.

В случае обоеполой популяции и при условии, что соотношение полов всегда составляет 1:1, а эффективная величина популяции также не изменяется, применима следующая формула:

$$F_t = 1 - (1 - 1/N_e)^t \quad (32)$$

Эти уравнения, как и другие теоретические разработки и экспериментальные исследования, показывают, что в отсутствие источников генетической изменчивости (мутации, поток генов) коэффициент инбридинга в популяции конечного размера должен всегда возрастать от поколения к поколению. В результате вероятность того, что особи в более поздних поколениях будут обладать копиями одной и той же предковой аллели, непрерывно возрастает, т.е. популяция становится все более гомозиготной. Этот процесс идет тем быстрее, чем меньше популяция, что непосредственно следует из уравнений 31 и 32.

Однако, в этот процесс плавного возрастания инбредности популяции вмешиваются стохастические процессы генетического дрейфа. По чистой случайности некоторые аллели могут быть утеряны, другие же увеличат свои частоты. Поэтому коэффициент инбридинга может в результате дрейфа то возрастать, то уменьшаться. Естественно, что влияние дрейфа тем более выражено, чем меньше популяция.

Таким образом, если мы рассмотрим некоторое множество популяций одинаковой величины, то даже при наличии полной панмиксии коэффициент инбридинга в каждой из них будет изменяться из поколения в поколение по-разному. Уравнения 31 и 32 дают нам *ожидаемое значение* F , но в действительности наблюдаются вариации вокруг этой ожидаемой величины, обусловленные случайными причинами. Просто по воле случая коэффициент инбридинга в одной популяции может приближаться к $F = 1$ быстрее, чем ожидается, в другой же популяции он, напротив, может в течение некоторого времени уменьшаться.

Однако, в любом случае, если в процесс не вмешиваются иные факторы, дрейф неминуемо приводит популяцию к полной гомозиготизации,

когда $F = 1$. Все реальные популяции движутся в этом направлении, различаясь только темпами приближения к конечному состоянию.

Практическая работа с моделью

Пояснения к окну ввода параметров модели

Please enter the following: – Пожалуйста, введите следующее:

Population Size, N – Величина популяции – Остается постоянной в течение всего процесса (значения от 1 до 500).

For how many generations would you like to run this model? – Как много поколений вы хотели бы промоделировать? (значения от 1 до 300).

Пояснения к окну вывода результатов моделирования

Программа моделирует поведение гермафродитной популяции конечного размера и представляет результаты своей работы в виде графика, показывающего изменения значения коэффициента инбридинга F от поколения к поколению. Одна из линий (зеленая) показывает величину F , теоретически ожидаемую в соответствии с уравнением 31 (*F Theoretical*), две другие – результаты моделирования методом Монте Карло: желтая линия – динамика доли аутозиготных особей (*Individual Autozygosity*); синяя линия – значение коэффициента инбридинга (*F Monte Carlo*).

Нажмите <Enter> и вы увидите результаты моделирования. Нажатие <Esc> вернет вас в окно ввода параметров. Новое нажатие <Enter> запускает следующий цикл моделирования с прежними исходными параметрами, но результаты его будут уже иными.

Исследование модели

Здесь, как и в базовой модели дрейфа, каждый цикл моделирования с одними и теми же параметрами дает иные результаты вследствие стохастичности процесса. Поэтому, исследуя каждую ситуацию, вы должны запускать программу многократно (не менее 10 раз), каждый раз записывая полученный результат, а затем уже делать выводы анализируя всю выборку проведенных испытаний.

Используйте при работе функцию F4, чтобы всегда видеть на экране результаты предшествующего цикла моделирования.

1. Рекомендуем начать работу с параметрами, установленными по умолчанию. Проведите не менее 20 циклов моделирования. Чем различаются их результаты? Как сильно и в какую сторону могут отклоняться реальные изменения F от теоретически ожидаемой его динамики?

2. Теперь исследуйте модель, используя различные значения величины популяции во всем возможном интервале от 1 до 500 (например, 5, 10, 25, 50, 100, 250, 500). Что меняется при увеличении популяции? Изменяется ли вариабельность протекания процесса?

3. Используйте большее число поколений (это потребует и больших затрат времени на вычисления, особенно при максимально возможной величине популяции), чтобы увидеть, как популяция достигает состояния полной инбредности при $F = 1$. Как зависит время, необходимое для достижения этого состояния, от величины популяции? При какой величине популяции для этого, как правило, уже недостаточно 300 поколений?

13. Отбор, поток генов и клинальная изменчивость (Selection, Gene Flow and Clines)

Поток генов нередко рассматривают как некий “клей”, связывающий разные популяции биологического вида в единое целое. Он способствует уменьшению генетических различий, возникающих в различных популяциях вследствие мутаций, генетического дрейфа и географической изменчивости направления и силы естественного отбора. Таким образом, поток генов и локальные вариации направления отбора потенциально способны взаимодействовать между собой, создавая и поддерживая географическую изменчивость популяций. Этот очень интересный и важный аспект микроэволюции также может быть предметом математического моделирования.

В данной программе использована модель взаимодействия потока генов и отбора, разработанная Джоном Эндлером (Endler, 1973). Она исходит из предположения, что популяция состоит из множества полуизолированных демов, линейно расположенных вдоль некоторого градиента среды. Направление и сила отбора действующего в каждом из демов зависят от его положения на этом градиенте. В каждом поколении происходит миграция некоторой фиксированной доли особей из каждого дема в два соседствующих с ним на градиенте.

В нашей модели использована популяция из 50 демов, линейно расположенных вдоль градиента среды. Сила и характер действия отбора на некоторый диаллельный локус изменяются на этом градиенте согласно одной из четырех схем:

1. **Градиент.** Приспособленность генотипа AA линейно уменьшается, а приспособленность генотипа aa линейно возрастает от дема 1 к дему 50. При этом приспособленность гетерозиготы неизменна и имеет промежуточную величину между максимальной и минимальной приспособленностями гомозиготы.

2. **Преимущество гетерозигот.** Приспособленность обеих гомозигот варьирует точно так же, как и в предыдущей схеме, но гетерозиготы имеют постоянную и независимую от положения приспособленность, которая в любой точке градиента превышает приспособленность гомозиготы минимум на величину " h_1 ".

3. **Локальное преимущество гетерозигот.** Приспособленность обеих гомозигот опять изменяется точно так же, как и в схеме "градиент", но и приспособленность гетерозигот также варьирует в пространстве, всегда превышая приспособленность наиболее приспособленной в данной точке гомозиготы на некоторую величину " h_2 ".

4. **Частото-зависимый отбор.** Имеет место оптимальная частота аллели A , которая уменьшается от дема 1 к дему 50. Приспособленность каждого генотипа в каждом деме зависит, таким образом, от того, насколько его частота отклоняется от оптимальной, уменьшаясь с ростом этого отклонения.

В дополнение к этим четырем различным схемам действия отбора программа позволяет также изменять его интенсивность. Для этого использован параметр " s ", определяющий максимальную величину приспособленности гомозиготы AA и характер изменения силы отбора от дема к дему следующим образом. Относительная приспособленность генотипа AA составляет: s в деме 1, $(s-1s/49)$ в деме 2, $(s-2s/49)$ в деме 3, $(s-3s/49)$ в деме 4 и т.д. вплоть до $(s-49s/49)$ в деме 50. Таким образом, если $s = 1$, то приспособленность гомозиготы AA изменяется от 1 в деме 1 до 0 в деме 50. Если же $s = 0.5$, то приспособленность варьирует от 0.5 в деме 1 до 0 в деме 50. Следует учитывать, что приспособленность гомозиготы aa изменяется вдоль градиента обратным образом по сравнению с гомозиготой AA .

Интенсивность миграций особей задана параметром " g ", определяющим долю особей, переселяющихся в каждом поколении из данного дема в два соседних, причем половина их попадает в предыдущий, а другая половина – в последующий на градиенте дем. Демы 1 и 50 получают по " g " мигрантов только из одного соседнего дема и столько же особей переселяется из них в соседний дем.

Более подробное описание данной модели желающие могут найти в статье ее автора (Endler, 1973).

Практическая работа с моделью

Пояснения к окну ввода параметров модели

Which mode of selection will you impose – Какую форму отбора вы будете использовать? – Выберите одну из четырех схем действия отбора (см. выше): **Gradient** – Gradient Mode (Градиент); **Het Advtg** –

Heterozygote Advantage Mode (Преимущество гетерозигот); **Local Het** – Local Heterozygote Advantage Mode (Локальное преимущество гетерозигот); **Freq Dpdnt** – Frequency Dependent Mode (Частотозависимый отбор).

Затем введите значения следующих параметров:

- s – определяет интенсивность отбора и характер его изменения вдоль градиента (см. выше). Может варьировать от 0 до 1.
- g – определяет интенсивность миграция особей между демами (см. выше). Может варьировать от 0 до 1.
- h1 – минимальное селективное преимущество гетерозигот по сравнению гомозиготами. Параметр используется только в режиме “Преимущество гетерозигот” (см. выше). Может варьировать от 0 до 1. При этом, однако, величина s не может быть больше, чем $(1-h1)$. Если вы используете значения, не удовлетворяющие этому условию, программа автоматически введет коррективы.
- h2 – постоянное селективное преимущество гетерозигот по сравнению с наиболее приспособленной в данном деме гомозиготой. Параметр используется только в режиме “Локальное преимущество гетерозигот” (см. выше). Может варьировать от 0 до 1. При этом, однако, величина s не может быть больше, чем $(1-h2)$. Если вы используете значения, не удовлетворяющие этому условию, программа автоматически введет коррективы.

How many generations would you want calculated between each view? – Сколько поколений должно проходить между последовательными картинками? Введите величину интервала (в поколениях), который программа будет просчитывать между очередными картинками. По умолчанию – 10; минимальная величина – 1, максимальная – 10000 поколений.

Пояснения к окну вывода результатов моделирования

Результаты работы программы предстают в виде графика, показывающего изменение частоты аллели A вдоль градиента среды, изображаемого осью абсцисс, т.е. от дема 1 слева до дема 50 справа. Первоначальная частота аллели A во всех демах всегда составляет 0.5. Поэтому после первого нажатия <Enter> вы увидите картину распределения частот в популяции 0. Это прямая линия, проходящая на уровне частоты $p = 0.5$ параллельно оси абсцисс. После каждого последующего нажатия <Enter> вы будете видеть результаты моделирования процесса через 10, 20, 30 и т.д. поколений (в зависимости от интервала, который вы установили сами – см. выше). Картина сначала меняется быстро, а затем процесс замедляется. Поэтому нажмите клавишу <Enter> и удерживайте до тех пор, пока программа не выдаст сообщение о том, что ситуация близка к равновесной: “The cline is near equilibrium. All 50 deme frequencies are

constant to within 1% per generation” – “Клина близка к равновесию. Частоты во всех 50 демах константны в пределах 1% за поколение”. После этого вы можете узнать, сколько поколений потребовалось для достижения этого состояния (надпись наверху экрана *Generations = ...*).

Моделирование показывает, что даже при очень высокой интенсивности миграций между демами в популяции может возникать клинальная изменчивость, форма которой зависит от характера действия отбора и его вариабельности в пространстве.

В верхней части экрана программа выводит название используемой схемы действия отбора, исходные значения используемых коэффициентов и номер текущего поколения.

Исследование модели

Рекомендуем исследовать все четыре схемы отбора по-очереди, начиная с установленного по умолчанию режима “Градиент”.

1. **Градиент.** Попробуйте объяснить, почему возникает именно такая, резко ступенчатая, пространственная изменчивость? Исследуйте, как влияет интенсивность отбора (s) и миграций (g) на скорость достижения равновесия и равновесную картину распределения частот? От чего зависит крутизна “ступени”, т.е. протяженность переходного участка, на котором частота аллели A изменяется от 1 до 0? Что происходит при отсутствии отбора ($s = 0$) и почему? Какая минимальная интенсивность отбора необходима для возникновения пространственной изменчивости? Какая картина изменчивости возникает при полном отсутствии миграций ($g = 0$) и почему?

2. **Преимущество гетерозигот.** Объясните, почему в данной ситуации вдоль градиента возникает почти линейная клинальная изменчивость? Исследуйте, как влияет интенсивность отбора (s), миграций (g) и величина параметра “ h_1 ” на скорость достижения равновесия и равновесную картину изменчивости? Почему частота аллели A ни в одной точке градиента не достигает 1 или 0? От чего зависят максимальная и минимальная частоты? Что происходит, когда отбор слаб и при полном отсутствии отбора ($s = 0$) и почему? Какая минимальная интенсивность отбора необходима для возникновения клинальной изменчивости? Зависит ли наблюдаемая картина от интенсивности миграций ($g = 0$) и почему?

3. **Локальное преимущество гетерозигот.** Объясните, почему при таком характере отбора возникает клинальная изменчивость, описываемая сигмоидной кривой? Чем отличается она от наблюдающейся в варианте “Градиент”? Исследуйте, как влияет интенсивность отбора (s), миграций (g) и величина параметра “ h_2 ” на скорость достижения равновесия

и равновесную картину изменчивости? Почему частота аллели A ни в одной точке градиента не достигает 1 или 0? От чего зависят максимальная и минимальная частоты? Что происходит, когда отбор слаб и при полном отсутствии отбора ($s = 0$) и почему? Какая минимальная интенсивность отбора необходима для возникновения клинальной изменчивости? Зависит ли наблюдаемая картина от интенсивности миграций ($g = 0$) и почему?

4. **Частото-зависимый отбор.** Объясните, почему в данном варианте отбора опять возникает близкая к линейной клинальная изменчивость? Исследуйте, как влияет интенсивность отбора (s) и миграций (g) на скорость достижения равновесия и равновесную картину изменчивости? В каком случае и почему частота аллели A может достичь 1 в деме 1 и 0 в деме 50? От чего зависят максимальная и минимальная частоты? Что происходит, когда отбор слаб и при полном отсутствии отбора ($s = 0$) и почему? Какая минимальная интенсивность отбора необходима для возникновения клинальной изменчивости? Зависит ли наблюдаемая картина от интенсивности миграций ($g = 0$) и почему?

14. Дифференциация в подразделенной популяции (Population Structure)

Простые популяционно-генетические модели обычно исходят из предположения, что скрещивание между особями в популяции происходит совершенно случайно и что частоты различных генотипов могут быть рассчитаны, исходя из аллельных частот в гаметном пуле. Однако, естественным популяциям нередко свойственна мозаичная (демовая) структура, при которой вероятность скрещивания между особями из одного дема гораздо выше, чем из разных. Подобная структурированность популяции приводит к очень интересным генетическим последствиям, которые можно проиллюстрировать следующим примером.

Пусть некоторая популяция мышей, населяющая большой амбар, имеет полиморфный диаллельный локус (аллели A и a), продуцирующий, соответственно, два изофермента, и мы можем определить генотип каждой особи в этой популяции. Если скрещивание в популяции совершенно случайно, а отбор по данному локусу не происходит, то согласно закону Харди-Вайнберга частоты генотипов будут постоянны. В частности, частота гетерозигот составит $2pq$. Если частоты аллелей $p = q = 0.5$, то и частота гетерозигот составит также 0.5.

Предположим, однако, что мыши редко перемещаются по всему пространству амбара, преимущественно оставаясь каждая на некоторой ограниченной площади. В этом случае популяция мышей является "структурированной", т.е. подразделенной на небольшие субпопуляции, или

демы. Генетический дрейф будет увеличивать частоту аллели A в одних демах и уменьшать ее в других. Предположим, что в конце концов в половине демов частота аллели A в результате дрейфа достигнет $p = 1$, а в другой половине – $p = 0$, т.е. произойдет фиксация или потеря данной аллели. Частота каждой из аллелей в популяции в целом при этом может остаться неизменной и равной 0.5. Однако, в демах, где $p = 1$, будут присутствовать только генотипы AA , а в тех, где $p = 0$, – исключительно генотипы aa , т.е. гетерозиготы вообще исчезнут из популяции. Конечно, гетерозиготы будут вновь образовываться вследствие миграций мышей между разными демами, но их общая частота будет всегда меньше, чем это предсказывает уравнение Харди-Вайнберга. Таким образом, эта разница между реально наблюдаемой и ожидаемой частотой гетерозиготных мышей может быть использована как показатель степени структурированности, подразделенности популяции.

Еще одним процессом, также приводящим к уменьшению гетерозиготности популяции, является близкородственное скрещивание, или *инбридинг*. При максимальной степени инбридинга – облигатном самооплодотворении, гомозиготные особи производят только гомозиготных потомков, а у гетерозиготных только половина потомков будет также гетерозиготна. Следовательно, в каждом поколении частота гетерозигот уменьшается вдвое. В менее экстремальных случаях встречаемость гетерозигот в популяции убывает вследствие близкородственного скрещивания медленнее, но все равно инбридинг всегда приводит к постепенному уменьшению степени гетерозиготности.

Sewall Wright (1968) предложил несколько взаимосвязанных параметров, позволяющих измерять и различать генетические последствия дрейфа и инбридинга в подразделенных популяциях. Во-первых, это три параметра, измеряющие степень гетерозиготности.

H_i – это наблюдаемая частота гетерозиготных особей, усредненная по всем демам популяции. Одновременно это еще и вероятность того, что некая особь окажется гетерозиготной по данному локусу.

H_s – это средняя ожидаемая частота гетерозиготных особей в деме. Ее вычисляют для каждого дема по формуле $2pq$ или же $2p(1-p)$, а затем усредняют для всех демов популяции (здесь p и q – частоты аллелей, наблюдающиеся в данном деме).

H_t – это ожидаемая частота гетерозигот во всей популяции, вычисляемая по формуле $2p(1-p)$, где p и q – частоты аллелей в популяции в целом.

На основе этих показателей гетерозиготности можно рассчитать три коэффициента инбридинга (Wright, 1968).

Коэффициент F_{is} оценивает нехватку гетерозигот, возникающую в результате неслучайного скрещивания в каждом деме:

$$F_{is} = (H_s - H_i)/H_s \quad (33)$$

Коэффициент F_{st} оценивает нехватку гетерозигот, возникающую в результате подразделенности популяции и случайного дрейфа аллельных частот в каждом деме:

$$F_{st} = (H_t - H_s)/H_t \quad (34)$$

Коэффициент F_{it} оценивает общую нехватку гетерозигот во всей популяции, возникающую вследствие обеих причин; фактически это суммарный коэффициент инбридинга, вычисляемый как:

$$F_{it} = (H_t - H_i)/H_t \quad (35)$$

Наша программа моделирует небольшую популяцию, подразделенную на 6 демов постоянной и одинаковой величины, которую можно изменять, задавая таким образом интенсивность дрейфа. Моделирование процессов дрейфа основано на методе Монте Карло. В каждом деме программа формирует случайную выборку гамет, которые дают новое поколение особей. Кроме того, в каждом поколении часть особей в демe замещают “мигранты”, генотипические частоты которых соответствуют средним аллельным частотам во всей популяции. Интенсивность потока генов между демами, задается параметром “частота миграций”, т.е. долей замещаемых в каждом поколении особей, которая может варьировать от 0 до 1. При моделировании миграций программа для каждой особи в каждом демe генерирует случайное число в интервале от 0 до 1. Если оно оказывается больше частоты миграций, то особь остается на месте, а если больше – особь замещается “мигрантом”, выбранным в случайном порядке из общего “пула мигрантов”, аллельные частоты в котором соответствуют средним для популяции в целом.

В зависимости от величины демов и интенсивности потока генов между ними могут быть получены весьма различные результаты. Исходные аллельные частоты в 6 демах могут быть одинаковы, или различны, что можно использовать для демонстрации эффекта основателя.

Данная программа использует для вычислений уравнения, приведенные выше. Однако, следует иметь в виду, что в исследованиях на реальных популяциях применяют значительно более сложный математический аппарат, учитывающий ошибку выборки и дисперсию аллельных частот. Для ознакомления с этим вопросом следует обратиться к специальной литературе.

Практическая работа с моделью

Пояснения к окну ввода параметров модели

*Please enter a size and a migration rate common to all six demes –
Пожалуйста, введите значения численности и частоты миграций, одинаковые для всех шести демов:*

Deme Size – Величина дема; по умолчанию 12 особей; может варьировать от 1 до 500.

Migration Rate – Частота миграций, т.е. доля особей, замещаемых мигрантами в каждом деме в каждом поколении; может варьировать от 0 до 1; по умолчанию составляет 0.01.

Set initial frequencies at all six loci **Collectively or Independently** – Установить исходные частоты во всех шести локусах **одновременно** или **независимо** – вы можете установить одну и ту же исходную частоту аллели *A* во всех 6 демах (*Collectively*), или же использовать для каждого из них разные частоты (*Independently*). Выбрав один из двух вариантов, введите:

Initial Frequency of “A” Genes in Deme 1, Deme 2 ... Deme 6 – Исходная частота гена “A” в деме 1, деме 2 ... деме 6 – может варьировать от 0 до 1 (по умолчанию 0.5).

How many generations do you want calculated between each view? – Сколько поколений должно проходить между последовательными картинками? Введите величину интервала (в поколениях), который программа будет просчитывать между очередными картинками. По умолчанию – 5; минимальная величина – 1, максимальная – 100 поколений.

Permit selfing? **Yes No** – Разрешено ли самооплодотворение? **Да Нет** – Необходимо выбрать один из вариантов. В первом из них при образовании зигот будут использованы все гаметы, а во втором – только гаметы, продуцированные разными особями. По умолчанию самооплодотворение не разрешено.

Пояснения к окну вывода результатов моделирования

Результаты работы программы предстают в виде двух диаграмм, которые можно вызывать поочередно, нажимая клавишу <Space Bar>. Первая из них показывает графики изменения во времени частоты аллели *A* в каждом из 6 демов и сходна с диаграммой, использованной в модели генетического дрейфа по методу Монте Карло (см. с. 43). Однако в данной модели графики не заканчиваются, когда вследствие дрейфа происходит фиксация либо аллели *a*, либо *A*, поскольку в дальнейшем в результате миграций особей из других демов исчезнувшие аллели могут вновь появиться, и частота *p* в данном деме вновь станет отличной от 0 или от 1.

После каждого нажатия <Enter> вы будете видеть результаты моделирования процесса через 5, 10, 20, и т.д. поколений (в зависимости от интервала, который вы установили сами – см. выше). Если фиксация или утрата аллели *A* в какой-то момент происходит во всех шести демах, программа завершает работу и выдает сообщение: “All six demes have

fixed or lost the segregating polymorphism” – “Во всех шести демах произошла фиксация или утрата”.

Вторая диаграмма показывает динамику трех коэффициентов инбридинга – F_{is} , F_{st} и F_{it} , от поколения к поколению. Чем меньше поток генов, т.е. чем выше степень подразделенности популяции, тем большие различия между демами могут возникать вследствие дрейфа, что находит отражение в значительном возрастании F_{st} и F_{it} при отсутствии или очень малой (< 0.02) интенсивности миграций. При несколько более высоких уровнях потока генов (примерно от 0.02 до 0.05) все еще возможно возникновение заметной дифференциации между демами и коэффициенты F_{st} и F_{it} также возрастают. В ситуации значительной подразделенности популяции проникновение мигрантов, несущих альтернативные аллели, может вызывать временный избыток гетерозигот в отдельных демах, что находит отражение в отрицательных значениях коэффициента F_{is} – так называемый “эффект Валунда”. Когда уровень потока генов достаточно высок, значительная дифференциация между демами становится невозможной, т.е. популяция в целом становится генетически более гомогенной. В верхней части экрана программа выводит исходные значения: величины дема (Deme Size) и частоты миграций (Migration Rate).

Исследование модели

Каждый цикл моделирования с одними и теми же параметрами дает иные результаты вследствие стохастичности процесса. Следовательно, исследуя каждую ситуацию, вы должны запускать программу многократно (не менее 5 раз), каждый раз записывая полученный результат, а затем уже делать выводы анализируя все проведенные испытания.

1. Рекомендуем начать работу с параметрами, установленными по умолчанию. Они моделируют популяцию, подразделенную на демы очень небольшой величины (12 особей), при очень невысоком (0.01) уровне потока генов между ними. Затем используйте иные значения величины демов (во всем возможном интервале от 1 до 500), интенсивности миграций (например, 0, 0.001, 0.01, 0.02, 0.03, 0.05, 0.1, 0.5, 0.8, 1.0) и начальной аллельной частоты p . Обязательно обратите внимание на то, как появляются утраченные аллели вследствие миграций особей из других демов.

2. В результате работы вы должны установить, как зависят от величины демов, интенсивности миграций и начальных аллельных частот: (1) степень возможной генетической дифференциации между демами, (2) время, необходимое для фиксации или потери аллели A во всех шести демах, (3) характер динамики коэффициентов инбридинга F_{is} , F_{st} и F_{it} .

3. После этого используйте различные исходные аллельные частоты в разных демах (например: 0.2 в трех демах и 0.8 в трех других). Как изменяется ход процесса в данной ситуации при высокой и низкой интенсивности миграций, в случае различной величины демов? Что необходимо для продолжительного сохранения изначальной дифференциации между демами?

15. Многонишевый полиморфизм (Multiple Niche Polymorphism)

Существует несколько способов, с помощью которых естественный отбор может сохранять и поддерживать генетическую изменчивость в популяции: балансирующий отбор, основанный на преимуществе гетерозигот, отбор, благоприятствующих разным аллелям у самок и самцов, частото-зависимый отбор, отбор, зависящий от плотности популяции, отбор в неоднородной среде. Этот последний случай отбора в неоднородной, т.е. многонишевой среде и является предметом данной программы, основанной на моделях, разработанных Levene (1953) и Dempster (1955). Оба эти автора предполагали, что среда имеет мозаичный характер, т.е. разделена на *парцеллы* или различные *местообитания*, и что разные аллели полиморфного локуса могут иметь преимущества и поддерживаться отбором в одних местообитаниях, но быть менее приспособленными в других парцеллах среды.

Модели используют различные зависимости характера отбора от плотности. Так, модель Dempster предполагает, что некоторая фиксированная доля зигот, образовавшихся в результате панмиктического скрещивания всех особей в популяции, обосновывается в парцеллах каждого типа, причем выживаемость (абсолютная приспособленность) особей разных генотипов определяется типом парцеллы. После этого все выжившие особи из всех типов парцелл в равных количествах производят гаметы, из которых формируется новое поколение. Предполагается, что приспособленность особей каждого генотипа зависит только от типа парцеллы, но не от локальных вариаций аллельных частот, т.е. отбор не является частото-зависимым. В результате в данной модели отбор может поддерживать полиморфизм только в том случае, если средневзвешенная приспособленность гетерозигот по всем типам местообитаний (т.е. с учетом их долей в среде) выше, чем у гомозигот.

В модели Levene зиготы нового поколения также возникают на основе панмиктического скрещивания особей всей популяции и обосновываются в парцеллах различных типов в количестве, пропорциональном частотам генотипов среди зигот. Приспособленности генотипов в разных парцеллах различаются, что отражается на их выживаемости. Кроме того, отбор в

этой модели является частото-зависимым, поскольку приспособленность аллели выше, если частота ее в данной парцелле меньше. В зависимости от характера различий генотипов по относительной приспособленности в разных парцеллах и от соотношения долей, занимаемых в среде парцеллами разного типа, этот частото-зависимый отбор может оказаться достаточным или недостаточным для поддержания устойчивого полиморфизма. Показано (Cannings, 1971), что в такой ситуации для поддержания полиморфизма необходимо, чтобы гармоническая средняя (по всем типам парцелл) приспособленность у гетерозигот была выше, чем у гомозигот.

Практическая работа с моделью

Пояснения к окну ввода параметров модели

Which plot do you want to view? – Какой график вы хотите видеть? – Выберите диаграмму, которую вы хотите увидеть в первую очередь (см. ниже).

*Do you want to simulate Dempster or Levene? – Вы хотите моделировать по **Dempster** или **Levene**? –* Выберите один из двух вариантов моделирования (см. выше).

How many habitats do you want to model? – Сколько местообитаний вы хотите моделировать? – Выберите число типов местообитаний (парцелл) для моделирования (n) – от 1 до 4 (по умолчанию 2).

Enter a relative fitness for each genotype (w 's), and each habitat's proportion of the whole environment (c): – Введите значения относительной приспособленности каждого генотипа (w 's) и доли, занимаемой в среде местообитаниями каждого типа (c): – Для каждого местообитания (Habitat) введите:

c – доля местообитаний каждого типа во всей среде (например, по площади). Эта величина может варьировать от 0 до 1, но в сумме доли всех местообитаний должны составлять 1. Если вы ошибетесь, программа введет коррективы автоматически.

w_{AA} , w_{Aa} и w_{aa} – относительные приспособленности генотипов в каждом местообитании; они могут принимать любые значения от 0 до 1, но хотя бы одну величину " w " следует установить равной единице. Если вы зададите нарушающие эти условия значения, программа автоматически введет коррективы.

How many generations do you want to simulate? – Сколько поколений вы хотите промоделировать? – В зависимости от силы отбора вам может потребоваться от 10 до 2000 (максимальное значение) поколений для достижения равновесного состояния.

*Do you want to begin with a single frequency or a six-frequency stability analysis? – Хотите ли вы начать анализ стабильности с **одной***

частоты или с шести частот? По умолчанию программа моделирует процесс отбора одновременно в шести популяциях, отличающихся исходной частотой p аллели A , что очень удобно для анализа. Но при желании вы можете выбрать режим моделирования от одной начальной частоты, и в этом случае вам необходимо ее ввести:

Single starting frequency – *Одна исходная частота* – Любая величина между 0 и 1. Только в этом режиме моделирования оказывается доступным график изменений частот генотипов во времени (*Genotypic Freq vs t*).

Пояснения к окну вывода результатов моделирования

Программа представляет результаты своей работы в виде трех (или четырех, если выбрана одна исходная частота – см. выше) диаграмм, которые можно вызывать поочередно, нажимая <Space Bar>:

p vs t – изменения ожидаемой частоты p аллели A во всей популяции в целом от поколения к поколению.

Genotypic Freq vs t – изменения ожидаемых частот трех генотипов от поколения к поколению (доступна только при выборе одной исходной частоты p).

Δp vs p – график зависимости приращения частоты аллели A за одно поколение – Δp (т.е. скорости отбора) от ее частоты p .

\bar{w} vs p – график зависимости средней приспособленности популяции от частоты аллели A (адаптивный ландшафт).

В верхней части экрана программа выводит число местообитаний (n) и (на диаграмме *Genotypic Freq vs t*) значение исходной частоты аллели A (p_0).

Исследование модели

1. Начните работу с параметрами, установленными по умолчанию. Они моделируют популяцию, обитающую в среде с двумя различными местообитаниями, в одном из которых селективное преимущество получает аллель A , а в другом – аллель a . В результате в популяции устанавливается сбалансированный полиморфизм по данному локусу. Последовательно рассмотрите все четыре диаграммы (для этого следует выбрать режим одной исходной частоты) и интерпретируйте их. От чего зависит положение точки равновесия? Определите, как влияют на нее соотношение долей местообитаний и значения приспособленностей генотипов в разных средах (для исследования этого вопроса лучше вернуться в режим шести исходных частот).

2. Теперь, используя параметры, установленные по умолчанию, попробуйте снизить приспособленность гетерозигот в обоих местообитаниях сначала до 0.9, а затем до 0.8. Что происходит? Почему сбалансированный полиморфизм исчезает в последнем случае? С теми же параметрами перейдите к моделированию по *Levene*. Как вы думаете, почему в этой ситуации сбалансированный полиморфизм восстанавливается?

3. Вернитесь к модели *Dempster* и установите совершенно симметричную ситуацию, например:

Habitat	c	wAA	wAa	waa
1	0.5	0.6	0.8	1
2	0.5	1	0.8	0.6

Что происходит и почему? С этими же параметрами перейдите к моделированию по *Levene*. Почему сбалансированный полиморфизм опять восстанавливается? Что в этой связи можно сказать о возможной роли частото-зависимого отбора в поддержании полиморфизма? Теперь попробуйте уменьшить приспособленность гетерозигот до 0.7. Как изменилась ситуация и почему?

4. Теперь вам предоставлена возможность самостоятельно поэкспериментировать, используя большее число местообитаний и различные значения приспособленностей генотипов.

Ваша задача: используя модель *Dempster*, подтвердить приведенное выше правило: “отбор в данной ситуации может поддерживать полиморфизм только в том случае, если средневзвешенная приспособленность гетерозигот по всем типам местообитаний (т.е. с учетом их долей в среде) выше, чем у гомозигот”.

Рекомендуемая литература

- Айала, Ф. Введение в популяционную и эволюционную генетику. Мир, М., 1984, 230 с.
- Алтухов, Ю. П. Генетические процессы в популяциях. Наука, М., 1989, 328 с.
- Кайданов, Л. З. Генетика популяций. Высшая школа, М., 1996, 320 с.
- Кимура, М. Молекулярная эволюция: теория нейтральности. Мир, М., 1985, с. 398.
- Левонтин, Р. Генетические основы эволюции. Мир, М., 1978, 351 с.
- Солбриг, О. и Д. Солбриг. Популяционная биология и эволюция. Мир, М., 1982, 488 с.
- Cannings, C. Natural selection at multiallelic autosomal locus with multiple niches. *J. Genetics*, 1971, vol. 60 :255–259.
- Cavalli-Sforza, L. L. and W. F. Bodmer. *The Genetics of Human Populations*. Freeman and Co., 1971.
- Crow, J. F. and M. Kimura. *An Introduction to Population Genetics Theory*. Harper & Row, New York, 1970.
- Dawkins, R. *The Blind Watchmaker*. Longmans, London, 1986.
- Dempster, E. R. Maintenance of genetic heterozygosity. *Cold Spring Harbor Symposia in Quantitative Biology*, 1955, vol. 20 :25–32.
- Futuyma, D. J. *Evolutionary Biology*. Second edition. Sinauer Associates, Sunderland, MA, 1986, 599 p.
- Endler, J. A. Gene flow and population differentiation. *Science*, 1973, vol. 179 :243–250.
- Hartl, D. L. and A. G. Clark. *Principles of Population Genetics*. Sinauer Associates, Sunderland, MA, 1989.
- Levene, H. Genetic equilibrium when more than one ecological niche is available. *American Naturalist*, 1953, vol. 87 :311–313.
- Maynard Smith, J. Sympatric speciation. *American Naturalist*, 1966, vol. 100 :637–650.
- Maynard Smith, J. *Evolutionary Genetics*. Oxford University Press, 1989.

Работа с пакетом программ Populus 3.4

После загрузки программы вы видите картинку с ее названием. Нажатие <Enter> вызывает появление текста *Введения (Introduction)*, повторное нажатие <Enter> вызывает *Основное Меню (Main Menu)*. Перемещая курсор в меню, следует выбрать нужный вам основной раздел, нажать <Enter>, а затем выбрать подраздел и снова нажать <Enter>. Теперь вы увидите пояснительный текст на английском языке, в котором описаны основные особенности выбранной модели и использованная там математика. Еще одно нажатие <Enter> вызывает окно введения параметров модели, и вы переходите непосредственно к моделированию.

Ввод параметров модели

Каждая модель имеет окно ввода параметров, по которым производится моделирование. Пояснения к нему можно прочитать, нажав F1 (на английском языке), или в методичке. В модели может быть два или более вариантов моделирования или групп параметров модели, которые вы можете выбрать перемещая курсор с помощью клавиш <Space Bar> или <→><←>. Затем, перемещая курсор от одного параметра к другому с помощью клавиш <Tab> или <↑><↓>, вы можете ввести любые их численные значения по своему желанию. Однако, в каждой модели существуют предельные разрешенные минимальные и максимальные значения всех параметров, которые вы можете определить, нажав F9 или F10 (подробнее см. раздел *Клавиатурные команды Populus 3.4*). После ввода всех параметров нажатием <Enter> вы переходите в режим моделирования.

Исследование модели

Результатом работы модели является один или несколько диаграмм, изображаемых на экране. Пояснения к ним можно прочитать, нажав F1 (на английском языке), или в методичке. Нажимая <Space Bar> или <→><←>, вы можете последовательно переходить от одного графика к другому, или же к окну с несколькими графиками, изображающими те или иные зависимости между исследуемыми в модели параметрами. Нажатие

<Esc> возвращает вас к окну ввода параметров и вы можете вводить новый набор данных. Если при этом вы хотите еще раз взглянуть на полученный ранее график, нажмите <Alt+F4>, а затем вновь <Esc> для ввода новых параметров. Помните, что если вы введете новое значение хотя бы одного параметра и нажмете <Enter>, вся информация о результатах предшествующего цикла моделирования исчезнет из памяти компьютера. Если вы хотите ее сохранить, используйте функции сохранения параметров и результатов моделирования на диске <Alt+F5>, <Alt+F7> или <Alt+O> (подробнее см. ниже в разделе *Сохранение параметров и результатов моделирования*).

Специальные функции, используемые при анализе моделей

Координатная сетка. Наличие координатной сетки значительно облегчает правильное считывание значений параметров с осей координат и анализ графиков. Обязательно пользуйтесь этой функцией в работе. При нажатии <Alt+G> появляется основная координатная сетка; повторное нажатие <Alt+G> значительно увеличивает число вертикальных и горизонтальных линий сетки; еще одно нажатие <Alt+G> выключает данную функцию (сетка исчезает).

Переход к полулогарифмическому графику. При анализе динамики популяций очень полезным оказывается использование логарифмического масштаба на оси ординат. Переход от арифметического к логарифмическому масштабу и обратно происходит при нажатии клавиш <Alt+L>. Обязательно используйте эту функцию при анализе моделей, описывающих динамику численности популяций.

Изображение на графике результатов предшествующего моделирования. Если вы хотите видеть на вновь построенном графике результаты предшествовавшего цикла моделирования, нажмите F4. В этом случае графики, полученные в предшествовавшем цикле моделирования, будут изображены черным цветом, а результаты нового цикла – обычными цветами. Эта функция очень полезна при сравнении поведения модели в разных условиях и ее следует широко использовать. Чтобы выключить функцию опять нажмите F4. Следует иметь в виду, что эта функция работает только в тех моделях, у которых в нижнем правом углу окна ввода параметров есть пометка "F4".

Функция "Video Zoom". Позволяет увеличивать отдельные наиболее интересующие вас участки графика для более детального анализа. Для включения функции нажмите <Alt+Z>. При этом на графике появится пунктирный прямоугольник, правый верхний угол которого отмечен курсором-крестиком. Перемещая этот курсор с помощью клавиш <-> <+> <↑> <↓>, вы можете выбрать интересующий вас участок графика для увеличения. Вы можете также перемещать курсор на левую/правую или

верхнюю/нижнюю стороны графика клавишами <Home>/<End> и <PgUp>/<PgDn>, или же на противоположный угол прямоугольника клавишей <N>. После выбора участка графика следует нажать <Enter>, и вы увидите его в увеличенном виде. Возврат к первоначальному виду графика происходит при нажатии <R>, отключение функции “Video Zoom” с сохранением результатов ее работы в памяти при повторном нажатии <Alt+Z>, а отключение с удалением результатов из памяти при нажатии <Alt+C>. Все команды, реализуемые при включенной функции “Video Zoom”, приведены ниже в разделе *Клавиатурные команды*.

Изменение скорости прорисовки графиков. По умолчанию программа рисует графики с той скоростью, с которой ваш компьютер способен обсчитывать данные. Однако в программе предусмотрен вариант замедленной прорисовки графиков для придания этому процессу динамичности и большей наглядности. Для включения этой функции нажмите <Alt+F>, и все ваши графики будут возникать на экране постепенно, как бы имитируя ход процесса во времени. Конкретную скорость прорисовки графиков в этом режиме можно задавать в опциях меню. Для выключения функции вновь нажмите <Alt+F>.

Функция “Анализ стабильности”. Анализ стабильности очень важен для понимания динамики экологических и эволюционных моделей. В частности, он необходим при анализе фазовых диаграмм (конкуренция, взаимодействие хищника и жертвы и т.п.). Для включения данной функции необходимо после завершения построения фазовой диаграммы нажать <Alt+S>. При этом в поле графика появится курсор-крестик, который вы сможете перемещать с помощью клавиш <→> <←> <↑> <↓> в интересующую вас новую начальную точку, из которой будет проведена новая траектория, характеризующая течение процесса вперед (после нажатия <Enter> или <F>) или назад (после нажатия) во времени. Вы можете провести таким образом множество траекторий, начинающихся из любых точек графика.

Другой вариант работы данной функции заключается в одновременном проведении множества траекторий из одной или нескольких разных точек, расположенных либо по периметру графика, либо в узлах координатной сетки (число и положение этих точек могут быть предварительно заданы через опции меню). Для реализации данного варианта сразу после включения функции нажмите <M>.

Заметим, что на некоторых графиках (например, в моделях, использующих 4 и более уравнений) изображены не все зависимые переменные. В этих случаях при анализе стабильности используются первоначальные (т.е. установленные при вводе данных) значения переменных, не отображаемых на графике. Некоторые модели дают возможность изменять и эти переменные также. В этом случае, нажимая <Space Bar>,

вы можете переходить к той или иной из переменных, значение которой разрешено изменять.

Все команды, реализуемые при включенной функции “Анализ стабильности” приведены ниже в разделе *Клавиатурные команды*.

Сохранение параметров и результатов моделирования

Вы можете сохранить результаты своей работы с программой *Populus 3.4* несколькими способами. При наличии принтера вы можете напечатать любой из полученных графиков, а также любые другие тексты с экрана. Для этого необходимо установить тип принтера и качество печати в опциях меню, а затем нажать <Alt+P> для печати каждого экрана. Если принтера в данный момент нет, то вы можете сохранить на диске принт-файл, который можно напечатать позже, используя другой компьютер с принтером. Для этого следует установить в опциях печати меню “*Destination – Disk*”. После этого, каждый раз когда вы нажимаете <Alt+P>, программа будет запрашивать у вас путь и название файла, в котором следует сохранить результаты для последующей печати.

Возможно также сохранение параметров и результатов моделирования в виде файлов на диске. Введенные в окне параметров данные вы можете сохранить на диске, нажав клавиши <Alt+F5>. При этом программа выдаст вам предполагаемое по умолчанию название соответствующего файла. Однако, вы можете ввести любой путь и удобное для вас название файла и, нажав <Enter>, сохранить в нем введенные параметры. В дальнейшем вы можете использовать такие файлы для введения сохраненных данных в программу и использования их в новой работе. Для этого нажмите <Alt+F6> – программа спросит у вас путь и имя файла; введите их и нажатием на <Enter> загрузите данные в программу.

Сохранение результатов моделирования возможно не только в виде графиков, но и в численной форме, т.е. в виде таблиц, содержащих конкретные значения независимых и зависимых переменных, по которым, собственно, и построены графике, которые вы видите на экране. Для этого нажмите <Alt+F7> – программа предложит вам название соответствующего файла по умолчанию. Вы можете ввести любой другой путь и удобное для вас название файла и, нажав <Enter>, сохранить в нем полученные результаты в численной форме. В дальнейшем такие файлы можно использовать для анализа полученных результатов с помощью более мощных программных средств, например, пакетов *Excel*, *Quattro Pro* и других.

Клавиатурные команды Populus 3.4

- F1 – Help (повторное нажатие вызывает *Main Help Menu*)
- F2 – Название/Введение/Пояснительный текст
- Alt+O – Меню опций (*Option Menu*) – настройка монитора, принтера, сохранение файлов и т.п.
- Esc – Выход в предыдущее окно
- Alt+X – Завершение работы и выход из программы

Ввод данных

- Space Bar или ←→ – Выбор вариантов/групп параметров модели
- Tab или ↑↓ – Перемещение между параметрами в любом направлении
- PgUp/PgDn – Перемещение к первому/последнему параметру
- Home/End – Перемещение к началу/концу внутри окошка параметра
- Insert – Переключение способа введения текста (как во всех редакторах)
- F5 – Восстановление последнего введенного значения
- F6 – Установка значения данного параметра “по умолчанию”
- F7 – Установка значения всех параметров “по умолчанию”
- F8 – Очистка окошка данного параметра
- F9/F10 – Установка минимального/максимального значения параметра, допускаемого данной моделью
- e или E – Введение числа с показателем степени

Работа с моделями

- Enter – Переход к моделированию после введения всех данных
- Ctrl+Enter – Перерасчет данных и построение нового графика
- F4 – Включение/выключение функции представления на графике результатов предшествующего моделирования (в тех моделях, где это предусмотрено)
- Alt+F1 – Переход к предыдущей открытой модели (предельное число одновременно открытых моделей устанавливается в опциях меню)
- Alt+F4 – Возвращение к графику без перерасчета по новым данным
- Alt+F5 – Сохранить введенные параметры модели в файле

- Alt+F6 – Загрузить параметры модели из файла
- Alt+F7 – Сохранить численные результаты моделирования в файле
- Alt+C – Закрывает данную модель и стирает ее результаты в оперативной памяти

Работа с графиками

- Alt+G – Включение/выключение координатной сетки
- Alt+L – Переход от арифметического к логарифмическому масштабу по оси ординат и обратно (только в моделях полуляционного роста)
- Alt+Z – Включение/выключение функции “*Video Zoom*”
- Alt+S – Переход к анализу стабильности модели
- Alt+F – Включение/выключение функции медленной прорисовки графиков
- Space Bar или ↔ – Переход между различными графиками модели или к окну с несколькими графиками

Команды функции “*Video Zoom*”

- Enter – Увеличение выбранного участка графика
- Z – Уменьшение выбранного участка в 2 раза
- R – Восстановление первоначального вида графика
- Tab – Перемещение к следующему графику, если их несколько на экране
- Schift+Tab – Перемещение к предыдущему графику на экране
- Alt+Z – Отключение функции “*Video Zoom*” с сохранением результатов ее работы в памяти (они восстанавливаются при повторном включении)
- Esc – Отключение функции “*Video Zoom*” с сохранением результатов ее работы в памяти и возврат в окно введения данных
- Alt+C – Отключение функции “*Video Zoom*” и удалением результатов ее работы из памяти компьютера

Перемещение курсора:

- N – В противоположный угол выделенного прямоугольника
- ← ↑ ↓ – Вправо, влево, вверх, вниз по полю графика
- Ctrl+←, Ctrl+→ – Внутрь или наружу по оси Z (для трехмерных графиков)
- PgUp, PgDn – На верхний, нижний край графика
- Home, End – На левый, правый край графика

Команды функции “Анализ стабильности”

- Alt+S – Включение/выключение функции
- F, Enter – Провести траекторию вперед во времени
- B – Провести траекторию из выбранной точки назад во времени
- M – Провести множество траекторий из точек, набор которых задан в опциях меню
- E – Стереть все траектории
- Alt+E – Стереть последнюю траекторию
- Alt+D – Стереть все траектории из памяти, оставив их на экране (это означает, что траектории не будут изображены вновь, если вы выйдете из графика и войдете в него опять)
- Alt+C – Завершение работы с моделью и удаление ее из памяти
- Esc – Выключение функции и возвращение в окно ввода данных (при этом проведенные траектории сохраняются в памяти и отображаются на графике при возвращении в него)
- ← ↑ ↓ – Перемещение курсора в поле графика для выбора точки начала траектории
- Ctrl+←, Ctrl+→ – Перемещение курсора вдоль оси Z (для трехмерных графиков)
- Space Bar – Переход и изменение переменных (в некоторых моделях)

Содержание

1. Аккумулирующая роль естественного отбора (Games: Wozzleology)	3
2. Отбор по диаллельному аутосомному локусу (Selection on a Diallelic Autosomal Locus)	6
3. Отбор по мультиаллельному локусу (Selection on a Multi-Allelic Locus)	16
4. Отбор по локусу, сцепленному с X-хромосомой (Selection on an X-Linked Locus)	22
5. Адаптивные ландшафты (Adaptive Landscapes)	24
6. Отбор по двум локусам (Selection on Two Loci)	27
7. Отбор и мутации (Selection and Mutation)	32
8. Направленный отбор по количественным признакам (Directional Selection on Quantitative Characteristics)	35
9. Генетический дрейф: модель Монте Карло (Genetic Drift: A Monte Carlo Model)	40
10. Генетический дрейф: марковская модель (Genetic Drift: A Markov Model)	43
11. Дрейф и отбор (Drift and Selection)	45
12. Инбридинг (Inbreeding)	47
13. Отбор, поток генов и клинальная изменчивость (Selection, Gene Flow and Clines)	50
14. Дифференциация в подразделенной популяции (Population Structure)	54
15. Многонишевый полиморфизм (Multiple Niche Polymorphism)	59
Рекомендуемая литература	63
Приложение 1. Работа с пакетом программ <i>Populus 3.4</i>	64
Приложение 2. Клавиатурные команды <i>Populus 3.4</i>	68

**Практикум по математическому моделированию
в теории эволюции
Часть I. Факторы микроэволюции
(учебное пособие)**

Санкт-Петербургский государственный университет
биолого-почвенный факультет
кафедра энтомологии

Санкт-Петербург, 2000, 72 с.

Оригинал-макет изготовлен В. Е. Кипятковым

Подписано в печать с готовых пленок 15.03.2000. Формат А5.

Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 4,5.

Заказ № 167. Тираж 300 экз. Цена договорная.

Отпечатано с оригинал-макета в типографии ТОО "Гамма ЛТД"
196136, Санкт-Петербург, ул. Подрезова, 16
