

# О роли естественного отбора в генетической дивергенции миграционно-связанных популяций: сопоставление результатов эксперимента и математического моделирования

Жданова О.Л.<sup>1</sup>, Фрисман Е.Я.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт автоматизации и процессов управления ДВО РАН, г. Владивосток

<sup>2</sup>Институт комплексного анализа региональных проблем ДВО РАН, г. Биробиджан

[axanka@iacp.dvo.ru](mailto:axanka@iacp.dvo.ru)

Наиболее интересной и даже несколько парадоксальной с точки зрения популяционной генетики является возможность установления устойчивых различий на однородном по отбору ареале, т.е. в условиях одинаковости действия отбора во всех субпопуляциях популяционной системы. Единственный тип отбора, который может привести к такой дивергенции – дизруптивный. Для того чтобы с одной стороны – выявить и обосновать возможность наличия этого фактора в данной системе, а с другой – оценить, насколько существенную роль играет дизруптивный отбор в поддержании устойчивости первичной генетической дивергенции, мы проанализировали математические модели динамики частот аллелей в большой панмиктической популяции и в системе из 30 локальных миграционно-связанных популяций. Модельные динамики частот аллелей под действием дизруптивного отбора и без него сопоставлялись с реальными данными, полученными в экспериментальной работе Ю.П. Алтуховым и соавторами. Сопоставление результатов моделирования с результатами эксперимента позволяет заключить, что с большой вероятностью в рассматриваемой искусственной популяционной системе имел место дизруптивный отбор, который способствовал первичной генетической дивергенции.

*Ключевые слова: дизруптивный отбор, случайный дрейф, полиморфизм, математическое моделирование, Drosophila melanogaster.*

## On the Role of Natural Selection in the Genetic Divergence of Migration-Coupled Populations: Comparison of Experimental and Mathematical Modelling Results

Zhdanova O.L.<sup>1</sup>, Frisman E.Ya.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Institute for Automation and Control Processes, FEB RAS, Vladivostok, Russia

<sup>2</sup>Institute for Complex Analysis of Regional Problem, FEB RAS, Birobidzhan, Russia

The most interesting and even somewhat paradoxical from the population genetics point of view is the possibility of establishing stable differences in a selection-homogeneous area, i.e. under conditions of the same selection action in all subpopulations of the population system. The only type of selection that can lead to such divergence is disruptive. To identify and substantiate the possibility of the presence of this factor in a given system, and to assess the significant role that disruptive selection plays in maintaining the stability of primary genetic divergence, we analyzed mathematical models of the allele frequencies' dynamics in a large panmictic population and in a system of 30 local migration coupled populations. Model dynamics of allele frequencies under the influence of disruptive selection and without it were compared with real data obtained in the experimental work of Yu.P. Altukhov and co-authors. Comparison of the simulation results with those of the experiment allows us to conclude that with a high probability, in the considered experimental population system, there was a disruptive selection that contributed to the primary genetic divergence.

*Key words: disruptive selection, random drift, polymorphism, mathematical modeling, Drosophila melanogaster.*

### 1. Введение

Известно, что сохранение сбалансированного полиморфизма в стационарной среде в рамках классической теории популяционной генетики возможно лишь в условиях сверхдоминирования

[1]. Такой вид отбора считается редким, при этом полиморфизм в природе достаточно распространен. В результате исследовательский интерес к выявлению и изучению условий поддержания полиморфизма не ослабевает [2]. В частности, много внимания уделяется факторам буферизации

(напр., отбор по признакам ограниченном полом [3, 4], различные материнские генетические эффекты [5], банки семян у однолетних растений [6], перекрывающиеся поколения [7, 8]), которые расширяют возможности поддержания полиморфизма в условиях нестационарной внешней среды, даже в отсутствие сверхдоминирования, ограничивая влияние негативного отбора во временно неблагоприятной среде и препятствуя исчезновению менее приспособленных аллелей. Другим фактором, противодействующим утрате генетического разнообразия, являются миграции.

Моделирование действия однородного по ареалу дизруптивного отбора даже в простейшем случае при пониженной приспособленности гетерозигот системы двух менделевских однолокусных диаллельных достаточно произвольным образом лимитированных популяций приводит к возможности генетической дивергенции, то есть к возможности закрепления устойчивых различий в генетических структурах этих популяций [9–12]. Подобное действие дизруптивного отбора, направленного на поддержание устойчивых различий в генетических структурах миграционно-связанных популяций можно ожидать и при более сложных системах, включающих обилие субпопуляций. Известны примеры природных и экспериментальных популяционных систем, в которых наблюдалось устойчивая дивергенция генетических структур субпопуляций, обитающих на однородном ареале [13–19]. Сопоставляя эти данные и результаты моделирования, мы видим, что можно объяснить сохранение устойчивости природной генетической дивергенции механизмом взаимодействия дизруптивного отбора (как пониженной приспособленности гибридных форм) и слабого миграционного процесса. Наиболее интересные доводы в пользу этого утверждения можно получить при анализе экспериментов, выполненных Ю. П. Алтуховым и соавторами [20–22] с ящичными популяциями *Drosophila melanogaster*, в которых была получена первичная дивергенция генетических структур субпопуляции по локусу  $\alpha$ -ГДГ. Там же отмечается, что существенную роль в поддержании этой дивергенции могло играть наличие дизруптивного отбора, в данном случае наличие пониженной приспособленности гетерозигот по  $\alpha$ -ГДГ. Альтернативной гипотезой является закрепление различий в результате генетического дрейфа.

В данной работе методами математического и имитационного моделирования мы проанализируем обе гипотезы и оценим их вероятности.

### 1.1. Краткое описание эксперимента

В исследовании [20–22] изучали динамику аллельных частот двух аутосомных диаллельных локусов  $\alpha$ -глицерофосфатдегидрогеназы ( $\alpha$ -ГДГ: 2 аллеля, II хромосома) и эстеразы-6 (Эст-6: 2 аллеля, III хромосома) в системе из 30 последовательно миграционно связанных ящичных популяций

*Drosophila melanogaster*. В один из отсеков популяционного ящика были помещены 150 пар гетерозиготных по обоим локусам самоцв и самок *D. melanogaster* и им была предоставлена возможность свободно размножаться и расселяться по ареалу. После заселения всех отсеков и стабилизации численности мух (порядка 135 особей) была основана панмиктическая популяция той же величины и практически полностью воспроизводившая генофонд эволюционной системы. Обе популяции всё время находились в термостатируемой комнате ( $24 \pm 1^\circ$ ) и поддерживались в совершенно одинаковых условиях кормления, освещённости, влажности, смены поколений и т.п. Система эволюционировала около 70 поколений.

В результате этого эксперимента, условия которого обеспечивали низкий коэффициент миграций ( $m \approx 0.03$ ) и сравнительно случайные начальные частоты аллелей в большинстве субпопуляций, в системе обнаруживалась локальная дифференциация частот аллелей  $\alpha$ -ГДГ, несмотря на совершенно одинаковые условия в субпопуляциях (рис. 1).



Рис. 1. Распределение частоты аллеля  $F$  локуса  $\alpha$ -ГДГ на уровне субпопуляций в экспериментально подразделенной популяции *D. Melanogaster* для поколений: 5 и 61.

## 2. Математическое моделирование динамики генетического состава экспериментальных популяций

### 2.1. Динамика частот аллелей в большой панмиктической популяции

Для моделирования экспериментальной динамики в данном случае естественно использовать эколого-генетический подход [23], применяя классическую дискретную модель динамики частот генов в большой однолокусной диаллельной панмиктической популяции, находящейся под действием естественного отбора [24]. Пусть  $F$  и  $f$  – альтернативные аллели локуса  $\alpha$ -ГДГ, на который действует отбор и  $q_n$  – частота одного из аллелей, например,  $F$  в  $n$ -ом поколении. Считая, что  $W_i = a_i f(N)$ , где  $a_1$ ,  $a_2$  и  $a_3$  – относительные приспособленности генотипов  $FF$ ,  $Ff$  и  $ff$  – соответственно. Полагая  $a_1 = 1 + s_1$ ,  $a_2 = 1$  и  $a_3 = 1 + s_2$ , где  $s_1$  и  $s_2$  – коэффициенты отбора для

гомозигот, запишем уравнение динамики частоты аллеля  $F$  в смежных поколениях:

$$q_{n+1} = q_n(1 + s_1 q_n) / (1 + s_1 q_n^2 + s_2(1 - q_n)^2). \quad (1)$$

По экспериментальной динамике, представленной на рис. 2, видно, что частота одного из аллелей в большой панмиктической популяции почти монотонно возрастала, и в конце концов этот аллель фиксировался. Это может происходить либо под действием обычного движущего отбора ( $s_1 > 0$ ;  $s_2 < 0$ ), либо быть вызвано дизруптивным отбором ( $s_1 > 0$ ;  $s_2 > 0$ ).

Для определения имевшего место типа отбора, численно находились решения уравнения (2) при различных значениях  $s_1$  и  $s_2$ , а также значение  $q_0$ . Из множества коэффициентов были выбраны значения, дающие минимальную сумму квадратов отклонения (SSE) расчётных значений от экспериментальных (рис. 2).

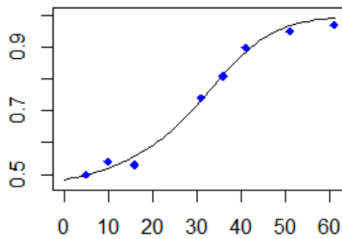


Рис. 2. Экспериментальная (синие точки) и модельная динамика частоты аллеля  $F$  локуса  $\alpha$ -ГДГ в череде поколений.  $q_0 = 0.483$ ,  $s_1 = 0.173$ ;  $s_2 = 0.14$ ;  $R^2 = 0.99$  (SSE = 0.0023).

## 2.2. Моделирование динамика частот аллелей в многопопуляционной системе

Из условий эксперимента ясно, что начальная концентрация аллеля  $F$  в каждой из субпопуляций, кроме нескольких первых (где она была равна 50 %) задавалась случайным образом, так как основное ядро этой популяции основывали несколько (небольшое число) мигрантов из соседних популяций. Именно в силу малочисленности этих основателей субпопуляций основную роль при формировании начальных концентраций аллелей играли случайные процессы. Поэтому в ряде субпопуляций вполне могли изначально оказаться низкими концентрации аллеля  $F$  (причём наиболее вероятно, что такие субпопуляции располагаются смежными группами). В процессе возрастания и стабилизации численности субпопуляций в рассматриваемой популяционной системе, по-видимому, основную роль стали играть детерминистические процессы: пониженная приспособленность гетерозигот на фоне слабых миграций (и небольшого дрейфа генов). Именно эти процессы привели к локальной генетической дифференцировке (или генетической дивергенции) в описанной экспериментальной популяционной системе.

Таким образом, экспериментальные результаты можно объяснить исходя из по крайней мере двух альтернативных гипотез: адаптационной, т.е.

предполагающей наличие дизруптивного отбора и флуктуационной, т.е. предполагающей чисто случайную дрейфовую дифференциацию. Для того чтобы выяснить, какая из этих гипотез более адекватна действительности, рассмотрим математическую модель динамики частот генов цепочки из 30 миграционно-связанных в кольцо популяций и проанализируем результаты её реализации в компьютерной модели.

Пусть  $n$ -ое поколение для этих популяций характеризуется следующими величинами:  $N_1^i(n)$ ,  $N_2^i(n)$ ,  $N_3^i(n)$  – численности особей с генотипами  $FF$ ,  $Ff$ ,  $ff$  – соответственно в  $i$ -ом ящике;  $q_1^i(n)$ ,  $q_2^i(n)$ ,  $q_3^i(n)$  – частоты этих генотипов. Число мигрантов детерминировано определялось количеством особей в ящиках, между которыми происходила миграция. Генотип каждого мигранта выбирался случайно, причём вероятность выбора определённого генотипа полагалась равной его частоте в популяции, из которой данный мигрант происходил. Таким образом, фактически моделировалось влияние генетического дрейфа при пространственном распределении особей. После завершения процесса миграции и формирования новых («постмиграционных») частот генотипов в каждой популяции ( $q_1^i(n)$ ,  $q_2^i(n)$ ,  $q_3^i(n)$ ) моделировались процессы размножения и отбора, то есть вычислялись параметры состояния  $(n+1)$ -го поколения ( $N_j^i(n+1)$ ,  $q_j^i(n+1)$ ,  $i = 1, \dots, 30$ ,  $j = 1, \dots, 3$ ). Процессы размножения и отбора считались детерминированными: переход от  $q_j^i(n)$  к  $q_j^i(n+1)$  осуществлялся по формулам:

$$\begin{aligned} q_1^i(n+1) &= (1 + s_1) (q_1^i(n) + q_2^i(n)/2)^2 / G, \\ q_2^i(n+1) &= 2 (q_1^i(n) + q_2^i(n)/2) (q_3^i(n) + q_2^i(n)/2) / G, \\ q_3^i(n+1) &= (1 + s_2) (q_3^i(n) + q_2^i(n)/2)^2 / G, \end{aligned} \quad (2)$$

где

$$G = 1 + s_1 (q_1^i(n) + q_2^i(n)/2)^2 + s_2 (q_3^i(n) + q_2^i(n)/2)^2.$$

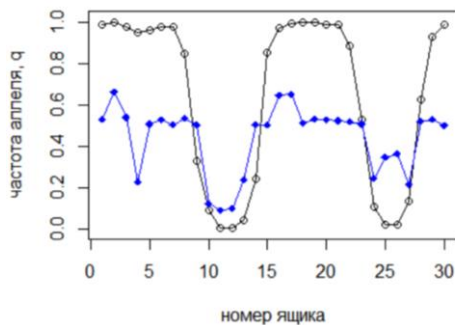
Число особей в каждом ящике после размножения и отбора считалось постоянным и равным  $N$ , поэтому количество особей каждого генотипа для  $(n+1)$ -го поколения определялось соотношениями:  $N_j^i(n+1) = q_j^i(n+1)N$ , где  $N = 135$  (согласно экспериментальным данным).

В соответствии с моделируемым экспериментом мы полагали, что в начальный момент времени населён весь «ареал» популяционного ящика, однако число особей в отсеках может варьировать от 1 до 37. К сожалению, из описания эксперимента остается неясным, насколько неравномерным оказалось расселение особей по ящикам. Однако полагая, что пары разнополых особей достаточно для производства 135 особей следующего поколения, а генетический состав мужской и женской части популяции в нулевом поколении идентичен (все мушки были гетерозиготными),

можно исключить из рассмотрения половую структуру экспериментальной популяции. Неравномерность начального распределения мушек по ящикам проявляется в том, что некоторые субпопуляции не оставляют потомства в первый период размножения, т.к. одна особь или несколько однополых особей, случайно оказавшихся всем населением целой субпопуляции, не смогут произвести потомство. Такие ящики и будут, по-видимому, основными точками дифференциации генетического состава, т.к. в следующем поколении их заселит небольшое количество мигрантов (по 4 из каждого соседнего ящика:  $135 \cdot 0.03 = 4$ ). Генетический состав этих мигрантов может значительно отличаться от среднего их родной популяции за счёт ошибки выборочности. Количество ящиков ( $k$ ), в которых мушки не оставляют потомства в первом (а может быть и следующем) поколении, возможно, повлияет на результаты моделирования.

Результаты моделирования для подразделённой популяции, когда размножение начинается сразу во всех ящиках, во множестве реализаций случайного процесса оказываются крайне похожи: при дизруптивном отборе происходит вытеснение аллеля  $F$  во всех субпопуляциях, а вне отбора (при случайном дрейфе) наблюдаются случайные флуктуации частоты аллеля вблизи значения 0.5.

Наличие «пустых» ящиков, в которых по каким-либо причинам мушки не оставили потомства в первом поколении, значительно меняет картину. Одна из реализаций случайного процесса при дизруптивном отборе представлена на рисунке 3.



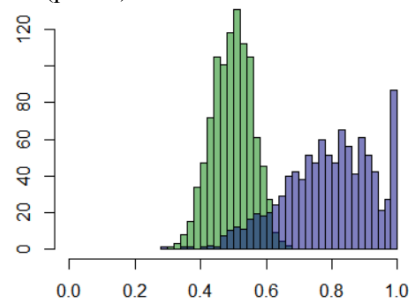
**Рис. 3.** Распределение частоты аллеля  $F$  на уровне субпопуляций в модельной подразделённой популяции для поколений: 5 (синяя линия) и 61 (чёрная линия). дизруптивный отбор ( $s_1 = 0.175$ ;  $s_2 = 0.139$ ).

Хотя распределение частоты аллеля  $F$  по ящикам в 61-м поколении при наличии отбора лишь в общих чертах напоминает экспериментальное (рис. 1), можно отметить схожесть модельной и экспериментальной средней по всем популяциям частоты аллеля  $F$ . При случайном дрейфе отличия от экспериментальной динамики значительно выражены: графики распределения лишены резких переходов, а динамика средней по всем популяциям частоты аллеля  $F$  не имеет выраженного тренда: как правило, после резкого изменения средней частоты

в начальном периоде (во время заселения свободных ящиков) происходит её практически полная стабилизация.

### 2.3. Множественные реализации случайного процесса в многопопуляционной системе. Место экспериментальной динамики в общей статистике

Проведённое моделирование было дополнено множественными реализациями случайного процесса и оценкой его основных характеристик. Рассмотрим динамику средней (по 30 субпопуляциям) частоты аллеля  $F$  в 1000 реализациях случайного процесса при фиксированном начальном профиле заселения ящиков ( $k = 19$ ). Оказалось, что сначала (в пятом поколении) распределения в обоих случаях (без отбора и с отбором) очень похожи друг на друга и напоминают нормальное, а далее они всё больше и больше расходятся. В случае без отбора распределение становится практически идеально нормальным, а при отборе смещается вправо. К 61-му поколению различия распределений значительны (рис. 4).



**Рис. 4.** Распределение средней по всем ящикам частоты аллеля  $F$  в 1000 реплик (61-ое поколение). Зелёный – без отбора, фиолетовый – с отбором.

Место наблюдаемой в эксперименте средней частоты аллеля  $F$  ( $p = 0.63$ ) в ранжированном ряду реплик без отбора 996, а в ряду результатов с отбором 162. Т.е. наблюдаемая в эксперименте средняя частота аллеля лежит вне 99 % доверительного интервала (ограниченного значениями 5 и 995) в случае отсутствия отбора, при этом она хорошо укладывается в 95 % д. и. частот с отбором (ограниченного значениями 25 и 975). Поэтому гипотезу об отсутствии отбора можно отвергнуть с доверительной вероятностью более 99 %.

## 4. Список литературы

1. Wright S. *Evolution and the genetics of populations. V. 2. The theory of gene frequencies.* Univ. of Chicago Press, Chicago, IL. 1969.
2. Hedrick P.W. Cycling selection for litter size in arctic foxes. *Heredity.* 2007. V. 98. № 6. P. 339–339.

3. Reinhold K. Evolutionary genetics of sex-limited traits under fluctuating selection. *J. Evol. Biol.* 1999. V. 12. № 5. P. 897–902.
4. Reinhold K. Maintenance of a genetic polymorphism by fluctuating selection on sex-limited traits. *J. Evol. Biol.* 2000. V. 13. P. 1009–1014.
5. Yamamichi M., Hosono M. Roles of maternal effects in maintaining genetic variation: Maternal storage effect. *Evolution.* 2017. P. 71. V. 2. P. 449–457.
6. Turelli M., Schemske D.W., Bierzychudek P. Stable two-allele polymorphisms maintained by fluctuating fitnesses and seed banks: protecting the blues in *Linanthus parryae*. *Evolution.* 2001. V. 55. P. 1283–1298.
7. Svardal H., Rueffler C., Hermisson J. Comparing environmental and genetic variance as adaptive response to fluctuating selection. *Evolution.* 2011. V. 65. P. 2492–2513.
8. Жданова О.Л., Фрисман Е.Я. Математическое моделирование механизма дифференциации репродуктивных стратегий в естественных популяциях (на примере песцов, *Alopex lagopus*). *Компьютерные исследования и моделирование.* 2016. Т. 8. № 2. С. 213–228. doi: [10.20537/2076-7633-2016-8-2-213-228](https://doi.org/10.20537/2076-7633-2016-8-2-213-228)
9. Базыкин А.Д. Пониженная приспособленность гетерозигот в системе двух смежных популяций. *Генетика.* 1972. Т. 8. № 11. С. 155–161.
10. Базыкин А.Д. Отбор и генетическая дивергенция в системах локальных популяций и популяциях с непрерывным ареалом (математическая модель). *Проблемы эволюции.* 1973. Т. 3. С. 231–241.
11. Фрисман Е.Я. *Первичная генетическая дивергенция (Теоретический анализ и моделирование)*. Владивосток: ДВНЦ АН СССР, 1986. 160 с.
12. Кулаков М.П., Фрисман Е.Я. Простая и сложная динамика в модели эволюции двух миграционно связанных популяций с непересекающимися поколениями. *Известия высших учебных заведений. Прикладная нелинейная динамика.* 2022. Т. 30. № 2. С. 208–232. doi: [10.18500/0869-6632-2022-30-2-208-232](https://doi.org/10.18500/0869-6632-2022-30-2-208-232)
13. Yosida T.H., Tsuchiya K., Moriwaki K. Frequency of chromosome polymorphism in *Rattus rattus* collected in Japan. *Chromosoma.* 1971. V. 33. № 1. P. 30–40.
14. Yosida T.H., Tsuchiya K., Moriwaki K. Karyotypic differences of black rats, *Rattus rattus*, collected in various localities of East and Southeast Asia and Oceania. *Chromosoma.* 1971. V. 33. № 3. P. 252–267.
15. Blake J.A. Complex chromosomal variation in natural populations of the Jamaican lizard *Anolis grahami*. *Genetica.* 1986. V. 69. P. 3–17. doi: [10.1007/BF00122929](https://doi.org/10.1007/BF00122929)
16. Olmo E. Rate of chromosome changes and speciation in reptiles. *Genetica.* 2005. V. 125. № 2. P. 185–203.
17. Kandul N.P., Lukhtanov V.A., Pierce N.E. Karyotypic diversity and speciation in *Agrodiaetus* butterflies. *Evolution.* 2007. V. 61. № 3. P. 546–559.
18. Axenovich T.I., Zorkoltseva I.V., Akberdin I.R., Beketov S.V., Kashtanov S.N., Zakharov I.A., Borodin P.M. Inheritance of litter size at birth in farmed arctic foxes (*Alopex lagopus*, Canidae, Carnivora). *Heredity.* 2007. V. 98. № 2. P. 99–105. doi: [10.1038/sj.hdy.6800908](https://doi.org/10.1038/sj.hdy.6800908)
19. Eo S.H., DeWoody J.A. Evolutionary rates of mitochondrial genomes correspond to diversification rates and to contemporary species richness in birds and reptiles. *Proc. Royal Soc. B: Biol. Sci.* 2010. V. 277. № 1700. P. 3587–3592.
20. Алтухов Ю.П., Бернашевская А.Г. Экспериментальное моделирование динамики генных частот в системе полуизолированных популяций. *ДАН СССР.* 1978. Т. 238. № 3. С. 712–714.
21. Алтухов Ю.П., Бернашевская А.Г., Милишников А.Н., Новикова Т.А. Экспериментальное моделирование генетических процессов в популяционной системе *Drosophila melanogaster*, соответствующей кольцевой ступенчатой модели. Сообщение I. Обоснование подхода и особенности локальной дифференциации частот аллелей  $\alpha$ -глицерофосфатдегидрогеназы и эстеразы-6. *Генетика.* 1979. Т. 15. № 4. С. 646.
22. Алтухов Ю.П., Бернашевская А.Г. Экспериментальное моделирование генетических процессов популяционной системе *Drosophila melanogaster*, соответствующей кольцевой ступенчатой модели. Сообщ. 2. Стабильность аллельного состава и периодическая зависимость изменчивости частот аллелей от расстояния. *Генетика.* 1981. Т. 17. № 6. С. 1052–1059.
23. Фрисман Е.Я., Жданова О.Л., Кулаков М.П., Неверова Г.П., Ревуцкая О.Л. Математическое моделирование популяционной динамики на основе рекуррентных уравнений: результаты и перспективы. Ч. II. *Известия РАН. Серия биологическая.* 2021. № 3. С. 227–240. doi: [10.31857/S000233292103005X](https://doi.org/10.31857/S000233292103005X)
24. Ратнер В.А. *Математическая популяционная генетика. (Элементарный курс)*. Сиб. отд-ние: Наука, 1977.