

О ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИВЕРГЕНЦИИ МИГРАЦИОННО-СВЯЗАННЫХ ПОПУЛЯЦИЙ: СОВРЕМЕННОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ЭКСПЕРИМЕНТОВ Ю.П. АЛТУХОВА С СОАВТОРАМИ

© 2023 г. О. Л. Жданова¹, *, Е. Я. Фрисман², **

¹Институт автоматики и процессов управления Дальневосточного отделения
Российской академии наук, Владивосток, 690041 Россия

²Институт комплексного анализа региональных проблем Дальневосточного отделения
Российской академии наук, Биробиджан, 679016 Россия

*e-mail: axanka@iacp.dvo.ru

**e-mail: frisman@mail.ru

Поступила в редакцию 05.12.2022 г.

После доработки 26.12.2022 г.

Принята к публикации 28.12.2022 г.

С точки зрения популяционной генетики возможность существования устойчивых различий на однородном по отбору ареале выглядит несколько парадоксально, однако именно дизруптивный отбор способен привести к такой дивергенции. Примеры популяционных систем с устойчивой дивергенцией генетических структур субпопуляций, обитающих на однородном ареале, встречаются в природе и создаются экспериментально. Сопоставление этих наблюдений и результатов моделирования дает возможность объяснить сохранение устойчивости природной генетической дивергенции механизмом взаимодействия дизруптивного отбора (в виде пониженной приспособленности гибридных форм) и слабого миграционного процесса. Хорошо согласуются с этим утверждением результаты экспериментов, выполненных Ю.П. Алтуховым и соавторами с ящичными популяциями *Drosophila melanogaster*, в которых была получена первичная дивергенция генетических структур субпопуляций по локусу α -ГДГ. Можно предположить, что существенную роль в поддержании этой дивергенции сыграло наличие дизруптивного отбора, в данном случае — пониженной приспособленности гетерозигот по α -ГДГ. Альтернативной гипотезой является закрепление различий в результате генетического дрейфа. 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, в настоящей работе мы проанализировали математические модели динамики частот аллелей в большой панмиктической популяции и в системе из 30 локальных миграционно-связанных популяций. Сопоставление результатов моделирования с результатами эксперимента позволяет заключить, что с большой вероятностью в рассматриваемой искусственной популяционной системе имел место дизруптивный отбор по локусу α -ГДГ, который способствовал первичной генетической дивергенции.

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

DOI: 10.31857/S0016675823060139, **EDN:** SUHMUF

Сохранение сбалансированного полиморфизма в стационарной среде в рамках классической теории популяционной генетики возможно в условиях сверхдоминирования [1, 2]. Хотя обнаружить такой тип отбора удастся крайне редко, полиморфизм в природе достаточно распространен, что поддерживает неослабевающий исследовательский интерес к выявлению и изучению механизмов, препятствующих потере генетического разнообразия [3–7]. Значительное внимание уделяется моделированию действия факторов буферизации (например, отбору по ограниченному по-

лом признакам [8–10], различным материнским и отцовским генетическим эффектам [11, 12], банкам семян у однолетних растений [13], перекрывающимся поколениям [14–16]), которые в отсутствие сверхдоминирования расширяют возможности поддержания полиморфизма в стационарной внешней среде, так как ограничивают влияние негативного отбора при неблагоприятных условиях и препятствуют исчезновению менее приспособленных аллелей.

Наличие полиморфизма может оказаться первой предпосылкой, первым необходимым этапом

к первичной дивергентной эволюции популяций — возникновению различий в генетических структурах субпопуляций изначально однородной популяционной системы. В то же время устойчивая первичная генетическая дивергенция сама по себе оказывается дополнительным фактором поддержания полиморфизма в популяционной системе. 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. 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, т.е. к возможности закрепления устойчивых различий в генетических структурах этих популяций [17–20]. 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. Есть ряд интересных примеров устойчивой первичной генетической дивергенции природных популяций, обитающих фактически на однородном ареале (например, [21–26]), однако в научной литературе встречаются они нечасто. Р. Левонтин объяснял это нежеланием исследователей публиковать результаты своих неудачных попыток найти корреляцию между географической изменчивостью и степенью действия какого-либо природного фактора [27]. Тем не менее, можно привести примеры таких исследований. Весьма впечатляющие примеры устойчивой пространственной гетерогенности фенетических структур природных популяций описаны в работе Ю.Н. Новоженова с соавт. [24]. В этой работе обнаружены, в частности, сильные различия по концентрации морф в трех (двух смежных и одной пространственно удаленной) популяциях майского хруща, *Melolontha hyppocastani*, диморфных по окраске особей. Причем в одной из смежных популяций существенно преобладала одна из морф, а в другой столь же существенно преобладала альтернативная морфа. Эти различия в концентрациях морф устойчиво сохранялись в течение 5-летнего периода исследований. Авторам не удалось обнаружить различий в почвах, типах леса, растительном покрове на территориях, занятых рассматриваемыми популяциями хрущей. Бесперспективной оказалась и попытка связать окраску жуков с возрастом вырубков. Таким образом, есть веские основания пола-

гать, что здесь имеет место дивергенция на однородном ареале.

Более убедительно показать возможность генетической дивергенции на однородном ареале, максимально исключив при этом влияние гетерогенности среды обитания, можно только в лабораторных условиях. Весьма масштабные эксперименты такого рода были выполнены Ю.П. Алтуховым и соавт. [28–31] с ящичными популяциями *Drosophila melanogaster*. В ходе этих экспериментов была, в частности, получена выраженная первичная дивергенция генетических структур субпопуляций по локусу α -ГДГ при практически идентичных условиях обитания в каждом из 30 ящиков. Трудно найти экспериментальную работу, целенаправленно организованную и сопоставимую по масштабу эксперимента. Нам представляется, что в свое время этот эксперимент был явно недооценен: на его основе можно проводить масштабные модельные исследования и развивать теорию первичных основ эволюции.

В настоящем исследовании мы с помощью математического моделирования попытаемся оценить роль, которую могло играть наличие дизруптивного отбора, в данном случае наличие пониженной приспособленности гетерозигот по α -ГДГ, в поддержании первичной генетической дивергенции, наблюдаемой в системе. Альтернативной гипотезой является закрепление различий генетических структур субпопуляций, происходящее фактически только в результате генетического дрейфа.

Мы проанализируем математические модели динамики частот аллелей в большой панмиктической популяции и в системе из 30 локальных миграционно-связанных популяций и сопоставим модельные динамики частот аллелей под действием дизруптивного отбора и без него с реальными данными, полученными в экспериментальной работе Ю.П. Алтуховым и соавт. [28–30].

В экспериментальном исследовании [28–30] Ю.П. Алтухов и коллеги изучали динамику аллельных частот аутосомных диаллельных локусов α -глицерофосфатдегидрогеназы (α -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 самцов 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 все время находились в термостатируемой комнате ($24 \pm 1^\circ\text{C}$) и поддерживались в совершенно

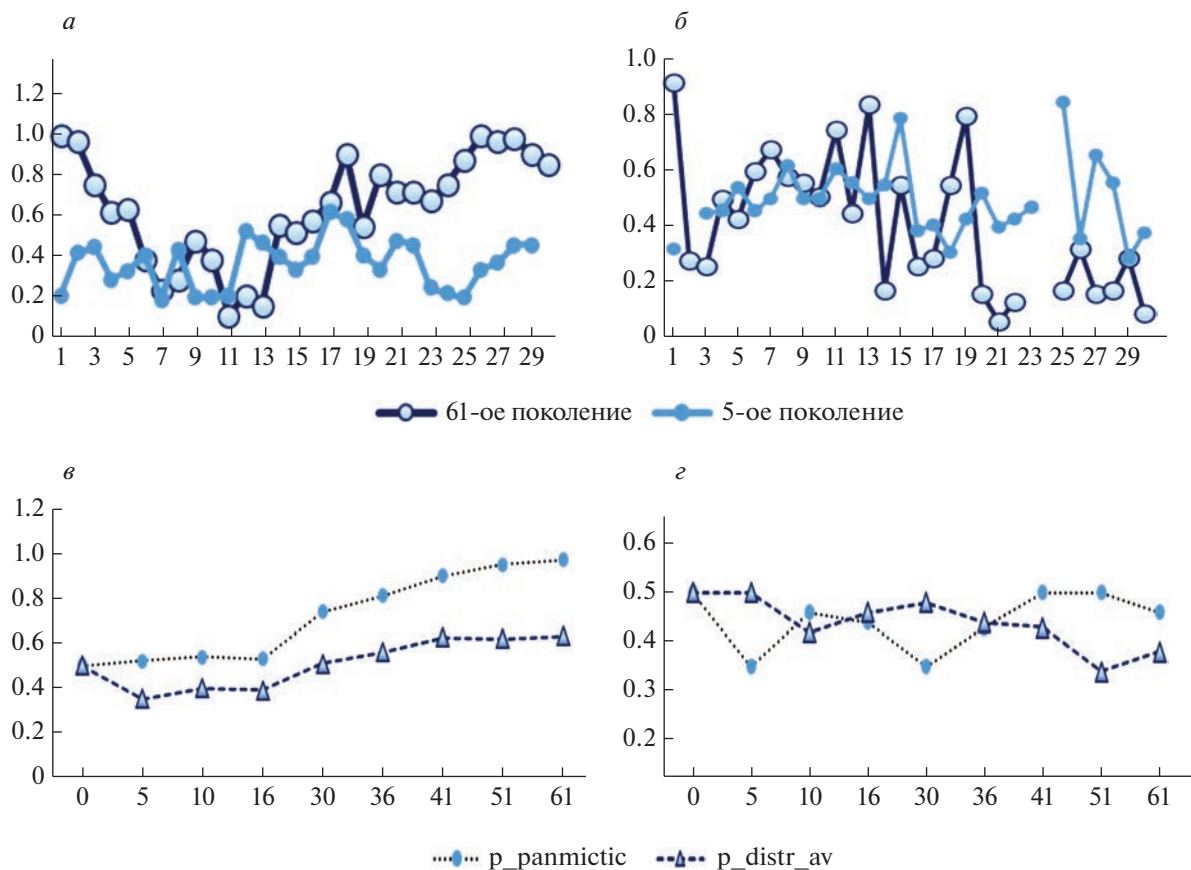


Рис. 1. Распределение частоты аллеля *Флокуса* α-ГДГ (а) и *Эст-6* (б) на уровне субпопуляций в экспериментально подразделенной популяции *D. melanogaster* для поколений 5 и 61; в, г — динамика частоты аллеля *Ф* локусов α-ГДГ (в) и *Эст-6* (г) в череде поколений в панмиктической и подразделенной (средняя по всем субпопуляциям) популяциях. По абсциссе: а, б — номер ящика, в, г — номер поколения.

одинаковых условиях кормления, освещенности, 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 обнаружилась локальная дифференциация частот аллелей обоих локусов, несмотря на совершенно одинаковые условия в субпопуляциях (рис. 1, а, б). Кроме того, наблюдалось вытеснение одного из аллелей локуса α-ГДГ, что оказалось наиболее заметным в большой панмиктической популяции (рис. 1, в, г).

ДИНАМИКА ЧАСТОТ АЛЛЕЛЕЙ В БОЛЬШОЙ ПАНМИКТИЧНОЙ ПОПУЛЯЦИИ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОЭФФИЦИЕНТОВ ОТБОРА ПО ДАННЫМ ЭКСПЕРИМЕНТА

Для моделирования экспериментальной динамики частот аллелей в большой панмиктической

популяции естественно использовать классическую модель отбора в популяции с неперекрывающимися поколениями [32]. Пусть F и f — альтернативные аллели локуса α-ГДГ, на который действует отбор, и q_n — частота одного из аллелей, например F в n -ом поколении. Считаем, что приспособленности генотипов $W_i = a_i f(N)$, где a_1 , a_2 и a_3 — относительные приспособленности генотипов FF , Ff и ff соответственно. Запишем уравнение динамики частоты аллеля F в смежных поколениях:

$$q_{n+1} = \frac{q_n(a_1 q_n + a_2(1 - q_n))}{\bar{a}_n}, \quad (1)$$

где $\bar{a}_n = a_1 q_n^2 + 2a_2 q_n(1 - q_n) + a_3(1 - q_n)^2$.

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, (1) можно переписать в виде:

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

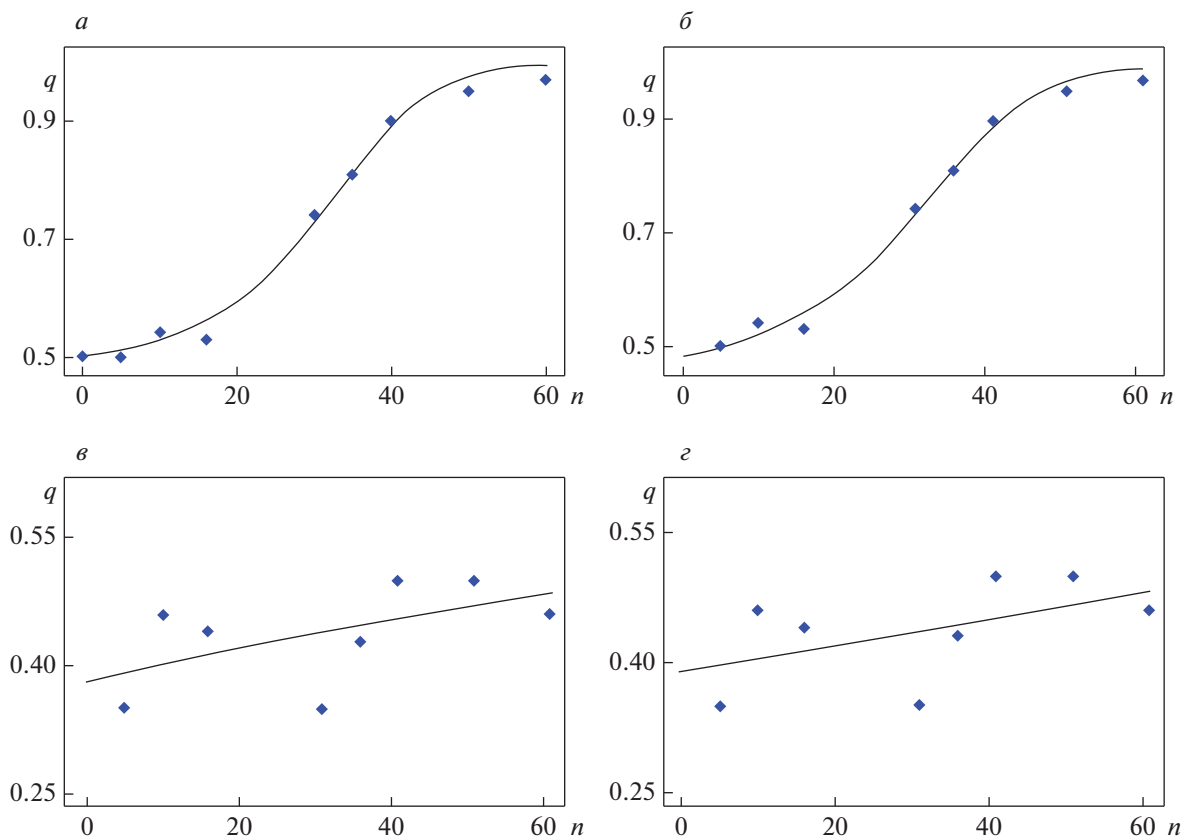


Рис. 2. Экспериментальная (синие точки) и модельная динамика частоты аллеля F локусов α -ГДГ ($a, б$) и Эст-6 ($в, г$) в череде поколений. a : $q_0 = 0.5, s_1 = 0.2, s_2 = 0.183, R^2 = 0.99$ ($SSE = 0.0029$); $б$: $q_0 = 0.483, s_1 = 0.173, s_2 = 0.14, R^2 = 0.99$ ($SSE = 0.0023$); $в$: $q_0 = 0.38, s_1 = -0.01, s_2 = -0.02, R^2 = 0.271$ ($SSE = 0.0122$); $г$: $q_0 = 0.39, s_1 = 0.009, s_2 = -0.004, R^2 = 0.274$ ($SSE = 0.0116$).

По экспериментальной динамике, представленной на рис. 2, видно, что частота одного из аллелей данного локуса 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 того чтобы определить какой же тип отбора имеет место, необходимо по кривой динамики определить коэффициенты s_1 и s_2 . Для этого численно находились решения уравнения (2) при различных значениях коэффициентов s_1 и s_2 и фиксированном значении $q_0 = 0.5$. Из множества коэффициентов были выбраны значения, дающие минимальную сумму квадратов отклонения (SSE) расчетных значений от экспериментальных (рис. 2, a). Численный эксперимент был дополнен вариацией начального значения q_0 , поскольку из описания эксперимента следует, что начальная частота аллелей в панмиктической популяции определялась случайными факторами и сразу после отбора измерения ее не было, а первая точка измерения в пятом поколении расположена заметно

ниже уровня $q = 0.5$, что может свидетельствовать об отклонении начальной частоты аллеля F ниже уровня 0.5. Вариация q_0 действительно позволила улучшить аппроксимацию экспериментальной кривой, несколько уменьшив SSE и устранив гетероскедастичность (рис. 2, $б$).

Аналогично для локуса Эст-6 из множества коэффициентов (q_0, s_1 и s_2) были выбраны значения, дающие минимальную сумму квадратов отклонения расчетных значений от экспериментальных; лучшими оказались результаты, приведенные на рис. 2, $в, г$. Аппроксимация по этому локусу получилась значительно хуже. Только 27% общей вариации можно объяснить действием отбора, при этом тип отбора может быть как балансирующим (рис. 2, $в$), так и движущим (рис. 2, $г$).

МОДЕЛИРОВАНИЕ ДИНАМИКИ ЧАСТОТ АЛЛЕЛЕЙ В МНОГОПОПУЛЯЦИОННОЙ СИСТЕМЕ

Если полученные оценки верны, то становится понятен механизм возникновения локальной дифференциации в экспериментальной популя-

ционной 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 (причем 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 локуса α -ГДГ 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 по локусу α -ГДГ 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 ее реализации в компьютерной модели.

Блок-схема модели приведена на рис. 3, где показана связь между состояниями n -ого и $(n + 1)$ -ого поколения трех популяций, находящихся в соседних ящиках: двадцать девятым, тридцатым и первым.

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 детерминированно определялось количеством особей в ящиках, между которыми происходила миграция. Генотип каждого мигранта выбирался случайно, причем вероятность выбора определенного 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 ($\tilde{q}_1^i(n)$, $\tilde{q}_2^i(n)$, $\tilde{q}_3^i(n)$) моделировались процессы размножения и отбора, т.е. вычислялись параметры состояния $(n + 1)$ -го поколения ($N_1^i(n+1)$, $q_j^i(n+1)$, $i = 1, \dots, 30$, $j = 1, \dots, 3$). Процессы размножения и отбора считались детерминированными: переход от $\tilde{q}_j^i(n)$ к $q_j^i(n+1)$ осуществлялся по формулам:

$$\begin{aligned} q_1^i(n+1) &= (1 + s_1)(\tilde{q}_1^i(n) + \tilde{q}_2^i(n)/2)^2 / G, \\ q_2^i(n+1) &= 2(\tilde{q}_1^i(n) + \tilde{q}_2^i(n)/2)(\tilde{q}_3^i(n) + \tilde{q}_2^i(n)/2) / G, \\ q_3^i(n+1) &= (1 + s_2)(\tilde{q}_3^i(n) + \tilde{q}_2^i(n)/2)^2 / G. \end{aligned} \quad (3)$$

$$G = 1 + s_1 (\tilde{q}_1^i(n) + \tilde{q}_2^i(n)/2)^2 + s_2 (\tilde{q}_3^i(n) + \tilde{q}_2^i(n)/2)^2.$$

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 населен 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 частей популяции в нулевом поколении идентичен (все мушки были гетерозиготными), можно исключить из рассмотрения половую структуру экспериментальной популяции. Неравномерность начального распределения мушек по ящикам проявится в том, что некоторые субпопуляции не оставят потомства в первый период размножения, так как 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, так как в следующем поколении их заселит небольшое количество мигрантов (по 4 из каждого соседнего ящика: $135 \times 0.03 = 4$). Генетический состав этих мигрантов может значительно отличаться от среднего их родной популяции за счет ошибки выборочности. Количество ящиков (k), в которых мушки не оставят потомства в первом (а может быть и следующем) поколении, возможно, повлияет на результаты моделирования.

Учет неравномерности начального распределения мушек по ящикам и наличия “пустых” ящиков, в которых по каким-либо причинам

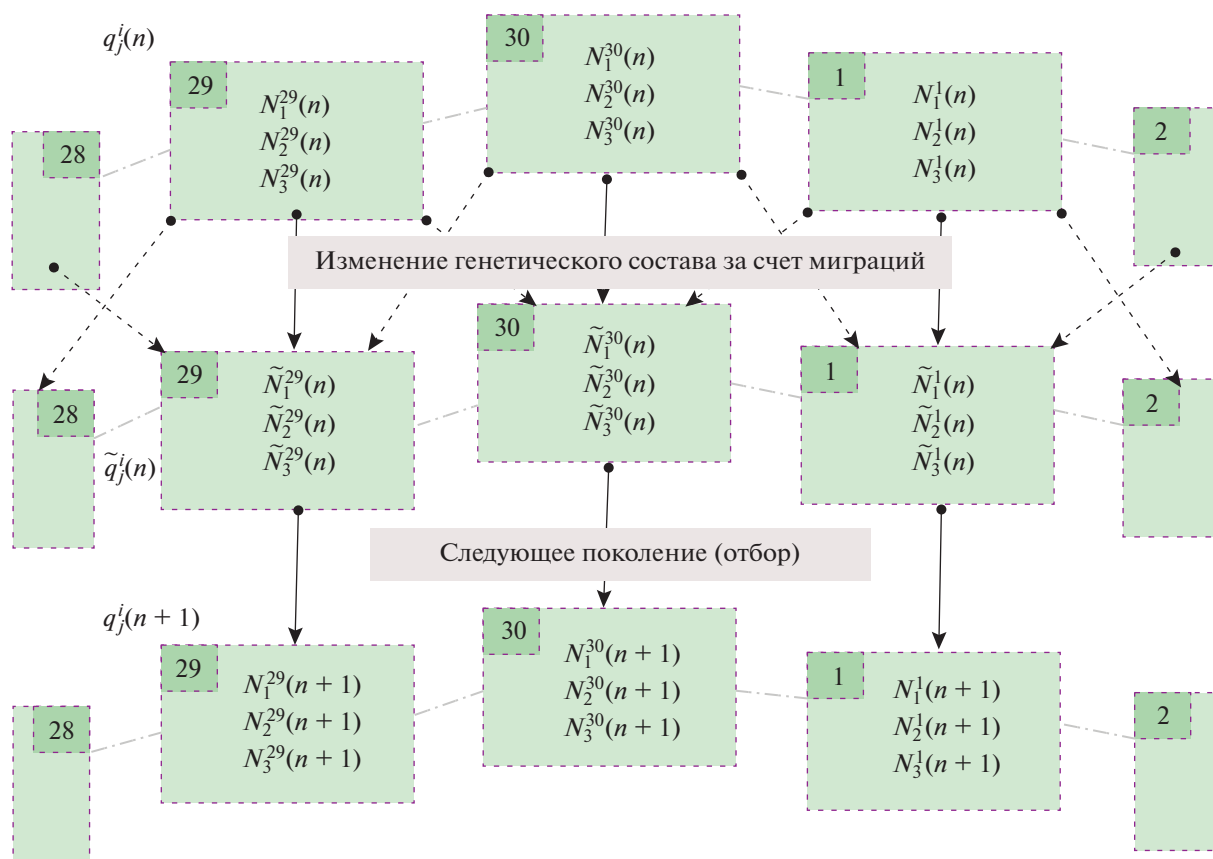


Рис. 3. Блок-схема модели ящичной популяции. Представлен переход популяций трех соседних ящиков (29-го, 30-го и 1-го) между n -м и $(n+1)$ -м поколениями. $N_1^i(n)$, $N_2^i(n)$, $N_3^i(n)$ — численности особей с генотипами FF , Ff , ff соответственно в i -ом ящике; $q_1^i(n)$, $q_2^i(n)$, $q_3^i(n)$, — частоты этих генотипов. Миграции в соседние ящики обозначены пунктирными стрелками; $\tilde{N}_1^i(n)$, $\tilde{N}_2^i(n)$, $\tilde{N}_3^i(n)$, $\tilde{q}_1^i(n)$, $\tilde{q}_2^i(n)$, $\tilde{q}_3^i(n)$ — постмиграционные численности и частоты соответственно.

мушки не оставили потомства в первом поколении, значительно меняет картину.

На рис. 4 представлены результаты по одной из реализаций случайного процесса динамики частот аллелей в системе ящичных популяций при неоднородном начальном распределении в отсутствие отбора и при дизруптивном отборе. При наличии отбора в модельной подразделенной популяции распределение частоты аллеля F по ящикам в 61-ом поколении в общих чертах напоминает экспериментальное, демонстрируя значительные различия по генетическому составу между группами субпопуляций: часть популяций оказывается практически мономорфной по аллелю F , другие — по альтернативному аллелю (f) и несколько полиморфных (рис. 4,а). При этом модельная динамика средней по всем популяциям частоты аллеля F оказывается подобна экспериментальной (рис. 4,б; $SSE = 0.0045$, $R^2 = 0.95$).

В случае без отбора модельное распределение частоты аллеля F по ящикам в 61-ом поколении оказывается более однородным, без выраженных

пиков: все субпопуляции в большей или меньшей степени полиморфны (рис. 4,б). При этом динамика средней по всем популяциям частоты аллеля F в отсутствие отбора значительно отличается от экспериментальной: средняя частота устанавливается в первые несколько поколений и далее практически не меняется; на рис. 4,г пример динамики средней частоты аллеля F , которая в 61-ом поколении демонстрирует близкое к наблюдаемому в эксперименте значение ($q \approx 0.65$), при этом $SSE = 0.1879$ и $R^2 < 0$.

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

Проведенное 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

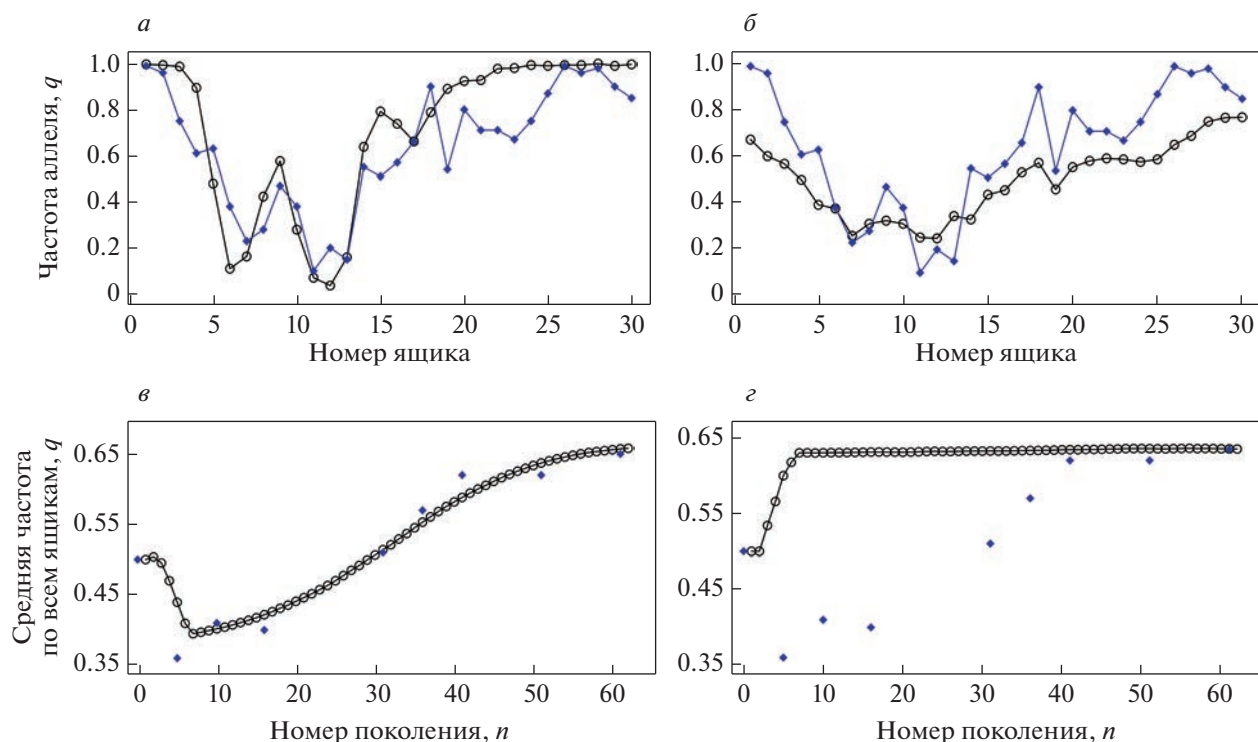


Рис. 4. Распределение частот аллеля F в 61-ом поколении в подразделенной популяции (черная линия — модель, синяя — экспериментальная) (а, б); в, г — динамика средней по всем субпопуляциям частоты аллеля F (черная линия — модель, синие точки — эксперимент); а, в — дизруптивный отбор ($s_1 = 0.175$, $s_2 = 0.139$); б, г — случайный дрейф ($s_1 = 0$, $s_2 = 0$). В начальном распределении были ящики ($k = 19$), в которых мушки не оставили потомства.

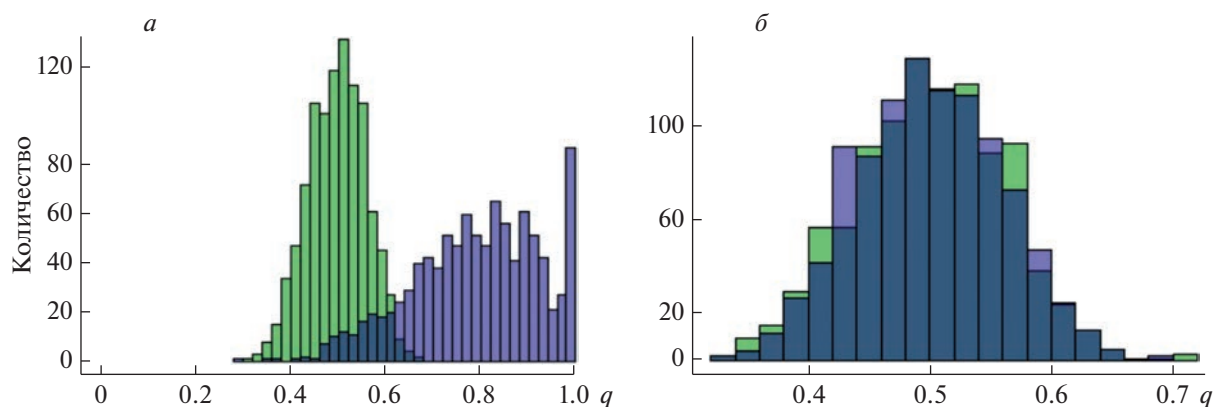


Рис. 5. Гистограмма распределения средней по всем ящикам частоты аллеля $F(q)$ в 1000 реплик (61-ое поколение). Зеленый — без отбора, фиолетовый — с отбором (а — дизруптивный, б — балансирующий).

заселения ящиков ($k = 19$). Оказалось, что сначала (в пятом поколении) распределения в обоих случаях (без отбора и при дизруптивном отборе с количественными характеристиками, определенными по данным для локуса α -ГДГ) очень похожи друг на друга и напоминают нормальное, а далее они все больше и больше расходятся. В случае без отбора распределение становится практически идеально

нормальным, а при дизруптивном отборе смещается вправо. К 61-ому поколению различия распределений значительны (рис. 5, а).

Теперь естественно поставить вопрос: к какому из распределений (с большой вероятностью) принадлежат значения частот аллеля F α -ГДГ, полученные в эксперименте. Место наблюдаемой в эксперименте средней частоты аллеля F ($q = 0.65$)

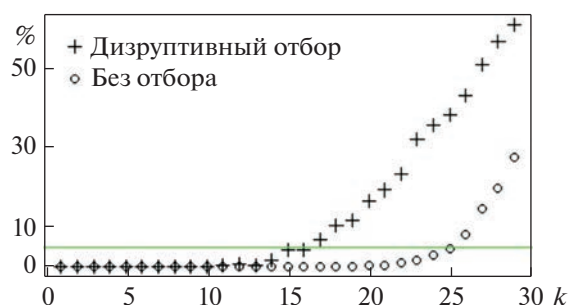


Рис. 6. Квантиль наблюдаемой в эксперименте средней частоты аллеля $F (q = 0.65)$ в ранжированном ряду реплик без отбора (круг) и с отбором (плюс) в зависимости от количества пустых ящиков в начале размножения (k). Зеленая линия — 5%-ный квантиль.

в ранжированном ряду реплик без отбора — 996, а в ряду результатов с отбором — 162. То есть наблюдаемая в эксперименте средняя частота аллеля лежит вне 99%ДИ (ограниченного значениями 5 и 995) в случае отсутствия отбора, при этом она хорошо укладывается в 95%ДИ частот с отбором (ограниченного значениями 25 и 975). Поэтому гипотезу об отсутствии отбора можно отвергнуть с достоверной вероятностью более 99%.

На рис. 5, б приведены распределения средней по всем ящикам частоты аллеля F в 1000 модельных репликах в 61-ом поколении в случаях как без отбора, так и для балансирующего отбора с количественными характеристиками, определенными по данным для локуса Эст-6. Балансирующий отбор слегка уменьшает дисперсию и нарушает симметрию распределения, поэтому здесь трудно дифференцировать распределения.

Дополнительное исследование было проведено с целью понять, насколько вариация количества пустых ячеек в начале размножения могла бы повлиять на результат эволюции ящичной популяции. Поскольку количество пустых ячеек в начале размножения из эксперимента точно не известно, вопрос о выборе фиксированного значения $k \neq 0$ вносит в моделирование дополнительную неопределенность. Множественные реализации случайного процесса (1000 реплик) для каждого значения k от 1 до 29 позволили определить место наблюдаемой в эксперименте средней частоты аллеля $F (q = 0.65)$ в ранжированном ряду реплик с отбором и без отбора (рис. 6). Оказалось, что при малом числе пустых ячеек в начале размножения ($k < 10$) вообще нельзя получить значение средней частоты q , совпадающее с наблюдаемым в эксперименте: при случайном дрейфе во всех реализациях к 61-ому поколению среднее по всем ящикам $q < 0.65$, а при отборе $q > 0.65$. То есть при малых k ($k < 10$) при дизруптивном отборе вытеснение аллеля f идет быстрее, чем в эксперименте, а без отбора средние значения q лишь незначитель-

но отклоняются от 0.5. При больших k ($10 < k < 17$) в отдельных репликах появляются значения q близкие к наблюдаемому в эксперименте; начиная с $k = 17$ при дизруптивном отборе уже более 5% реплик демонстрируют скорость вытеснения аллеля f ниже, чем в эксперименте. При $16 < k < 25$ реализации с отбором и без него хорошо отличаются друг от друга, так как более 95% реплик без отбора имеют $q < 0.65$, а при отборе экспериментальное значение $q = 0.65$ хорошо попадает в 95%ДИ. При большом количестве пустых ячеек $k > 25$ достоверные интервалы с отбором и без него начинают перекрываться и дифференцировать тот, которому принадлежит экспериментальное значение, уже невозможно.

Учитывая, что коэффициент миграции не-большой, а в пятом поколении уже во всех ячейках наблюдалось успешное размножение, можно предположить, что количество пустых ячеек не достигало экстремальных уровней ($k \geq 25$) и, по-видимому, находилось в пределах $16 < k < 25$.

Резюмируя, можно заключить, что в присутствии дизруптивного отбора первичная генетическая дивергенция в системе популяций, связанных стохастическими миграциями, возникает с достаточно большой вероятностью и оказывается структурно устойчивой. При этом сопоставление данных эксперимента с результатами моделирования позволяет заключить, что в построенной Ю.П. Алтуховым с сотрудниками искусственной популяционной системе наверняка имел место дизруптивный отбор, который способствовал первичной генетической дивергенции популяций.

Если взглянуть на протекающие процессы несколько шире, то можно прийти к следующему обобщению. Поскольку исходное ядро экспериментальной популяционной системы создавалось гибридными особями, можно предположить, что в ходе ее развития параллельно проходили два разнонаправленных процесса. Первый заключался в том, что формировались блоки генов с повышенной приспособленностью гетерозиготных форм. Естественный отбор в этом случае был направлен на поддержание полиморфизма аллелей этих генов. Второй процесс был связан с расщеплением гетерозиготных форм и выявлением генов, характеризующихся повышенной приспособленностью гомозигот и дизруптивным характером динамики частот аллелей. В каждый из этих процессов были вовлечены и аллели генов, адаптивно нейтральные в данной экспериментальной системе. В силу тех или иных причин, основной из которых является, по-видимому, сцепление, эти нейтральные аллели в данной ситуации оказались генетическими маркерами соответствующих адаптивных процессов. Так, локус Est-6 оказался таким маркером для процессов, направленных на поддержание полиморфизма аллелей, а локус α -ГДГ —

маркером дизруптивного отбора, протекающего в системе и способствующего первичной генетической дивергенции.

Работа выполнена в рамках Государственных заданий Института автоматики и процессов управления ДВО РАН, Института комплексного анализа региональных проблем ДВО РАН.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с использованием в качестве объекта животных.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием в качестве объекта людей.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wright S. The theory of gene frequencies // *Evol. Genet. Populations*. 1969. V. 2. P. 290–344.
2. Nagylaki T. Introduction to Theoretical Population Genetics. Berlin: Springer-Verlag, 1992. 370 p.
3. Frank S.A., Slatkin M. Evolution in a variable environment // *Am. Nat.* 1990. V. 136. № 2. P. 244–260.
4. Morozov A. Yu., Pasternak A. F., Arashkevich E. G. Revisiting the role of individual variability in population persistence and stability // *PLoS One*. 2013. V. 8. № 8. e70576. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070576>
5. Mougi A. Rapid evolution of prey maintains predator diversity // *PLoS One*. 2019. V. 14. № 12. e0227111. <https://doi.org/10.1371/journal>
6. Фрисман Е.Я., Жданова О.Л., Неверова Г.П. Эколого-генетические модели в популяционной биофизике // *Биофизика*. 2020. Т. 65. № 5. С. 949–966. <https://doi.org/10.31857/S0006302920050130>
7. Неверова Г.П., Жданова О.Л., Фрисман Е.Я. Возникновение сложных режимов динамики численности в ходе эволюции структурированной лимитированной популяции // *Генетика*. 2020. Т. 56. № 6. С. 714–725. <https://doi.org/10.31857/S0016675820060065>
8. Reinhold K. Evolutionary genetics of sex-limited traits under fluctuating selection // *J. Evol. Biol.* 1999. V. 12. № 5. P. 897–902.
9. Reinhold K. Maintenance of a genetic polymorphism by fluctuating selection on sex-limited traits // *J. Evol. Biol.* 2000. V. 13. P. 1009–1014.
10. Жданова О.Л., Фрисман Е.Я. Математическое моделирование отбора по ограниченному полом признаку: к вопросу о существовании полиморфизма по размеру помета в естественных популяциях песцов // *Генетика*. 2021. Т. 57. № 2. С. 229–240. <https://doi.org/10.31857/S0016675821020156>
11. Gavrilets S. One-locus two-allele models with maternal (parental) selection // *Genetics*. 1998. V. 149. P. 1147–1152. <https://doi.org/10.1093/genetics/149.2.1147>
12. Yamamichi M., Hosono M. Roles of maternal effects in maintaining genetic variation: Maternal storage effect // *Evolution*. 2017. V. 71. № 2. P. 449–457. <https://doi.org/10.1111/evo.13118>
13. Turelli M., Schenk 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. <https://doi.org/10.1111/j.0014-3820.2001.tb00651.x>
14. Svardal H., Rueffler C., Hermisson J. Comparing environmental and genetic variance as adaptive response to fluctuating selection // *Evolution*. 2011. V. 65. P. 2492–2513. <https://doi.org/10.1111/j.1558-5646.2011.01318.x>
15. 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. <https://doi.org/10.20537/2076-7633-2016-8-2-213-228>
16. Zhdanova O.L., Frisman E. Ya. Genetic polymorphism under cyclical selection in long-lived species: The complex effect of age structure and maternal selection // *J. Theor. Biol.* 2021. V. 512. № 7. 110564. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2020.110564>
17. Базыкин А.Д. Пониженная приспособленность гетерозигот в системе двух смежных популяций // *Генетика*. 1972. Т. 8. № 11. С. 155–161.
18. 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.
19. Фрисман Е.Я. Первичная генетическая дивергенция (теоретический анализ и моделирование). Владивосток: ДВНЦ АН СССР, 1986. 160 с.
20. Кулаков М.П., Фрисман Е.Я. Простая и сложная динамика в модели эволюции двух миграционно связанных популяций с непересекающимися поколениями // *Изв. высших учебных заведений. Прикладная нелинейная динамика*. 2022. Т. 30. № 2. С. 208–232. <https://doi.org/10.18500/0869-6632-2022-30-2-208-232>
21. 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.
22. 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.
23. Blake J.A. Complex chromosomal variation in natural populations of the Jamaican lizard, *Anolis grahamsi* // *Genetica*. 1986. V. 69. P. 3–17. <https://doi.org/10.1007/BF00122929>
24. Новоженев Ю.И., Береговой В.Е., Хохоткин М.И. Обнаружение границ элементарных популяций у полиморфных видов по частоте встречаемости форм // *Проблемы эволюции*. Новосибирск: Наука, СО, 1973. Т. 3. С. 252–260.
25. Гордеева Н.В., Салменкова Е.А., Алтухов Ю.П. Исследование генетической дивергенции горбуши, вселенной на Европейский Север России, с использованием микросателлитных и аллозимных локусов // *Генетика*. 2006. Т. 42. № 3. С. 349–360.

26. Kandul N.P., Lukhtanov V.A., Pierce N.E. Karyotypic diversity and speciation in *Agrodiaetus butterflies* // Evolution. 2007. V. 61. № 3. P. 546–559. <https://doi.org/10.1111/j.1558-5646.2007.00046.x>
27. Левонтин Р. Генетические основы эволюции. М.: Мир, 1977. 351 с.
28. Алтухов Ю.П., Бернашевская А.Г. Экспериментальное моделирование динамики генных частот в системе полуизолированных популяций // ДАН СССР. 1978. Т. 238. № 3. С. 712–714.
29. Алтухов Ю.П., Бернашевская А.Г., Мишинников 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 α -глицерофосфатдегидрогеназы и эстеразы-6 // Генетика. 1979. Т. 15. № 4. С. 646–653.
30. Алтухов Ю.П., Бернашевская А.Г. Экспериментальное моделирование генетических процессов в 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.
31. Алтухов Ю.П. Генетические процессы в популяциях. М.: Академкнига, 2003. 431 с.
32. Ратнер В.А. Математическая популяционная генетика (элементарный курс). Новосибирск: Наука, СО, 1977. 126 с.

About the Genetic Divergence of Populations Coupled by Migrations: Modern Modeling Based on Experimental Results of Yu.P. Altukhov and Coauthors

O. L. Zhdanova^{a, *} and E. Ya. Frisman^{b, **}

^aInstitute for Automation and Control Processes, Far East Branch of Russian Academy of Sciences, Vladivostok, 690041 Russia

^bComplex Analysis and Regional Problems Institute, Far East Branch of Russian Academy of Sciences, Birobidzhan, 679016 Russia

*e-mail: axanka@iacp.dvo.ru

**e-mail: frisman@mail.ru

The existence possibility of stable differences in a selection-homogeneous range looks somewhat paradoxical from the population genetics point of view, but it is disruptive selection that can give such a divergence. Examples of population systems with stable divergence of the genetic structures of subpopulations living in a homogeneous area occur in nature and experimental systems. Comparison of these observations and modeling results allow us to explain the persistence of the stability of natural genetic divergence by the mechanism of interaction between disruptive selection (in the form of reduced fitness of hybrid forms) and a weak migration process. The results of experiments performed by Yu.P. Altukhov et al. with box populations of *Drosophila melanogaster*, in which the primary divergence of the genetic structures of the subpopulation at the α -GDH locus appeared, are in good agreement with this statement. One can assume the disruptive selection, in this case, the reduced fitness of heterozygotes in α -HDG, played the significant role in maintaining this divergence. An alternative hypothesis is genetic drift that fixed the differences. 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. Comparison of the simulation results with those of the experiment allows us to conclude with a high probability, in the considered experimental population system, there was a disruptive selection at the α -GDH locus that facilitated the primary genetic divergence.

Keywords: evolution, natural selection, genetic drift, mathematical modeling, polymorphism, *Drosophila melanogaster*.