

*Ю. М. СВИРЕЖЕВ, В. П. ПАСЕКОВ*

---

# ОСНОВЫ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ ГЕНЕТИКИ



МОСКВА «НАУКА»  
ГЛАВНАЯ РЕДАКЦИЯ  
ФИЗИКО-МАТЕМАТИЧЕСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1982

22.19

С 24

УДК 519.6

**Основы математической генетики.** С в и р е ж е в Ю. М., П а с е -  
к о в В. П. — М.: Наука. Главная редакция физико-математической  
литературы, 1982. — 512 с.

Книга посвящена изложению математической теории микро-  
эволюции и популяционной генетики — областей биологии, куда  
количественные методы проникли столь глубоко, что их можно  
считать ветвями прикладной математики.

Для специалистов в области прикладной математики, а также  
для биологов-эволюционистов и генетиков.

Рис. 39.

1702070000 — 038  
С  $\frac{053(02)-82}{KB-2-34}$  — 81

© Издательство «Наука».  
Главная редакция  
физико-математической  
литературы, 1982

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие . . . . .	9
-----------------------	---

### ЧАСТЬ I

#### ДЕТЕРМИНИСТСКИЕ МОДЕЛИ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ ГЕНЕТИКИ

Глава I. Краткий очерк теории микроэволюции с некоторыми сведениями из генетики . . . . .	11
§ 1. История и <i>personalia</i> . . . . .	11
§ 2. Концептуальная модель микроэволюции . . . . .	15
§ 3. Элементарная эволюционная структура и элементарное эволюционное явление . . . . .	16
§ 4. Элементарный эволюционный материал . . . . .	17
§ 5. Элементарные эволюционные факторы . . . . .	18
§ 6. Законы наследственности. Элементарное введение . . . . .	21
§ 7. Библиография и комментарии . . . . .	26
Глава II. Основные уравнения популяционной генетики . . . . .	29
§ 1. Описание популяции . . . . .	29
§ 2. «Бесполоя» популяция . . . . .	31
§ 3. Уравнения эволюционирующих популяций . . . . .	32
§ 4. Эволюция популяций и интегральные уравнения восстановления . . . . .	34
§ 5. Панмиксия и другие системы скрещивания . . . . .	37
§ 6. Законы наследования . . . . .	41
§ 7. Полиаллельный аутосомный ген — уравнения эволюции . . . . .	44
§ 8. Уравнения эволюции при специальном выборе демографических функций. I. Глобальная панмиксия, мультипликативная плодовитость . . . . .	47
§ 9. Уравнения эволюции при специальном выборе демографических функций. II. Глобальная панмиксия, аддитивная плодовитость . . . . .	53
§ 10. Уравнения эволюции при специальном выборе демографических функций. III. Локальная панмиксия . . . . .	54
§ 11. Уравнения эволюции — плодовитость пары определяется только плодовитостью самки . . . . .	55
§ 12. Одинаковая рождаемость, различная смертность — еще одна форма эволюционных уравнений . . . . .	57
§ 13. Однократное размножение — модели с дискретным временем . . . . .	59

§ 14.	Более реалистические предположения о конкретном виде функций рождаемости и смертности	62
§ 15.	Некоторые обобщения классических уравнений популяционной генетики. Другой вывод этих уравнений	67
§ 16.	Уравнения эволюции с дискретным временем	71
§ 17.	О связи между непрерывными и дискретными моделями	74
§ 18.	Библиография и комментарии	76
<b>Глава III. Простейшие популяционные модели</b>		<b>78</b>
§ 1.	Введение	78
§ 2.	Уравнения эволюции	79
§ 3.	Условия существования полиморфизма	80
§ 4.	Достаточные условия устойчивости предельных состояний популяции	83
§ 5.	Популяция без возрастной структуры. Непрерывная модель	90
§ 6.	Популяция без возрастной структуры. Дискретная модель	92
§ 7.	Полиморфизм. Эксперименты и теория. Что же такое мальтузианские параметры или приспособленности генотипов	95
§ 8.	Генетико-экологические модели	99
§ 9.	Частные случаи генетико-экологических моделей	103
§ 10.	Переход от генетико-экологических моделей к моделям в частотной форме	108
§ 11.	Библиография и комментарии	111
<b>Глава IV. Множественные аллели</b>		<b>114</b>
§ 1.	Введение	114
§ 2.	Состояние генетического равновесия. Полиморфизм	115
§ 3.	Средняя приспособленность популяции. Фундаментальная теорема Фишера	117
§ 4.	Средняя приспособленность как функция Ляпунова	119
§ 5.	Адаптивная топография популяции	120
§ 6.	Случай трех аллелей. Выделение областей асимптотической устойчивости	123
§ 7.	Необходимые и достаточные условия существования полиморфизма	130
§ 8.	Теорема о связанных вариациях и еще одна форма условий существования полиморфизма	131
§ 9.	Элиминация аллелей и теорема о доминировании	134
§ 10.	Простые необходимые условия существования полиморфных и «чистых» равновесий	140
§ 11.	Траектория популяции — траектория наискорейшего подъема. I. Введение нового метрического пространства	142
§ 12.	Траектория популяции — траектория наискорейшего подъема. II. Уравнения эволюции и локальный экстремальный принцип	143
§ 13.	Еще одна форма эволюционных уравнений	146
§ 14.	Библиография и комментарии	148

<b>Глава V. Ограниченные и сцепленные с полом признаки. Модели, учитывающие разделение по полам</b>	<b>151</b>
§ 1. Введение	151
§ 2. Модель, учитывающая разделение по полам. I. Аутосомный ген. Непрерывная модель	152
§ 3. Новые типы полиморфизма и их устойчивость	155
§ 4. Модель, учитывающая разделение по полам. II. Ген, сцепленный с полом. Непрерывная модель	160
§ 5. Ген, сцепленный с полом. Дискретная модель	166
§ 6. Ген, сцепленный с полом. Множественные аллели	170
§ 7. Минимаксные свойства функции средней приспособленности для модели, учитывающей половую структуру популяции	170
§ 8. Библиография и комментарии	173
<b>Глава VI. Популяции с нарушенной панмиксией</b>	<b>176</b>
§ 1. Введение	176
§ 2. Предпочтения при скрещивании и матрица предпочтений	176
§ 3. Модель популяции, в которой предпочтение при скрещивании нарушает панмиксию	178
§ 4. Эволюция и устойчивость отклонения от хардиевского равновесия. Инбридинг	182
§ 5. Предпочтение при скрещивании. Дискретная модель	186
§ 6. Эволюция генетической структуры популяции при инбридинге. Дискретная модель	188
§ 7. Изоляция расстоянием и нарушение панмиксии	190
§ 8. Модели с конкретным заданием функции нарушения панмиксии	194
§ 9. Библиография и комментарии	196
<b>Глава VII. Системы связанных популяций. Миграция</b>	<b>200</b>
§ 1. Введение	200
§ 2. Миграция между двумя популяциями различной численности	200
§ 3. Миграция между популяциями, занимающими две одинаковые экологические ниши	205
§ 4. О «быстрых» и «медленных» перемещенных в системе связанных популяций	211
§ 5. Генетическая интерпретация. Почему важна устойчивая дивергенция в системе связанных популяций	213
§ 6. Системы слабо связанных популяций	214
§ 7. Популяции с непрерывным ареалом (пространственно распределенные популяции)	219
§ 8. «Генные» волны в пространственно распределенной популяции	225
§ 9. Библиография и комментарии	228

<b>Глава VIII. Динамика популяции в меняющейся среде . . . . .</b>	<b>232</b>
§ 1. Введение . . . . .	232
§ 2. Сезонные колебания коэффициентов относительной жизнеспособности. Дискретная модель . . . . .	233
§ 3. Полиморфизм в популяциях <i>Adalia bipunctata</i> . . . . .	236
§ 4. Среда, меняющаяся во времени. Непрерывная модель . . . . .	239
§ 5. Влияние изменений в общей численности популяции на ее генетическую динамику . . . . .	240
§ 6. Влияние периодических изменений коэффициентов относительной жизнеспособности на общую численность популяции . . . . .	243
§ 7. Меняющаяся среда. Адаптация и адаптивность . . . . .	244
§ 8. Библиография и комментарии . . . . .	247
<b>Глава IX. Полилокусные модели . . . . .</b>	<b>250</b>
§ 1. Дискретная двулокусная модель сегрегации-рекомбинации и ее непрерывная аппроксимация . . . . .	250
§ 2. Непрерывные одно- и двулокусные модели без отбора. Уравнения для численностей и частот, быстрые и медленные переменные . . . . .	257
§ 3. Формализация описания рекомбинации-сегрегации в полилокусной системе с дискретным временем. Уравнения динамики, равновесия . . . . .	263
§ 4. Модель рекомбинации-сегрегации в полилокусной системе с непрерывным временем . . . . .	271
§ 5. Аддитивность взаимодействия отбора и рекомбинации-сегрегации в полилокусных моделях, описываемых дифференциальными уравнениями . . . . .	275
§ 6. Описание отбора зигот и гамет в модели с дискретным временем и ее непрерывной аппроксимации . . . . .	278
§ 7. Уравнения динамики при учете совместного действия отбора и рекомбинации-сегрегации в моделях с дискретным и непрерывным временем . . . . .	286
§ 8. Сравнение динамики в однолокусных и полилокусных системах при наличии отбора . . . . .	291
§ 9. Аддитивная модель отбора в полилокусной системе . . . . .	296
§ 10. Мультипликативная и аддитивно-мультипликативная модели отбора . . . . .	302
§ 11. Библиография и комментарии . . . . .	312

## ЧАСТЬ II

### СТОХАСТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ ГЕНЕТИКИ

<b>Глава X. Диффузионные модели популяционной генетики</b>	<b>315</b>
§ 1. Типы случайных процессов, используемых в моделях популяционной генетики . . . . .	315
§ 2. Основные задачи, возникающие при анализе стохастических моделей . . . . .	318
§ 3. Прямое и обратное уравнения Колмогорова . . . . .	320

§ 4.	Диффузионная аппроксимация моделей Райта — Фипера и Морана . . . . .	325
§ 5.	Классификация границ в диффузионных моделях . . . . .	329
§ 6.	Многомерные диффузионные модели . . . . .	332
§ 7.	Решение уравнений Колмогорова методом Фурье. Преобразования диффузионных процессов. Стационарная плотность . . . . .	335
§ 8.	Определение моментов некоторых функционалов от диффузионных процессов . . . . .	342
§ 9.	Один подход к вычислению математических ожиданий функций на состояниях процесса . . . . .	346
§ 10.	Библиография и комментарии . . . . .	351
<b>Глава XI. Случайный генный дрейф в узком смысле . . . . .</b>		<b>354</b>
§ 1.	Уравнения Колмогорова для однолокусных моделей случайного генного дрейфа . . . . .	354
§ 2.	Аппроксимация процесса случайного генного дрейфа на небольших промежутках времени . . . . .	356
§ 3.	Асимптотика фундаментального решения для процесса генного дрейфа при $t \rightarrow \infty$ . . . . .	364
§ 4.	Вероятности, связанные с достижением границ . . . . .	366
§ 5.	Характеристики времени достижения границ . . . . .	370
§ 6.	Плотность времени пребывания и возраст аллели . . . . .	377
§ 7.	Моменты процесса генного дрейфа . . . . .	380
§ 8.	Фундаментальное решение уравнений Колмогорова . . . . .	385
§ 9.	Двулокусная модель генного дрейфа . . . . .	388
§ 10.	Библиография и комментарии . . . . .	392
<b>Глава XII. Свойства однолокусных моделей при учете ряда микроэволюционных факторов . . . . .</b>		<b>394</b>
§ 1.	Уравнения Колмогорова в случае влияния нескольких микроэволюционных факторов . . . . .	394
§ 2.	Вероятности фиксации аллеля . . . . .	397
§ 3.	Характеристики времени достижения гомозиготности . . . . .	406
§ 4.	Плотность стационарного распределения вероятности в случае одного двухаллельного локуса . . . . .	409
§ 5.	Анализ плотности стационарного распределения вероятности состояний популяции в отношении диаллельного локуса . . . . .	413
§ 6.	Стационарная плотность и адаптивный ландшафт в случае двух аллелей . . . . .	416
§ 7.	Вывод стационарной плотности для случая множественных аллелей . . . . .	419
§ 8.	Вклад отбора в выражение для стационарной плотности . . . . .	422
§ 9.	Вклад миграций и мутаций. Общий вид стационарной плотности . . . . .	426
§ 10.	Анализ стационарной плотности распределения вероятности концентраций множественных аллелей. Многолокусный случай . . . . .	429
§ 11.	Стационарная плотность и целевые функции в случае множественных аллелей . . . . .	434

§ 12. Связь целевых функций с потенциалом движения по сфере. Механическая интерпретация однолокусных генетических процессов как движения в силовом поле . . . . .	438
§ 13. Библиография и комментарий . . . . .	446
<b>Глава XIII. Генный дрейф в подразделенных популяциях</b>	<b>449</b>
§ 1. Производящий оператор процесса генного дрейфа в подразделенной популяции конечной величины с «островным» типом миграций . . . . .	449
§ 2. Динамика ожидаемых частот аллелей в подразделенной популяции . . . . .	454
§ 3. Поведение математических ожиданий показателей гетерозиготности . . . . .	457
§ 4. Динамика математических ожиданий двулокусных показателей неравновесности по сцеплению . . . . .	465
§ 5. Модель иерархически подразделенной популяции . . . . .	471
§ 6. Анализ асимптотической скорости убывания гетерозиготности в иерархической модели . . . . .	475
§ 7. Модель изоляции расстоянием . . . . .	479
§ 8. Особенности процесса генного дрейфа в подразделенной популяции с общим характером миграций . . . . .	486
§ 9. Библиография и комментарий . . . . .	497
<b>Заключение . . . . .</b>	<b>499</b>
<b>Краткий генетический словарь . . . . .</b>	<b>506</b>
<b>Предметный указатель . . . . .</b>	<b>509</b>

## ПРЕДИСЛОВИЕ

---

Математическая генетика представляет собой одну из наиболее формализованных областей биологии. Она включает в себя как построения, имеющие целью достигнуть понимания характера эволюционного процесса, так и чисто практические направления, используемые, например, в животноводстве и растениеводстве, в задачах искусственной селекции и др. В пределах одной книги трудно осветить все области приложения математических методов к генетическим задачам, поэтому наша книга посвящена преимущественно эволюционному аспекту генетических проблем. В первой части рассматриваются детерминистские, во второй — стохастические модели математической генетики. Представлены краткие сведения из генетики, достаточные для понимания рассматриваемых задач. Предполагается, что читатель владеет основами интегрального и дифференциального исчисления и качественной теорией дифференциальных уравнений. Авторами были предприняты усилия, облегчающие возможность независимого чтения глав. Для понимания материала глав III—IX части I, где возрастная структура популяций не рассматривается, можно ограничиться прочтением §§ 15, 16 главы II. В части II главы могут читаться независимо, если известны результаты главы X; если читатель знаком с уравнениями диффузии, то можно ограничиться прочтением §§ 4—6 и 9 этой главы.

Каждая глава заканчивается библиографическими ссылками и комментариями, составленными таким образом, чтобы читатель получил представление не только об источниках происхождения изложенных методов и результатов, но и о направлениях их дальнейшего развития и обобщения.

Коротко о принятой в книге нумерации формул и параграфов. При ссылках на формулы в пределах одной гла-

вы номер формулы состоит из двух чисел — номера параграфа и номера собственно формулы. Если было необходимо сослаться на формулу из другой главы, то первое число есть номер главы, второе — параграфа и третье — формулы. Аналогично, ссылки на параграф в пределах одной главы содержат лишь его номер, а при ссылке на параграф из другой главы — еще и номер главы.

Из-за обилия используемых переменных не удалось использовать символы алфавита только в одном смысле. Однако в пределах параграфов и, в значительной мере, глав каждый символ относится к одной переменной.

Главы I—VIII написаны Ю. М. Свиричевым, главы IX—XIII — В. П. Пасековым.

И в заключение нам бы хотелось сказать несколько слов об истории написания этой книги. В середине 60-х годов наш учитель, выдающийся биолог современности Николай Владимирович Тимофеев-Ресовский, выдвинул большую программу математизации популяционной генетики и теории эволюции. В процессе реализации этой программы появлялись главы нашей книги, каждая подробно обсуждалась. Николай Владимирович предлагал концептуальную схему, а мы пытались перевести ее на математический язык. Далее наступила очередь интерпретации полученных результатов; в этой части работы его роль была также огромной.

К сожалению, Николай Владимирович не дождал до выхода в свет этой книги. Поэтому, выполняя свой долг, мы посвящаем ее светлой памяти Николая Владимировича Тимофеева-Ресовского.

*Ю. М. Свиричев, В. П. Пасеков*

# ЧАСТЬ I

## ДЕТЕРМИНИСТСКИЕ МОДЕЛИ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ ГЕНЕТИКИ

---

### ГЛАВА I

#### КРАТКИЙ ОЧЕРК ТЕОРИИ МИКРОЭВОЛЮЦИИ С НЕКОТОРЫМИ СВЕДЕНИЯМИ ИЗ ГЕНЕТИКИ

##### § 1. История и *personalia*

Общая популяционная генетика является в настоящее время идейной основой современной так называемой «синтетической» теории эволюции. Фундаментальный принцип естественного отбора как основного фактора эволюции был сформулирован Ч. Дарвином задолго от открытия механизмов генетики. Незнание основных закономерностей наследуемости привело Ч. Дарвина к гипотезе о слитной наследственности, согласно которой задатки родителей перемешиваются наподобие жидкостей в организме потомка. В этом случае теория отбора наталкивается на серьезные возражения, высказанные впервые Ф. Дженкинсом: скрещивание приводит к быстрой нивелировке наследственных различий, а в однородной популяции отбор не действует (так называемый «кошмар Дженкинса»).

Лишь открытие в 1865 г. Г. Менделем основных законов передачи наследственных факторов от родителя к потомку, показавших их дискретность, позволило устранить «кошмар Дженкинса», поскольку в результате дискретной природы наследственности никакого «растворения» наследственных различий не происходит.

Менделевские законы стали известны в мировой науке лишь после их вторичного открытия в 1900 г., независимо друг от друга, Г. де Фризом, К. Корренсом и К. Чермаком. Дальнейшее развитие генетика получила в трудах Т. Моргана с сотрудниками, экспериментально доказавшими, что основными носителями наследственной информации являются хромосомы, в которых наследственные факторы — гены — располагаются линейно. Затем накоп-

ление экспериментальных фактов показало универсальность менделевских законов для всех организмов, размножающихся половым путем.

Однако и после вторичного открытия законы Менделя и дарвиновская теория естественного отбора оставались двумя самостоятельными, никак не связанными направлениями. Более того, происходило их известное противопоставление друг другу. И лишь к 30-м годам (см., например, классическую работу С. С. Четверикова «О некоторых аспектах эволюционного процесса с точки зрения современной генетики») было показано, что менделевская генетика и дарвиновская теория естественного отбора не только не противостоят друг другу, но и образуют новый синтез — современную эволюционную теорию.

Одновременно с возникновением фундаментальной системы концепций общей популяционной генетики, с их экспериментальной проверкой в лабораторных и природных условиях, происходило становление математической популяционной генетики. Одной из первых работ в этом направлении была работа известного английского математика Г. Г. Харди (1908 г.). В дальнейшем произошел настоящий «взрыв», когда число работ по математической популяционной генетике начало стремительно расти. (К настоящему времени библиография работ по математической генетике насчитывает сотни названий.)

Тогда же сформировались два основных подхода к задачам популяционной генетики. Первый, так называемый «детерминистский» связан в основном с работами Дж. Б. Холдена и Р. А. Фишера. При этом подходе популяции предполагаются достаточно большими, флуктуациями фазовых переменных пренебрегают и весь процесс эволюции популяций описывается изменением средних величин этих переменных во времени. В качестве фазовых переменных обычно используются концентрации или частоты как самих генов, так и некоторых их комбинаций (гамет или зигот) в популяции. Модель обычно описывает изменение этих концентраций или частот под действием таких факторов, как отбор, миграция, нарушение панмиксии и т. п. Сами факторы задаются некоторыми параметрами, входящими в правые части разностных или дифференциальных уравнений модели. Например, коэффициенты отбора являются параметрами, задающими давление отбора на различные генотипы. По сути дела, детерминистские модели являются динамическими моделями, где

популяция представляется некоторой динамической системой, поведение которой как под действием различных внешних воздействий, так и при изменении внутренних закономерностей функционирования системы описывается траекторией в фазовом пространстве частот — единичном симплексе, расположенном в положительном ортанте.

Второй подход к задачам популяционной генетики, так называемый «стохастический» берет свое начало с работ С. Райта и Р. А. Фишера. При этом подходе изменение числа генов или их комбинаций в популяции рассматривается как марковский процесс. Здесь уже не требуется предположения о достаточно большой популяции, и стохастические модели с успехом применяются для анализа генетических процессов в малых популяциях (точнее, в популяциях конечной численности), где флуктуации за счет случайности выборки (так называемые «генетико-автоматические процессы» или «генный дрейф») могут быть значительными.

Эти два подхода в достаточной степени отличаются друг от друга как по структуре моделей, так и по используемому математическому аппарату. Если в детерминистском подходе это качественная теория интегральных, дифференциальных и разностных уравнений и теория устойчивости, то в стохастическом это методы теории случайных процессов (в основном методы цепей Маркова и диффузионного приближения).

По этой причине наша книга состоит из двух более или менее самостоятельных частей, довольно заметно отличающихся друг от друга по используемому в них математическому аппарату. Но это в значительной степени формальное различие, поскольку два основных подхода в популяционной генетике вовсе не противоречат друг другу; они отражают две различные стороны одного и того же явления — эволюции популяций живых организмов. Если популяции достаточно велики, давление отбора выражено достаточно сильно, действие других факторов также весьма ощутимо, то поведение популяции на достаточно большом промежутке времени (большое число поколений) можно рассматривать как поведение некоторой динамической системы и описывать его детерминистской моделью. Если же давления отбора, мутационного процесса, миграции и других факторов слабы и практически не изменяют концентрации генов в течение одного поколения, а сама популяция имеет малую численность,

то поведение популяции на достаточно малых временных промежутках (малое число поколений) в весьма большой степени определяется случайными факторами. По сути дела, стохастические модели нужно применять в том случае, когда типичные скорости направленных эволюционных изменений трудно уловить; тогда основную роль приобретают случайные воздействия (например флуктуации численности популяции).

Вообще, проблема соотношения детерминистского и случайного в эволюции является одной из основных проблем современной эволюционной теории. Высказываются самые крайние точки зрения, подкрепляемые зачастую весьма паукообразными и модернистскими рассуждениями. Сама же проблема, по-видимому, столь же древняя, как и история человечества. Как только человек стал задумываться о своем месте в меняющемся мире и о своей собственной эволюции, сразу же возникли две точки зрения. Одна из них, связанная с восточной философией, ее фатализмом и верой в предопределение, движущей силой развития считала Случай. «Опять видел я под солнцем, что не в воле проворных бег, не в воле храбрых война, равно как не у мудрых хлеб, также и не у разумных богатство и не у знатоков снисkanie благоволения; но судьбе и случаю подчинены все они»\*).

Вторая же точка зрения, тесно связанная с эллинистическим аристотелевским мировоззрением, была принципиально детерминистской (мы думаем, что другой и не могло возникнуть в упорядоченном греко-римском мире эпохи расцвета).

«В пору ту многие виды животных должны  
были спнуть  
И не могли свою жизнь продолжать, размножая  
потомство.  
Виды же те, что донныне вдыхают животительный  
воздух,  
Испокон века от гибели племя свое сохраняют  
Хитростью, или отвагой, или же ловким про-  
ворством»\*\*).

Математическая теория микроэволюции и математическая популяционная генетика представляют собой области биологии, куда количественные методы проникли наи-

---

\*) Библия. Экклезиаст.

\*\*\*) Лукреций Кар «О природе вещей».

более глубоко, настолько, что их даже можно считать ветвями прикладной математики. Благодаря алгебраической природе менделизма современная теория микроэволюции и популяционная генетика являются в очень большой степени формализованными системами.

Однако, прежде чем перейти к изложению этих систем, мы хотим дать своеобразное биологическое введение в проблемы микроэволюции и популяционной генетики. Эта часть очень важна как для понимания существа проблемы (т. е. каким образом, из анализа какого природного явления возникают рассматриваемые нами далее формальные задачи), так и с точки зрения терминологической, поскольку даже формальные задачи содержат чисто биологическую терминологию. Более того, в книге будут встречаться и описания биологических экспериментов — проверка наших умозрительных построений и напоминание о реальном существовании объекта моделирования.

И в заключение нам бы хотелось привести высказывание известного английского биолога К. Уоддингтона \*). Оно, как нам кажется, очень хорошо определяет значение таких работ, как наша, и их место в ряду исследований, посвященных проблеме эволюции.

«Математико-генетическая теория естественного отбора в значительной степени неприложима к практике, поскольку в ней рассматриваются переменные..., значения которых почти невозможно определить. Но никто в настоящее время не сможет отрицать огромного значения подобных теорий для создания общей схемы концепций, в рамках которой наши представления об эволюционном процессе могли бы развиваться, не подвергаясь большой опасности впасть попросту в туманное многословие.»

## § 2. Концептуальная модель микроэволюции

Развитие любой количественной теории, использующей те или иные математические модели, невозможно без концептуальных схем, которые, по сути дела, представляют собой те же модели, но сформулированные на обыч-

---

\*) Уоддингтон К. (Waddington C. H.). Морфогенез и генетика. Пер. с англ.— М.: Мир, 1964.

ном, а не формальном языке. Наша задача облегчается тем, что такая система была построена к 30-м годам нашего века — это теория микроэволюции. Здесь мы дадим лишь краткое ее изложение, следуя идеям выдающегося русского биолога Н. В. Тимофеева-Ресовского.

Микроэволюция имеет дело лишь с исходными пусковыми механизмами эволюции. Конечной же стадией микроэволюции является начало видообразования — макроэволюция. Процессы микро- и макроэволюции протекают с различными скоростями и имеют разные характерные времена. Мы уже многое знаем о микроэволюционных явлениях и факторах и можем описывать этот процесс количественно достаточно надежно. К сожалению, этого нельзя сказать о макроэволюции, поэтому она остается за рамками нашей книги.

### § 3. Элементарная эволюционная структура и элементарное эволюционное явление

Жизнь представлена на нашей планете иерархической системой дискретных форм. На низшем уровне находятся виды, которые далее более или менее естественно объединяются как по сходству некоторых признаков, считаемых существенными, так и по общности происхождения (филогенетическое родство) в категории более высоких порядков (роды, семейства, отряды, классы, типы). Вид, являясь основной категорией этой системы, характеризуется практически полной в природных условиях биологической изоляцией от других, даже близких видов, т. е. особи из двух различных видов либо не могут скрещиваться, либо их потомство нежизнеспособно или бесплодно. В то же время особи внутри вида свободно скрещиваются и производят вполне жизнеспособное потомство. Каждый вид населяет определенную территорию или акваторию — обладает определенным *ареалом* распространения. Внутри ареала особи каждого вида никогда не бывают распределены равномерно; они всегда образуют совокупности разной численности, отделенные друг от друга пространствами, либо совсем не заселенными особями данного вида, либо с заметно меньшей плотностью населения. Такие совокупности обычно называют популяциями. *Популяция* — это совокупность особей, в течение многих поколений занимающих определенный ареал, внутри которой в той или иной степени осуществляется

панмиксия (случайное свободное скрещивание) и которая отделена от таких же соседних совокупностей той или иной степенью изоляции. Очевидно, что это определение весьма широко и обладает достаточной степенью общности. В то же время популяции в этом смысле являются реально и исторически существующими, далее разумно неподразделимыми сообществами организмов в пределах каждого вида. Они являются элементарными репродуктивными группами и, в этом смысле, *элементарными эволюционными структурами*, без изменения наследственного состава которых невозможно протекание какого бы то ни было эволюционного процесса.

Все популяции благодаря постоянному возникновению наследственных изменений и скрещиванию гетерогенны по наследственному составу особей. Следовательно, в любой момент времени генотипический состав популяции может быть охарактеризован общей численностью популяции и распределением частот различных содержащихся в ней генотипов. Если внешняя среда постоянна, то популяция может находиться в состоянии относительного динамического равновесия, так что в течение многих поколений как средняя численность, так и генотипический состав популяции не меняются. Но при достаточно сильном или длительном изменении условий среды такое динамическое равновесие может быть нарушено и популяция перейдет в другое состояние. При этом распределение генотипов изменится. Подобное изменение генотипического состава популяции, при котором популяция из одного более или менее длительного состояния динамического равновесия переходит в другое, будем называть *элементарным эволюционным явлением* (или, более коротко, *эволюцией популяции*).

#### § 4. Элементарный эволюционный материал

Для осуществления любых эволюционных изменений необходима наследственная гетерогенность популяций. Естественно, возникает вопрос — что представляют собой элементарные единицы наследственной изменчивости, могущие служить элементарным эволюционным материалом? Такие наследственные изменения должны прежде всего затрагивать все признаки и свойства, способные изменяться у данного вида организмов; при этом изменения должны происходить в разных направлениях, т. е. пред-

ставлять собой ту «неопределенную наследственную изменчивость», которую Ч. Дарвин постулировал в качестве одной из основных предпосылок своей теории эволюции. Эти изменения должны постоянно появляться у всех живых организмов, и они должны встречаться во всех природных популяциях. И наконец, установленные путем скрещиваний наследственные различия между уже существующими в природе таксонами (сортами, расами, подвидами), должны сводиться к комбинациям этих элементарных наследственных изменений.

Из огромного экспериментального материала нам известен единственный тип наследственной изменчивости, удовлетворяющий этим условиям, — *мутации*. Спонтанно возникающие у всех живых организмов мутации наследуются далее по менделевским законам. Поэтому мы можем считать, что элементарным эволюционным материалом являются достаточно хорошо известные нам из экспериментальной генетики различные типы мутаций.

Число типов различных мутаций (в связи с большим числом разных генов) у всех, даже просто организованных живых организмов весьма велико, поэтому вероятности возникновения каких-либо определенных типов мутаций весьма малы ( $10^{-5}$ — $10^{-7}$ ). Большинство возникших мутаций сразу же отменяются отбором, и лишь очень немногие из них имеют шансы закрепиться в популяции. Это указывает на то, что генотипы живых организмов весьма стабильны, будучи, по-видимому, в процессе длительного естественного отбора стабилизированными на определенном оптимальном (с эволюционной точки зрения) уровне. Если бы генотипы были слишком лабильными структурами, реагирующими на любые изменения природных условий, то целенаправленный эволюционный процесс оказался бы практически невозможным: наследственные свойства организмов постоянно изменялись бы при изменении различных факторов и условий.

## § 5. Элементарные эволюционные факторы

Мы различаем четыре элементарных эволюционных фактора: мутационный процесс, популяционные волны («волны жизни»), изоляция и отбор.

Мутационный процесс, характеризующийся средней частотой возникновения мутаций и их качественным спектром, в силу своей случайной ненаправленной приро-

ды является лишь фактором-поставщиком элементарного эволюционного материала.

Популяции всех живых организмов испытывают колебания численности, амплитуда которых (например, у видов с коротким жизненным циклом) может быть очень велика. Так, у насекомых отношение максимума к минимуму может достигать величин  $10^6$ . Во время резкого уменьшения численности происходит случайный (не зависящий от свойств генотипов) отбор. Полученное таким образом случайное изменение распределения генотипов в популяции, служащей «стадом-воспроизводителем» для нового пика численности, попадает под быстрое и интенсивное действие направленного отбора, вследствие чего при помощи этого механизма в популяции закрепляются мутации и генотипы, имевшие вначале пренебрежимо малые концентрации. Следовательно, популяционные волны, резко отличаясь по своей природе от мутационного процесса, являются, как и последний, фактором-поставщиком эволюционного материала, который с помощью случайно действующего механизма уничтожает часть содержащихся в популяции мутаций, а остальные переводит в иные условия отбора; все это повышает вероятность закрепления относительно редких мутаций и генотипов.

Третьим элементарным эволюционным фактором является изоляция. Под изоляцией мы понимаем любую степень и форму нарушения панмиксии (случайного свободного скрещивания). Изоляция закрепляет все, по любым причинам возникшие генотипические различия в пределах популяции или между различными популяциями. Без изоляции все вновь возникшие внутри- и межпопуляционные различия нивелируются скрещиванием и перемешиванием. Изоляция является, следовательно, фактором, ускоряющим и даже осуществляющим дифференциацию одной популяции на две или несколько и появление новых форм. Форм изоляции может быть множество, но все их можно разделить на два основных типа — территориальные и биологические. Территориальные формы весьма разнообразны и определяются внешними условиями (например, изоляция островных фаун и флор). Все же формы биологической изоляции обусловлены, в конечном счете, генетическими различиями между соответствующими особями, т. е. причинами, лежащими не вне, а внутри самих организмов (например, стерильное или нежизнеспособное потомство межвидовых гибридов). Хотя изоляция и яв-

ляется фактором, способствующим возникновению различий и поддерживающим их, но сама по себе она не может служить направляющим фактором эволюции.

Наконец, последним и самым важным элементарным фактором эволюции является естественный отбор. Принцип и наличие в природе естественного отбора были установлены Ч. Дарвином. Предпосылками неизбежности естественного отбора являются следующие основные свойства живых организмов. Всем живым организмам, хотя и в разной степени, свойственно явление перепроизводства потомства. Очевидно, что для поддержания постоянной численности популяции пара особей предыдущего поколения должна в среднем оставлять только пару потомков. Однако все виды живых организмов производят много больше потомков на пару (у некоторых растений, насекомых и рыб число «детей» на пару родителей достигает тысяч, десятков и сотен тысяч и даже миллионов). Из перепроизводства потомства неизбежно следует борьба за существование. Вторым свойством живых организмов является наличие у них наследственной изменчивости, нами выше уже рассмотренной; это неизбежно ведет к неидентичности, а следовательно, в определенных условиях и неравноценности особей. Из этого же в свою очередь неизбежно следует, что разные особи в условиях жесткой конкурентной борьбы должны иметь различную вероятность достижения репродуктивного возраста. В общей форме давление (количественная сторона действия) отбора измеряется тем, например, насколько вероятность достижения репродуктивного возраста у одной генетически определенной формы выше или ниже по сравнению с другой. Мы знаем, что мутации и их комбинации могут обладать весьма различными относительными жизнеспособностями (по сравнению с исходной формой) в разных условиях внешней генотипической, популяционной и биогеоценотической среды; это значительно повышает и расширяет потенциальные возможности отбора. Принцип выживания наиболее приспособленных определяет «движение» генотипической структуры популяции в сторону «улучшения» всей популяции в целом. Этот принцип указывает на то, что естественный отбор является единственным направляющим элементарным эволюционным фактором, способным в комбинации с тремя остальными создавать адаптацию, дифференцировку, специализацию и координацию частей и органов в онтогенезе, тем самым

создавая то, что мы называем направленною и прогрессом в эволюции живых организмов.

Любопытно отметить, что сам принцип отбора из некоторого множества (траекторий, комбинаций, особей и т. п.), удовлетворяющего какому-либо критерию подмножества, и дальнейшее «движение» по нему — это принцип, общий для всех эволюционирующих систем. Принципы отбора (вариационные принципы) положены в основу механики, физики. При этом из всего множества траекторий оставляется только одна, «наилучшая» по некоторому критерию траектория. В биологии же каждому множеству допустимых траекторий (возможных путей эволюции) ставится в соответствие некоторое оптимальное *распределение*, и выбор дальнейшего пути носит до известной степени вероятностный характер. Другими словами, в каждый момент времени биологическая система — популяция — имеет несколько различных возможностей своего дальнейшего эволюционирования, но реализуется лишь один путь.

Эти четыре элементарных эволюционных фактора можно разбить по характеру их действия на три группы: мутационный процесс и популяционные волны являются «поставщиками» эволюционного материала, изоляция — «инициатор и закрепитель» внутривидовых и межвидовых различий (основной фактор дифференциации форм), а естественный отбор является «направляющим и творческим» фактором эволюции (создающим адаптации, переходы на более высокие уровни взаимоотношений организмов со средой и, в результате всего этого, эволюционный прогресс).

## § 6. Законы наследственности. Элементарное введение

Вся современная генетика развилась из законов, открытых Г. Менделем в 1865 г. Эти весьма простые и ясные законы формулируются в терминах частот и являются по существу вероятностными. Поскольку для наших целей достаточно лишь самых общих сведений из генетики, то изложение будет очень схематичным, сильно упрощающим истинную картину такого сложного природного явления, как наследственность.

В каждой клетке любого организма данного вида содержится определенное число *хромосом* — материальных

носителей наследственной информации. У человека, например, их 46. Хромосомы диплоидных особей парны; каждой всегда соответствует ей гомологичная. Любая хромосома состоит из расположенных в линейной последовательности элементарных единиц — *генов*; каждый ген контролирует наследование одного или нескольких признаков. Гомологичные хромосомы имеют одинаковую последовательность генов. Гены определенных признаков лежат в определенных местах хромосомы, называемых *локусами*. Любой признак (например цвет глаз) у особей может проявляться по-разному; говорят, что ген может находиться в нескольких состояниях, называемых *аллелями*. Иногда сами эти состояния гена называют генами.

Процесс размножения состоит из двух этапов: формирования половых клеток — *гамет* и оплодотворения. Постоянство числа хромосом обеспечивается происходящим при созревании гамет процессом *мейоза* — двух последовательных клеточных делений, при которых число хромосом уменьшается вдвое. Таким образом, гаметы имеют вдвое меньшее число хромосом (*гаплоидный набор*), чем другие клетки (*диплоидный набор*). Для простоты предположим, что клетка содержит только одну хромосомную пару:  $\sigma\{Aa\}$  — у самцов и  $\varphi\{Aa\}$  — у самок, где  $A$  — хромосома,  $a$  — гомологичная ей хромосома. На рис. 1:

а) Мужская и женская клетки с двумя хромосомами  $A$  и  $a$ . Тетрады уже образовались: каждая хромосома представлена двумя сестринскими хроматидами —  $A(A_1, A_2)$ ,  $a(a_1, a_2)$ .

б) Те же клетки, но с разорванными хроматидами. Хроматиды  $A_2$  и  $a_1$  перекрутились и в месте перекреста порвались. Образовавшиеся части  $a_{11}$ ,  $a_{12}$ ,  $A_{21}$ ,  $A_{22}$  начинают двигаться более или менее независимо друг от друга.

в) Начинается первое деление мейоза. Если у самцов гомологичные хроматиды обменялись участками, то у самок обмена не произошло и хроматиды те же, что и были.

г) Закончилось второе деление мейоза и образовалось по четыре гаметы. Если у самцов все гаметы различны, то у самок можно выделить только два типа гамет.

д) В результате слияния двух случайным образом выбранных гамет образуется новая клетка — зигота.

В начале мейоза каждая хромосома удваивается и образуется *тетрада* (рис. 1, а), состоящая из четырех хромосомных нитей — *хроматид*. Удвоенная хромосома на-

зывается *диадой*, а составляющие ее хроматиды — сестринскими. В следующей стадии происходит перекручивание хроматид и, как следствие этого, разрывы в идентичных участках гомологичных хроматид. Разрыв происходит с определенной вероятностью в любом месте

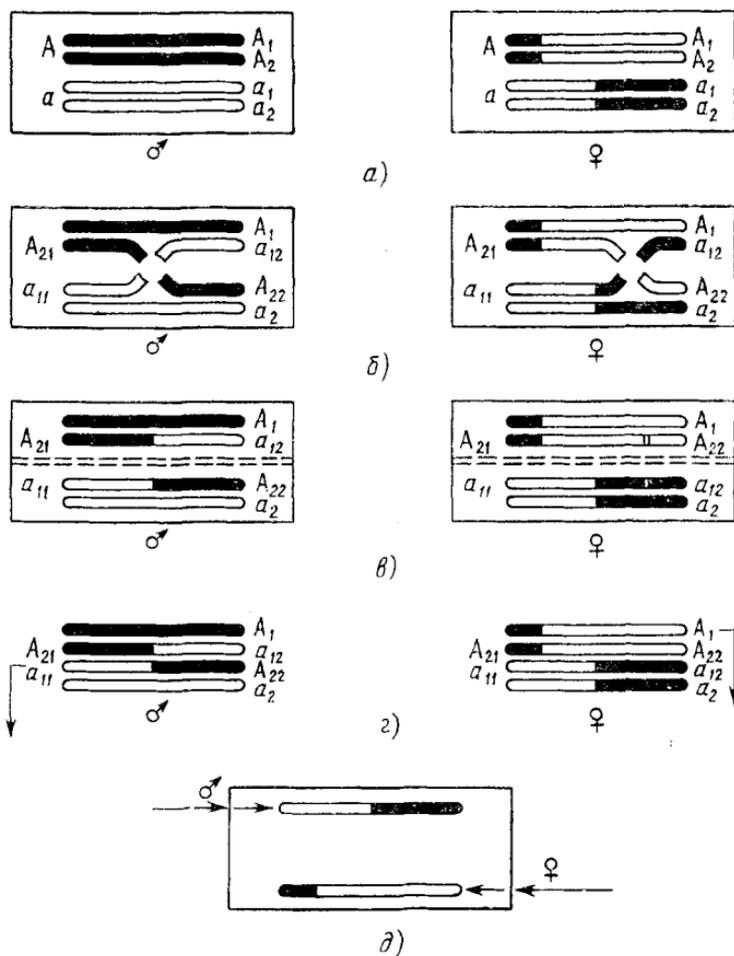


Рис. 1. Процесс мейоза и оплодотворение.

хроматиды между локусами (рис. 1, б). Хроматида может разорваться на произвольное число частей, но не больше, чем  $m - 1$ , где  $m$  — число локусов. На рис. 1, б изображен простейший случай разрыва на две части. После разрыва хроматиды вновь объединяются, но не обязательно

в том же порядке. Например, в нашем случае происходит одно из двух событий: либо обе части соединяются в том же порядке, что и до разрыва (рис. 1, в, схема для самок), либо часть одной хроматиды соединяется со второй частью другой (рис. 1, в, схема для самцов). Этот процесс называется *рекомбинационным*. В результате него происходит обмен участками между гомологичными хромосомами, т. е. *кроссинговер*. Затем гомологичные хромосомы, каждая из которых представлена парой сестринских хроматид, расходятся к противоположным полюсам. На этом первое деление мейоза заканчивается. В результате образуются две дочерние клетки с вдвое меньшим числом хромосом.

Во втором делении каждое дочернее ядро вновь делится, в результате расходятся хромосомы, представленные сестринскими хроматидами. Следовательно, из каждой клетки, вступившей в мейоз, после двух последовательных делений образуются четыре клетки с половинным (гаплоидным) набором хромосом — *гаметы*. Этот процесс изображен на рис. 1, г.

При оплодотворении две случайным образом выбранные гаметы — одна от отцовского и другая от материнского организмов — сливаются в одну клетку — *зиготу*, с которой и начинается жизнь нового организма — потомка родительской пары (рис. 1, д). Заметим, что рекомбинационный процесс при образовании отцовской и материнской гамет может протекать по-разному (что и показано на рис. 1, б, в). Если кроссинговера не происходит, то, пользуясь тем, что при этом образуются только два типа гамет, каждая из которых содержит одну из гомологичных хромосом, весь вышеописанный процесс можно представить в виде более простой схемы. На рис. 2:

а) Мужская и женская клетки содержат по паре гомологичных хромосом. Считается, что тетрады не образуются и деление начинается тогда, когда гомологичные хромосомы расходятся к разным полюсам. Если не происходит кроссинговера, то этот процесс аналогичен первому делению мейоза.

б) Процесс образования гамет закончен. Вместо четырех в этой схеме образовалось по две гаметы. Но поскольку при мейозе без кроссинговера четыре гаметы отличаются только попарно, и для оплодотворения случайным образом выбирается только одна гамета, то вероятность выбора этой гаметы одинакова для обеих схем.

в) В результате слияния двух случайным образом выбранных гамет образуется новая клетка — зигота.

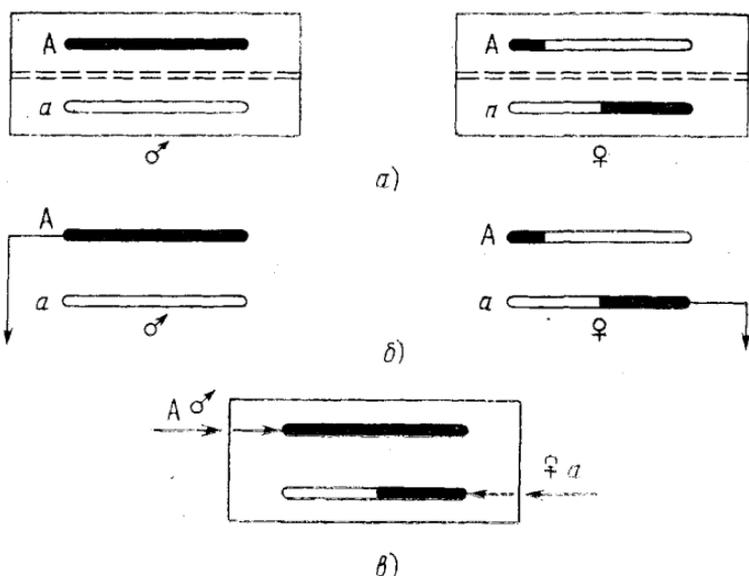


Рис. 2. Упрощенная схема образования гамет и оплодотворения.

Несмотря на то, что эта схема не отражает реального процесса, конечный результат ее тот же, что и у более правильной, но и более сложной схемы. В дальнейшем мы будем широко пользоваться модельными схемами именно второго типа.

Пусть теперь в хромосоме имеется только один локус и локализованный в нем ген может находиться в двух состояниях:  $G$  и  $g$ , т. е. давать два проявления некоторого признака. Если скрещиваются две особи, имеющие такую пару хромосом, то в потомстве могут быть зиготы следующих четырех типов:  $\{\sigma G \varphi G\}$ ,  $\{\sigma G \varphi g\}$  или  $\{\sigma g \varphi G\}$ ,  $\{\sigma g \varphi g\}$ . Зиготы (и развивающиеся из них организмы), содержащие два одинаковых аллеля, например,  $\{\sigma G \varphi G\}$  или  $\{\sigma g \varphi g\}$ , называются *гомозиготными* по данному локусу, содержащие два разных аллеля, например,  $\{\sigma G \varphi g\}$  или  $\{\sigma g \varphi G\}$ , — *гетерозиготными*, или просто гомозиготами и гетерозиготами (гибридами).

Необходимо заметить, что проявляемое в зиготе суммарное действие двух генов (аллелей) далеко не всегда аддитивно (более того, почти всегда неаддитивно). Если

гетерозигота  $\{\sigma G \text{♀} g\}$  либо гетерозигота  $\{\sigma g \text{♀} G\}$  ничем не отличается по проявлению данного признака от гомозиготы  $\{\sigma G \text{♀} G\}$ , то о гене (аллеле)  $G$  говорят как о *доминантном*, а о гене (аллеле)  $g$  — как о *рецессивном*. В промежуточных случаях говорят о частичной доминантности. Весьма часто гетерозигота по проявлению данного признака (например интенсивности окраски) превосходит обе гомозиготы. В этом случае говорят о *сверхдоминантности*.

В дальнейшем в тех моделях, где в хромосоме рассматривается только один локус, обозначения хромосом —  $A$  и  $a$  — мы будем использовать и для обозначения различных аллелей гена, локализованного в этой хромосоме. Выше это свелось бы к замене  $G$  на  $A$  и  $g$  на  $a$ .

Этим мы и заключаем наш краткий обзор некоторых сведений из генетики и теории эволюции, конечно, хорошо известных всем биологам, но, по-видимому, малоизвестных представителям других профессий.

## § 7. Библиография и комментарии

### § 1.

Четвериков С. С. О некоторых моментах эволюционного процесса с точки зрения современной генетики.— Ж. эксп. биол., 1926, 2, вып. 1, с. 3—54

(эта статья перепечатана в Бюлл. МОИП, сер. биол., 1965, 79, № 4, с. 33—74).

В этой работе впервые были ясно и четко сформулированы задачи популяционной генетики, а эволюционная теория и генетика были сведены в единое целое.

Одной из первых работ по математической генетике можно считать работу:

Hardy G. H. Mendelian proportions in a mixed population.— Science, 1908, 28, p. 49—50.

В ней были впервые строго сформулированы понятия панмиксии и панмиктической популяции и было показано, что при отсутствии отбора в бесконечно большой панмиктической популяции, наследование некоторого признака в которой определяется одним двухаллельным геном, после первого же поколения устанавливается равновесное соотношение частот генотипов, одинаковое для всех последующих поколений. Это утверждение обычно называют теоремой или даже законом Харди. Часто к фамилии Харди прибавляют еще одну, и закон Харди становится законом Харди — Вайнберга, что имеет под собой некоторое основание, поскольку в то же время появилась статья Вайнберга:

Weinberg W. Über den Nachweis der Vererbung beim Menschen.— Jahresh. Verein f. vater. Naturk. in Württemberg, 1908, 61, p. 368—382,

где было высказано похожее утверждение.

С 1924 по 1932 гг. в журнале *Proceedings of Cambridge Philosophical Society* выходили статьи Дж. Холдена, объединенные общим названием:

Haldane J. B. S. A mathematical theory of natural and artificial selection.— 23, p. 19—41, 158—163, 363—372, 607—615; 26, 220—230; 27, 232—242; 28, 244—248; 1924—1932.

Большое число задач популяционной генетики было четко сформулировано в математических терминах и очень изящно решено. Эти работы и сейчас нельзя считать устаревшими. К сожалению, некоторые из этих задач носят слишком частный характер, и отсутствует четко выраженная общая концепция. В какой-то степени этот недостаток исправлен в его же книге:

Haldane J. B. S. *The causes of evolution*.— London: Harper, 1932.

(В 1935 г. под названием «Факторы эволюции» вышел русский перевод.) Вплоть до 1964 г. продолжали выходить статьи Дж. Холдена. Их характеризовала оригинальность постановки задач и элегантность решения, которое обычно очень удачно интерпретировалось с биологической точки зрения.

Классической работой в этом направлении, до сих пор не потерявшей своего значения, явилась книга Р. Фишера — известного английского математика и статистика:

Fisher R. A. *The genetical theory of natural selection*.— Oxford: Clarendon Press, 1930.

Если модели Дж. Холдена были в основном частотными детерминистскими моделями, то у Фишера представлены и модели стохастического вероятностного характера.

С 1921 г. и до сих пор продолжают появляться работы С. Райта, также одного из пионеров математической популяционной генетики. Мы приведем лишь несколько основных:

Wright S. *Systems of mating, I—V*.— *Genetics*, 1921, 6, № 1—2, p. 111—178;

Wright S. *Evolution in Mendelian populations*.— *Genetics*, 1931, 16, N 2, p. 97—159;

Wright S. *Statistical genetics in relation to evolution*.— Hermann et C<sup>ie</sup>, Paris, 1939;

Wright S. *The genetical structure of populations*.— *Ann. Eugenics*, 1951, 15, p. 323—354;

Wright S. *Classification of the factors of evolution*.— *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, 1955, 20, p. 16—24.

Сравнительно недавно вышли три фундаментальных тома С. Райта:

*Evolution and the Genetics of Population*.— Chicago: University Press, 1968, 1969, 1977,

в которых подведены итоги его многолетних исследований по генетике популяций.

Целый ряд классических статей Дж. Холдена, Р. Фишера, С. Райта собраны в книге:

*Papers on quantitative genetics*.— Raleigh: USA, 1962.

Из современных книг по математической генетике можно назвать следующие:

Crow J. F., Kimura M. *An introduction to Population Genetics Theory*.— New York: Harper and Row, 1970;

*Mathematical Topics in Population Genetics*/Ed. by Kojima K.— Berlin: Springer-Verlag, 1970;

Динамическая теория биологических популяций/Под ред. Р. А. Полуэктова.— М.: Наука, 1974;  
Nagylaki T. Selection in One — and Two-Locus Systems.— Berlin: Springer-Verlag, 1977.

Если две последние книги посвящены детерминистским моделям, то книга:

Мацуяма Т. Stochastic Problems in Population Genetics.— Berlin: Springer-Verlag, 1977,

имеет дело только со стохастическими моделями.

И наконец, укажем две книги учебного характера, которые могут служить хорошим введением в проблему:

Ратнер В. А. Математическая популяционная генетика.— Новосибирск: Наука, 1976;

Ли Ч. Введение в популяционную генетику. Пер. с англ.— М.: Мир, 1978.

§§ 2—5. При описании процессов микроэволюции мы полностью следовали работе:

Тимофеев-Ресовский Н. В. Микроэволюция, элементарные явления, материал и факторы эволюционного процесса.— Ботан. ж., 1958, 43, с. 317—336,

в которой четко была показана логическая структура этой теории. Сами методические принципы, сформулированные в этой работе, могут с успехом применяться и в других областях биологии, так что значение этой работы гораздо шире ее названия.

Элементарное введение в эволюционную теорию:

Эрлих П., Холм Р. Процесс эволюции. Пер. с англ.— М.: Мир, 1966.

Из других книг очень интересна следующая:

Шмальгаузен И. И. Факторы эволюции.— М.: Наука, 1968.

Полезна (в основном своим огромным фактографическим материалом и обзором всего нового, что сделано в эволюционной теории за сравнительно недавнее время) книга:

Майр Э. Зоологический вид и эволюция. Пер. с англ.— М.: Мир, 1968.

Освещение всевозможных аспектов и сторон эволюционной теории, зачастую довольно неожиданных, связь этой теории с другими областями биологии дается в книгах:

Huxley J. Evolution. The Modern Synthesis.— London: G. Allen & Unwin LTD, 1963;

Dobzhansky Th. Genetics and the origin species.— N. Y.: Columbia Univ. Press, 1941;

Evolutionary biology, v. 1/Eds Th. Dobzhansky, M. K. Hecht, W. C. Steere.— Amst.: North-Holland, 1967.

§ 6. Хорошим введением в генетику может служить книга:

Ауэрбах Ш. Генетика. Пер. с англ.— М.: Атомиздат, 1966.

Более солидные учебники:

Лобашев М. Е. Генетика.— Л.: ЛГУ, 1967;

Дубинин Н. П. Общая генетика.— М.: Наука, 1976.

## ГЛАВА II

### ОСНОВНЫЕ УРАВНЕНИЯ ПОПУЛЯЦИОННОЙ ГЕНЕТИКИ

#### § 1. Описание популяции

Мы рассматриваем популяцию как совокупность особей, которые могут скрещиваться между собой и производить жизнеспособное потомство. Особи внутри популяции могут различаться по генотипу, возрасту и полу. Пусть популяция состоит из  $N$  генотипических групп с численностями  $x_i(t, \tau_x)$  и  $y_i(t, \tau_y)$ ,  $i = \overline{1, N}$ . Здесь  $x_i(t, \tau_x)$  — количество самцов возраста  $\tau_x$  с генотипом  $\{i\}$  в момент  $t$ ,  $y_i(t, \tau_y)$  — количество самок возраста  $\tau_y$  с генотипом  $\{i\}$  в момент  $t$ . Естественно, что  $\tau_x, \tau_y \geq 0$ . Распределение  $x_i(t, \tau_x)$  и  $y_i(t, \tau_y)$  по переменной  $\tau \geq 0$  будем называть *возрастным распределением* соответствующих генотипов, а изменение этих величин во времени — *эволюцией* популяции.

Эволюция популяции есть следствие двух процессов: *размножения и гибели*.

Процесс размножения можно разбить на два этапа: скрещивание (образование репродуктивных пар) и производство потомства. Рассмотрим каждый из них в отдельности.

а) *Скрещивание*. Пусть самец возраста  $\tau_x$  с генотипом  $\{i\}$  в момент времени  $t$  скрещивается с самкой возраста  $\tau_y$ , имеющей генотип  $\{j\}$ . Будем обозначать число таких пар в популяции через  $m_{ij}(t, \tau_x, \tau_y, X, Y)$ . Здесь  $X(t, \tau_x)$  и  $Y(t, \tau_y)$  — векторы с компонентами  $x_i(t, \tau_x)$ ,  $y_i(t, \tau_y)$ ,  $i = \overline{1, N}$ .

Будем называть *системой скрещивания* либо задание конкретного вида этих зависимостей, либо некоторые правила, которым должны удовлетворять элементы матрицы  $\|m_{ij}\|$ .

Одна из самых простых (и в то же время распространенных в природе) систем скрещивания — это *панмиксия* \*), или случайное скрещивание. Сам термин «панмиксия» был введен еще Гальтоном. Согласно его определению при панмиксии вероятность образования пары не зависит от генотипов самца и самки (как это и должно следовать из другого определения — случайного скрещивания). Но при нашем описании, когда мы учитываем возрасты скрещивающихся особей, эта вероятность зависит от соотношения возрастов. Поэтому мы дополним это определение, различая *генотипическую* (гальтоновскую) панмиксию, когда при априорно заданных возрастах самки и самца выборы их генотипов (при образовании пары) не зависят друг от друга, и *возрастную*, когда при априорно заданных генотипах партнеров выбор возрастов также независим. Когда же выбор самца с генотипом  $\{i\}_{\tau_x}$  не зависит от выбора самки генотипа  $\{j\}_{\tau_y}$  при фиксированных возрастах  $\tau_x$ ,  $\tau_y$  и наоборот, и это справедливо для всех возрастов и генотипов, мы будем говорить о *глобальной панмиксии*.

б) *Производство потомства*. Мы считаем, что каждая пара  $\sigma \{i\}_{\tau_x}, \varphi \{j\}_{\tau_y}$  производит  $F_{ij}(t, \tau_x, \tau_y)$  потомков мужского пола и  $G_{ij}(t, \tau_x, \tau_y)$  потомков женского. Величины  $F_{ij}$  и  $G_{ij}$  мы будем называть *функциями рождаемости* соответствующих пар. В общем случае они могут зависеть и от  $X$  и  $Y$ . Эта зависимость возникает, например, при учете конкуренции как между генетическими группами, так и внутри них, влияющей на плодовитость.

Как было показано ранее, за счет менделизма пары могут производить не только себе подобных, но и потомков других генотипов. Поэтому мы введем величины  $\omega_{ij}^k(\varphi)$  и  $\omega_{ij}^k(\sigma)$ , которые означают *доли* генотипа  $\{k\}$  в потомстве пары  $\sigma \{i\}_{\tau_x}, \varphi \{j\}_{\tau_y}$  среди потомков женского и мужского пола соответственно. Очевидно, что

$$\sum_k \omega_{ij}^k(\varphi) = \sum_k \omega_{ij}^k(\sigma) = 1, \quad i, j, k = \overline{1, N}. \quad (1.1)$$

Выбор того или иного конкретного вида набора констант  $\Omega \{\omega_{ij}^k\}$  определяет задание соответствующего *закона наследования*.

---

\*) Более строгое определение панмиксии будет дано в § 5 этой главы.

Учитывая все вышесказанное, численность новорожденных с генотипами  $\sigma\{k\}$  и  $\varphi\{k\}$  соответственно в момент  $t$  будет равна

$$\begin{aligned}
 x_k(t, 0) &= \sum_{i,j} \omega_{ij}^k(\sigma) \times \\
 &\times \int_{a_y}^{b_y} d\tau_y \int_{a_x}^{b_x} F_{ij}(t, \tau_x, \tau_y, \mathbf{X}, \mathbf{Y}) m_{ij}(t, \tau_x, \tau_y, \mathbf{X}, \mathbf{Y}) d\tau_x, \\
 y_k(t, 0) &= \sum_{i,j} \omega_{ij}^k(\varphi) \times \\
 &\times \int_{a_y}^{b_y} d\tau_y \int_{a_x}^{b_x} G_{ij}(t, \tau_x, \tau_y, \mathbf{X}, \mathbf{Y}) m_{ij}(t, \tau_x, \tau_y, \mathbf{X}, \mathbf{Y}) d\tau_x,
 \end{aligned} \tag{1.2}$$

$$i, j, k = \overline{1, N}.$$

Здесь  $[a_x, b_x]$  и  $[a_y, b_y]$  — репродуктивные промежутки для самцов и самок, т. е. возрасты, в которые они могут размножаться. Очевидно, что, доопределив соответствующим образом функции плодовитости (например, положив их равными нулю вне репродуктивных промежутков), мы можем положить в (1.2)  $a_x = a_y = 0$  и  $b_x = b_y = \infty$ . Уравнения (1.2) мы будем называть *уравнениями рождаемости*.

Второй процесс, определяющий наряду с процессом размножения эволюцию популяции, — это процесс гибели. Если через  $D_k$  и  $E_k$  обозначить доли особей генотипов  $\sigma\{k\}$  и  $\varphi\{k\}$ , погибших за единицу времени, то скорости гибели этих генотипов будут равны  $D_k x_k$  и  $E_k y_k$ . Естественно, что величины  $D_k$  и  $E_k$ , которые мы будем называть *функциями смертности*, зависят как от  $t$  и  $\tau$ , так и от самих численностей. Например, конкуренция, которая в свою очередь зависит от численностей конкурирующих групп, приводит к росту функций смертности.

## § 2. «Бесполая» популяция

Уже сам процесс скрещивания у высших организмов предполагает наличие в популяции полового диморфизма, т. е. разбиения популяции на две подпопуляции: самцов и самок. Предположим, что самцы и самки в популяции неразличимы ни по генотипическим, ни по эколого-физио-

логическим характеристикам. Следовательно, можно положить, что  $D_k \equiv E_k$  для всех  $k = \overline{1, N}$ .

Генетическая детерминация пола обуславливает равное соотношение полов в потомстве, так что  $F_{ij} \equiv G_{ij}$  для всех  $i, j = \overline{1, N}$ . Кроме того, предположим, что распределение потомства по генотипам также не зависит от пола потомка. Отсюда следует, что  $\omega_{ij}^k(\sigma) = \omega_{ij}^k(\varphi) = \omega_{ij}^k$  для всех  $i, j, k = \overline{1, N}$ .

Поскольку процессы рождения и гибели являются единственными процессами, определяющими изменение численностей во времени, то если в начальный момент времени  $x_i(0, \tau) \equiv y_i(0, \tau)$  для всех  $i = \overline{1, N}$ , то и для любого  $t > 0$   $x_i(t, \tau) \equiv y_i(t, \tau)$ . Такую популяцию мы будем называть «бесполый». Так как эволюция подпопуляций самцов и самок в этом случае совершенно одинакова, то описание эволюции одной из них достаточно для описания эволюции всей популяции в целом.

### § 3. Уравнения эволюционирующих популяций

Использование различных законов сохранения (массы, энергии и т. п.) является широко распространенным приемом при построении механических и физических моделей. Поскольку эти законы универсальны, то вполне естественно использовать их и при построении биологических моделей. Здесь мы используем один такой закон — закон сохранения числа частиц (особей).

Пусть каждая особь генотипа  $\{k\}$  характеризуется набором  $n$  параметров, зависящих от возраста особи  $\tau$ :  $\eta_1, \eta_2, \dots, \eta_n$ . Это могут быть размеры особей, их биомасса, подвижность и т. п. Естественно, что биологическое время (возраст) для каждой особи и астрономическое время (общее для всей популяции) могут не совпадать, хотя бы потому, что особи отличаются временем своего рождения. Пусть законы изменения этих параметров описываются некоторой динамической системой, где в качестве времени выступает возраст особи:

$$d\eta_i/d\tau = \varphi_i(\eta_1, \dots, \eta_n, \tau), \quad \eta_i(\tau=0) = \zeta_i, \quad i = \overline{1, n}. \quad (3.1)$$

Но поскольку возраст — индивидуальная характеристика особи, то, в отличие от астрономического времени  $t$ , он является фазовой переменной. Примем самое простое предположение о связи возраста и времени:  $d\tau/dt = 1$ ,

т. е. скорость изменения возраста равна скорости изменения времени. Тогда, расширяя наше  $n$ -мерное фазовое пространство до  $(n+1)$ -мерного введением координаты  $\tau$ , мы получим следующую систему для описания состояния особи в расширенном фазовом пространстве  $\{\eta_1, \eta_2, \dots, \eta_n, \tau\}$ :

$$d\eta_i/dt = \varphi_i(\eta_1, \dots, \eta_n, \tau), \quad d\tau/dt = 1, \quad i = \overline{1, n}. \quad (3.2)$$

Определим функции  $x_k(t, \tau, \eta_1, \dots, \eta_n)$  и  $y_k(t, \tau, \eta_1, \dots, \eta_n)$  как плотности распределений самцов и самок с генотипом  $\{k\}$  по фазовому пространству. Эти функции определяют численности особей с соответствующими характеристиками. Смертность можно рассматривать как распределенные по фазовому пространству стоки с интенсивностями  $D_k$  и  $E_k$ . Все рождающиеся особи должны быть расположены на фазовой гиперплоскости  $\tau=0$ , поэтому любой оператор, описывающий процесс рождения (например (1.2)), должен быть оператором проектирования на эту плоскость.

Рассмотрим некоторый произвольный объем  $V$  фазового пространства, причем этот объем не должен захватывать границу  $\tau=0$ . Из того очевидного факта, что внутри фазового пространства не происходит возникновения новых особей (все новые особи появляются только на границе  $\tau=0$ ), следует, что общее число особей (живущие в настоящий момент плюс все умершие к этому моменту) должно сохраняться постоянным, т. е.

$$\int_V x_k(t, \tau, \eta_1, \dots, \eta_n) dv + \int_{t_0}^t \int_V D_k x_k(t, \tau, \eta_1, \dots, \eta_n) dv dt = \text{const}. \quad (3.3)$$

Дифференцируя (3.3) по  $t$  и перенося в первом слагаемом операцию дифференцирования под знак интеграла, получим

$$\int_V \left[ \frac{\partial x_k}{\partial t} + \text{div}(\varphi_{n+1} x_k) \right] dv + \int_V D_k x_k dv = 0. \quad (3.4)$$

Здесь  $\varphi_{n+1} = \{\varphi_1, \dots, \varphi_n, 1\}$ . И окончательно, в силу произвольности выбора фазового объема  $V$ , получим

$$dx_k/dt + \text{div}(\varphi_{n+1} x_k) = -D_k x_k, \quad k = \overline{1, N}. \quad (3.5)$$

Аналогичные уравнения получают и для  $y_k(t, \tau, \eta_1, \dots, \eta_n)$ .

В нашей книге мы будем рассматривать только один частный случай уравнений (3.5), когда особь каждого генотипа характеризуется только одной фазовой переменной — возрастом  $\tau$ . В этом случае система (3.2) содержит только одно уравнение:  $d\tau/dt = 1$  и  $\Phi_{n+1} = 1$ . Тогда из (3.5) мы сразу получаем

$$\partial x_k / \partial \tau + \partial x_k / \partial t = -D_k x_k, \quad k = \overline{1, N}. \quad (3.6)$$

Это известные уравнения, широко используемые в демографии. Аналогичные уравнения будут иметь место и для  $y_k(t, \tau)$ :

$$\partial y_k / \partial \tau + \partial y_k / \partial t = -E_k y_k, \quad k = \overline{1, N}. \quad (3.6')$$

Система (3.6) и (3.6') с граничными условиями (1.2) и начальными условиями  $x_k(0, \tau) = x_k^0(\tau)$ ,  $y_k(0, \tau) = y_k^0(\tau)$  полностью определяет эволюцию популяции.

#### § 4. Эволюция популяций и интегральные уравнения восстановления

Если относительно функций рождаемости мы не будем делать никаких специальных предположений, то для функций смертности мы будем считать, что они могут зависеть от  $\tau$ ,  $t$  и от *общих* численностей генотипических групп  $\bar{x}_i(t)$  и  $\bar{y}_i(t)$ . Общие численности определяются как

$$\bar{x}_i(t) = \int_0^{\infty} x_i(t, \tau) d\tau, \quad \bar{y}_i(t) = \int_0^{\infty} y_i(t, \tau) d\tau, \quad i = \overline{1, N}. \quad (4.1)$$

Тогда общее решение системы (3.6), (3.6') можно записать в виде

$$x_k(t, \tau) = S_k(t - \tau) \Phi_k(\sigma), \quad y_k(t, \tau) = R_k(t - \tau) \Phi_k(\varphi), \quad (4.2)$$

где  $S_k$  и  $R_k$  — некоторые функции, имеющие очевидный биологический смысл, который будет ясен несколько позднее.

Более сложно обстоит дело с функциями  $\Phi_k$ . Пусть  $D_k = D_k(t, \tau, \bar{X}, \bar{Y})$ ,  $E_k = E_k(t, \tau, \bar{X}, \bar{Y})$ . Здесь  $\bar{X}$  и  $\bar{Y}$  —

векторы с компонентами  $\bar{x}_i(t)$  и  $\bar{y}_i(t)$ ,  $i = \overline{1, N}$ . Тогда  $\Phi_k(\sigma) =$

$$= \exp \left\{ - \int_0^{\tau} D_k [t - \tau + \xi, \xi, \bar{X}(t - \tau + \xi), \bar{Y}(t - \tau + \xi)] d\xi \right\}, \quad (4.3)$$

$\Phi_k(\varphi) =$

$$= \exp \left\{ - \int_0^{\tau} E_k [t - \tau + \xi, \xi, \bar{X}(t - \tau + \xi), \bar{Y}(t - \tau + \xi)] d\xi \right\}.$$

Если зависимости  $D_k$  и  $E_k$  достаточно «хорошие» (а это обычно всегда можно считать в этих задачах), то интегралы в (4.3) не имеют особенностей и при  $\tau \rightarrow 0$   $\Phi_k(\sigma) = \Phi_k(\varphi) = 1$ . Тогда из граничных условий (1.2) находим, что  $x_k(t, 0) = S_k(t)$ ,  $y_k(t, 0) = R_k(t)$ , т. е. функции  $S_k(t)$  и  $R_k(t)$  есть не что иное, как численности новорожденных.

Подставляя решения (4.2) в граничные условия (1.2) и в начальные условия, мы получаем

$$S_k(t) = \sum_{i,j} \omega_{ij}^k(\sigma) \times \\ \times \int_{a_y}^{b_y} d\tau_y \int_{a_x}^{b_x} F_{ij}(t, \tau_y, \tau_x, \mathbf{X}, \mathbf{Y}) m_{ij}(t, \tau_y, \tau_x, \mathbf{X}, \mathbf{Y}) d\tau_x, \quad (4.4)$$

$$R_k(t) = \sum_{i,j} \omega_{ij}^k(\varphi) \times \\ \times \int_{a_y}^{b_y} d\tau_y \int_{a_x}^{b_x} G_{ij}(t, \tau_y, \tau_x, \mathbf{X}, \mathbf{Y}) m_{ij}(t, \tau_y, \tau_x, \mathbf{X}, \mathbf{Y}) d\tau_x,$$

$$S_k(-\tau) = \frac{x_k^0(\tau)}{\Phi_k(\sigma)} \Big|_{t=0}, \quad R_k(-\tau) = \frac{y_k^0(\tau)}{\Phi_k(\varphi)} \Big|_{t=0}. \quad (4.5)$$

Здесь компоненты векторов  $\mathbf{X}$  и  $\mathbf{Y}$  согласно (4.2) и (4.3) зависят от  $S_i(t - \tau)$  и  $R_i(t - \tau)$ ,  $i = \overline{1, N}$ , и от интегралов от известных функций. Очевидно, если  $t < a_x, a_y$ , то аргументы стоящих под интегралами функций  $S_i$  и  $R_i$  будут отрицательны и, согласно (4.5), мы получим значения функций  $S_i$  и  $R_i$  на отрезке  $[0, \min\{a_x, a_y\}]$ . Если же  $t > \min\{a_x, a_y\}$ , то интегралы в (4.4) можно представить

в виде суммы

$$\int_{a_y}^{b_y} \int_{a_x}^{b_x} = \int_{a_y}^t \int_{a_x}^t + \int_t^{b_y} \int_{a_x}^t + \int_{a_y}^t \int_t^{b_x} + \int_t^{b_y} \int_t^{b_x}.$$

Тогда в последнем слагаемом  $t - \tau \leq 0$  и, следовательно, интегралы

$$Q_k(t) = \sum_{i,j} \omega_{ij}^k(\sigma) \int_t^{b_y} d\tau_y \int_t^{b_x} F_{ij} m_{ij} d\tau_x, \quad (4.6)$$

$$P_k(t) = \sum_{i,j} \omega_{ij}^k(\varphi) \int_t^{b_y} d\tau_y \int_t^{b_x} G_{ij} m_{ij} d\tau_x$$

будут зависеть только от начальных условий и от известных функций. И окончательно систему (4.4) можно записать в виде

$$S_k(t) = \sum_{i,j} \omega_{ij}^k(\sigma) \left\{ \int_{a_y}^t \int_{a_x}^t + \int_{a_y}^t \int_t^{b_x} + \int_t^{b_y} \int_{a_x}^t \right\} + Q_k(t), \quad (4.7)$$

$$R_k(t) = \sum_{i,j} \omega_{ij}^k(\varphi) \left\{ \int_{a_y}^t \int_{a_x}^t + \int_{a_y}^t \int_t^{b_x} + \int_t^{b_y} \int_{a_x}^t \right\} + P_k(t).$$

Эти интегральные уравнения, которые полностью описывают эволюцию популяции, называют уравнениями восстановления. Вопросы существования и единственности решений этих уравнений не представляют сложной проблемы. В самом деле, нетрудно показать, что если репродуктивные периоды самцов и самок различаются в биологически разумных пределах, то текущее значение переменной в этих уравнениях определяется интегрированием по некоторому предшествовавшему отрезку времени либо самих неизвестных, либо начальных условий. Если входящие в уравнения известные функции и начальные условия достаточно «хорошие» (например, интегрируемые), то интегралы всегда существуют, а тем самым существует и решение. Причем это решение единственно в том смысле, что по каждому начальному значению соответствующее решение «восстанавливается» единственным образом (интегрированием). Более того, поскольку по биологическому смыслу все функции смертности, плодовитости, скрещивания, начальных численностей неотрицательны, то неотрицательным будет и само решение.

Из (4.6) и (4.7) следует, что если  $t > b_x, b_y$ , т. е. длины репродуктивного периода, то  $Q_k(t), P_k(t)$ , а также второй и третий интегралы в (4.7) обращаются в тождественный нуль. Поэтому при достаточно больших  $t$  (больших, чем длина репродуктивного периода) вместо (4.7) можно записать

$$S_k(t) = \sum_{i,j} \omega_{ij}^k(\sigma) \int_{a_y}^{b_y} d\tau_y \int_{a_x}^{b_x} F_{ij} m_{ij} d\tau_x, \quad t > b_x, b_y, \quad (4.8)$$

$$R_k(t) = \sum_{i,j} \omega_{ij}^k(\varphi) \int_{a_y}^{b_y} d\tau_y \int_{a_x}^{b_x} F_{ij} m_{ij} d\tau_x, \quad i, j, k = \overline{1, N}.$$

Как следует из сказанного выше, влияние начальных условий сказывается только на временах, меньших, чем длина репродуктивного периода. А поскольку характерные времена эволюции — это десятки и сотни поколений, то при рассмотрении эволюционных процессов вместо точных уравнений (4.7) можно использовать асимптотические уравнения (4.8), которые совпадают с точными уравнениями (4.7), если в последних взять нулевые начальные условия. Из (4.5) сразу следует, что задание нулевых начальных условий эквивалентно предположению о равенстве нулю величин  $S_i$  и  $R_i$  при отрицательных значениях аргумента.

В дальнейшем в качестве уравнений эволюции мы будем рассматривать только асимптотические уравнения вида (4.8).

## § 5. Панмиксия и другие системы скрещивания

Предположим, что в каждый момент времени  $t$  в популяции имеет место двусторонняя моногамия, т. е. каждая самка спаривается только с одним самцом и каждый самец оплодотворяет только одну самку. Пусть нам задана матрица  $\|m_{ij}(t, \tau_x, \tau_y)\|$ ,  $i, j = \overline{1, N}$ , в которой элемент  $m_{ij}$  есть число пар типа  $\sigma\{i\}_{\tau_x}, \varphi\{j\}_{\tau_y}$ . Безусловная вероятность того, что самец возраста  $\tau_x$  имеет генотип  $\{i\}$ , равна

$$P\{\sigma\{i\}_{\tau_x}\} = \sum_j \int m_{ij} d\tau_y / M(t).$$

Здесь  $M(t) = \sum_{i,j} \int \int m_{ij} d\tau_y d\tau_x$  — общее число пар в популяции, существующее в момент  $t$ ; интегрирование производится по всем репродуктивным возрастам. Аналогично, безусловная вероятность того, что в паре самка возраста  $\tau_y$  имеет генотип  $\{j\}$ , равна

$$P\{\varphi\{j\}_{\tau_y}\} = \sum_i \int m_{ij} d\tau_x / M(t).$$

Будем называть *глобальной панмиксией* такую систему скрещивания, когда выборы самца  $\sigma\{i\}_{\tau_x}$  и самки  $\varphi\{j\}_{\tau_y}$  взаимно независимы, причем это справедливо для любых генотипов и любых фиксированных возрастов.

Для проверки этого утверждения нам необходимо вычислить теперь уже условную вероятность того, что один партнер имеет данный возраст и генотип при априорно заданных возрасте и генотипе второго партнера. Например,

$$P\{\sigma\{i\}_{\tau_x} | \varphi\{j\}_{\tau_y}\} = m_{ij} / \sum_j \int m_{ij} d\tau_x,$$

$$P\{\varphi\{j\}_{\tau_y} | \sigma\{i\}_{\tau_x}\} = m_{ij} / \sum_j \int m_{ij} d\tau_y.$$

Если теперь

$$m_{ij} / \sum_i \int m_{ij} d\tau_x = \sum_j \int m_{ij} d\tau_y / M(t), \quad (5.1)$$

$$m_{ij} / \sum_i \int m_{ij} d\tau_y = \sum_j \int m_{ij} d\tau_x / M(t)$$

для всех возрастов и генотипов, то условные вероятности равны безусловным, выборы самца и самки являются независимыми, а система скрещивания, описываемая матрицей  $\|m_{ij}\|$ , элементы которой удовлетворяют условиям (5.1), будет глобальной панмиксией. Условия (5.1) можно записать в виде

$$m_{ij} = \frac{\sum_i \int m_{ij} d\tau_x \sum_j \int m_{ij} d\tau_y}{\sum_{i,j} \int \int m_{ij} d\tau_y d\tau_x}, \quad i, j = \overline{1, N}. \quad (5.2)$$

Более слабым ограничением является *генотипическая* (или локальная) панмиксия. Она определяется по отношению к уже априорно заданным возрастам самца и сам-

ки. Будем считать, что для возрастов  $\tau_x$  и  $\tau_y$  система скрещивания является локальной панмиксией, если выборы генотипов самца и самки взаимно независимы. Для проверки этого условия мы должны убедиться, что элементы матрицы  $\|m_{ij}\|$  удовлетворяют равенствам

$$m_{ij} = \sum_i m_{ij} \sum_j m_{ij} / \sum_{i,j} m_{ij} \quad (5.3)$$

для всех  $i, j = \overline{1, N}$  и заданных возрастов  $\tau_x$  и  $\tau_y$ .

Похожим образом определяется и возрастная панмиксия, в которой при априорно заданных генотипах самца и самки выборы их возрастов взаимно независимы. При возрастной панмиксии элементы  $\|m_{ij}\|$  должны удовлетворять условиям

$$m_{ij} = \int m_{ij} d\tau_x \int m_{ij} d\tau_y / \int \int m_{ij} d\tau_x d\tau_y \quad (5.4)$$

для всех репродуктивных возрастов и заданных генотипов самца  $\sigma\{i\}$  и самки  $\varphi\{j\}$ .

Заметим, что совместное выполнение условий (5.3) и (5.4) вовсе не гарантирует выполнения (5.2). Другими словами, совместная локальная и возрастная панмиксии не означают существования глобальной.

В случае, когда условие (5.2) не выполняется, имеет смысл говорить о «нарушении» панмиксии или об избирательной (ассортативной) системе скрещивания. Например, если

$$m_{ij} / \sum_i \int m_{ij} d\tau_x > \sum_j \int m_{ij} d\tau_y / M(t),$$

т. е.  $P\{\sigma\{i\}_{\tau_x} | \varphi\{j\}_{\tau_y}\} > P\{\sigma\{i\}_{\tau_x}\}$ , то можно сказать, что самцы возраста  $\tau_x$  и генотипа  $\{i\}$  предпочитают скрещиваться с самками возраста  $\tau_y$  и генотипа  $\{j\}$ . Определим тогда функции  $\theta_{ij}(t, \tau_x, \tau_y) \geq 0$  так, чтобы

$$\theta_{ij} m_{ij} = \sum_i \int m_{ij} d\tau_x \sum_j \int m_{ij} d\tau_y / \sum_{i,j} \int \int m_{ij} d\tau_y d\tau_x. \quad (5.5)$$

Величины  $\theta_{ij}(t, \tau_x, \tau_y)$  мы будем называть *функциями предпочтения*. При  $\theta_{ij} = 1$  особи скрещиваются случайно, т. е. мы имеем панмиксию. При  $\theta_{ij} > 1$  самцы  $\{i\}_{\tau_x}$  предпочитают скрещиваться с самками  $\{j\}_{\tau_y}$ , а при  $\theta_{ij} < 1$  самцы  $\{i\}_{\tau_x}$  избегают этих самок. Если  $\theta_{ij}(t, \tau_x, \tau_y) = \theta(t, \tau_x, \tau_y)$  для всех  $i, j = \overline{1, N}$ , то в этом случае имеют

место возрастные предпочтения; если же  $\theta_{ij}$  не зависит от  $\tau_x$  и  $\tau_y$ , то при скрещивании существуют только генотипические предпочтения. Функции  $\theta_{ij}$  не могут быть выбраны произвольно — из (5.5) следуют очевидные соотношения

$$\sum_j \int [m_{ij}(\theta_{ij} - 1)] d\tau_y = \sum_i \int [m_{ij}(\theta_{ij} - 1)] d\tau_x = 0. \quad (5.6)$$

Эти ограничения есть следствие предположения о двусторонней моногамии, поскольку наличие предпочтения между какими-либо особями автоматически приводит к уменьшению числа других пар.

Рассмотрим следующий закон формирования пар. Пусть выбор  $\sigma \{i\}_{\tau_x}$  происходит случайно из множества всех самцов. Тогда вероятность его выбора равна  $x_i(t, \tau_x)/\bar{x}(t)$ , где  $\bar{x}(t) = \sum_i \int x_i(t, \tau_x) d\tau_x$ . Выбор  $\varphi \{j\}_{\tau_y}$  происходит также случайно из множества всех самок с вероятностью  $y_j(t, \tau_y)/\bar{y}(t)$ ,  $\bar{y}(t) = \sum_j \int y_j(t, \tau_y) d\tau_y$ . Если эти выборы независимы друг от друга, то вероятность образования пары  $\sigma \{i\}_{\tau_x}, \varphi \{j\}_{\tau_y}$  равна  $x_i(t, \tau_x)y_j(t, \tau_y)/\bar{x}(t)\bar{y}(t)$ . Если соотношение полов в репродуктивной части популяции равно 1:1, то число возможных пар пропорционально  $\bar{x}(t) = \bar{y}(t)$ . Но если равное соотношение полов нарушено, то число пар определится либо числом самок, либо числом самцов. У большинства животных, даже при большом числе самок, самцов обычно хватает для оплодотворения всех самок. В этом случае число репродуктивных пар пропорционально числу самок, а если предположить, что все самки в репродуктивном возрасте вступают в скрещивание, то это число просто равно числу самок. В дальнейшем мы будем рассматривать именно эту ситуацию. Тогда

$$m_{ij}(t, \tau_x, \tau_y) = x_i(t, \tau_x)y_j(t, \tau_y)/\bar{x}(t), \quad i, j = \overline{1, N}. \quad (5.7)$$

Заметим, однако, что существуют виды, у которых самец может только один раз совершить акт оплодотворения. Тогда число репродуктивных пар будет определяться числом самцов.

Легко убедиться, что система скрещивания, задаваемая матрицей (5.7), — глобальная панмиксия. Более того,

для нее выполнены условия как локальной, так и возрастной панмиксии.

Справедливо и более общее утверждение: если элементы матрицы  $\|m_{ij}\|$  представимы в виде

$$m_{ij}(t, \tau_x, \tau_y) = \mu_i(t, \tau_x) \mu_j(t, \tau_y) \varphi(t), \quad (5.8)$$

то соответствующая система скрещивания является глобальной панмиксией. Более того, для любой пары возрастов здесь имеет место локальная, а для любой пары генотипов — возрастная панмиксии. Это легко проверяется подстановкой выражения (5.8) в соответствующие условия.

Аналогично показывается, что если возможно представление

$$m_{ij}(t, \tau_x, \tau_y) = \mu_{ij}(t, \tau_x) \mu_{ij}(t, \tau_y) \varphi(t), \quad (5.9)$$

то соответствующая система скрещивания — возрастная панмиксия, а если

$$m_{ij}(t, \tau_x, \tau_y) = \mu_i(t, \tau_x, \tau_y) \mu_j(t, \tau_x, \tau_y) \varphi(t), \quad (5.10)$$

то локальная панмиксия.

Почти всюду в дальнейшем (если противное не будет специально оговорено) мы будем предполагать, что система скрещивания — глобальная панмиксия с матрицей  $\|m_{ij}\|$ , задаваемой выражениями (5.7).

## § 6. Законы наследования

Как уже говорилось в главе I, в зависимости от того, содержат организмы ординарный или двойной набор хромосом, правила, по которым определяется генотип потомка, будут резко отличаться. У гаплоидных организмов (с ординарным набором хромосом), как правило, отсутствует половое размножение, организмы размножаются делением, почкованием, спорообразованием и, вследствие этого, могут производить только себе подобных (если исключить случай мутаций). Гаплоидами являются бактерии, водоросли, дрожжи, грибы. Если  $x_i(t, \tau)$  — численность генотипа  $\{i\}$  возраста  $\tau$ , то уравнения эволюции

для гаплоидов будут иметь вид

$$\begin{aligned} \partial x_i / \partial t + \partial x_i / \partial \tau &= -D_i x_i, \\ x_i(t, 0) &= \int_a^b F_i x_i d\tau, \quad i = \overline{1, N}, \end{aligned} \quad (6.1)$$

$$x_i(0, \tau) = x_i^0(\tau).$$

Это есть не что иное, как широко используемые в демографии уравнения Лотки, теория которых достаточно хорошо разработана. По этой причине мы в нашей книге на них не будем останавливаться.

Диплоидные организмы (с двойным набором хромосом) размножаются, как правило, половым путем, и потомок, соединяющий в себе хромосомные наборы родителей, совсем не обязательно будет иметь генотип одного из родителей. Диплоидами являются высшие растения и животные, так что диплоидия и половое размножение, по-видимому, эволюционно более «молодые» системы.

Существуют организмы, имеющие хромосомные наборы большей кратности, чем два (полиплоиды). Но поскольку они в природе встречаются гораздо реже, чем гаплоиды и диплоиды, то мы их также не будем рассматривать.

Рассмотрим самую простую ситуацию, когда наследование некоторого признака, по которому только и различаются особи в популяции, определяется одним аутомсомным геном, который может находиться в нескольких состояниях  $A_1, A_2, \dots, A_n$ ,  $n \geq 2$ . Этот ген расположен в одном локусе хромосомы, которая не связана с генетической детерминацией пола. Поскольку организмы содержат двойной набор хромосом, то здесь возможно образование  $n^2$  генотипов  $A_i A_j$ . Зигота образуется при слиянии двух гамет — по одной от самца и самки, поэтому более правильно было бы обозначать генотип через  $\{\sigma A_i \varphi A_j\}$  и с этой точки зрения генотипы  $\{\sigma A_i \varphi A_j\}$  и  $\{\sigma A_j \varphi A_i\}$  должны различаться. Но реально при данной схеме наследования эти генотипы неразличимы (так называемый «принцип равноправия полов в наследовании»), и на самом деле в популяции могут образоваться только  $n(n+1)/2$  различных генотипов. Однако (по чисто формальным соображениям) мы будем эти генотипы различать.

Рассмотрим механизм образования особей нового поколения при скрещивании пары  $\sigma \{A_i A_k\}$ ,  $\varphi \{A_s A_j\}$ . Каждый из партнеров с вероятностью  $1/2$  производит одну из составляющих его генотип гамет:  $\sigma \{A_i A_k\}$  — гаметы  $\sigma A_i$  и  $\sigma A_k$ ,  $\varphi \{A_s A_j\}$  —  $\varphi A_s$  и  $\varphi A_j$ . Эти гаметы при слиянии образуют зиготу, дающую начало особи другого поколения. Следовательно, с вероятностями  $1/4$  в потомстве пары  $\sigma \{A_i A_k\}$ ,  $\varphi \{A_s A_j\}$  появляются генотипы  $\{\sigma A_i \varphi A_s\}$ ,  $\{\sigma A_i \varphi A_j\}$ ,  $\{\sigma A_k \varphi A_s\}$ ,  $\{\sigma A_k \varphi A_j\}$ , или, опуская обозначения  $\sigma$  и  $\varphi$ ,  $A_i A_s$ ,  $A_i A_j$ ,  $A_k A_s$ ,  $A_k A_j$ . (Повторяем, что чисто формально мы различаем генотипы  $A_i A_j$ ,  $A_j A_i$  и т. п.)

Для того чтобы отобразить принципиальное наличие диплоидности, мы введем новую нумерацию всех величин, относящихся к генотипам, — двумя индексами вместо одного. Тогда генотип  $A_i A_j$  будет обозначаться через  $\{ij\}$ , численность самцов возраста  $\tau_x$  с генотипом  $A_i A_j$  — через  $x_{ij}(t, \tau_x)$  и т. д.

Поскольку в потомстве пары  $\sigma \{ik\}$ ,  $\varphi \{sj\}$  с одинаковыми частотами могут появиться только генотипы  $\{is\}$ ,  $\{ij\}$ ,  $\{ks\}$ ,  $\{kj\}$ , причем пол потомка в данном случае не зависит от его генотипа, то конкретные выражения для компонент  $\Omega$  можно записать в виде

$$\omega_{ik, sj}^{lm} = \frac{1}{4} (\delta_i^l + \delta_k^l) (\delta_s^m + \delta_j^m), \quad i, k, s, j, l, m = \overline{1, n}. \quad (6.2)$$

Здесь  $\delta_i^l = \begin{cases} 1, & i = l, \\ 0, & i \neq l, \end{cases}$  — символ Кронекера.

Подобный механизм передачи наследственного материала описывается законами Менделя, и поэтому закон наследования (распределения по генотипам среди потомства), задаваемый выражением (6.2), мы будем называть *менделевским законом*.

Возможны и более сложные ситуации, например, когда генотип определяет пол потомка; наследование определяется несколькими генами, локализованными или в разных участках хромосомы, или в различных хромосомах; нарушается нормальная сегрегация гамет, т. е. гаметы продуцируются с различной вероятностью, и т. п. Однако здесь мы их рассматривать не будем, отложив это до тех глав, которые будут специально посвящены таким ситуациям.

## § 7. Полиаллельный аутосомный ген — уравнения эволюции

Пусть нам задана достаточно большая популяция, наследование в которой определяется одним  $n$ -аллельным аутосомным геном.

Мы будем рассматривать две системы скрещивания: одну, которая задается соотношениями (5.7), или, в новых обозначениях,

$$m_{ik, sj} = x_{ik}(t, \tau_x) y_{sj}(t, \tau_y) / x(t), \quad i, k, s, j = \overline{1, n},$$

$$x(t) = \sum_{i, j} \int_{a_x}^{b_x} x_{ij}(t, \tau_x) d\tau_x, \quad (7.1)$$

и вторую, задаваемую соотношениями

$$m_{ik, sj} = x_{ik}(t, \tau_x) y_{sj}(t, \tau_y) \delta(\tau_x - \tau_y) / x(t), \quad i, k, s, j = \overline{1, n},$$

$$x(t, \tau_x) = \sum_{i, j} x_{ij}(t, \tau_x), \quad \delta — \text{дельта-функция.} \quad (7.2)$$

Если первая система скрещивания, являющаяся глобальной (а также локальной и возрастной) панмиксией, описывает случайное скрещивание и среди генотипов, и среди всех репродуктивных возрастов, то вторая, являющаяся только локальной панмиксией, означает, что скрещивание происходит только между особями одного возраста.

Относительно функций рождаемости и смертности будем предполагать, что, во-первых, они зависят только от возраста и, во-вторых, функции рождаемости допускают одно из двух представлений:

$$F_{ik, sj}(\tau_x, \tau_y) = F_{ik}(\tau_x) F_{sj}(\tau_y), \quad (7.3)$$

$$G_{ik, sj}(\tau_x, \tau_y) = G_{ik}(\tau_x) G_{sj}(\tau_y),$$

ИЛИ

$$F_{ik, sj}(\tau_x, \tau_y) = \frac{1}{2} [F_{ik}(\tau_x) + F_{sj}(\tau_y)],$$

$$G_{ik, sj}(\tau_x, \tau_y) = \frac{1}{2} [G_{ik}(\tau_x) + G_{sj}(\tau_y)]. \quad (7.4)$$

Другими словами, плодовитость пары является мультипликативной или аддитивной функцией плодовитости составляющих ее особей.

Из условия равноправия полов в наследовании следует, что

$$F_{ik,sj} = F_{ki,sj} = F_{ki,js} = F_{ik,js}, \quad i, k, j = \overline{1, n}, \quad (7.5)$$

$$G_{ik,sj} = G_{ki,sj} = G_{ki,js} = G_{ik,js},$$

а для величин с двухбуквенными индексами их симметричность по этим индексам  $F_{ik} = F_{ki}$ ,  $D_{ij} = D_{ji}$  и т. д. Соотношения (7.3), (7.4) налагают еще более жесткие условия на функции рождаемости:

$$F_{ih, sj} = F_{sj, ih}, \quad G_{ik, sj} = G_{sj, ik}.$$

Предположим, что в популяции поддерживается соотношение полов 1 : 1 и смертность не зависит от пола особи. А поскольку ген аутосомный (не сцепленный с полом), то популяцию можно считать «бесполой» (в смысле определения § 2). Поэтому мы будем рассматривать только эволюцию  $x_{ij}$ , считая, что  $y_{ij} = x_{ij}$ .

Подставляя конкретные выражения для  $m_{ik, sj}$ ,  $F_{ik, sj}$  (формулы (7.1), (7.3)) в уравнение рождаемости (1.2) и используя закон наследования, задаваемый выражениями (6.2), получим

$$x_{lm}(t, 0) = \frac{1}{4x(t)} \sum_{i,k,s,j} (\delta_i^l + \delta_k^l) (\delta_s^m + \delta_j^m) \times$$

$$\times \int_a^b \int_a^b F_{ik}(\tau_x) x_{ik}(t, \tau_x) F_{sj}(\tau_y) x_{sj}(t, \tau_y) d\tau_y d\tau_x, \quad (7.6)$$

$$x(t) = \sum_{i,j} \int_a^b x_{ij}(t, \tau_x) d\tau_x, \quad i, k, s, j, l, m = \overline{1, n}.$$

Проведя суммирование и учитывая вид подынтегрального выражения, уравнение (7.6) можно записать в форме

$$x_{lm}(t, 0) = \chi_l(t) \chi_m(t) / x(t), \quad l, m = \overline{1, n}, \quad (7.7)$$

где 
$$\chi_i = \sum_k \int_a^b F_{ik}(\tau) x_{ik}(t, \tau) d\tau, \quad i, k = \overline{1, n}.$$

Следуя теории, изложенной в § 4, мы можем записать интегральные уравнения эволюции для  $S_{lm}(t) = x_{lm}(t, 0)$  (частный случай системы (4.8)):

$$S_{lm}(t) = \sigma_l(t) \sigma_m(t) / x(t), \quad l, m = \overline{1, n}, \quad (7.8)$$

где

$$\sigma_i(t) = \sum_k \int_a^b K_{ik}(\tau) S_{ik}(t - \tau) d\tau, \quad (7.9)$$

$$K_{ik}(\tau) = F_{ik}(\tau) \Phi_{ik}(\tau), \quad i, k = \overline{1, n}, \quad \tau \in [a, b], \quad (7.10)$$

$$\Phi_{ik}(\tau) = \exp \left\{ - \int_0^\tau D_{ik}(\xi) d\xi \right\}, \quad (7.11)$$

$$x(t) = \sum_{l, m} \int_a^b \Phi_{lm}(\tau) S_{lm}(t - \tau) d\tau. \quad (7.12)$$

Из (7.8) следует, что при симметричности функций  $F_{ij}$ ,  $D_{ij}$  и  $S_{ij}(t - \tau)$  по индексам эта симметричность сохраняется и для  $S_{ij}(t)$ , так что  $S_{ij}(t) = S_{ji}(t)$ .

Пусть теперь скрещивание снова определяется формулами (7.1), но плодовитость аддитивна, т. е. функции рождаемости представимы в виде (7.4). Тогда, повторяя те же операции, что и в предыдущем случае, мы получим следующие уравнения эволюции для величин  $S_{lm}(t)$ :

$$S_{lm}(t) = \frac{\sigma_l(t) x_m(t) + \sigma_m(t) x_l(t)}{2x(t)}, \quad l, m = \overline{1, n}, \quad (7.13)$$

где

$$x_i(t) = \sum_k \int_a^b \Phi_{ik}(\tau) S_{ik}(t - \tau) d\tau, \quad i, k = \overline{1, n}, \quad (7.14)$$

а величины  $\sigma_l$ ,  $\sigma_m$ ,  $x(t)$  определяются по формулам (7.9) — (7.12). Заметим, что и здесь  $S_{ij}(t) = S_{ji}(t)$ .

Если система скрещивания задается соотношениями (7.2), то уравнения эволюции запишутся в следующем виде (для мультипликативной плодовитости):

$$S_{lm}(t) = \int_a^b \frac{\eta_l(t, \tau) \eta_m(t, \tau)}{x(t, \tau)} d\tau, \quad l, m = \overline{1, n}, \quad (7.15)$$

где

$$\eta_i(t, \tau) = \sum_k K_{ik}(\tau) S_{ik}(t - \tau), \quad i, k = \overline{1, n}, \quad (7.16)$$

$$x(t, \tau) = \sum_{l, m} \Phi_{lm}(\tau) S_{lm}(t - \tau). \quad (7.17)$$

И наконец, если плодовитость аддитивна, то уравнения эволюции можно представить в форме

$$S_{lm}(t) = \int_a^b \frac{\eta_l(t, \tau) x_m(t, \tau) + \eta_m(t, \tau) x_l(t, \tau)}{2x(t, \tau)} d\tau, \quad (7.18)$$

$$l, m = \overline{1, n}.$$

Здесь

$$x_i(t, \tau) = \sum_k \Phi_{ik}(\tau) S_{ik}(t - \tau), \quad i, k = \overline{1, n}, \quad (7.19)$$

а  $\eta_l, \eta_m, x(t, \tau)$  определяются по формулам (7.16), (7.17). Очевидно, что и для этих двух моделей, как и для двух предыдущих,  $S_{ij}(t) = S_{ji}(t)$ .

Полученные здесь уравнения эволюции, представляющие собой нелинейные интегральные уравнения, весьма трудны для исследования и мало похожи на широко известные уравнения популяционной генетики Фишера — Холдена — Райта. Поэтому возникает естественный вопрос: при каких условиях эти уравнения будут переходить в классические? Какие еще типы уравнений, кроме классических, можно получить?

## § 8. Уравнения эволюции при специальном выборе демографических функций. I. Глобальная панмиксия, мультипликативная плодовитость

В этом параграфе мы рассмотрим ситуации, когда демографические функции (функции рождаемости и смертности) не зависят от возраста.

Пусть заданы уравнения эволюции в виде (7.8) — (7.12). Введем новые переменные:  $s_i = \sum_j S_{ij}$  — количество аллелей среди новорожденных и частоты генотипов и аллелей —  $u_{ij} = S_{ij} / \sum_{i,j} S_{ij}$  и  $p_i = s_i / \sum_i s_i$ . Тогда из (7.8) следует, что

$$u_{ij} = p_i p_j, \quad i, j = \overline{1, n}. \quad (8.1)$$

Соотношения (8.1) широко известны в генетике под названием закона Харди — Вайнберга. Кроме того, из (7.8)

мы сразу получаем, что

$$p_i = \sigma_i / \sigma, \quad \sigma = \sum_i \sigma_i, \quad (8.2)$$

$$S(t) = \sum_{i,j} S_{ij}(t) = \frac{\sigma^2}{x(t)}. \quad (8.3)$$

Тогда вместо уравнений (7.8) для описания эволюции можно рассматривать уравнения для частот  $p_i$  и общей численности  $S$ :

$$p_i(t) = \left\{ \sum_j \int_a^b K_{ij}(\tau) p_i(t-\tau) p_j(t-\tau) S(t-\tau) d\tau \right\} / \sigma(t), \quad (8.4)$$

$$\sigma(t) = \sum_{i,j} \int_a^b K_{ij}(\tau) p_i(t-\tau) p_j(t-\tau) S(t-\tau) d\tau, \quad (8.5)$$

$$S(t) = \sigma^2 / \left\{ \sum_{i,j} \int_a^b \Phi_{ij}(\tau) p_i(t-\tau) p_j(t-\tau) S(t-\tau) d\tau \right\}. \quad (8.6)$$

Сделав замену переменных  $\xi = t - \tau$ , любой интеграл в наших уравнениях можно записать в несколько другой форме. Например,

$$\begin{aligned} I &= \int_a^b K_{ij}(\tau) p_i(t-\tau) p_j(t-\tau) S(t-\tau) d\tau = \\ &= \int_{t-b}^{t-a} K_{ij}(t-\xi) p_i(\xi) p_j(\xi) S(\xi) d\xi. \end{aligned}$$

Будем считать, что репродуктивный промежуток начинается с нулевого возраста, т. е.  $a = 0$ . С другой стороны, при выводе асимптотических уравнений эволюции мы положили, что  $S_{ij} = 0$  при отрицательных значениях аргумента (см. § 4). Поэтому вместо нижнего предела  $t - b$  мы можем взять нуль. И окончательно

$$I = \int_0^t K_{ij}(t-\xi) p_i(\xi) p_j(\xi) S(\xi) d\xi. \quad (8.7)$$

Интегралы, записанные в такой форме, удобно дифференцировать по параметру  $t$ .

Дифференцируя (8.4) по  $t$ , получим

$$\begin{aligned} \frac{dp_i(t)}{dt} = & \frac{1}{\sigma(t)} \left\{ \int_0^t [v'_i(t, \xi) p_i(\xi) - v'(t, \xi) p_i(t)] S(\xi) d\xi \right\} + \\ & + \frac{S(t)}{\sigma(t)} \left\{ p_i(t) \left[ \sum_j K_{ij}(0) p_j(t) - \sum_{i,j} K_{ij}(0) p_i(t) p_j(t) \right] \right\}, \end{aligned} \quad (8.8)$$

где

$$v'_i(t, \xi) = \sum_j K'_{ij}(t - \xi) p_j(\xi), \quad v' = \sum_{i,j} K'_{ij}(t - \xi) p_i(\xi) p_j(\xi),$$

$K'_{ij}$  — производная  $K_{ij}$  по аргументу  $t - \xi$ , которую можно записать в виде

$$K'_{ij} = (F'_{ij}/F_{ij} - D_{ij}) K_{ij}. \quad (8.9)$$

Предположим, что функции рождаемости и смертности не зависят от возраста, причем генотипы не различаются по смертности, т. е.  $D_{ij} = D = \text{const}$ . Тогда, согласно (8.9),  $K'_{ij} = -DK_{ij}$  и первое слагаемое в (8.8) обращается в нуль. В самом деле,

$$\begin{aligned} \frac{1}{\sigma(t)} \int_0^t \sum_j K'_{ij}(t - \xi) p_i(\xi) p_j(\xi) S(\xi) d\xi = \\ = - \frac{D}{\sigma(t)} \int_0^t \sum_j K_{ij}(t - \xi) p_i(\xi) S(\xi) d\xi = - D p_i(t), \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{p_i(t)}{\sigma(t)} \int_0^t \sum_{i,j} K'_{ij}(t - \xi) p_i(\xi) p_j(\xi) S(\xi) d\xi = \\ = - \frac{D p_i(t)}{\sigma(t)} \int_0^t \sum_{i,j} K_{ij}(t - \xi) p_i(\xi) p_j(\xi) S(\xi) d\xi = - D p_i(t). \end{aligned}$$

Следовательно, остается только второе слагаемое, и мы получаем уравнения эволюции в виде

$$\begin{aligned} \frac{dp_i(t)}{dt} &= \frac{S(t)}{\sigma(t)} p_i(t) [w_i(t) - w(t)], \\ w_i &= \sum_j w_{ij} p_j, \\ w &= \sum_i w_i p_i = \sum_{i,j} w_{ij} p_i p_j, \quad i, j = \overline{1, n}, \end{aligned} \quad (8.10)$$

где  $w_{ij} = K_{ij}(0) = F_{ij}$ . Остановимся более подробно на множителе  $S(t)/\sigma(t)$ . При наших предположениях

$$\frac{S(t)}{\sigma(t)} = \frac{\sigma(t)}{x(t)} = \frac{\sum_{i,j} F_{ij} \int_0^t \Phi(t-\xi) S(\xi) p_i(\xi) p_j(\xi) d\xi}{\sum_{i,j} \int_0^t \Phi(t-\xi) S(\xi) p_i(\xi) p_j(\xi) d\xi},$$

или, учитывая условия нормировки  $\sum_i p_i = 1$  и используя обозначение  $w = \sum_{i,j} F_{ij} p_i p_j$ ,

$$\frac{S(t)}{\sigma(t)} = \int_0^t \Phi(t-\xi) S(\xi) w(\xi) d\xi \Big/ \int_0^t \Phi(t-\xi) S(\xi) d\xi. \quad (8.11)$$

По своему определению функция  $\Phi(t-\xi)S(\xi)$  не меняет знака на интервале  $[0, t]$ , поэтому, применяя к этому выражению теорему о среднем, получим

$$S(t)/\sigma(t) = w(\theta), \quad 0 \leq \theta \leq t.$$

Очевидно, что при  $F_{ij} > 0$   $w(\theta) \geq \min_{i,j} F_{ij} > 0$  (можно показать, что положительность  $w$  имеет место и при более слабых ограничениях  $F_{ij} \geq 0$ , но здесь мы этого делать не будем). Поэтому в (8.10) можно перейти к новому времени

$$\vartheta = \int_0^t \frac{S(\xi)}{\sigma(\xi)} d\xi \quad (8.12)$$

и записать систему (8.10) в виде

$$dp_i/d\vartheta = p_i(w_i - w), \quad i = \overline{1, n}. \quad (8.13)$$

Система (8.13) есть не что иное, как хорошо известные в популяционной генетике классические уравнения Фишера — Холдена — Райта. Величины  $w_{ij}$  (в данном случае совпадающие с плодовитостями) принято называть *мальтузианскими параметрами* соответствующих генотипов. Очевидно, что системы (8.10) и (8.13) имеют одинаковые фазовые портреты — разница между ними состоит лишь в разных скоростях движения изображающей точки по фазовым траекториям.

Полученные выше уравнения описывают эволюцию только генетической структуры популяции. Для полного описания эволюции к ним надо добавить уравнения эволюции общей численности популяции  $S(t)$  или величин, с ней связанных —  $\sigma(t)$ ,  $x(t)$ . Дифференцируя выражения для  $\sigma(t)$  и  $x(t)$  по  $t$  (см. формулы (8.5) и (7.12)), получим

$$d\sigma/dt = wS - D\sigma, \quad dx/dt = S - Dx, \quad (8.14)$$

или, учитывая, что  $S = \sigma^2/x$ ,

$$\begin{aligned} \frac{d\sigma}{dt} &= \frac{w\sigma^2}{x} - D\sigma, & \frac{dx}{dt} &= \frac{\sigma^2}{x} - Dx, \\ \frac{dS}{dx} &= \frac{S}{\sigma} \left( 2wS - D\sigma - \frac{S^2}{\sigma} \right). \end{aligned} \quad (8.15)$$

Из (8.15) легко получить уравнение для отношения  $z = S/\sigma$ :

$$dz/dt = z^2(w - z), \quad (8.16)$$

или, в новом времени  $\vartheta$ ,

$$dz/d\vartheta = z(w - z). \quad (8.17)$$

Пусть  $p_i(\vartheta)$ ,  $i = \overline{1, n}$ , — некоторое решение системы (8.13). Тогда  $w[p_1(\vartheta), \dots, p_n(\vartheta)] = w(\vartheta)$ . Предположим, что существует  $\lim_{\vartheta \rightarrow \infty} w(\vartheta) = w^*$ . Тогда при  $\vartheta \rightarrow \infty$   $z \rightarrow w^*$  и, как

это следует из третьего уравнения (8.15),  $\dot{S} = [(w^*)^2 - D]S = \varepsilon S$ , где  $\varepsilon = \text{const}$ . Другими словами, при достаточно больших временах общая численность популяции будет изменяться экспоненциально по мальтузианскому закону.

И в заключение заметим, что аналогичная форма эволюционных уравнений получается, если предположить, что  $K_{ij}$  не зависят от возраста. Тогда  $K'_{ij} \equiv 0$ , первое слагаемое в (8.8) обращается в нуль и мы получаем уравнение эволюции в форме (8.10). Уравнения (8.14) для общей численности переходят в

$$\frac{d\sigma}{dt} = wS,$$

$$\frac{dx}{dt} = S - \sum_{i,j} \int_0^t D_{ij}(t-\xi) \Phi_{ij}(t-\xi) p_i(\xi) p_j(\xi) S(\xi) d\xi, \quad (8.18)$$

а уравнение для  $z = S/\sigma$  — в

$$dz/dt = z^2(w - z + I_D/\sigma), \quad (8.19)$$

где  $I_D$  — интеграл во втором уравнении (8.18). Отсюда сразу видно, что хотя фазовые портреты этих систем в пространстве  $\{p_i \geq 0, \sum_i p_i = 1; i = \overline{1, n}\}$  и совпадают, но скорость эволюции различна.

Из требования независимости

$$K_{ij} = F_{ij}(\tau) \exp \left\{ - \int_0^\tau D_{ij}(\xi) d\xi \right\}$$

от возраста сразу следует, что  $F_{ij}(\tau) = K_{ij} \exp \left\{ \int_0^\tau D_{ij}(\xi) d\xi \right\}$ ,

т. е. рождаемость должна увеличиваться с возрастом обратно пропорционально вероятности дожития до этого

возраста (функция  $\Phi_{ij}(\tau) = \exp \left\{ - \int_0^\tau D_{ij}(\xi) d\xi \right\}$

и определяет эту вероятность). При этом уже в нулевом возрасте особи плодовиты. Можно спорить о том, более биологически оправдана эта гипотеза, чем гипотеза о независимости демографических функций от возраста, или нет — это обсуждение не входит в наши задачи. Поскольку обе эти гипотезы приводят примерно к одинаковым результатам, в следующих параграфах мы будем использовать только гипотезу о независимости  $F_{ij}$  и  $D_{ij}$  от возраста.

**§ 9. Уравнения эволюции при специальном выборе демографических функций. II. Глобальная панмиксия, аддитивная плодовитость**

Рассмотрим теперь уравнения эволюции популяции с глобальной панмиксией и аддитивной функцией рождаемости — систему (7.13). Переходя к частотам генотипов и аллелей  $u_{ij}$  и  $p_i$ , а также определяя новые частоты  $\pi_i = \sigma_i / \sum_i \sigma_i$  и  $\rho_i = x_i / \sum_i x_i$ , вместо (7.13) мы получим

$$u_{ij} = \frac{1}{2}(\pi_i \rho_j + \pi_j \rho_i), \quad p_i = \frac{1}{2}(\pi_i + \rho_i). \quad (9.1)$$

Так же, как и в предыдущем случае, предположим, что  $F_{ij}$  и  $D_{ij}$  не зависят от возраста, причем  $D_{ij} = D = \text{const}$ . Тогда, применяя ту же самую технику, что и в § 8, мы придем к следующей системе уравнений:

$$\frac{d\pi_i}{dt} = \frac{1}{2} \left( \pi_i \sum_j F_{ij} \rho_j + \rho_i \sum_j F_{ij} \pi_j \right) - \pi_i \sum_{i,j} F_{ij} \pi_i \rho_j, \quad (9.2)$$

$$\frac{d\rho_i}{dt} = \frac{S(t)}{2x(t)} (\pi_i - \rho_i), \quad i, j = \overline{1, n},$$

$$\frac{S(t)}{x(t)} = \frac{\sum_{i,j} F_{ij} \int_0^t \Phi(t-\xi) S(\xi) \pi_i(\xi) \rho_j(\xi) d\xi}{\int_0^t \Phi(t-\xi) S(\xi) d\xi}, \quad (9.3)$$

$$\Phi(t-\xi) = \exp\{-D \cdot (t-\xi)\}.$$

Очевидно, что для  $S/x$  имеет место оценка, аналогичная оценке предыдущего параграфа,

$$\frac{S(t)}{x(t)} = \sum_{i,j} F_{ij} \pi_i(\theta) \rho_j(\theta) = w_1(\theta), \quad 0 \leq \theta \leq t, \quad (9.4)$$

т. е.  $w_1(\theta) \geq \min_{i,j} F_{ij} > 0$  и эволюцию  $\rho_i$  можно рассмат-

ривать в новом времени  $\vartheta = \int_0^t w_1(\theta) d\theta$ .

Рассмотрим теперь уравнения, описывающие эволюцию общей численности. Из (7.13), суммируя по всем

индексам, сразу получим

$$S(t) = \sigma(t) = \sum_{i,j} \int_0^t K_{ij}(t-\xi) p_i(\xi) p_j(\xi) S(\xi) d\xi, \quad (9.5)$$

или, дифференцируя по параметру  $t$ ,

$$dS/dt = (w_1 - D) S. \quad (9.6)$$

Динамика отношения  $z_1 = S/x$ , определяющая скорость эволюции генетической структуры, будет описываться уравнением

$$dz_1/dt = z_1(w_1 - z_1). \quad (9.7)$$

Система (9.2) совместно с уравнением (9.7) полностью описывает эволюцию генетической структуры популяции.

### § 10. Уравнения эволюции при специальном выборе демографических функций. III. Локальная панмиксия

Рассмотрим теперь модели с локальной панмиксией. Если плодовитость пары мультипликативная — уравнения (7.15), то при тех же самых предположениях относительно функций рождаемости и смертности, что и выше (независимость от возраста и одинаковая для всех генотипов смертность), уравнения эволюции запишутся в виде

$$\begin{aligned} d\tilde{p}_i/dt &= V(t) \tilde{p}_i (\tilde{w}_i - \tilde{w}), \\ \tilde{w}_i &= \sum_j w_{ij} \tilde{p}_j, \quad \tilde{w} = \sum_{i,j} w_{ij} \tilde{p}_i \tilde{p}_j, \quad i, j = \overline{1, n}. \end{aligned} \quad (10.1)$$

Здесь по-прежнему  $w_{ij} = F_{ij}$ , но частоты  $\tilde{p}_i$  уже не являются частотами аллелей, а выражаются через  $S_{ij}$  по формулам

$$\tilde{p}_i = \sum_j F_{ij} S_{ij} / \sum_{i,j} F_{ij} S_{ij}, \quad i, j = \overline{1, n}. \quad (10.2)$$

Функция  $V(t) = \sum_{i,j} F_{ij} u_{ij}$ , где  $u_{ij}$  — частоты генотипов, при  $F_{ij} > 0$  положительна, и поэтому можно ввести новое время  $\theta = \int_0^t V(\xi) d\xi$  и записать (10.1) в форме классических уравнений:

$$d\tilde{p}_i/d\theta = \tilde{p}_i (\tilde{w}_i - \tilde{w}), \quad i = \overline{1, n}. \quad (10.3)$$

Очевидно, что фазовые портреты систем (10.1) и (10.3) одинаковы.

Уравнения для общей численности и множителя  $V$  будут иметь вид

$$dS/dt = (V^2 - D)S, \quad dV/dt = V^2(\tilde{w} - V). \quad (10.4)$$

Если же плодовитость аддитивна, то при не зависящих от возраста  $F_{ij}$  и  $D_{ij} = D$  уравнения (7.18) переходят в уравнения, по форме совпадающие с (9.2), но в которых вместо  $\pi_i$  стоят  $\rho_i$ , вместо  $\rho_i - p_i$ , а вместо множителя  $S(t)/x(t) - V(t) = \sum_{i,j} F_{ij}u_{ij}$ .

Таким образом, мы могли убедиться, что классические уравнения популяционной генетики получаются из общих уравнений эволюции при весьма и весьма искусственных предположениях, а именно, когда рождаемость и смертность не зависят от возраста и, более того, смертность одинакова для всех генотипов. Конечно, мы не доказали, что эти предположения единственные — может быть, существуют и другие, при которых этот переход возможен. Однако нам не удалось их найти. А то, что имеется, уже должно нас настораживать — все ли хорошо в основах классической теории — ибо эти предположения с точки зрения биолога противоестественны. И тем не менее мы будем широко использовать подобные модели: отчасти из-за их относительной простоты, а отчасти из-за того, что, несмотря на всю искусственность предположений, при которых они получены, они все же отражают основные механизмы микроэволюционного процесса.

## § 11. Уравнения эволюции — плодовитость пары определяется только плодовитостью самки

Довольно часто предполагается, что число потомков репродуктивной пары зависит только от генотипа и возраста самки, т. е.

$$\begin{aligned} F_{ih, sj}(\tau_x, \tau_y) &= F_{sj}(\tau_y), & F_{sj} &= F_{js}, \\ G_{ih, sj}(\tau_x, \tau_y) &= G_{sj}(\tau_y), & G_{sj} &= G_{js}. \end{aligned} \quad (11.1)$$

Мы не будем здесь останавливаться на биологической корректности этого предположения — скажем только, что подобная гипотеза очень популярна в работах по математической популяционной генетике.

Очевидно, что принятие этой гипотезы (в отличие от гипотез § 7) сразу приводит к нарушению симметричности величин  $S_{ij}(t)$  и  $R_{ij}(t)$  — численностей генотипов  $\sigma\{ij\}$  и  $\varphi\{ji\}$ , т. е.  $S_{ij} \neq S_{ji}$  и  $R_{ij} \neq R_{ji}$ , хотя реально генотипы  $\{ij\}$  и  $\{ji\}$  неразличимы. Чтобы доказать это утверждение, мы выпишем уравнения эволюции для «бесполой» популяции с глобальной панмиксией. Так же, как в § 7, выписываются уравнения рождаемости:

$$x_{lm}(t, 0) = \frac{1}{4x(t)} \sum_{i,k,s,j} (\delta_i^l + \delta_k^l) (\delta_s^m + \delta_j^m) \times \\ \times \int_a^b \int_a^b x_{ik}(t, \tau_x) F_{sj}(\tau_y) x_{sj}(t, \tau_y) d\tau_y d\tau_x, \quad (11.2)$$

$$x(t) = \sum_{i,j} \int_a^b x_{ij}(t, \tau_x) d\tau_x.$$

Суммируя по  $i, k, s, j$ , мы получим

$$x_{lm}(t, 0) = x_l(t) \chi_m(t)/x(t), \quad l, m = \overline{1, n}, \quad (11.3)$$

где

$$x_i(t) = \sum_k \int_a^b x_{ik}(t, \tau) d\tau, \quad (11.4)$$

$$\chi_i(t) = \sum_k \int_a^b F_{ki}(\tau) x_{ki}(t, \tau) d\tau, \quad i, k = \overline{1, n}.$$

Переходя к интегральным уравнениям для  $S_{lm}(t)$ , вместо (11.3) мы будем иметь

$$S_{lm} = x_l(t) \sigma_m(t)/x(t), \quad l, m = \overline{1, n}, \quad (11.5)$$

где

$$\sigma_i(t) = \sum_k \int_a^b K_{ki}(t, \tau) S_{ki}(t - \tau) d\tau, \quad (11.6)$$

$$x_i(t) = \sum_k \int_a^b \Phi_{ik}(\tau) S_{ik}(t - \tau) d\tau, \quad i, k = \overline{1, n}.$$

Функции  $K_{ki}$  и  $\Phi_{ik}$  определяются так же, как и в § 7. Из (11.5) сразу следует несимметричность  $S_{ij}(t)$  по индексам. Впрочем, это вполне естественный результат, поскольку, приняв такую гипотезу о плодовитости, мы тем самым ввели предположение о неравноправии партнеров

в процессе размножения. Однако, если теперь определить численность генотипа  $\{ij\}$  как  $\tilde{S}_{ij} = \frac{1}{2}(S_{ij} + S_{ji})$ , то  $\tilde{S}_{ij} = \tilde{S}_{ji}$  и мы приходим к модели с аддитивной плодовитостью (см. уравнение (7.13)). Поэтому не имеет смысла специально рассматривать этот случай.

## § 12. Одинаковая рождаемость, различная смертность — еще одна форма эволюционных уравнений

До сих пор мы предполагали, что генотипы различаются только по не зависящей от возраста плодовитости — смертность была одинаковой для всех генотипов. Рассмотрим теперь обратную ситуацию: плодовитость всех генотипов одинакова и равна  $F$ , но генотипы различаются по смертности  $D_{ij}$ . Как и прежде, будем считать, что  $F$  и  $D_{ij}$  не зависят от возраста.

Поскольку плодовитость одинакова, то не имеет смысла рассматривать случаи мультипликативной и аддитивной плодовитости отдельно, так как они будут давать одно и то же. Единственное различие (связанное с определением плодовитости) заключается в том, что в первом случае будет фигурировать постоянная  $F^2$ , а во втором —  $F$ . Поэтому мы ограничимся случаем мультипликативной плодовитости.

Пусть в популяции существует глобальная панмиксия. Тогда из (7.8)–(7.12) при наших предположениях следует

$$\begin{aligned} S_{ij}(t) &= F^2 x_i(t) x_j(t) / x(t), \quad S(t) = F^2 x(t), \\ x(t) &= \sum_i x_i(t), \quad x_i(t) = \sum_j x_{ij}(t), \end{aligned} \quad (12.1)$$

$$x_{ij}(t) = \int_a^b \Phi_{ij}(\tau) S_{ij}(t - \tau) d\tau, \quad i, j = \overline{1, n}.$$

Дифференцируя  $x_{ij}$  по  $t$ , получим (при  $a = 0$ )

$$dx_{ij}/dt = -D_{ij}x_{ij} + S_{ij}, \quad i, j = \overline{1, n}, \quad (12.2)$$

или, переходя к частотам  $u_{ij} = S_{ij}/S$  и  $\tilde{u}_{ij} = x_{ij}/x$ ,

$$\frac{d\tilde{u}_{ij}}{dt} = \tilde{u}_{ij} \left( \sum_{i,j} D_{ij} \tilde{u}_{ij} - D_{ij} \right) + F^2 (u_{ij} + \tilde{u}_{ij}), \quad i, j = \overline{1, n}. \quad (12.3)$$

Из (12.1) сразу следует соотношение

$$u_{ij} = \tilde{p}_i \tilde{p}_j, \quad \tilde{p}_i = \sum_j x_{ij}/x = \sum_j \tilde{u}_{ij}. \quad (12.4)$$

Уравнения (12.3) вместе с соотношениями (12.4) полностью определяют эволюцию генотипической структуры популяции. А поскольку  $S = F^2 x$ , то, суммируя (12.2), мы получим и уравнение для численности:

$$dS/dt = S \left( F^2 - \sum_{i,j} D_{ij} \tilde{u}_{ij} \right). \quad (12.5)$$

Уравнения для генных частот получают суммированием (12.3) по  $j$ . Поскольку  $p_i = \sum_j u_{ij} = \tilde{p}_i$ , то

$$\frac{dp_i}{dt} = p_i \sum_{i,j} D_{ij} \tilde{u}_{ij} - \sum_j D_{ij} \tilde{u}_{ij}, \quad i, j = \overline{1, n}. \quad (12.6)$$

Правые части этих уравнений зависят от  $\tilde{u}_{ij}$ , для которых нельзя написать соотношения типа Харди — Вайнберга. Поэтому, чтобы замкнуть систему (12.6), мы должны написать уравнения для  $\xi_{ij} = p_i p_j - \tilde{u}_{ij}$ :

$$d\xi_{ij}/dt = -F^2 \xi_{ij} + (p_i p_j + \xi_{ij})(W + D_{ij}) - (p_i W_j + p_j W_i), \quad i, j = \overline{1, n}, \quad (12.7)$$

где  $W_i = \sum_j D_{ij}(p_i p_j + \xi_{ij})$ ,  $W = \sum_i W_i$ . При достаточно больших  $F \gg \max D_{ij}$  эти уравнения можно записать в виде

$$d\xi_{ij}/dt = -F^2 \xi_{ij} + \varepsilon \varphi_{ij}(p_1, \dots, p_n, \xi_{11}, \dots, \xi_{nn}). \quad (12.8)$$

При малых  $\varepsilon$  и  $t \rightarrow \infty$   $\xi_{ij} \rightarrow 0$ , и тогда вместо (12.6) можно использовать их асимптотический аналог

$$\frac{dp_i}{dt} = p_i \left( \sum_{i,j} D_{ij} p_i p_j - \sum_j D_{ij} p_j \right). \quad (12.9)$$

Легко видеть, что, положив  $w_{ij} = 1 - D_{ij}$ , мы приходим к классической форме уравнений популяционной генетики.

Рассмотрим случай локальной панмиксии. Тогда из (7.15)–(7.17) сразу следует

$$S_{ij}(t) = F^2 \int_a^b \frac{x_i(t, \tau) x_j(t, \tau)}{x(t, \tau)} d\tau,$$

$$x(t, \tau) = \sum_i x_i(t, \tau), \quad x_i(t, \tau) = \sum_j x_{ij}(t, \tau), \quad (12.10)$$

$$x_{ij}(t, \tau) = \Phi_{ij}(\tau) S_{ij}(t - \tau), \quad i, j = \overline{1, n}.$$

Введем переменную

$$x_{ij}(t) = \int_a^b \Phi_{ij}(\tau) S_{ij}(t - \tau) d\tau, \quad i, j = \overline{1, n}. \quad (12.11)$$

Дифференцируя  $x_{ij}(t)$  по  $t$  при  $a = 0$ , получим

$$dx_{ij}/dt = -D_{ij}x_{ij} + S_{ij}, \quad i, j = \overline{1, n}. \quad (12.12)$$

Эти уравнения совпадают с (12.2), которые были получены в предположении глобальной панмиксии.

Пусть  $p_i = \sum_j S_{ij}/S$  и  $\tilde{u}_{ij} = x_{ij}(t)/\sum_{i,j} x_{ij}(t)$ . Суммируя (12.10) по  $j$ , дифференцируя по  $t$  и переходя к частотам  $p_i$  и  $\tilde{u}_{ij}$ , мы получаем

$$\frac{dp_i}{dt} = p_i \sum_{i,j} D_{ij} \tilde{u}_{ij} - \sum_j D_{ij} \tilde{u}_{ij}, \quad i, j = \overline{1, n}. \quad (12.13)$$

Уравнения (12.13) совпадают с (12.6). Аналогично и для  $S(t)$  мы получаем уравнение (12.5). Следовательно, гипотеза локальной панмиксии приводит к тем же уравнениям эволюции, что и гипотеза глобальной панмиксии. Этот результат вполне естествен, поскольку разные типы скрещивания влияют на эволюцию популяции только в том случае, когда функции рождаемости различны.

### § 13. Однократное размножение — модели с дискретным временем

Предположим, что размножение в популяции происходит однократно при фиксированном возрасте  $\tau^*$ . Уже само это предположение говорит о том, что если система скрещивания — панмиксия, то она может быть только локальной. По этой причине мы будем использовать толь-

ко модели (7.15) или (7.18). Однократное размножение можно описать выбором функции рождаемости вида

$$F_{is,kl}(\tau) = F_{is,kl} \delta(\tau - \tau^*), \quad (13.1)$$

где  $\delta(\tau - \tau^*)$  — дельта-функция.

Если плодовитость мультипликативна, т. е.  $F_{is,kl} = F_{is}F_{kl}$ , то эволюция популяции будет описываться уравнениями

$$S_{lm}(t) = \frac{\eta_l(t, \tau^*) \eta_m(t, \tau^*)}{x(t, \tau^*)}, \quad l, m = \overline{1, n}, \quad (13.2)$$

$$\eta_i(t, \tau^*) = \sum_k F_{ik} \Phi_{ik}^* S_{ik}(t - \tau^*), \quad i, k = \overline{1, n},$$

$$x(t, \tau^*) = \sum_{l,m} \Phi_{lm}^* S_{lm}(t - \tau^*), \quad (13.3)$$

$$\Phi_{ik}^* = \exp \left\{ - \int_0^{\tau^*} D_{ik}(\xi) d\xi \right\}.$$

Эти уравнения представляют собой частный случай уравнений (7.15) при  $F_{ik}(\tau)F_{sj}(\tau) = F_{ik}F_{sj} \delta(\tau - \tau^*)$ .

Обозначим через  $w_{ij} = F_{ij} \Phi_{ij}^*$  мальтузианский параметр  $\{ij\}$ -го генотипа. Тогда  $\eta_i(t, \tau^*) = \sum_k w_{ik} S_{ik}(t - \tau^*)$ .

Если теперь перейти в (13.2) к частотам генотипов  $u_{ij} = S_{ij}/S$ , где  $S = \sum_{i,j} S_{ij}$ , то

$$u_{ij}(t) = \tilde{p}_i(t - \tau^*) \tilde{p}_j(t - \tau^*), \quad i, j = \overline{1, n}. \quad (13.4)$$

Здесь

$$\tilde{p}_i(t - \tau^*) = \frac{\eta_i(t, \tau^*)}{\sum_i \eta_i(t, \tau^*)} = \frac{\sum_j w_{ij} S_{ij}(t - \tau^*)}{\sum_{i,j} S_{ij}(t - \tau^*)} = \frac{\sum_j w_{ij} u_{ij}(t - \tau^*)}{\sum_{i,j} w_{ij} u_{ij}(t - \tau^*)}.$$

Очевидно, что  $p_i = \sum_j u_{ij}$  есть частота аллеля  $A_i$ . Тогда суммируя (13.4) по  $j$ , получим  $p_i(t) = \tilde{p}_i(t - \tau^*)$ . Отсюда сразу следует, что

$$u_{ij}(t) = p_i(t) p_j(t), \quad i, j = \overline{1, n}. \quad (13.5)$$

Соотношения (13.5) есть не что иное, как закон Харди — Вайнберга. Из условия  $p_i(t) = \tilde{p}_i(t - \tau^*)$  и определения  $\tilde{p}_i(t - \tau^*)$  мы получаем

$$p_i(t) = \sum_j w_{ij} u_{ij}(t - \tau^*) / \sum_{i,j} w_{ij} u_{ij}(t - \tau^*),$$

или, используя (13.5),

$$p_i(t)_i^* = p_i(t - \tau^*) \frac{\sum_j w_{ij} p_j(t - \tau^*)}{\sum_{i,j} w_{ij} p_i(t - \tau^*) p_j(t - \tau^*)}, \quad i, j = \overline{1, n}. \quad (13.6)$$

Уравнения (13.6) — это классические уравнения популяционной генетики для популяции с неперекрывающимися поколениями (модель с дискретным временем). Если  $\tau^*$  рассматривать как среднюю длину поколения, то эти уравнения описывают эволюцию генных (аллельных) частот в чреде поколений. Пусть штрих означает, что соответствующее значение переменной относится к следующему поколению. Тогда (13.6) переписется в виде

$$\begin{aligned} p_i' &= p_i w_i / w, \quad w_i = \sum_j w_{ij} p_j, \\ w &= \sum_{i,j} w_{ij} p_i p_j, \quad i, j = \overline{1, n}. \end{aligned} \quad (13.7)$$

Из (13.2) легко получается и уравнение для общей численности  $S = \sum_{i,j} S_{ij}$ :

$$S' = S w^2 / \Phi^*, \quad \Phi^* = \sum_{i,j} \Phi_{ij}^* p_i p_j. \quad (13.8)$$

Если теперь мы предположим, что плодовитость аддитивна, т. е.  $F_{is,kl} = \frac{1}{2} (F_{is} + F_{kl})$ , то из уравнений (7.18) (учитывая (10.1)) сразу получаем

$$S_{lm}(t) = \frac{\eta_l(t, \tau^*) x_m(t, \tau^*) + \eta_m(t, \tau^*) x_l(t, \tau^*)}{2x(t, \tau^*)}, \quad l, m = \overline{1, n}, \quad (13.9)$$

где  $\eta_i$  и  $x$  определяются по (13.3), а

$$x_i(t, \tau^*) = \sum_k \Phi_{ik}^* S_{ik}(t - \tau^*), \quad i, k = \overline{1, n}. \quad (13.10)$$

Переходя в (13.9) к частотам, будем иметь

$$u_{ij}(t) = \frac{1}{2} \{ \tilde{p}_i(t - \tau^*) \rho_j(t - \tau^*) + \tilde{p}_j(t - \tau^*) \rho_i(t - \tau^*) \}, \quad (13.11)$$

где частота  $\tilde{p}_i$  определяется так же, как и выше,

а  $\rho_i = x_i/x$ . Суммируя (13.11) по  $j$ , сразу получаем

$$p_i(t) = \frac{1}{2} \{ \tilde{p}_i(t - \tau^*) + \rho_i(t - \tau^*) \}. \quad (13.12)$$

Учитывая, что

$$\tilde{p}_i = \sum_j w_{ij} u_{ij} / \sum_{i,j} w_{ij} u_{ij}, \quad \rho_i = \sum_j \Phi_{ij}^* u_{ij} / \sum_{i,j} \Phi_{ij}^* u_{ij},$$

и используя (13.11), мы приходим к следующим уравнениям эволюции:

$$\begin{aligned} \tilde{p}'_i &= [\tilde{p}_i w_i(\rho) + \rho_i w_i(\tilde{p})] / (2w), \\ \rho'_i &= [\tilde{p}_i \Phi_i^*(\rho) + \rho_i \Phi_i^*(\tilde{p})] / (2\Phi^*), \end{aligned} \quad (13.13)$$

$$w_i(\rho) = \sum_j w_{ij} \rho_j, \quad w_i(\tilde{p}) = \sum_j w_{ij} \tilde{p}_j, \quad w = \sum_{i,j} w_{ij} \tilde{p}_i \rho_j,$$

$$\Phi_i^*(\rho) = \sum_j \Phi_{ij}^* \rho_j, \quad \Phi_i^*(\tilde{p}) = \sum_j \Phi_{ij}^* \tilde{p}_j \rho_j, \quad \Phi^* = \sum_{i,j} \Phi_{ij}^* \tilde{p}_i \rho_j,$$

$$i, j = \overline{1, n}.$$

Здесь, как и прежде, знаком «'» обозначается следующее поколение. Уравнение для общей численности  $S$ , получаемое суммированием (13.9), будет иметь вид

$$S' = wS. \quad (13.14)$$

Легко видеть, что если  $F_{ij} = F$ , т. е. плодовитость одинакова для всех генотипов, то правые части уравнений для  $\tilde{p}_i$  и  $\rho_i$  совпадают и при одинаковых начальных условиях  $\tilde{p}_i = \rho_i$ . Тогда  $p_i = \tilde{p}_i$ ,  $u_{ij} = p_i p_j$  и уравнения (13.13) приобретают классическую форму (13.7).

#### § 14. Более реалистические предположения о конкретном виде функций рождаемости и смертности

Хотя однократное размножение характерно для многих популяций насекомых и рыб (типичным представителем последних являются лососевые), но природа многообразна и она в изобилии предоставляет нам примеры, которые никак не укладываются ни в гипотезу о независимости функций рождаемости и смертности от возраста, ни в гипотезу об однократном размножении. Рассмотрим несколько более реалистических гипотез о конкретном виде демографических функций.

а) Выше мы предполагали, что репродуктивный период начинается с нулевого возраста. Более естественное пред-

положение, что  $a > 0$ . В остальном мы по-прежнему будем считать, что при  $\tau > a$   $F_{ij}$  и  $D_{ij}$  не зависят от возраста, причем  $D_{ij} = D$ . Очевидно, что  $F_{ij}(\tau) \equiv 0$  для  $0 \leq \tau < a$ .

Рассмотрим случай глобальной панмиксии и мультипликативной плодовитости. Тогда мы можем использовать модель (8.4)–(8.6), но при дифференцировании по  $t$  в соответствующих интегралах вместо верхнего предела  $t$  будет стоять предел  $t - a$ , и вместо системы (8.10) мы получим

$$\frac{dp_i(t)}{dt} = \frac{S(t-a)}{\sigma(t)} \{p_i(t-a)w_i(t-a) - p_i(t)w(t-a)\}, \quad (14.1)$$

$$w_i(t) = \sum_j w_{ij} p_j(t), \quad w(t) = \sum_{i,j} w_{ij} p_i(t) p_j(t), \quad i, j = \overline{1, n},$$

где  $w_{ij} = F_{ij}(a) = F_{ij}$ .

Аналогично, для уравнений динамики численности

$$\begin{aligned} d\sigma(t)/dt &= w(t-a)S(t-a) - D\sigma(t), \\ dx(t)/dt &= S(t-a) - Dx(t), \quad S(t) = \sigma^2(t)/x(t). \end{aligned} \quad (14.2)$$

Итак, мы получили для описания эволюции систему дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом, поведение решений которых может быть гораздо более сложным, чем решений соответствующей системы дифференциальных уравнений при  $a = 0$ .

б) Не делая пока никаких предположений о конкретном виде зависимостей демографических функций от возраста, мы примем единственную гипотезу качественного характера, а именно, предположим, что смертность велика, т. е.  $D_{ij}(\tau) = \mu \tilde{D}_{ij}(\tau)$ , где  $\mu \gg 1$  — большой параметр, а величины  $\tilde{D}_{ij} \sim 1$ . По-прежнему будем рассматривать случай глобальной панмиксии и мультипликативной рождаемости.

Заметим, что соответствующие уравнения эволюции (8.4)–(8.6) содержат интеграл вида (при  $a = 0$ )

$$I_{ij} = \int_0^b K_{ij}(\tau) p_i(t-\tau) p_j(t-\tau) S(t-\tau) d\tau,$$

который можно записать в форме

$$\begin{aligned} I_{ij} &= \int_a^b Z_{ij}(t, \tau) \exp \left\{ -\mu \int_0^\tau \tilde{D}_{ij}(\xi) d\xi \right\} d\tau, \\ Z_{ij}(t, \tau) &= F_{ij}(\tau) p_i(t-\tau) p_j(t-\tau) S(t-\tau). \end{aligned} \quad (14.3)$$

Предположим, что функции  $F_{ij}$  и  $D_{ij}$  в окрестности точки  $\tau = 0$  имеют представление

$$F_{ij}(\tau) = f_{ij}\tau^{\lambda-1}, \quad D_{ij}(\tau) = \bar{d}_{ij}\tau^{\nu-1}, \quad (14.4)$$

где  $\lambda > 1$ ,  $\nu > 0$ . Принимая условие  $\lambda > 1$ , мы тем самым учитываем тот факт, что в реальной ситуации  $F_{ij}(0) = 0$ . Более того, возрастание  $F_{ij}(\tau)$  с ростом  $\tau$  вначале может быть очень медленным, так что и  $F'_{ij}(0) = 0$ , и  $F''_{ij}(0) = 0$ . С другой стороны, смертность среди новорожденных может быть очень высокой, что обычно описывается членом типа  $d_{ij}/\tau^\alpha$ , где  $0 < \alpha < 1$ . Условие  $\alpha < 1$  обеспечивает существование нулевого предела

$$\lim_{\tau \rightarrow 0} \int_0^\tau \frac{d_{ij}}{\tau^\alpha} d\tau = 0 \quad \text{при } \alpha < 1,$$

т. е. выполнение условия, что  $\Phi_{ij}(\tau)$  — вероятность дожития новорожденных до возраста  $\tau$  — при  $\tau \rightarrow 0$  должна стремиться к единице.

Предположим, что  $p_i(t) \neq 0$ ,  $S(t) \neq 0$ . Тогда разложение функции  $Z_{ij}(t, \tau)$  в окрестности  $\tau = 0$  должно начинаться с тех же степеней  $\tau$ , что и для  $F_{ij}(\tau)$ . Для интегралов типа (14.3) можно по методу Лапласа получить асимптотическую оценку вида

$$I_{ij} = \int_0^\tau Z_{ij}(t, \tau) \exp \left\{ -\mu \int_0^\tau \tilde{D}_{ij}(\xi) d\xi \right\} d\tau \simeq \frac{f_{ij} p_i(t) p_j(t) S(t)}{\nu} \Gamma \left( \frac{\lambda}{\nu} \right) \left( \frac{\nu}{\mu \bar{d}_{ij}} \right)^{\lambda/\nu}. \quad (14.5)$$

Здесь  $\Gamma(\dots)$  — гамма-функция Эйлера. Используя (14.5) для оценки интегралов в (8.4)–(8.6), мы получим

$$p_i(t) = p_i(t) w_i(t) / w(t) + o(1), \quad i, j = \overline{1, n}, \quad (14.6)$$

$$w_i = \sum_j w_{ij} p_j, \quad w = \sum_{i,j} w_{ij} p_i p_j.$$

Но, в отличие от предыдущих параграфов, здесь мальтузианские параметры  $w_{ij}$  сложным образом зависят от характеристик демографических функций:

$$w_{ij} = f_{ij} / (\mu \bar{d}_{ij})^{\lambda/\nu} = f_{ij} / (\bar{d}_{ij})^{\lambda/\nu}. \quad (14.7)$$

Эта асимптотическая оценка показывает, что в популяции очень быстро устанавливается равновесие по генным частотам (уравнение (14.6) есть не что иное, как уравнения для определения стационарных решений системы (8.13) или неподвижных точек системы (13.7)).

Заметим, что асимптотика типа (14.5) не единственная. Возможны и другие асимптотики, которые будут

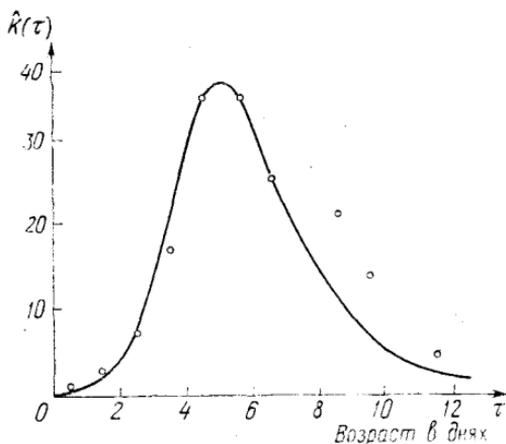


Рис. 3.

приводить к другим выражениям для мальтузианских коэффициентов и, более того, к другим уравнениям эволюции. Рассмотрим конкретный пример. Пусть функции  $K_{ij}(\tau)$  имеют вид

$$K_{ij}(\tau) = k_{ij} \tau^m e^{-d\tau}, \quad (14.8)$$

где  $m$  достаточно велико. Такая зависимость достаточно хорошо аппроксимирует реальные демографические кривые.

На рис. 3 сравниваются демографическая функция  $K(\tau) = F(\tau) \exp \left\{ - \int_0^\tau D(\xi) d\xi \right\}$  для популяции жуков (*Calandra oryzae*) и ее аппроксимация  $\hat{K}(\tau) = k\tau^m e^{-d\tau}$ . Функция  $K(\tau)$  рассчитана по данным Л. Бирча (Birch L. S. The intrinsic rate of natural increase of insect population.— J. Anim. Ecol., 1948, 17, № 1, p. 15—26). в  $\hat{K}(\tau)$   $m=7$ ,  $d=1,4$  ( $\circ$  — значения  $K(\tau)$  для исследованных возрастов).

Здесь мы приняли некоторую гипотезу подобия: демографические функции генотипов отличаются друг от друга только не зависящими от возраста множителями  $k_{ij}$ . Тогда интеграл  $I_{ij}$  можно записать в форме

$$I_{ij} = k_{ij} \int_0^b P_{ij}(t - \tau) \tau^m e^{-d\tau} d\tau,$$

где  $P_{ij}(t - \tau) = p_i(t - \tau)p_j(t - \tau)S(t - \tau)$ . Поскольку при  $\tau \rightarrow \infty$   $K_{ij} \rightarrow 0$ , то в этих интегралах верхний предел можно считать бесконечным. Сделав замену переменной  $\tau = m\vartheta$ , получим для  $I_{ij}$ :

$$I_{ij} = k_{ij} m^{m+1} \int_0^\infty P_{ij}(t - m\vartheta) \exp\{m(-d\vartheta + \ln \vartheta)\} d\vartheta. \quad (14.9)$$

Функция  $h(\vartheta) = -d\vartheta + \ln \vartheta$  имеет максимум в точке  $\vartheta^* = 1/d$ . Поэтому мы можем применить к (14.9) формулу Лапласа и получить следующую асимптотическую оценку  $I_{ij}$ :

$$I_{ij} \simeq \sqrt{2\pi m} e^{-m} m^m P_{ij}(t - \tau^*) k_{ij} / d^{m+1}, \quad \tau^* = m/d. \quad (14.10)$$

Так же, как и выше, используя (14.10) для оценки интегралов в (8.4)–(8.6), мы приходим к следующим асимптотическим соотношениям:

$$p_i(t) \approx p_i(t - \tau^*) w_i(t - \tau^*) / w(t - \tau^*), \quad i, j = \overline{1, n},$$

$$w_i(t - \tau^*) = \sum_j w_{ij} p_j(t - \tau^*), \quad (14.11)$$

$$w(t - \tau^*) = \sum_{i,j} w_{ij} p_i(t - \tau^*) p_j(t - \tau^*),$$

где мальтузианские параметры  $w_{ij} = k_{ij}$ . Система (14.11) по форме совпадает с (13.6) — дискретной моделью, полученной в предположении одноразового размножения. Однако фактически эти модели различны: во-первых, в них по-разному определяются мальтузианские параметры (или коэффициенты отбора)  $w_{ij}$ , и, во-вторых, различны времена запаздывания (или величины шага по времени)  $\tau^*$ . Если в модели однократного размножения  $\tau^*$  — это возраст размножения, то в модели (14.11)  $\tau^*$  — это

возраст, при котором  $K_{ij}(\tau)$  достигает максимума. Обычно второй всегда меньше первого.

Здесь мы вплотную подошли к очень важному (и, заметим, очень болезненному) для математической генетики вопросу о содержательном определении мальтузианских параметров или коэффициентов отбора. Уже из изложенного ясно, что эти величины являются сложными функционалами от демографических функций, и различные гипотезы об их конкретном виде приводят к разным величинам мальтузианских параметров. Более подробно на этом вопросе мы остановимся в § 3.7.

### § 15. Некоторые обобщения классических уравнений популяционной генетики. Другой вывод этих уравнений

В предыдущих параграфах этой главы мы показали, что при достаточно жестких предположениях о демографических функциях общие уравнения эволюции могут быть сведены к классическим уравнениям Фишера — Холдена — Райта. Здесь при тех же предположениях относительно демографических функций мы получим некоторые обобщения этих уравнений.

При глобальной панмиксии и мультипликативной функции рождаемости, не зависящей от возраста, численность новорожденных с генотипом  $\{ij\}$  описывается формулой (7.7). Пусть теперь  $a = 0$ , а  $b = \tau_{\max}$  — предельному возрасту особей. Интегрируя уравнение (3.6) по  $\tau \in [0, b]$ , в котором одноиндексные обозначения генотипов заменены на двухиндексные и не зависящие от возраста функции смертности одинаковы для всех генотипов, мы получим

$$dx_{ij}(t)/dt = x_{ij}(t, 0) - Dx_{ij}(t), \quad i, j = \overline{1, n}, \quad (15.1)$$

где  $x_{ij}(t) = \int_0^b x_{ij}(t, \tau) d\tau$  — численность особей генотипа  $\{ij\}$  всех возрастов. Легко видеть, что уравнение (15.1) не изменится, если предположить, что  $D = D[x(t)]$ , т. е. смертность зависит от общей численности популяции.

Аналогичный вывод справедлив и для формулы (7.7), в которой можно считать, что  $F_{ij} = F_{ij}[x(t)]$ . Подставляя выражение для  $x_{ij}(t, 0)$  при независимости  $\{F_{ij}\}$  от воз-

раста из (7.7) в (15.1), мы получим

$$\frac{dx_{ij}(t)}{dt} = \frac{1}{x(t)} \sum_s F_{is} x_{is}(t) \sum_k F_{kj} x_{kj}(t) - Dx_{ij}(t),$$

$$i, j, k, s = \overline{1, n}. \quad (15.2)$$

Уравнение для общей численности  $x(t)$  получается суммированием (15.2) по  $i$  и  $j$ :

$$\frac{dx(t)}{dt} = \frac{\left[ \sum_{k,s} F_{ks} x_{ks}(t) \right]^2}{x(t)} - Dx(t), \quad k, s = \overline{1, n}. \quad (15.3)$$

Определим новую переменную  $n_i = \sum_s F_{is} x_{is}$ , представляющую собой среднее число аллелей  $A_i$ , взвешенное по плодовитости. Тогда, умножая обе части (15.2) на  $F_{ij}$  и суммируя по  $j$ , будем иметь

$$\frac{dn_i}{dt} = \frac{n_i}{x(t)} \sum_j F_{ij} n_j - Dn_i, \quad i, j = \overline{1, n}, \quad (15.4)$$

и, для  $N = \sum_i n_i$ ,

$$\frac{dN}{dt} = \frac{1}{x(t)} \sum_{i,j} F_{ij} n_i n_j - DN, \quad i, j = \overline{1, n}. \quad (15.5)$$

Введем частоту аллеля  $A_i$  по формуле  $p_i = n_i/N$ . Тогда из (15.4) и (15.5) мы получим

$$\frac{dp_i}{dt} = \left[ \frac{N}{x(t)} \right] p_i (w_i - w),$$

$$w_i = \sum_j F_{ij} p_j, \quad (15.6)$$

$$w = \sum_i w_i p_i = \sum_{i,j} F_{ij} p_i p_j, \quad i, j = \overline{1, n}.$$

Выпишем дополнительно уравнения для  $N$ ,  $x$  и  $z = N/x$ :

$$\frac{dN}{dt} = N(zw - D), \quad \frac{dx}{dt} = x(z^2 - D),$$

$$\frac{dz}{dt} = z^2(w - z). \quad (15.7)$$

Одной из часто используемых гипотез (которую мы уже неявно использовали в § 12) является гипотеза так назы-

ваемого «слабого отбора». Суть ее заключается в следующем. Предполагается, что мальтузианские параметры, роль которых здесь играют рождаемости, могут быть представлены в виде

$$F_{ij} = F + \varepsilon f_{ij}, \quad \text{где } \varepsilon \ll 1. \quad (15.8)$$

Подставляя эти выражения в (15.5) и (15.6), мы получаем

$$\begin{aligned} dp_i/dt &= \varepsilon z p_i (\widehat{w}_i - \widehat{w}), \quad i = \overline{1, n}, \\ dN/dt &= N (zF - D + \varepsilon \widehat{w}z), \\ dx/dt &= x (z^2 - D), \\ dz/dt &= z^2 (F - z + \varepsilon \widehat{w}). \end{aligned} \quad (15.9)$$

Принятие гипотезы о слабом отборе сразу разделяет переменные системы на «медленные» — аллельные частоты и «быстрые» — численности  $N$  и  $x$ , и их отношение  $z$ . При достаточно малых  $\varepsilon$   $z$  быстро стремится к значению  $F$  и дальнейшая эволюция системы происходит в окрестности плоскости  $z = F$ . Поэтому для достаточно больших времен при описании эволюции системы вместо полных уравнений (15.8) можно пользоваться «усеченной» системой, в которой положено  $z = F$ :

$$\begin{aligned} dp_i/dt &= F p_i (w_i - w), \quad i = \overline{1, n}, \\ dN/dt &= N (Fw - D), \\ dx/dt &= (F^2 - D). \end{aligned} \quad (15.10)$$

В дальнейшем мы будем предполагать, что  $F \equiv 1$  и от общей численности зависит только функция смертности. В этом случае уравнения для частот полностью совпадают с классическими:

$$\begin{aligned} \frac{dp_i}{dt} &= p_i (w_i - w), \quad w_i = \sum_j w_{ij} p_j, \\ w &= \sum_i p_i w_i, \quad i, j = \overline{1, n} \end{aligned} \quad (15.11)$$

(здесь мы обозначили  $F_{ij} = w_{ij}$ ), а уравнение для общей численности  $N$  приобретает вид

$$dN/dt = N [w - D(N)]. \quad (15.12)$$

И если при  $t \rightarrow \infty$   $p_i(t) \rightarrow p_i^*$ , так что  $w(t) \rightarrow w^*$  и

$D'(N^*) > 0$ , где  $N^*$  — единственное положительное решение уравнения  $D(N^*) = w^*$ , то  $N(t) \rightarrow N^*$ .

Мы получили эти уравнения из общих уравнений эволюции, сделав предположения, которые фактически эквивалентны пренебрежению возрастной структурой популяции. Ниже мы дадим вывод тех же уравнений, может быть, менее строгий, но зато более наглядный, когда возрастная структура популяции вообще не рассматривается.

Пусть  $x_{ij}(t)$ ,  $i, j = \overline{1, n}$ , — численность генотипа  $\{ij\}$  (мы рассматриваем «бесполую» популяцию). Предположим, что плодовитость любой пары одинакова и равна  $F$ . Смертность же мы будем рассматривать двух типов: зависящая от генотипа вероятность выживания на интервале  $\delta t$  есть  $w_{ij}\delta t$ , а не зависящая от генотипа конкурентная смертность есть  $D(N)\delta t$ , где  $N = \sum_{i,j} x_{ij}$  — общая численность популяции.

Пусть теперь  $m_{ik, sj} = m_{ik, sj}(x_{11}, x_{12}, \dots, x_{nn})$ ,  $i, j, k, s = \overline{1, n}$ , — число пар вида  $\{ik\}$ ,  $\{sj\}$ . Если закон наследования задается оператором  $\Omega \{\omega_{ik, sj}^{lm}\}$ , то уравнения динамики численностей генотипических групп можно записать

$$\frac{dx_{lm}}{dt} = Fw_{lm} \sum_{i, k, s, j} \omega_{ik, sj}^{lm} m_{ik, sj} - D(N) x_{lm},$$

$$i, k, s, j, l, m = \overline{1, n}. \quad (15.13)$$

Когда наследование определяется одним геном с множественными аллелями, а система скрещивания — панмиксия, то  $\omega_{ik, sj}$  задается формулами (6.2), а  $m_{ik, sj} = x_{ik}x_{sj}/N$  и (15.13) переходят в

$$\frac{dx_{ij}}{dt} = \frac{Fw_{ij}}{N} \sum_h x_{ih} \sum_s x_{sj} - D(N) x_{ij}, \quad i, k, s, j = \overline{1, n}.$$

$$(15.14)$$

Переходя от численностей генотипических групп к численностям аллелей  $x_i = \sum_j x_{ij}$ , мы получим

$$\frac{dx_i}{dt} = \frac{Fx_i}{N} \sum_j w_{ij} x_j - D(N) x_i, \quad i, j = \overline{1, n}. \quad (15.15)$$

Если теперь ввести новые мальтузианские параметры по схеме  $Fw_{ij} \Rightarrow w_{ij}$  и перейти к частотам, то мы придем

к стандартным уравнениям Фишера — Холдена — Райта, но с другим уравнением для общей численности вида (15.12).

В дальнейшем вместо строгого вывода эволюционных уравнений мы будем часто пользоваться схемой вывода, изложенной выше. И наконец, для величин  $w_{ij}$  наряду с названием «мальтузианский параметр генотипа  $\{ij\}$ » мы будем также использовать название «приспособленность генотипа  $\{ij\}$ ».

## § 16. Уравнения эволюции с дискретным временем

Только что изложенную схему вывода эволюционных уравнений можно применить для случая, когда время измеряется дискретно, например, в поколениях. Эволюцию популяции мы представим в виде следующих последовательных событий: образование репродуктивных пар, производство особей нового поколения и гибель родителей — в конце поколения, дифференциальное выживание потомков на протяжении всего следующего поколения.

Пусть численность особей генотипа  $\{ij\}$  к концу  $(t-1)$ -го поколения равна  $x_{ij}^-(t-1)$ . (Значение величины до момента смены поколений мы будем обозначать индексом «-», после — индексом «+».) Число пар вида  $\{ik\}$ ,  $\{sj\}$  обозначим через  $m_{ik,sj}^- = m_{ik,sj}^- [x_{11}^-(t-1), \dots, x_{nn}^-(t-1)]$ ,  $i, k, s, j = \overline{1, n}$ . Предположим, что каждая такая пара производит одинаковое число потомков  $2F$ . Распределение потомков по генотипическим группам снова описывается оператором  $\Omega \{\omega_{ik,sj}^{lm}\}$ ,  $l, m = \overline{1, n}$ .

Если теперь  $w_{lm}$  — доля особей генотипа  $\{lm\}$ , доживающая до конца поколения и вступающая в скрещивание, то

$$x_{lm}^-(t) = w_{lm} x^+(t), \quad i, j = \overline{1, n}. \quad (16.1)$$

Учитывая, что  $x_{lm}^-(t)$  — это потомки особей предыдущего поколения,

$$x_{lm}^-(t) = 2F w_{lm} \sum_{i,k,s,j} \omega_{ik,sj}^{lm} m_{ik,sj}^-, \quad (16.2)$$

$$i, j, k, s, l, m = \overline{1, n}.$$

В предположении, что наследование определяется одним геном с множественными аллелями, а система скрещи-

вания — панмиксия, уравнения (16.2) можно записать в виде  $(N = \sum_{i,j} x_{ij})$ :

$$x_{ij}^-(t) = \frac{2Fw_{ij}}{N^-(t-1)} \sum_k x_{ik}^-(t-1) \sum_s x_{sj}^-(t-1), \quad (16.3)$$

$$i, j, k, s, l, m = \overline{1, n}.$$

Уравнения (16.3) представляют собой рекуррентные соотношения, связывающие численности генотипических групп в конце двух последовательных поколений. Переходя в (16.3) к частотам аллелей  $p_i = \sum_j x_{ij}/N$ , мы получим

$$p_i^-(t) = p_i^-(t-1) w_i^-(t-1)/w^-(t-1), \quad (16.4)$$

$$w_i^- = \sum_j w_{ij} p_j^-, \quad w^- = \sum_{i,j} w_{ij} p_i^- p_j^-, \quad i, j = \overline{1, n}.$$

Очевидно, что связь численностей генотипических групп в конце предыдущего и в начале последующего поколений задается соотношением

$$x_{ij}^+(t) = \frac{F}{N^-(t-1)} \sum_k x_{ik}^-(t-1) \sum_s x_{sj}^-(t-1). \quad (16.5)$$

Переходя в (16.5) к частотам аллелей, мы получаем  $p_i^+(t) = p_i^-(t-1)$ , т. е. при переходе от одного поколения к другому генные частоты непрерывны. Поэтому в (16.4) мы можем опустить индекс «-» и записать эти уравнения в виде

$$p_i' = \frac{p_i w_i}{w}, \quad w_i = \sum_j w_{ij} p_j, \quad (16.6)$$

$$w = \sum_{i,j} w_{ij} p_i p_j, \quad i, j = \overline{1, n}.$$

(Здесь индекс «'» указывает, что величина относится к следующему поколению.)

Суммируя (16.3) по индексам, мы получим уравнение для общей численности популяции:

$$N^-(t) = Fw^-(t-1)N^-(t-1). \quad (16.7)$$

Но поскольку  $N^+(t) = FN^+(t-1)$  и  $p_i^+(t) = p_i^-(t-1)$ ,

то уравнения для численностей в начале и в конце поколения будут одинаковыми, и поэтому мы можем написать

$$N' = FwN, \quad w = \sum_{i,j} w_{ij} p_i p_j. \quad (16.8)$$

Легко видеть, что система (16.6) не изменится, если предположить, что  $F = F(N)$  и  $w_{ij} = w_{ij}\Phi(N)$ . Кроме того, не меняя (16.6), мы можем положить  $Fw_{ij} \Rightarrow w_{ij}$ , что эквивалентно предположению  $F \equiv 1$ . В этом случае изменится лишь скорость изменения общей численности — скорость эволюции генной структуры останется без изменений.

И в заключение мы остановимся на концепции так называемого «гаметного резервуара». Представим процесс образования новых зигот (особей нового поколения) в виде следующих этапов:

1. Каждый из родителей производит одинаковое число гамет, причем частота гамет каждого типа, производимых гетерозиготами, равна  $1/2$ ; все гаметы образуют новую популяцию гамет («гаметный резервуар»).

2. Из популяции гамет случайным образом делается выборка по два; таким образом, эти выборки образуют популяцию зигот-потомков.

Ясно, что если гаметы не коррелируют друг с другом, то вероятность образования зиготы  $\{ij\}$  (которая в популяции большой численности может быть описана частотой этой зиготы  $u_{ij}$ ) равна

$$u_{ij}^+(t) = p_i^-(t-1) p_j^-(t-1), \quad i, j = \overline{1, n}. \quad (16.9)$$

Отбор на протяжении следующего поколения модифицирует эти частоты, так что

$$u_{ij}^-(t) = w_{ij} u_{ij}^+(t) \Big| \sum_{i,j} w_{ij} u_{ij}^+(t), \quad i, j = \overline{1, n}. \quad (16.10)$$

Подставляя (16.9) в (16.10) и учитывая, что  $\sum_j u_{ij} = p_i$ ,

получим уравнение для  $p_i$  в форме (16.6).

Из (16.9) следует, что предположение о некоррелируемости гамет эквивалентно предположению о панмиксии.

Концепция «гаметного резервуара», в которой взаимоотношения на уровне генотипов переводятся во взаимоотношения на уровне гамет, представляет собой очень удобный аппарат для значительного упрощения эволюционных уравнений. Естественно, что, приняв ее, мы сразу

выкидываем из рассмотрения многие механизмы эволюции, которая все-таки идет на уровне генотипов, а не гамет; однако это иногда бывает просто необходимо, для того чтобы прийти к какому-то конечному результату, не потонув по пути в формальных сложностях.

### § 17. О связи между непрерывными и дискретными моделями

Заметим, что формально уравнения (16.6) и (16.8) можно рассматривать как конечно-разностную схему с шагом  $h = 1$  для дифференциальных уравнений вида

$$dp_i/dt = p_i(w_i - w)/w, \quad dN/dt = N(Fw - 1), \quad i = \overline{1, n}, \quad (17.1)$$

где  $\dot{p}_i \approx p_i(t) - p_i(t-1)$ . Уравнения (17.1), по-видимому, самые простые из множества дифференциальных уравнений, для которых (16.6), (16.8) являются разностной схемой с  $h = 1$ . Однако, если в теории разностных схем мы можем показать, что при  $h \rightarrow 0$  решение уравнений (16.6), (16.8) и (17.1) отличаются сколь угодно мало (при определенных ограничениях на правую часть дифференциального уравнения), то здесь этот предельный переход невозможен по смыслу самой задачи.

Оценим ошибку, возникающую при замене разностных уравнений (16.6) и (16.8) дифференциальными (17.1). Их решения будем сравнивать на достаточно больших отрезках времени, включающих много поколений.

Будем рассматривать только поведение ошибок  $\varepsilon_i = p_i - \hat{p}_i$  ( $\hat{p}_i$  — решение дискретной системы), рассмотрение для общей численности аналогично. Из (17.1) для одного поколения получим

$$\begin{aligned} p_i(t+1) &= p_i(t) + \int_t^{t+1} f_i[p_j(\xi)] d\xi = \\ &= p_i(t) + f_i[p_j(t)] + \sum_j \left( \frac{\partial f_i}{\partial p_j} f_j \right) \Big|_t \theta_j, \\ \theta_j &\in [0, 1], \quad i, j = \overline{1, n}. \end{aligned} \quad (17.2)$$

Здесь  $f_i$  — правые части уравнений (17.1). Вычитая (17.2) из (16.6), получим

$$\varepsilon_i(t+1) = \sum_j \left( \frac{\partial \varphi_i}{\partial p_j} \right) \Big|_t \varepsilon_j(t) + \sum_j \left( \frac{\partial f_i}{\partial p_j} f_j \right) \Big|_t \theta_j + o[\varepsilon_j(t)]. \quad (17.3)$$

Здесь  $\varphi_i$  — правые части уравнений (16.6). Вводя нормы

$$\|\varepsilon\| = \max_i |\varepsilon_i|, \quad \|\Phi\| = \max_i \left| \sum_j \frac{\partial \varphi_i}{\partial p_j} \right|, \quad p_i \in [0, 1],$$

$$\|M\| = \max_{p_i \in [0, 1]} \left\{ \left| \sum_j \frac{\partial f_i}{\partial p_j} f_j \theta_j \right| \right\}, \quad i, j = \overline{1, n}, \quad \theta_j \in [0, 1],$$

из (17.3) мы получаем

$$\|\varepsilon(t+1)\| \leq \|\Phi\| \|\varepsilon(t)\| + \|M\|. \quad (17.4)$$

При  $\|\Phi\| < 1$  из (17.4) будем иметь

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \|\varepsilon(t)\| \leq \frac{\|M\|}{1 - \|\Phi\|}. \quad (17.5)$$

Для того чтобы ошибка была ограниченной, необходимо и достаточно:  $\|\Phi\| < 1$ . С другой стороны, ошибка мала, если мала величина

$$\|M\| = \max_i \left\{ \left| \sum_j \frac{\partial f_i}{\partial p_j} f_j \theta_j \right| \right\}.$$

Поэтому, если первое требование есть не что иное, как требование малости изменения генных частот за поколение, то второе требует достаточной гладкости кривой генной частоты (кривизна графика зависимости генной частоты от времени должна быть мала). Так как  $p_i = \sum_j f_j \partial f_i / \partial p_j$ , то второе требование автоматически выполняется, если выполнено первое, и производные  $\partial f_i / \partial p_j$  ограничены.

Конечный результат всех этих рассуждений можно сформулировать следующим образом: если переменные  $p_i$  за шаг меняются мало, то замена разностных уравнений (16.6) дифференциальными (17.1) не приводит к большой ошибке. А малое изменение  $p_i$  возможно либо в том случае, когда значения  $p_i$ ,  $i = \overline{1, n}$ , близки к неподвижной точке действующего на  $p$  оператора  $\Phi = \{\varphi_i(p_j)\}$ , либо

имеет место слабый отбор, например, приспособленности мало отличаются от единицы ( $F \equiv 1$ ). В последнем случае из (17.1) получаем

$$dp_i/dt = p_i(w_i - w) + o(\varepsilon), \quad i = \overline{1, n}. \quad (17.6)$$

Здесь  $\varepsilon = \max_{i,j} |w_{ij} - 1| \ll 1$ . Уравнения (17.6) с точностью до  $o(\varepsilon)$  совпадают с уравнениями непрерывной модели (15.10).

## § 18. Библиография и комментарии

§ 1. Уравнения рождаемости в несколько другом виде были предложены в работе:

Cornette J. L. Some basic elements of continuous selection models.—Theor. Pop. Biol., 1975, 8, № 3, p. 301—313.

В качестве уравнений рождаемости автор рассматривает уравнения

$$n_{ij}(t, 0) = \sum_k \sum_l \int_0^d \int_0^d Y_{ik,lj}(t, x, y) a_{ik,lj}(t, x, y) dy dx,$$

где  $Y_{ik,lj}$  — «плотность брачных пар»,  $a_{ik,lj}$  — рождаемость пары с генотипами  $\{ik\}$  и  $\{lj\}$ .

§ 3. Аналогичным образом уравнение выживаемости выводится (из уравнения Ливуилля) в работе:

Свирижев Ю. М. О математических моделях биологических сообществ и связанных с ними задачах управления и оптимизации.— В кн.: Математическое моделирование в биологии.— М.: Наука, 1975, с. 30—55.

Различные выводы уравнения выживаемости в виде (3.6) можно найти в работах:

Von Foerster H. Some remarks on changing populations.— The kinetics of cellular proliferation.— N. Y.—London: Crane and Stratton, 1959, p. 382—388;

Динамическая теория биологических популяций/Под ред. Р. А. Полуэктова.— М.: Наука, 1974,

и в монографии:

Nagylaki T. Selection in One — and Two-Locus Systems.— Berlin: Springer-Verlag, 1977,

где содержится также обширная библиография работ по моделям популяционной генетики, в том числе с учетом возрастной структуры.

§ 14. Асимптотические оценки, используемые нами в этом параграфе, взяты из книги:

Эрдейи А. Асимптотические разложения.— М.: Физматгиз, 1962.

§ 15. Гипотезу «слабого отбора» использует Б. Чарльзворт в работе:

Charlesworth B. Selection in populations with overlapping generations. VI. Rates of change of gene frequency and population growth rate.—Theor. Pop. Biol., 1974, 6, № 1, p. 108—133.

Предполагая, что демографические параметры всех генотипов близки друг к другу, автор одновременно делает предположение о малом изменении генной частоты на некотором отрезке времени и пользуется аппроксимацией вида

$$p(t-x) = p(t) - x dp/dt,$$

т. е. априорно накладывает на решение системы некоторые ограничения.

С выделением быстрых и медленных переменных при анализе решений на конечном промежутке времени можно познакомиться по монографии:

Васильева А. Б., Бутузов В. Ф. Асимптотические разложения решений сингулярно возмущенных уравнений.— М.: Наука, 1973.

Аппроксимация систем уравнений с быстрыми и медленными переменными на полубесконечном промежутке времени изучена в работе:

Бутузов В. Ф. Асимптотические формулы для решения системы дифференциальных уравнений с малым параметром при производной на полубесконечном промежутке ( $0 \leq t < \infty$ ).— Вестник МГУ, 1963, № 4, с. 3—14.

## ГЛАВА III ПРОСТЕЙШИЕ ПОПУЛЯЦИОННЫЕ МОДЕЛИ

### § 1. Введение

В этой главе мы покажем, как даже простые модели, описывающие наиболее элементарные популяционно-генетические процессы, позволяют прийти к выводам, интересным своей биологической наглядностью. Простые модели хороши еще тем, что их легко проверить экспериментально. А это позволяет ясно увидеть их достоинства и недостатки и оценить степень применимости математических методов, используемых для описания популяционно-генетических процессов. Сложную модель большой общности трудно применить к конкретной биологической ситуации. Возникающие при этом математические сложности могут совершенно заслонить первоначальное биологическое происхождение задачи, и основной целью исследования станет их преодоление.

Здесь мы рассмотрим один из наиболее простых объектов, встречающихся в популяционной генетике: достаточно большую панмиктическую популяцию организмов, наследование некоторого признака в которой определяется одним двухаллельным геном. Популяция считается «бесполой», т. е. оба пола равноправны и в наследовании, и в отборе.

Если обозначить аллели через  $A$  и  $a$ , то популяция будет содержать только три генотипические группы:  $AA$ ,  $Aa$  и  $aa$ . Описание динамики численности этих групп в зависимости от их демографических функций и будет нашей задачей. Иногда же для описания эволюции будет достаточно динамики численностей двух аллелей либо даже одного.

## § 2. Уравнения эволюции

Очевидно, что уравнение эволюции для двухаллельного гена есть частный случай уравнений, полученных в предыдущей главе, для  $n = 2$ . Мы будем предполагать, что в популяции имеет место глобальная панмиксия и рождаемость мультипликативна. Как и прежде, будем считать, что размножение в популяции происходит на возрастном интервале  $[a, b]$ , где  $0 \leq a < b \leq \infty$ . Пусть, кроме того,  $F_{ij}(x) = F_c = \text{const}$ . Уравнения (8.4)–(8.6) предыдущей главы принимают в этом случае более простой вид:

$$p(t) = \frac{\int_a^b p(t-\tau) S(t-\tau) [K_1(\tau) p(t-\tau) + K_2(\tau) q(t-\tau)] d\tau}{S(t)}, \quad (2.1)$$

$$q(t) = \frac{\int_a^b q(t-\tau) S(t-\tau) [K_2(\tau) p(t-\tau) + K_3(\tau) q(t-\tau)] d\tau}{S(t)},$$

$$p(t) + q(t) = 1,$$

где через  $p$  и  $q$  мы обозначили частоты аллелей  $A$  и  $a$  среди новорожденных, а индексы 1, 2, 3 соответствуют употреблявшимся ранее двойным индексам 11, 12, 22. Функции  $K_i(\tau)$  имеют теперь вид  $K_i(\tau) =$

$$= F_c^2 \exp \left\{ - \int_0^\tau D_i(\xi) d\xi \right\},$$

где наличие множителя  $F_c^2$  связано с нашим предположением о мультипликативной рождаемости. Обозначив  $F \equiv F_c^2$ , мы перейдем к прежней форме записи этих функций. Уравнения (2.1) для частот можно переписать, введя новые переменные  $S_i(t)$  — численности новорожденных, принадлежащих  $i$ -му генотипу ( $i = 1, 2, 3$ ):

$$S_1(t) + S_2(t) = \int_a^b K_1(\tau) S_1(t-\tau) d\tau + \int_a^b K_2(\tau) S_2(t-\tau) d\tau,$$

$$S_3(t) + S_2(t) = \int_a^b K_3(\tau) S_3(t-\tau) d\tau + \int_a^b K_2(\tau) S_2(t-\tau) d\tau, \quad (2.2)$$

$$S_2^2 = S_1 S_3.$$

В дальнейшем при необходимости мы будем использовать эту эквивалентную форму записи уравнений (2.1), помня, что  $S_1 + 2S_2 + S_3 = \bar{S}$ . И если ранее, для того чтобы прийти к известным уравнениям популяционной генетики, мы вообще пренебрегали спецификой возрастных распределений, то здесь мы попытались сохранить хотя бы минимальную зависимость демографических функций от возраста.

### § 3. Условия существования полиморфизма

Одним из наиболее интересных стационарных состояний популяции является состояние, в котором устойчиво сосуществуют все три генотипа — генетический полиморфизм. На языке аллелей это означает, что в популяции присутствуют оба аллеля:  $A$  и  $a$ .

Поэтому для анализа условий существования полиморфизма мы будем искать условия, при которых популяция при  $t \rightarrow \infty$  эволюционирует к состоянию  $p^* = \text{const}$ ,  $0 < p^* < 1$ , т. е.  $p(t) \rightarrow p^*$ . Подставляя в (2.1) вместо  $p(t)$  его предельное значение  $p^*$ , получим

$$S(t) = \int_a^b S(t-\tau) [K_1(\tau) p^* + K_2(\tau) q^*] d\tau, \quad (3.1)$$

$$S(t) = \int_a^b S(t-\tau) [K_2(\tau) p^* + K_3(\tau) q^*] d\tau,$$

$$q^* = 1 - p^*.$$

Здесь  $S(t)$  — значения  $S$  при достаточно больших  $t$ . Уравнение вида

$$x(t) = \int_a^b K(\tau) x(t-\tau) d\tau$$

— это известное уравнение восстановления\*). С уравнениями такого типа (более сложными) мы уже встречались в главе II при выводе уравнений эволюции. Оно имеет решение вида

$$x(t) = \sum_{i=1}^{\infty} c_i e^{z_i t},$$

\*) Беллман Р., Гук К. Дифференциально-разностные уравнения. — М.: Мир, 1967, с. 255.

где  $z_i$  — корни уравнения

$$\int_a^b K(\tau) e^{-z\tau} d\tau = 1,$$

причем  $\lambda = z_1 > \operatorname{Re} z_i$ ,  $i = 2, 3, \dots$  (мы предполагаем, что корни занумерованы в порядке невозрастания их вещественных частей).

Так как  $K_1(\tau) p^* + K_2(\tau) q^* \geq 0$  (и не тождественный нуль), то уравнение  $\int_a^b [K_1(\tau) p^* + K_2(\tau) q^*] e^{-z\tau} d\tau = 1$

имеет на вещественной оси единственный корень  $\lambda^*$ . Поскольку этот корень превосходит вещественные части всех остальных корней, асимптотика функции  $S(t)$  будет определяться членом  $ce^{\lambda^* t}$ , остальные же слагаемые дадут осцилляторный эффект, относительное влияние которого с течением времени будет ослабевать.

Подставляя в (3.1) вместо  $S(t)$  выражение  $ce^{\lambda^* t}$ , получим

$$p^* \omega_1(\lambda^*) + q^* \omega_2(\lambda^*) = 1, \tag{3.2}$$

$$p^* \omega_2(\lambda^*) + q^* \omega_3(\lambda^*) = 1,$$

где  $\omega_i(\lambda^*) = \int_a^b K_i(\tau) e^{-\lambda^* \tau} d\tau$ ,  $i = 1, 2, 3$ . Введем в рассмотрение

числа  $\lambda_i$ , являющиеся (единственными) вещественными корнями уравнений  $\omega_i(z) = 1$ ,  $i = 1, 2, 3$ . Очевидно, что (3.2) удовлетворяется, если  $\omega_i(\lambda^*) = 1$ , т. е.  $\lambda_i = \lambda^*$ ,  $i = 1, 2, 3$ . Значения  $p^*$  и  $q^*$  в этом случае могут быть любыми. Подобная ситуация соответствует малоинтересному для нас состоянию безразличного равновесия популяции. Поэтому мы будем искать нетривиальное решение системы (3.2), рассматриваемой как система линейных алгебраических уравнений относительно  $p^*$  и  $q^*$ :

$$p^*(1 - \omega_1) + q^*(1 - \omega_2) = 0, \tag{3.3}$$

$$p^*(1 - \omega_2) + q^*(1 - \omega_3) = 0.$$

Условие существования нетривиального решения:

$$\begin{vmatrix} 1 - \omega_1 & 1 - \omega_2 \\ 1 - \omega_2 & 1 - \omega_3 \end{vmatrix} = 0. \tag{3.4}$$

Кроме того, из условий положительности  $p^*$  и  $q^*$  следует, что

$$\begin{aligned} & \omega_1(\lambda^*) > 1, \quad \omega_3(\lambda^*) > 1, \quad \omega_2(\lambda^*) < 1, \\ \text{или} & \omega_1(\lambda^*) < 1, \quad \omega_3(\lambda^*) < 1, \quad \omega_2(\lambda^*) > 1. \end{aligned} \quad (3.5)$$

Поскольку функции  $\omega_i(\lambda)$  строго монотонны, то неравенства (3.5) можно заменить неравенствами

$$\begin{aligned} & \lambda^* < \lambda_1, \quad \lambda^* < \lambda_3, \quad \lambda^* > \lambda_2, \\ \text{или} & \lambda^* > \lambda_1, \quad \lambda^* > \lambda_3, \quad \lambda^* < \lambda_2. \end{aligned} \quad (3.6)$$

Уравнение (3.4) имеет единственный корень  $\lambda^*$ , удовлетворяющий одному из условий (3.6). Докажем это.

Пусть  $\lambda_2 > \lambda_1, \lambda_3$  и для определенности  $\lambda_1 \geq \lambda_3$ . Рассмотрим функцию

$$f(\lambda) = [1 - \omega_1(\lambda)][1 - \omega_3(\lambda)]/[1 - \omega_2(\lambda)]^2.$$

Очевидно, что  $f(\lambda_1) = 0$ . С другой стороны, при  $\lambda \rightarrow \lambda_2$   $f(\lambda) \rightarrow +\infty$ , так как из монотонности  $\omega_i(\lambda)$  следует, что  $\omega_1(\lambda_2) < \omega_1(\lambda_1) = 1$  и, кроме того,  $\omega_3(\lambda_2) < 1$ . Поскольку  $f(\lambda)$  непрерывна на  $[\lambda_1, \lambda_2)$  и, как легко проверить, монотонно возрастает на  $[\lambda_1, \lambda_2)$ , то существует только одна точка  $\lambda^*$ , в которой  $f(\lambda^*) = 1$ . А это означает, что выполняется равенство (3.4). Аналогично рассматривается и случай  $\lambda_2 < \lambda_1, \lambda_3$ .

Для  $p^*$  и  $q^*$  мы получаем следующие выражения:

$$p^* = \frac{\omega_2(\lambda^*) - \omega_3(\lambda^*)}{2\omega_2(\lambda^*) - \omega_1(\lambda^*) - \omega_3(\lambda^*)}, \quad q^* = \frac{\omega_2(\lambda^*) - \omega_1(\lambda^*)}{2\omega_2(\lambda^*) - \omega_1(\lambda^*) - \omega_3(\lambda^*)}. \quad (3.7)$$

Сформулируем основные результаты этого параграфа. Если популяция под давлением отбора эволюционирует к состоянию полиморфизма, то

1) численности составляющих популяцию генетических групп изменяются по экспоненциальному закону с одним и тем же показателем  $\lambda^*$ ;

2) число  $\lambda^*$  однозначно находится из уравнения (3.4) с учетом выполнения одного из неравенств (3.6), т. е. возможное состояние полиморфизма является единственным;

3) равновесные частоты аллелей среди новорожденных определяются по формулам (3.7);

4) необходимые условия существования полиморфизма имеют вид

$$\lambda_1, \lambda_3 < \lambda_2, \quad (3.8)$$

или

$$\lambda_2 < \lambda_1, \lambda_3. \quad (3.9)$$

Итак, мы получили, что необходимые условия существования полиморфизма определяются только соотношениями между параметрами  $\lambda_i$  или, что аналогично, между вещественными корнями уравнений  $\int_a^b K_i(\tau) e^{-z\tau} d\tau = 1$ ,  $i = 1, 2, 3$ . В следующем параграфе мы получим в некотором смысле достаточные условия достижения популяцией того или иного состояния, а именно условия устойчивости предельных траекторий при малых (в смысле метрики, которую мы определим ниже) отклонениях от начального равновесного возрастного распределения.

#### § 4. Достаточные условия устойчивости предельных состояний популяции

Поскольку при исследовании устойчивости нельзя обойтись без учета влияния начальных возмущений, то здесь мы будем пользоваться полными (не асимптотическими) уравнениями эволюции — частным случаем уравнений (4.5)–(4.7) главы II. Уравнения (4.5) для нашего случая запишутся в виде:

$$S_i(-\tau) = g_i(\tau) \exp\left(\int_0^\tau D_i(\xi) d\xi\right), \quad i = 1, 2, 3,$$

где  $g_i(\tau)$  — известные функции, описывающие начальное возрастное распределение (при  $t=0$ ) генотипических групп в популяции. Выписанные в § 2 этой главы уравнения (2.2), которые являются полными, с учетом начальных условий можно представить в форме

$$S_1(t) + S_2(t) = \int_0^t K_1(\tau) S_1(t-\tau) d\tau + \\ + \int_0^t K_2(\tau) S_2(t-\tau) d\tau + G_1 + G_2, \quad (4.1)$$

$$S_3(t) + S_2(t) = \int_0^t K_3(\tau) S_3(t-\tau) d\tau + \\ + \int_0^t K_2(\tau) S_2(t-\tau) d\tau + G_3 + G_2, \quad (4.1)$$

$$S_2^2(t) = S_1(t) S_3(t),$$

где

$$G_i \equiv G_i(t) = \\ = \int_t^{\infty} K_i(\tau) g_i(\tau-t) \exp \left\{ \int_0^{\tau-t} D_i(\xi) d\xi \right\} d\tau, \quad i = 1, 2, 3.$$

Для простоты мы будем рассматривать бесконечный репродуктивный промежуток с началом в нуле. Можно показать, что все дальнейшие рассуждения справедливы и для произвольного репродуктивного промежутка  $[a, b]$ .

Разделив первые два уравнения (4.1) на  $e^{\lambda^* t}$ , а третье — на  $e^{-2\lambda^* t}$  ( $\lambda^*$  — корень уравнения (3.4), удовлетворяющий одному из условий (3.6)), мы получим новую систему для функций  $\Omega_i(t) = S_i(t) e^{-\lambda^* t}$ , по форме совпадающую с системой (4.1), но в которой вместо функций  $K_i(\tau)$  будут стоять функции  $K_i^0(\tau) = K_i(\tau) e^{-\lambda^* \tau}$ , а вместо  $G_i(t) - f_i(t) = G_i(t) e^{-\lambda^* t}$ .

Для вещественных корней  $\theta_i$  уравнений

$$\int_0^{\infty} K_i^0(\tau) e^{-z\tau} d\tau = 1, \quad i = 1, 2, 3,$$

имеет место равенство  $\theta_i = \lambda_i - \lambda^*$ , в чем легко убедиться непосредственной подстановкой. Так как

$$p(t) = \frac{S_1(t) + S_2(t)}{S_1(t) + 2S_2(t) + S_3(t)} = \frac{S_1(t) + \sqrt{S_1(t)S_3(t)}}{S_1(t) + 2\sqrt{S_1(t)S_3(t)} + S_3(t)} = \\ = \frac{\sqrt{S_1(t)}}{\sqrt{S_1(t)} + \sqrt{S_3(t)}},$$

то при стремлении популяции к полиморфизму

$$S_i(t) \xrightarrow{t \rightarrow \infty} c_i S(t) = c_i e^{\lambda^* t}, \quad i = 1, 2, 3,$$

и, следовательно,  $\Omega_i(t) \rightarrow c_i$ , где  $c_1 = p^{*2}$ ,  $c_2 = p^*q^*$ ,  $c_3 = q^{*2}$ . Пусть  $e_i(t) = \Omega_i(t) - c_i$ ,  $i = 1, 2, 3$ . Уравнения для  $e_i(t)$  (с точностью до членов  $o(e_i)$ ) будут иметь вид

$$\begin{aligned} e_1(t) + e_2(t) &= \int_0^t K_1^0(\tau) e_1(t-\tau) d\tau + \int_0^t K_2^0(\tau) e_2(t-\tau) d\tau + \\ &+ h_1(t) + h_2(t), \\ e_3(t) + e_2(t) &= \int_0^t K_3^0(\tau) e_3(t-\tau) d\tau + \int_0^t K_2^0(\tau) e_2(t-\tau) d\tau + \\ &+ h_3(t) + h_2(t), \end{aligned} \quad (4.2)$$

$$e_2(t) = \alpha e_1(t) + \beta e_3(t),$$

$$h_i(t) = \int_t^\infty K_i^0(\tau) [g_i(\tau-t) e^{\lambda^*(\tau-t)} - c_i] e^{\int_0^{\tau-t} D_i(\xi) d\xi} d\tau,$$

где  $\alpha = q^*/(2p^*)$ ,  $\beta = p^*/(2q^*)$ .

Будем говорить, что начальные условия двух решений задачи (4.1) отстают друг от друга не более чем на  $\delta$ , если

$$\left| \int_0^\infty [G_i^1(t) - G_i^2(t)] dt \right| \leq \delta, \quad i = 1, 2, 3. \quad (4.3)$$

Здесь  $G_i^k(t) = \int_t^\infty K_i(\tau) g_i^k(\tau-t) \exp\left\{ \int_0^{\tau-t} D_i(\xi) d\xi \right\} d\tau$  — функ-

ции, определяемые начальными распределениями  $g_i^k(\tau)$ , где  $k = 1, 2$  — номера двух различных распределений. Заметим, что в случае конечного репродуктивного промежутка  $[a, b]$   $G_i^k(t) \equiv 0$  при  $t > b$  и, следовательно, интегралы (4.3) заведомо сходятся.

Применяя к каждому из уравнений (4.2) преобразование Лапласа и исключая одну из переменных, получим

$$\begin{aligned} \tilde{e}_1(z) [1 - \tilde{K}_1^0(z) + \alpha(1 - \tilde{K}_2^0(z))] + \\ + \tilde{e}_3(z) \beta(1 - \tilde{K}_2^0(z)) = \tilde{H}_{12}(z), \\ \tilde{e}_1(z) \alpha(1 - \tilde{K}_2^0(z)) + \\ + \tilde{e}_3(z) [1 - \tilde{K}_3^0(z) + \beta(1 - \tilde{K}_2^0(z))] = \tilde{H}_{32}(z), \end{aligned} \quad (4.4)$$

где

$$\begin{aligned}\tilde{H}_{12}(z) &= \tilde{h}_1(z) + \tilde{h}_2(z) = \int_0^{\infty} [h_1(t) + h_2(t)] e^{-zt} dt, \\ \tilde{H}_{32}(z) &= \tilde{h}_3^0(z) + \tilde{h}_2(z).\end{aligned}$$

Здесь мы использовали известное свойство свертки двух функций:  $F\left(\int_0^t f(\tau) g(t-\tau) d\tau\right) = F(f)F(g)$ , где  $F$  — преобразование Лапласа. В дальнейшем изображение функции по Лапласу будем обозначать волнистой чертой сверху, как это сделано в (4.4).

Для  $\tilde{e}_1(z)$  и  $\tilde{e}_3(z)$  мы получаем следующие выражения:

$$\tilde{e}_1(z) = \Delta_1(z)/\Delta(z), \quad \tilde{e}_3(z) = \Delta_3(z)/\Delta(z),$$

где

$$\begin{aligned}\Delta_1(z) &= \begin{vmatrix} \tilde{H}_{12}(z) & \beta(1 - \tilde{K}_2^0(z)) \\ \tilde{H}_{32}(z) & 1 - \tilde{K}_3^0(z) + \beta(1 - \tilde{K}_2(z)) \end{vmatrix}, \\ \Delta_3(z) &= \begin{vmatrix} 1 - \tilde{K}_1^0(z) + \alpha(1 - \tilde{K}_2^0(z)) & \tilde{H}_{12}(z) \\ \alpha(1 - \tilde{K}_2^0(z)) & \tilde{H}_{32}(z) \end{vmatrix}, \\ \Delta(z) &= \begin{vmatrix} 1 - \tilde{K}_1^0(z) + \alpha(1 - \tilde{K}_2^0(z)) & \beta(1 - \tilde{K}_2^0(z)) \\ \alpha(1 - \tilde{K}_2^0(z)) & 1 - \tilde{K}_3^0(z) + \beta(1 - \tilde{K}_2^0(z)) \end{vmatrix}.\end{aligned}$$

Можно показать, что изображения функций  $e_1$  и  $e_3$  удовлетворяют второй теореме разложения \*) и, следовательно, сами функции будут иметь вид

$$e_i(t) = \sum_{j=1}^{\infty} \gamma_i^j e^{z_j t}, \quad i = 1, 2, 3,$$

где  $z_j$  — корни функции  $\Delta(z)$ , а  $\gamma_i^j$  — вычеты функций  $\Delta_i(z)/\Delta(z)$  в полюсах  $z_j$ . Наша задача свелась, таким образом, к определению расположения нулей  $\Delta(z)$  на комплексной плоскости.

В § 3 этой главы мы показали, что полиморфизм может достигаться лишь при  $\lambda_2 > \lambda_1, \lambda_3$ , либо при  $\lambda_2 < \lambda_1, \lambda_3$ . Очевидно, что для  $\theta_i$  должны иметь место аналогичные неравенства, причем, если  $\lambda^*$  — корень уравнения

$$[1 - \omega_1(z)][1 - \omega_3(z)] = [\omega_2(z) - 1]^2,$$

\*) Лаврентьев М. А., Шабат Б. В. Методы теории функций комплексного переменного. — М.: Наука, 1958, с. 483.

то  $\theta^* = 0$  будет корнем уравнения

$$[1 - \omega_1^0(z)][1 - \omega_3^0(z)] = [\omega_2^0(z) - 1]^2, \quad (4.5)$$

где

$$\omega_i^0(z) \equiv \tilde{K}_i^0(z).$$

Пусть теперь  $\lambda_2 > \lambda \geq \lambda_3$  (из-за симметрии индексов 1 и 3 можно, не нарушая общности, предположить, что  $\lambda_1 \geq \lambda_3$ ). Представим определитель  $\Delta(z)$  в виде

$$\Delta(z) = \det[\mathbf{E} - \mathbf{A}(z)],$$

где  $\mathbf{E}$  — единичная матрица, а  $\mathbf{A}(z)$  — матрица вида

$$\mathbf{A}(z) = \begin{vmatrix} \omega_1^0(z) + \alpha [\omega_2^0(z) - 1] & \beta [\omega_2^0(z) - 1] \\ \alpha [\omega_2^0(z) - 1] & \omega_3^0(z) + \beta [\omega_2^0(z) - 1] \end{vmatrix}.$$

Для  $\theta_i$ , очевидно, имеют место неравенства  $\theta_3 < \theta_1 < 0 < \theta_2$ . Рассмотрим  $\mathbf{A}(z)$  на интервале  $[\theta_1, \theta_2]$ . Поскольку  $\omega_2^0(z) > 1$  при  $z < \theta_2$ , то на этом интервале  $\mathbf{A}(z)$  будет матрицей с положительными монотонно убывающими элементами.

Следовательно, для этой матрицы справедлива теория Фробениуса — Перрона \*). Используя эту теорию, получим оценки для корня Перрона (наибольшего собственного числа матрицы  $\mathbf{A}(\theta_1)$ ). Так как  $\omega_2^0(\theta_1) > 1$ , то

$$a_{11}(\theta_1) \equiv \omega_1^0(\theta_1) + \alpha [\omega_2^0(\theta_1) - 1] = 1 + \alpha [\omega_2^0(\theta_1) - 1] > 1.$$

Здесь  $a_{11}$  — левый верхний элемент матрицы  $\mathbf{A}$ . Тогда, по известному свойству матриц с положительными элементами\*\*), корень Перрона  $r[\mathbf{A}(\theta_1)] > 1$ . С другой стороны, непосредственным вычислением показывается, что  $r[\mathbf{A}(\theta_2)] < 1$ . Следовательно, согласно известной теореме\*\*\*), на отрезке  $[\theta_1, \theta_2]$  существует действительное число  $\theta^*$  такое, что  $r[\mathbf{A}(\theta^*)] = 1$ , откуда  $\Delta(\theta^*) = 0$ .

\*) Беллман Р., Кук К. Дифференциально-разностные уравнения. — М.: Мир, 1967, с. 282—287.

\*\*) Там же, с. 283.

\*\*\*) Там же, с. 283 (теорема 8.3).

Покажем, что  $\theta^* = 0$ . Вспомогая, что  $\alpha = q^*/(2p^*)$  и  $\beta = p^*/(2q^*)$ , представим  $\Delta(z)$  в виде

$$\left| \begin{array}{cc} 1 + p^*[1 - \omega_1^0] - & p^*[1 - \omega_1^0(z)] \\ - [p^*\omega_1^0(z) + q^*\omega_2^0(z)] & \\ q^*[1 - \omega_2^0(z)] & 1 + q^*[1 - \omega_3^0(z)] - \\ & - [p^*\omega_2^0(z) + q^*\omega_3^0(z)] \end{array} \right|$$

Так как, согласно (3.2),  $p^*\omega_1^0(0) + q^*\omega_2^0(0) = p^*\omega_1(\lambda^*) + q^*\omega_2(\lambda^*) = 1$  и  $p^*\omega_2^0(0) + q^*\omega_3^0(0) = 1$ , то, раскрывая определитель  $\Delta(z)$ , мы получим

$$\Delta(0) = p^*q^*[(1 - \omega_1^0(0))(1 - \omega_3^0(0)) - (1 - \omega_2^0(0))^2].$$

В состоянии полиморфизма  $p^*$ ,  $q^* \neq 0$ , а поскольку  $\theta^* = 0$  — корень уравнения (4.5), то и  $\Delta(\theta^* = 0) = 0$ , что и требовалось доказать.

Таким образом, на отрезке  $[\theta_1, \theta_2]$  функция  $\Delta(z)$  имеет единственный вещественный корень, равный нулю, в то время как вещественные части всех комплексных корней (по той же теореме) меньше нуля. Кроме того, записав

$$\Delta(z) = [1 - \omega_1^0(z)][1 - \omega_3^0(z)] + \alpha [1 - \omega_2^0(z)][1 - \omega_3^0(z)] + \beta [1 - \omega_1^0(z)][1 - \omega_2^0(z)], \quad (4.6)$$

мы легко можем установить, что при вещественных  $z$ , больших  $\theta_2$ ,  $\omega_i^0(z) < 1$ ,  $i = 1, 2, 3$ , и, следовательно,  $\Delta(z) > 0$ .

Ясно, что у  $\Delta(z)$  нет и комплексных корней с  $\text{Re } z > \theta_2$ . Если бы это было не так, то, применяя вышеупомянутую теорему к интервалу  $(\theta_2, \infty)$ , мы получили бы, что у  $\Delta(z)$  должен существовать действительный корень, больший  $\theta_2$ , что невозможно.

Таким образом, мы доказали, что максимальный вещественный корень функции  $\Delta(z)$  равен нулю, а вещественные части всех комплексных корней отрицательны. Следовательно, функцию  $e_1(t)$  можно представить в виде

$$e_1(t) = \gamma_1^1 + \eta(t), \quad (4.7)$$

где

$$\gamma_1^1 = \text{Res}_{z=0} \left[ \frac{\Delta_1(z)}{\Delta(z)} \right] = \left. \frac{\Delta_1(z)}{(d\Delta/dz)} \right|_{z=0},$$

$$\begin{aligned} \Delta_1(0) &= \\ &= \tilde{H}_{12}(0) [1 - \omega_3^0(0) + \beta(1 - \omega_2^0(0))] - \beta \tilde{H}_{32}(0) [1 - \omega_3^0(0)] = \\ &= \frac{1}{2} [1 - \omega_3^0(0)] [\tilde{H}_{12}(0) + \tilde{H}_{32}(0)]. \end{aligned} \quad (4.8)$$

Заметим, что  $0 < 1 - \omega_3^0(0) < 1$  и  $(d\Delta/dz)|_{z=0} > 0$ . Функция  $\eta(t) \rightarrow 0$  при  $t \rightarrow \infty$ , и, следовательно, начиная с некоторого момента  $\bar{t}$ ,  $\eta(t) < |\gamma_1^1|$  для всех  $t > \bar{t}$ .

Аналогичное представление имеет место и для  $e_2(t)$  и  $e_3(t)$ .

Сформулируем теперь основное утверждение этого параграфа, доказанное нами выше.

**Теорема.** Если числа  $\lambda_i$ , являющиеся единственными вещественными корнями уравнений  $\omega_i(z) = 1$ ,  $i = 1, 2, 3$ , удовлетворяют неравенству

$$\lambda_2 > \lambda_1, \lambda_3, \quad (4.9)$$

то для любого, сколь угодно малого  $\varepsilon > 0$  существует  $\delta = = 1/3\varepsilon(d\Delta/dz)|_{z=0}$  такое, что, как только

$$|\tilde{h}_i(0)| = \left| \int_0^\infty \int_t^\infty K_i^0(\tau) [g_i^0(\tau-t) - c_i] \exp \left\{ \int_0^{\tau-t} D_i(\xi) d\xi \right\} d\tau \right| < \delta, \\ i = 1, 2, 3,$$

будут иметь место неравенства

$$|S_i(t)e^{-\lambda_i^*t} - c_i| < \varepsilon, \quad i = 1, 2, 3$$

(быть может, начиная с некоторого момента  $\bar{t}$ ).

Другими словами, при малых (в смысле введенной метрики) отклонениях начальных возрастных распределений от равновесных решение нашей задачи будет отклоняться от равновесного стационарного возрастного распределения, соответствующего полиморфизму, не более чем на  $\varepsilon$ . Это утверждение естественно назвать теоремой об устойчивости полиморфизма для популяции, эволюция которой описывается системой (4.1).

Пусть  $\lambda_1 > \lambda_3 > \lambda_2$  и соответственно  $\theta_1 > \theta_3 > 0 > \theta_2$ , т. е.  $\theta_2$  и пара  $\theta_1$  и  $\theta_3$  находятся по разные стороны от нуля. Тогда  $\Delta(\theta_1)\Delta(\theta_3) < 0$  и, в силу непрерывности  $\Delta(z)$ , должен существовать корень  $\theta$  такой, что  $0 < \theta_3 < \theta < \theta_1$ . В этом случае заведомо  $|e_i(t)| \rightarrow \infty$  при  $t \rightarrow \infty$ , т. е. состояние полиморфизма неустойчиво. Аналогичное утверждение имеет место и при  $\lambda_3 > \lambda_1 > \lambda_2$ . Таким образом, второе альтернативное (из необходимых) условие существования полиморфизма (условие (3.9)) соответствует на самом деле состоянию неустойчивого полиморфизма.

Используя этот метод, аналогичным образом можно доказать, что при  $\lambda_1 \geq \lambda_2$  будет устойчивым состояние с

$p^* = 1$ ; при этом величина  $\lambda_3$  не влияет на устойчивость этого состояния, если только эволюция популяции начинается достаточно близко от точки  $p^* = 1$ . В случае  $\lambda_3 \geq \lambda_2$  устойчивым будет состояние  $p^* = 0$ , причем вне зависимости от  $\lambda_1$ . К сожалению, здесь мы не можем сделать каких-либо глобальных выводов об устойчивости и указать области притяжения устойчивых стационарных состояний. Например, мы знаем, что при  $\lambda_2 < \lambda_1$ ,  $\lambda_3$  полиморфизм неустойчив. Однако сказать, когда траектории будут приходить в окрестность состояния  $p^* = 0$ , а когда —  $p^* = 1$ , мы не можем.

### § 5. Популяция без возрастной структуры. Непрерывная модель

Исключение из рассмотрения возрастной структуры популяции позволяет максимально упростить модель, сохранив, однако, некоторые основные черты эволюции генетической структуры популяции под действием дифференциального отбора. Возможность независимого рассмотрения эволюции аллельных частот и общей численности популяции еще более упрощает исследование, сведя его, по сути дела, к анализу решений одного дифференциального уравнения первого порядка.

Из (2.15.11) при  $n = 2$  мы получаем

$$dp/dt = p(1-p)[(\beta - \gamma) - (2\beta - \alpha - \gamma)p]. \quad (5.1)$$

Здесь мы ввели новые обозначения:  $p_1 = p$ ,  $p_2 = 1 - p$ ,  $w_{11} = \alpha$ ,  $w_{12} = w_{21} = \beta$ ,  $w_{22} = \gamma$ . Фазовый портрет этого уравнения на плоскости  $\{p, p; p \in [0, 1]\}$  будет зависеть от соотношений между  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ . Возможны следующие случаи:

1. Пусть  $\alpha > \beta \geq \gamma$ , т. е. наиболее приспособлена гомозигота АА. Фазовый портрет для этого случая изображен на рис. 4, а. Поскольку  $\dot{p} \geq 0$ , то имеется только одно устойчивое состояние  $p^* = 1$ , соответствующее полному вытеснению аллеля а.

2. Пусть  $\beta < \alpha$ ,  $\gamma$ . Тогда  $\dot{p} < 0$  при  $p \in (0, \hat{p})$  и  $\dot{p} > 0$  при  $p \in (\hat{p}, 1)$ ,  $\hat{p} = (\beta - \gamma)/(2\beta - \alpha - \gamma)$ . Следовательно, в популяции существуют два устойчивых состояния:  $p_1^* = 0$  и  $p_2^* = 1$ , причем первое достигается, если  $p(t_0) > \hat{p}$ , а второе — если  $\hat{p}(t_0) > \hat{p}$ . Фазовый портрет для этого случая изображен на рис. 4, б.

3. Пусть  $\beta > \alpha$ ,  $\gamma$ , т. е. наиболее приспособлена гетерозигота  $Aa$ . Тогда  $\dot{p} > 0$  при  $p \in (0, \hat{p})$  и  $\dot{p} < 0$  при  $p \in (\hat{p}, 1)$ . Следовательно, существует только одно устойчивое состояние  $p^* = \hat{p}$  — полиморфизм. На рис. 4, а приведен фазовый портрет этой популяции.

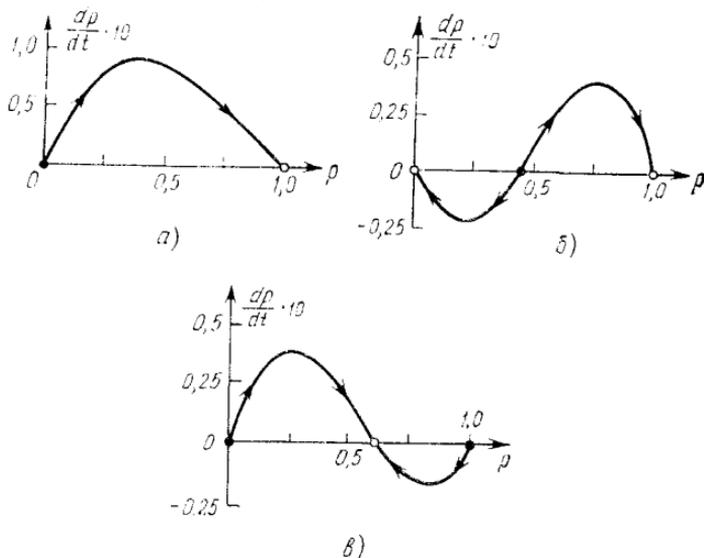


Рис. 4. Фазовые траектории системы, описываемой уравнением (5.1) (○ — устойчивое состояние, ● — неустойчивое состояние). а)  $\alpha = 1$ ,  $\beta = 0,9$ ,  $\gamma = 0,5$ . б)  $\alpha = 1$ ,  $\beta = 0,5$ ,  $\gamma = 0,9$ . в)  $\alpha = 0,8$ ,  $\beta = 1$ ,  $\gamma = 0,7$ .

4. Пусть  $\alpha \leq \beta < \gamma$ , т. е. наиболее приспособлена гомозигота  $aa$ . Этот случай заменой  $a$  на  $A$  сводится к первому, в котором утверждения для аллеля  $A$  заменяются на аналогичные, но уже для аллеля  $a$ , и наоборот. Например, в этом случае полностью вытесняется аллель  $A$ .

5. Пусть  $\alpha = \beta > \gamma$ , т. е. приспособленности гомозиготы  $AA$  и гетерозиготы  $Aa$  совпадают и максимальны. В этом случае  $p^* = 1$ , поведение системы аналогично рассмотренному в 1.

6. Пусть  $\alpha < \beta = \gamma$ , т. е. совпадают приспособленности  $Aa$  и  $aa$ . Этот случай заменой  $a$  на  $A$  приводится к 5.

7. Приспособленности обеих гомозигот совпадают, так что  $\alpha = \gamma$ . В этом случае, если жизнеспособность гетерозиготы больше жизнеспособности гомозиготы, то поведе-

ние системы аналогично рассмотренному в 2; если меньше — аналогично рассмотренному в 1.

8. Приспособленности всех трех генотипов одинаковы, т. е.  $\alpha = \beta = \gamma$ . Рассмотрим случай, когда  $\dot{p} = 0$  для всех  $p$ . Легко видеть, что необходимым и достаточным условием для этого является выполнение условий

$$2\beta - \gamma - \alpha = 0, \quad 3\beta - 2\gamma - \alpha = 0, \quad \beta - \gamma = 0.$$

Эта система имеет нетривиальное решение:  $\alpha = \beta = \gamma$ . Следовательно, если в популяции отсутствует дифференциальное давление отбора на генотипы, то генетическая структура такой популяции не изменяется — вывод достаточно очевидный. Этот случай соответствует состоянию безразличного генетического равновесия.

Что же происходит с общей численностью популяции, которая описывается уравнением

$$\begin{aligned} dN/dt &= N [w - d(N)], \\ w &= (\alpha + \gamma - 2\beta)p^2 + 2(\beta - \gamma)p + \gamma? \end{aligned} \quad (5.2)$$

Поскольку  $p(t) \rightarrow p^*$  при  $t \rightarrow \infty$ , то ее равновесная ненулевая численность есть корень уравнения  $d(N^*) = w(p^*)$ , которое имеет единственное решение, если  $d(N)$  — монотонно возрастающая функция. Более того, это равновесие будет устойчивым, поскольку для устойчивости  $N^*$  необходимо и достаточно  $d'(N^*) > 0$ . Следовательно, при  $t \rightarrow \infty$   $N(t) \rightarrow N^*$ , причем, если  $N(t_0) < N^*$ , то для любых  $t_0 < t < \infty$   $N(t) < N^*$ . В самом деле, если в какой-либо точке  $N(t) > N^*$ , то (по непрерывности) обязательно должна найтись точка, в которой  $\dot{N} = 0$  и  $\dot{N} < 0$ . Но в этой точке, согласно (5.2),  $\dot{N} = N\dot{w}$ . А так как  $\dot{w} = (\partial w / \partial p)\dot{p} = p(1-p)^2[(\beta - \gamma) - (2\beta - \alpha - \gamma)p]^2 \geq 0$ , то отсюда сразу следует, что такой точки не существует. Доказанное выше утверждение означает, что в популяции не может быть колебаний численности.

## § 6. Популяция без возрастной структуры.

### Дискретная модель

Из (2.16.6) при  $n = 2$ , используя те же обозначения, что и в § 5, мы получим

$$p' = \frac{p[(\alpha - \beta)p + \beta]}{(\alpha + \gamma - 2\beta)p^2 + 2(\beta - \gamma)p + \gamma} \quad (6.1)$$

и уравнение для общей численности:

$$N' = Nw, \quad w = (\alpha + \gamma - 2\beta)p^2 + 2(\beta - \gamma)p + \gamma. \quad (6.2)$$

Выше мы уже говорили, что приспособленности  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$  могут зависеть от общей численности  $N$ . Очевидно, что если эти приспособленности модифицируются общим множителем  $F(N)$ , то уравнение (6.1) не изменится и, следовательно, эволюцию генной частоты можно изучать независимо от эволюции общей численности, которая уже будет описываться уравнением  $N' = NF(N)w(p)$ .

Легко показать, что точки  $p^* = 0$ ,  $p^* = 1$  и  $p^* = \hat{p} = (\beta - \gamma)/(2\beta - \alpha - \gamma)$  будут неподвижными точками дифференцируемого отображения (6.1), переводящего отрезок  $[0, 1]$  в себя. Известно\*), что если существует точка  $p_s \in [0, 1]$  (причем  $p_s \neq p^*$ ), в которой  $df/dp = 0$ ,  $d^2f/dp^2 \neq 0$ , то уравнение  $p' = f(p)$  может иметь либо периодические, либо «хаотические» траектории. Непосредственной проверкой убеждаемся, что для  $f(p)$ , задаваемой формулой (6.1), такой точки не существует,  $d(f)/dp = 0$  только в точках  $p^* = 0, 1, \hat{p}$ . Единственные режимы, которые могут существовать в этой системе, — это  $p \rightarrow p^*$ . Более того, всегда  $p' \leq p$  или  $p' \geq p$  (равенство имеет место только для  $p = p^*$ ). Особенно наглядными эти утверждения становятся, если использовать для решения (6.1) так называемую «диаграмму Ламерея»\*\*). Суть ее состоит в следующем.

На плоскости  $\{p', p; p', p \in [0, 1]\}$  построим графики функций  $p' = f(p)$  и  $p' = p$  (рис. 5). Далее берем на оси  $p$  точку  $p_0$  (пусть это будет  $A_1$ ) и проводим через нее прямую, параллельную оси  $p'$ , до пересечения с кривой  $f(p)$  (на рисунке — отрезок  $A_1A_2$ ). Затем из точки пересечения проводим параллельно оси  $p$  прямую до пересечения с прямой  $p' = p$  (на рисунке —  $A_2A_3$ ). Из новой точки пересечения проводим прямую, параллельную оси  $p'$ , до пересечения с  $f(p)$  и т. д., пока не достигнем некоторой предельной точки или предельного цикла. Иногда возможна ситуация, когда этот процесс не сходится ни к какому определенному множеству, и тогда говорят о «хаотическом»

\*) Якобсон М. В. О свойствах динамических систем, порожаемых отображениями вида  $x \rightarrow Ax e^{-\beta x}$ . — В кн.: Моделирование биологических сообществ, Владивосток, ДВНЦ АН СССР, 1975, с. 141—162.

\*\*) Андронов А. А., Витт А. А., Хайкин С. Э. Теория колебаний. — М.: ГТТИ, 1960.

режиме. Пример такой ситуации изображен на рис. 6. Видно, что здесь существует точка  $p_s$ , в которой  $f(p)$  достигает максимума. Заметим, однако, что это условие является только необходимым.

Выше (см. рис. 5) мы разобрали случай, когда  $\alpha > \beta \geq \gamma \geq \gamma$  и происходит элиминация (вытеснение) аллеля  $a$ .

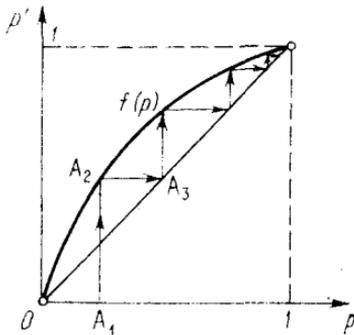


Рис. 5. Графическое решение уравнения (6.1) при  $\alpha > \beta \geq \gamma$ . (Видно, что происходит монотонное вытеснение аллеля  $a$ ).

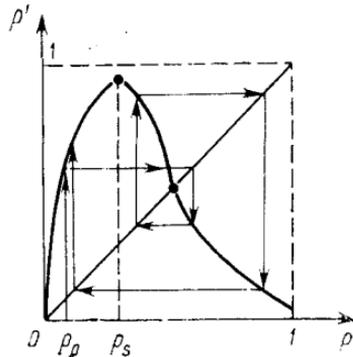


Рис. 6. Графическое решение некоторого гипотетического уравнения  $p' = f(p)$  с «хаотическими» траекториями. Реально такая ситуация может возникнуть, когда приспособленности определенным образом зависят от частоты  $p$ .

Пусть теперь  $\beta > \alpha$ ,  $\gamma$ . Тогда из графического решения (6.1) видно (рис. 7, а), что в популяции устанавливается полиморфизм — траектории сходятся к точке  $p^*$ . Если же  $\beta < \alpha$ ,  $\gamma$ , то полиморфизм неустойчив и в зависимости от начальных значений частоты происходит либо элиминация аллеля  $A$ , либо аллеля  $a$  (рис. 7, б).

И наконец, остановимся на динамике общей численности популяции. Уравнение вида  $N' = Nf(N)$ , где  $f(N)$  — монотонно убывающая функция и  $f(0) = r > 0$ , исследовано достаточно хорошо\*). Показано, что в зависимости от  $r$  и скорости убывания  $f$  спектр поведения траекторий этого уравнения содержит и устойчивые равновесия, и устойчивые циклы любой длины, и даже «хаотические» решения, возникновение которых зависит от начальных условий. В нашем случае  $f(N) = F(N)w(p)$ , т. е. характер

\*) Свирижев Ю. М., Логофет Д. О. Устойчивость биологических сообществ. — М.: Наука, 1978, с. 42—55.

поведения траекторий зависит не только от конкретного вида функции, описывающей падение вероятностей выживания с ростом общей численности, но и от генетической структуры популяции. Другими словами, не зависящая от численности эволюция генетической структуры популяции может приводить к принципиальному изменению динамики общей численности — например, к возникновению

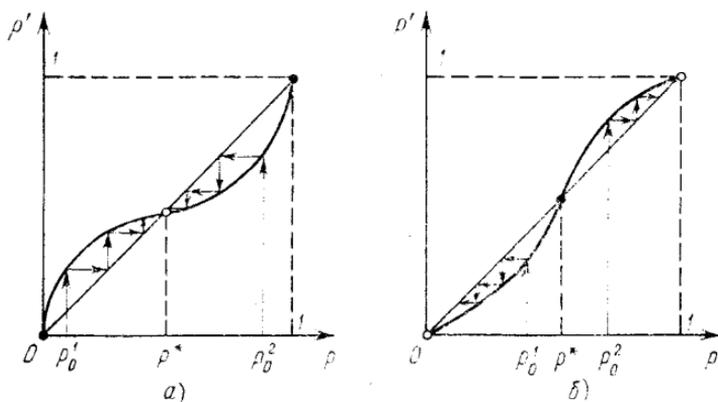


Рис. 7. Графическое решение уравнения (6.1).  
 а)  $\beta > \alpha$ ,  $\gamma$  — устойчивый полиморфизм, б)  $\beta < \alpha$ ,  $\gamma$  — неустойчивый полиморфизм.

циклических колебаний в популяции. Проблема эта пока не исследована, но, несомненно, очень интересна.

Заметим, что если генетическая структура эволюционирует более или менее регулярным образом (стремление к устойчивому равновесию — «чистому» или «полиморфному»), то общая численность может изменяться достаточно разнообразно.

## § 7. Полиморфизм. Эксперименты и теория.

### Что же такое мальтузианские параметры или приспособленности генотипов

Проблема существования генетического полиморфизма — одна из важнейших проблем современной популяционной генетики. Многочисленные наблюдения над реальными природными популяциями показывают, что все они в той или иной степени полиморфны. С другой стороны, до сих пор еще непонятны механизмы, которые обеспечивали бы существование полиморфизма. В этой главе чисто

теоретически мы показали, что один такой механизм — преимущество гетерозигот перед гомозиготами — может привести к существованию полиморфизма. Однако в этой ситуации остается непонятным, что же такое мальтузианские параметры генотипов (или их приспособленности), как их измерять.

Сравнивая результаты §§ 3—6 этой главы, мы можем сказать, что во всех моделях необходимым и достаточным условием полиморфизма является преимущество гетерозигот. Однако, если в модели с учетом возрастной структуры это преимущество измерялось в  $\lambda_i$  — максимальных действительных корнях уравнений

$$F_c \int_a^b \exp \left\{ - \int_0^{\tau} D_i'(\xi) d\xi - \lambda \tau \right\} d\tau = 1, \quad i = 1, 2, 3, \quad (7.1)$$

которые, по сути дела, определяли некоторую максимальную скорость роста каждой генотипической группы, то в моделях без возрастной структуры оно измерялось в приспособленностях  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$ . А эти параметры определяются либо дифференциальной плодовитостью, либо вероятностями выживания. Естественно, что в каждом из перечисленных выше вариантов для определения этих параметров должны производиться разные наблюдения или ставиться различные эксперименты. Например, в первом случае нам необходимы так называемые «демографические таблицы».

Из этого небольшого «биологического» отступления видно, что проблема определения мальтузианских параметров или приспособленностей остается очень неопределенной и неясной. Из-за этой трудности некоторые исследователи вообще ставят под сомнение ценность математических моделей в генетике. Может быть, они и правы, когда речь идет о *количественном* предсказании генетической эволюции. Заметим, однако, что во всех этих моделях, несмотря на различные определения мальтузианских параметров, имеется нечто *качественно* общее — для полиморфизма необходимо и достаточно, чтобы имелось преимущество гетерозигот — независимо от того, в чем оно выражено или как измерено. И именно этот результат дает нам некоторое основание для более оптимистической точки зрения. Второй довод в пользу нашего оптимизма дает нам следующий классический эксперимент

Н. В. Тимофеева-Ресовского, который мы сочли просто необходимым привести в нашей книге.

Для эксперимента использовались модельные популяции *Drosophila melanogaster* (плодовой мушки — классического экспериментального объекта генетики). Каждая такая популяция содержала три генотипа: нормальный *AA*, гетерозиготы *Aa* и гомозиготы *aa* по мутации *ebony*.

Непосредственным генетическим анализом было установлено, что эта мутация затрагивает только один локус. Для того чтобы исключить такой фактор, как зависимость давлений отбора от общей численности, популяции при помощи специальной системы смены корма в продолжение всего эксперимента (~650 суток) поддерживались на одном уровне (~15—16

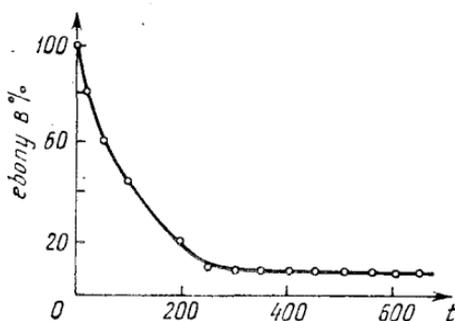


Рис. 8. Вытеснение мух *Drosophila melanogaster* нормальными в модельных популяциях (○ — экспериментальные значения).

тысяч), соответствующем уровню максимальной плотности. В начальный момент времени численно стабильные популяции *ebony* были заражены 50 парами нормальных мух. Через каждые 50 дней (~3 поколения) производили подсчет числа мух различных генотипов. Результаты эксперимента приведены на рис. 8. Из него видно, что, несмотря на относительно быстрое вначале вытеснение мух *ebony* нормальными, *ebony* не исчезают из популяции, а стабилизируются на некотором уровне (~8—9%). Наблюдается устойчивое состояние полиморфизма, когда в популяции сосуществуют три генотипически различные формы.

Для того чтобы экспериментально определить мальтузианские параметры или приспособленности генотипов, необходимо было поставить дополнительные эксперименты. Заметим, что в популяциях дрозофилы, которые обычно в высокой степени панмиктичны, отбор действует в основном на стадии личинок, которые активно конкурируют между собой за корм. Эксперименты заключались в следующем. Одинаковое число яиц, отложенных гетерози-

гатами, помещалось в пробирки с кормом и затем подсчитывалось число вылупившихся мух с различными генотипами. Если бы отбор действовал недифференцированно, то отношение численностей генотипов должно было быть равно 1 : 2 : 1. Это и наблюдалось в слабо населенных пробирках. Однако в сильно перенаселенных пробирках (степень перенаселения соответствовала модельным популяциям) это отношение было равно 0,815 : 1 : 0,518. Поскольку вылупившиеся мухи практически всегда доживают до репродуктивного возраста и производят потомство, то если принять, что гетерозигота доживает до репродуктивного возраста с вероятностью единица, то вероятности доживания нормальной и мутантной гомозигот будут равны 0,815 и 0,518 соответственно. Очевидно, что эти величины можно принять за мальтузианские параметры или приспособленности генотипов:  $\alpha = 0,815$ ,  $\beta = 1$ ,  $\gamma = 0,518$ .

В равновесии можно считать, что частота генотипа  $aa - u_3^* \simeq (1 - p^*)^2$ . Принимая  $u_3^* \simeq 0,085$ , мы получим  $p^* \simeq 0,71$ . С другой стороны, из теории мы знаем, что  $p^* = (\beta - \gamma) / (2\beta - \alpha - \gamma) = 0,72$ . Сравнение этих двух значений указывает просто-таки на уникальную (для биологического эксперимента) степень совпадения определенного экспериментально и предсказанного теоретически уровней полиморфизма. При этом необходимо заметить, что, в отличие от большинства других экспериментов, в которых приспособленности определялись по траектории эволюции генотипического состава, здесь эти параметры определялись из другого, дополнительного эксперимента.

При сравнении теоретической и экспериментальной кривых на нестационарном участке мы сталкиваемся с двумя трудностями: первая — это трудность определения начальной частоты нормального аллеля и вторая — это трудность определения временного масштаба (средней длины поколения) и выбора типа модели (дискретная или непрерывная). Для преодоления первой трудности мы принимали за общую начальную точку теоретической и экспериментальной кривых значения в момент  $t_0 = 50$  суток. При выборе типа модели мы остановились на дискретной, так как в популяциях дрозофилы существовала довольно сильная синхронизация поколений. И наконец, при выборе средней длины поколения мы остановились на двух значениях: 16 и 25 суток. На самом деле эта величина весьма чувствительна как к температуре, при которой живет популяция, так и к другим факторам среды. Обычно

в экспериментальных исследованиях эта величина варьирует от 12 до 26 суток. Очевидно, что неточное определение длины поколения сказывается только на нестационарном участке кривой; стационарное значение, достигаемое при  $t \rightarrow \infty$ , никак не зависит от выбора масштаба времени.

На рис. 9 приведены кривые частоты аллеля  $A$ , рассчитанные по экспериментальным результатам и вычисленные по уравнению (6.1). Поскольку частота генотипа  $aa$  определялась достаточно редко, через интервалы, большие длины поколения, то можно считать, что в популяции в момент подсчета выполняются соотношения Харди — Вайнберга и  $p(t) = 1 - \sqrt{u_3(t)}$ .

Из сравнения кривых рис. 9 видно, что совпадение между теорией и экспериментом на нестационарном участке хуже; однако, если в модели увеличить среднюю длину поколения до 25 суток, то расхождение между теоретической и экспериментальной кривыми будет гораздо меньше.

Тем не менее можно считать, что получено достаточно хорошее (учитывая трудность получения подобных экспериментальных данных) соответствие между теоретическими и экспериментальными данными, описывающими динамику генного состава популяции. Это указывает, что, несмотря на весьма жесткие ограничения, положенные в основу модели, она достаточно хорошо описывает реальную биологическую систему — популяцию.

## § 8. Генетико-экологические модели

Существует и другой класс генетических моделей, ведущих свое происхождение от моделей математической экологии вольтерровского типа — модели Костицына.

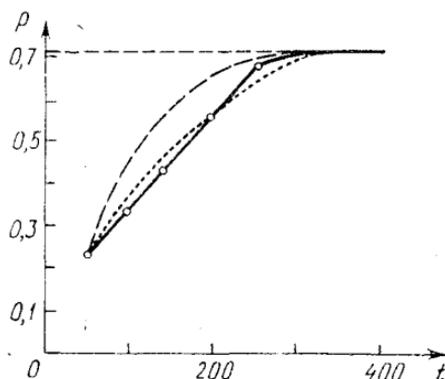


Рис. 9. Сравнение теоретических и экспериментальных кривых вытеснения мутантного аллеля: — экспериментальная кривая; — — — теоретическая кривая (длина поколения 16 суток); - - - - - теоретическая кривая (длина поколения 25 суток).

Частотные модели Фишера — Райта — Холдена (классические модели популяционной генетики) оперируют с самым примитивным описанием отбора через мальтузианские параметры или приспособленности. При таком описании давление отбора на генотип зависит только от самого генотипа, и никак не связано с взаимодействием между ними. Однако, как мы знаем из популяционной экологии, основную роль в динамике численности видов играют конкурентные взаимоотношения, т. е. парные взаимодействия между особями разных видов или внутривидовых групп (например генотипических). Моделями, учитывающими этот эффект, являются широкоизвестные в математической экологии уравнения Вольтерра:

$$\frac{dN_i}{dt} = N_i \left[ n_i - m_i - \sum_{j=1}^n (v_{ij} + \mu_{ij}) N_j \right], \quad i = \overline{1, n}, \quad (8.1)$$

где

$N_i$  — численность особей в популяции  $i$ -го вида;

$n_i$  — коэффициент естественной рождаемости;

$m_i$  — коэффициент естественной смертности;

$v_{ij}, \mu_{ij}$  — коэффициенты, учитывающие падение рождаемости и увеличение смертности как за счет межвидовой конкуренции или «пожирания» одного вида другим ( $i \neq j$ ), так и за счет внутривидовой конкуренции или каннибализма в пределах одного вида ( $i = j$ );

$n$  — число видов в биоценозе (сообществе).

Здесь и в дальнейшем все коэффициенты считаются неотрицательными. Можно показать, что при определенных ограничениях, наложенных на коэффициенты, эта система имеет устойчивое стационарное решение, дающее равновесные значения численности. Однако в этой модели никак не учитываются расщепление каждой популяции на группы с разными генотипами и процессы наследования, поскольку предполагается, что особи одной популяции производят только себе подобных. Если же рассматривать  $N_i$  как численности разных генотипов, конкурирующих между собой, то ситуация значительно усложняется, поскольку особи  $i$ -й популяции могут производить не только особей той же группы, но и особей других групп. С другой стороны, в этих уравнениях никак не учитывается возрастная структура популяции. Поэтому при выводе моделей, в которых рассматриваются как конкуренция, так и генетические процессы (мы будем их в дальнейшем называть «генетико-экологическими» моделя-

мп), пренебрегаем возрастной структурой и считаем, что процессы рождения и гибели происходят одновременно.

Пусть

$N_1$  — численность особей с генотипом  $AA$  — {1};

$N_2$  — численность особей с генотипом  $Aa$  — {2};

$N_3$  — численность особей с генотипом  $aa$  — {3}.

Общая численность популяции:  $N = N_1 + N_2 + N_3$ . Предполагается, что особи скрещиваются между собой случайным образом (панмиксия) и в потомстве получается одинаковое число мужских и женских особей. Вероятность образования пары  $\varphi\{i\}, \sigma\{j\}$ ,  $i, j = 1, 2, 3$ , в этом случае равна  $N_i N_j / N^2$  (аналогично для пары  $\varphi\{j\}, \sigma\{i\}$ ). Пусть каждая такая пара без учета конкуренции производит за единицу времени  $n_{ij}$  потомков. Например, пара  $\varphi\{Aa\}, \sigma\{Aa\}$  дает в благоприятных условиях без учета конкуренции  $n_{23}$  потомков, среди которых  $n_{23}/2$  мужских и  $n_{23}/2$  женских особей. Не обязательно, чтобы  $n_{ij} = n_{ji}$ . По сути дела,  $n_{ij}$  — коэффициент естественной рождаемости или коэффициент плодовитости, зависящий как от генотипа самки, так и от генотипа самца.

Пусть влияние конкуренции на самок приводит к падению рождаемости, так что коэффициент рождаемости уменьшается на величину  $\sigma_i = \sigma_i(N_j, t)$ . Влияние конкуренции на самцов приводит к уменьшению коэффициента рождаемости на величину  $\tau_i = \tau_i(N_j, t)$ ,  $i, j = 1, 2, 3$ . (Здесь запятая перед индексом указывает на принадлежность данного индекса самкам, после — к самцам, в двухиндексных обозначениях первый индекс связан с генотипом самца, второй — самки.) При этих предположениях коэффициент рождаемости для пары: самец  $i$ -го генотипа и самка  $j$ -го генотипа ( $i, j = 1, 2, 3$ ) запишется в виде

$$F_{ij} = n_{ij} - \tau_i - \sigma_j. \quad (8.2)$$

Назовем  $F_{ij}$  обобщенным коэффициентом рождаемости для пары  $\varphi\{i\}, \sigma\{j\}$ . Подсчитывая общее число различных пар и учитывая, что эти пары имеют различные коэффициенты рождаемости, можно вычислить прирост общей численности популяции за время  $\delta t$ , вызванный рождением особей нового поколения:

$$\delta N_F = \left( \frac{F_{11} N_1^2}{2N} + \frac{F_{12} + F_{21}}{2N} N_1 N_2 + \frac{F_{13} + F_{31}}{2N} N_1 N_3 + \right. \\ \left. + \frac{F_{22} N_2^2}{2N} + \frac{F_{23} + F_{32}}{2N} N_2 N_3 + \frac{F_{33} N_3^2}{2N} \right) \delta t. \quad (8.3)$$

Здесь мы использовали тот факт, что если известна вероятность образования, например, пары  $\varphi\{AA\}$ ,  $\sigma\{Aa\}$ , равная  $N_1N_2/N^2$ , то в популяции из  $N$  особей с одинаковым соотношением полов таких пар может образоваться  $N_1N_2/(2N)$  и каждая такая пара производит за единицу времени  $F_{12}$  потомков.

Поскольку, согласно законам Менделя, в потомстве пар  $\varphi\{AA\}$ ,  $\sigma\{aa\}$  будут только особи с генотипами  $AA$ , пар  $\varphi\{aa\}$ ,  $\sigma\{aa\}$  — с  $aa$ , пар  $\varphi\{AA\}$ ,  $\sigma\{aa\}$  и  $\varphi\{aa\}$ ,  $\sigma\{AA\}$  — с генотипами  $Aa$ , в потомстве пар  $\varphi\{AA\}$ ,  $\sigma\{Aa\}$ ;  $\varphi\{Aa\}$ ,  $\sigma\{AA\}$  — с частотой  $1/2$  особи генотипов  $AA$  и  $aa$ , в потомстве пар  $\varphi\{Aa\}$ ,  $\sigma\{aa\}$ ;  $\varphi\{aa\}$ ,  $\sigma\{Aa\}$  — с частотой  $1/2$  особи генотипов  $Aa$  и  $aa$  и, наконец, в потомстве пар  $\varphi\{Aa\}$ ,  $\sigma\{Aa\}$  — особи генотипов  $AA$ ,  $aa$ ,  $Aa$  с частотами  $1/4$ ,  $1/4$ ,  $1/2$  соответственно, то суммарный прирост  $\delta N_F$  распределяется по генотипическим группам следующим образом:

$$\begin{aligned}\delta N_{1F} &= \left( \varphi_{11}N_1^2 + \varphi_{12}N_1N_2 + \frac{1}{4}\varphi_{22}N_2^2 \right) \frac{\delta t}{N}, \\ \delta N_{2F} &= \left( \varphi_{12}N_1N_2 + \frac{1}{2}\varphi_{22}N_2^2 + 2\varphi_{13}N_1N_3 + \varphi_{23}N_2N_3 \right) \frac{\delta t}{N}, \\ \delta N_{3F} &= \left( \varphi_{32}N_2N_3 + \frac{1}{4}\varphi_{22}N_2^2 + \varphi_{33}N_3^2 \right) \frac{\delta t}{N}.\end{aligned}\quad (8.4)$$

Здесь мы ввели новые обозначения:  $2\varphi_{ij} = (F_{ij} + F_{ji})/2$ , так что  $\varphi_{ij} = \varphi_{ji}$ ,  $i, j = 1, 2, 3$ .

Вернемся к нашей старой модели (8.1) и перепишем ее в виде

$$\begin{aligned}\frac{dN_i}{dt} &= P_i - M_i, \quad P_i = N_i \left( n_i - \sum_{j=1}^n v_{ij}N_j \right), \\ M_i &= N_i \left( m_i + \sum_{j=1}^n \mu_{ij}N_j \right), \quad n = 3; \quad i = 1, 2, 3.\end{aligned}\quad (8.5)$$

Величина  $P_i$  описывает прирост численности  $i$ -й популяции за счет рождаемости, величина  $M_i$  — убыль численности за счет смертности. Естественно, что  $m_i$  и  $\mu_{ij}$  не зависят от репродукционных взаимоотношений между группами различных генотипов, а зависят только от генотипов особей. Поскольку в нашем случае происходит процесс скрещивания особей из различных групп и процесс порождения особями одной группы особей других групп, то в (8.5) член  $P_i$  нужно заменить членом типа (8.4). Тогда

уравнения динамики генотипических групп запишутся в виде

$$\begin{aligned} \frac{dN_1}{dt} &= \frac{1}{4N} (4\varphi_{11}N_1^2 + 4\varphi_{12}N_1N_2 + \varphi_{22}N_2^2) - \\ &\quad - N_1 \left( m_1 + \sum_{j=1}^3 \mu_{ij}N_j \right), \\ \frac{dN_2}{dt} &= \frac{1}{2N} (2\varphi_{21}N_1N_2 + \varphi_{22}N_2^2 + 4\varphi_{13}N_1N_3 + 2\varphi_{23}N_2N_3) - \\ &\quad - N_2 \left( m_2 + \sum_{j=1}^3 \mu_{2j}N_j \right), \quad (8.6) \\ \frac{dN_3}{dt} &= \frac{1}{4N} (4\varphi_{32}N_2N_3 + \varphi_{22}N_2^2 + 4\varphi_{33}N_3^2) - \\ &\quad - N_3 \left( m_3 + \sum_{j=1}^3 \mu_{3j}N_j \right). \end{aligned}$$

Мы еще не определили конкретную зависимость величин  $\varphi_{ij}$  от  $N_k$ . Простейшим предположением является предположение о постоянстве этих величин, либо о линейной зависимости  $\varphi_{ij}$  от  $N_k$ . Например,

$$F_{ij} = n_{ij} - \tau_i, \quad -\sigma_{,j} = n_{ij} - \sum_{h=1}^3 \lambda_{ih}N_h - \sum_{k=1}^3 \rho_{kj}N_k, \quad (8.7)$$

$$\varphi_{ij} = 1/4 (F_{ij} + F_{ji}), \quad i, j = 1, 2, 3,$$

где  $\lambda_{ih}$ ,  $\rho_{kj}$  — коэффициенты, которые могут явно зависеть от времени, но не зависеть от  $N_k$ ,  $k = 1, 2, 3$ .  $\lambda_{ih}$  описывают приводящее к падению рождаемости влияние конкуренции на самцов,  $\rho_{kj}$  — на самок.

Данная модель, построенная для численностей отдельных генотипов, позволяет более наглядно рассмотреть влияние различных экологических факторов отбора на генотипическую динамику популяции.

## § 9. Частные случаи генетико-экологических моделей

Для большей наглядности рассмотрим некоторые частные случаи общей модели (8.6).

а) Пусть генотипы различаются только по естественной смертности. Тогда  $\varphi_{ij} = \varphi$ ,  $\mu_{ij} = \mu$  для всех  $i, j = 1, 2, 3$ . Это аналогично предположениям о постоянной не зависящей от генотипов самца и самки плодовитости и о

смертности, зависящей от генотипов особи и модифицируемой конкуренцией, зависящей от общей численности популяции. Тогда из (8.6) следует

$$\begin{aligned}\frac{dN_1}{dt} &= \frac{\varphi}{N} \left( N_1 + \frac{N_2}{2} \right)^2 - m_1 N_1 - \mu N_1 N, \\ \frac{dN_2}{dt} &= \frac{2\varphi}{N} \left( N_1 + \frac{N_2}{2} \right) \left( \frac{N_2}{2} + N_3 \right) - m_2 N_2 - \mu N_2 N, \\ \frac{dN_3}{dt} &= \frac{\varphi}{N} \left( \frac{N_2}{2} + N_3 \right)^2 - m_3 N_3 - \mu N_3 N.\end{aligned}\quad (9.1)$$

Легко показать, что при положительных значениях параметров этой системы и при неотрицательных начальных условиях ее решения будут неотрицательны. Суммируя (9.1), мы получим уравнение для общей численности:

$$\frac{dN}{dt} = \varphi N - \mu N^2 - \sum_{i=1}^3 m_i N_i. \quad (9.2)$$

Если  $\varphi < m = \min \{m_1, m_2, m_3\}$ , то  $\dot{N} < 0$  для всех  $N > 0$ . Следовательно, общая численность популяции монотонно убывает до тех пор, пока не достигнет нуля (при  $N = 0$   $\dot{N} = 0$ ). А поскольку  $N_1, N_2, N_3$  по смыслу задачи неотрицательны, то при  $N = N_1 + N_2 + N_3 = 0$  должны быть равны нулю и численности генотипов  $N_1, N_2$  и  $N_3$ . Другими словами, когда коэффициент плодовитости меньше коэффициента естественной смертности, все генотипы вымирают — результаты достаточно очевидны.

Стационарные точки (9.1) определяются из уравнений

$$\begin{aligned}\frac{\varphi}{N^*} \left( N_1^* + \frac{N_2^*}{2} \right)^2 &= N_1^* (m_1 + \mu N^*), \\ \frac{2\varphi}{N^*} \left( N_1^* + \frac{N_2^*}{2} \right) \left( \frac{N_2^*}{2} + N_3^* \right) &= N_2^* (m_2 + \mu N^*), \\ \frac{\varphi}{N^*} \left( \frac{N_2^*}{2} + N_3^* \right)^2 &= N_3^* (m_3 + \mu N^*).\end{aligned}\quad (9.3)$$

Легко видеть, что эта система имеет, например, такие решения:

1.  $N_1^* = (\varphi - m_1)/\mu, \quad N_2^* = N_3^* = 0.$
2.  $N_1^* = N_2^* = 0, \quad N_3^* = (\varphi - m_3)/\mu.$

Любопытно, что не существует решения вида  $N_1^* = N_3^* = 0$ ,  $N_2^* \neq 0$ . С биологической точки зрения это вполне естественно, поскольку не может существовать популяции, состоящей из одних гетерозигот — любая гетерозиготная пара при скрещивании дает потомство, содержащее и гомозиготы.

Если  $\varphi > m_1$  и  $m_2 > m_1$ , то устойчиво решение 1, а если  $\varphi > m_3$  и  $m_2 > m_3$ , то устойчиво решение 2. Это означает, что, когда коэффициент плодовитости больше коэффициента естественной смертности генотипа  $AA$ , а коэффициент естественной смертности генотипа  $Aa$  в свою очередь меньше соответствующего коэффициента для генотипа  $Aa$ , в популяции остаются только особи генотипа  $AA$ . Аналогичное утверждение можно сформулировать и для генотипа  $aa$ . Любопытно, что в этой модели вытеснение, например, аллеля  $a$  определяется неравенствами только для  $\varphi$ ,  $m_1$ ,  $m_2$ . Никаких ограничений на  $\mu$  и  $m_3$  (за исключением положительности) не накладывается.

Для дальнейшего исследования мы еще больше упростим задачу, предположив  $m_1 = m_3 = m$ ,  $m_2 = m - 2s$ . Вводя новые переменные:  $x = (N_1 + N_2/2)\mu/m$ ,  $y = (N_3 + N_2/2)\mu/m$ ,  $z = N_2\mu/m$  ( $x$  и  $y$  — модифицированные численности аллелей), систему (9.1) можно записать в виде:

$$\begin{aligned} dx/d\tau &= x(f - x - y) + \sigma z, \\ dy/d\tau &= y(f - x - y) + \sigma z, \\ dz/d\tau &= 2(1 + f)xy/(x + y) - z(1 - 2\sigma + x + y). \end{aligned} \quad (9.4)$$

Здесь  $\tau = mt$ ,  $\sigma = s/m$ ,  $\varphi = (1 + f)m$ . По биологическому смыслу,  $\sigma < 1/2$ . Так как уравнения (9.4) инвариантны к замене  $x \leftrightarrow y$ , то их решения (при симметричных начальных условиях) будут симметричны относительно плоскости  $x = y$ . Для переменной  $\xi = x - y$  мы получаем уравнение

$$d\xi/d\tau = \xi(f - x - y).$$

Если  $x(\tau) \rightarrow x^*$  и  $y(\tau) \rightarrow y^*$ ,  $\tau \rightarrow \infty$ , то в окрестности этих стационарных значений при  $x^* + y^* > f$   $\xi(\tau) \rightarrow 0$ ,  $\tau \rightarrow \infty$ . Следовательно, если выполнено условие  $x^* + y^* > f$ , то для траекторий, лежащих в окрестности плоскости  $x = y$ , эта плоскость является притягивающим многообра-

зием. Поэтому в ее окрестности вместо основной системы (9.1) можно исследовать усеченную, при  $x(t) = y(t)$ :

$$\begin{aligned} dx/dt &= x(f - 2x) + \sigma z, \\ dz/dt &= (1 + f)x - z(1 - 2\sigma + 2x). \end{aligned} \quad (9.5)$$

Будем искать нетривиальное стационарное решение (9.5), в котором  $z^* = N_2^* \neq 0$ . Кроме того, должны быть выполнены естественные ограничения  $x^* > 0$  и  $z^* < 2x^*$ . Последнее означает, что численность гетерозигот не должна превосходить общей численности популяции. Можно показать, что при  $1 + f > 0$  и  $0 < \sigma < 1/2$  такое решение существует и оно имеет вид

$$x^* = \frac{1}{4}(f + 2\sigma - 1 + \sqrt{(1 + f)^2 + 4\sigma^2}), \quad z^* = \frac{x^*(2x^* - f)}{\sigma}. \quad (9.6)$$

Кроме того, должно быть выполнено условие притяжения:  $2x^* > f$ . Непосредственной подстановкой убеждаемся, что если  $1 + f > 0$ ,  $0 < \sigma < 1/2$ , то оно выполняется.

Для устойчивости решения (9.6) необходимо и достаточно, чтобы

$$12x^{*2} - 4x^*(f + 2\sigma - 1) + (\sigma + f - \sigma f) > 0.$$

Подставляя в это неравенство выражение для  $x^*$  из (9.6), мы получим

$$f + \sigma > f\sigma. \quad (9.7)$$

Возвращаясь к старым обозначениям, можно сказать, что в популяции будут сосуществовать все три генотипа (будет достигаться устойчивый полиморфизм), если

$$0 < m_2 < m, \quad (\varphi - m_2) + m_2(\varphi - m)/m > 0. \quad (9.8)$$

Другими словами, если в этой популяции смертность гетерозиготы ниже смертности обеих гомозигот и, кроме того, положителен некоторый осредненный коэффициент естественного прироста гомозиготы и гетерозиготы

$$\tilde{\varepsilon} = m\varepsilon_2 + m_2\varepsilon, \quad \varepsilon = \varphi - m, \quad \varepsilon_2 = \varphi - m_2,$$

то в популяции устанавливается устойчивый полиморфизм.

Интересно, что в этой модели условия существования полиморфизма имеют более сложный характер, чем в классической модели §§ 5, 6. Однако это различие исчезает,

если предположить, что  $\varphi \sim m$ , а  $m_2 \ll m$ . Тогда для устойчивости необходимо и достаточно, чтобы  $\varphi > m_2$  — условие, обеспечивающее невымирание популяции, и  $m_2 < m$  — условие, обеспечивающее существование устойчивого стационарного равновесия аллельных частот (полиморфизм).

Из формул (9.6) при  $\sigma \ll 1$  следует, что  $z^* \simeq x^*$ , т. е.  $1/2 N_2^* \simeq N_1^* = N_2^*$ . Последнее равенство означает, что при малом отличии в коэффициентах смертности («слабый отбор») отношение численностей (и соответственно частот) генотипов стремится к 1 : 2 : 1, т. е. к отношению, задаваемому законом Харди — Вайнберга.

б) Пусть

$$\varphi_{ij} = \varphi = \text{const},$$

$$m_i = m = \text{const} \quad \text{для всех } i, j = 1, 2, 3,$$

$$\mu_{ij} = \mu_i, \quad \varphi > m.$$

Таким образом, генотипы различаются только по неодинаковому влиянию конкурентных взаимоотношений на смертность особей. Система (8.6) запишется в виде

$$\begin{aligned} \frac{dN_1}{dt} &= \frac{\varphi}{N} \left( N_1 + \frac{N_2}{2} \right)^2 - mN_1 - \mu_1 N_1 N, \\ \frac{dN_2}{dt} &= \frac{2\varphi}{N} \left( N_1 + \frac{N_2}{2} \right) \left( \frac{N_2}{2} + N_3 \right) - mN_2 - \mu_2 N_2 N, \\ \frac{dN_3}{dt} &= \frac{\varphi}{N} \left( N_3 + \frac{N_2}{2} \right)^2 - mN_3 - \mu_3 N_3 N. \end{aligned} \quad (9.9)$$

Предполагая, что  $\mu_1 = \mu_3 = \mu$ ,  $\mu_2 = \mu - 2s$ , и переходя к переменным  $x$ ,  $y$  и  $z$ , вместо (9.9) мы получим ( $\tau = mt$ ,  $k = s/\mu$ ,  $\varphi = (1 + f)m$ )

$$\begin{aligned} \frac{dx}{d\tau} &= x(f - x - y) + 2kz(x + y), \\ \frac{dy}{d\tau} &= y(f - x - y) + kz(x + y), \\ \frac{dz}{d\tau} &= \frac{2(1 + f)xy}{x + y} - z[1 + (1 - 2k)(x + y)]. \end{aligned} \quad (9.10)$$

Эта система обладает теми же свойствами симметрии, что и (9.4). Поэтому, как и выше, мы будем искать решение  $x(t) = y(t)$ , удовлетворяющее усеченной системе

$$\begin{aligned} dx/d\tau &= x(f - 2x + 2kz), \\ dz/d\tau &= (1 + f)x - z[1 + 2(1 - 2k)x]. \end{aligned} \quad (9.11)$$

Нетривиальное стационарное решение (9.11), соответствующее состоянию генетического полиморфизма, имеет вид

$$x^* = \frac{1}{4(1-2k)} \times \\ \times \{-(1-k)(1-f) + \sqrt{(1-k)^2(1-f)^2 + 4f(1-2k)}\}, \\ z^* = (2x^* - f)/(2k). \quad (9.12)$$

Можно показать, что при  $f > 0$  и  $0 < k < 1/2$  это равновесие удовлетворяет естественным ограничениям  $x^* > 0$ ,  $2x^* > z^*$  и выполняется условие притяжения:  $2x^* > f$ . Состояние полиморфизма устойчиво, если выполнено условие

$$[(1+f)k - 1]x^{*2} + fx^* - f^2/4 > 0. \quad (9.13)$$

Это неравенство всегда имеет место при  $1+f > 4k$ . Получение более тонкого достаточного условия устойчивости сопряжено с громоздкими выкладками, и поэтому мы его здесь не приводим. Возвращаясь к старым обозначениям, можно записать достаточное условие существования полиморфизма в виде  $\varphi\mu > 4sm$ . Но из условия  $0 < k < 1/2$  сразу следует, что  $s > 0$  и  $2s < \mu$ , т. е. для существования полиморфизма необходимо, чтобы  $\mu_2 < \mu_1 = \mu_3$ . Другими словами, для существования полиморфизма необходимо, чтобы гетерозигота имела преимущество в конкурентной борьбе по сравнению с обеими гомозиготами.

Из условия  $2s < \mu$ , которое всегда выполняется, так как  $2s = \mu - \mu_2 < \mu$ , следует, что если  $\varphi > 2m$ , то и  $\varphi\mu > 4sm$ .

И окончательно в популяции существует устойчивый полиморфизм, если гетерозиготы имеют конкурентные преимущества по сравнению с гомозиготами, а плодовитость особей более чем в два раза превышает их естественную смертность. Заметим, что последнее условие является достаточным, но не необходимым.

## § 10. Переход от генетико-экологических моделей к моделям в частотной форме

Рассмотрим еще один частный случай общей модели (8.6). Пусть  $m_i = m = \text{const}$ ,  $\mu_{ij} = \mu = \text{const}$  для всех  $i, j = 1, 2, 3$ . Относительно же коэффициентов плодови-

тости  $\varphi_{ij}$  будем предполагать, что плодовитость любой пары зависит только от генотипа самки. Тогда

$$\begin{aligned}\varphi_{11} &= \alpha, & \varphi_{22} &= \beta, & \varphi_{33} &= \gamma, \\ \varphi_{12} = \varphi_{21} &= (\alpha + \beta)/2, & \varphi_{13} = \varphi_{31} &= (\alpha + \gamma)/2, \\ \varphi_{23} = \varphi_{32} &= (\beta + \gamma)/2.\end{aligned}$$

Уравнения (8.6) в этом случае запишутся в виде

$$\begin{aligned}\frac{dN_1}{dt} &= \frac{1}{N} \left( N_1 + \frac{N_2}{2} \right) \left( \alpha N_1 + \frac{\beta N_2}{2} \right) - d(N) N_1, \\ \frac{dN_2}{dt} &= \frac{1}{N} \left[ \left( \alpha N_1 + \frac{\beta N_2}{2} \right) \left( \frac{N_2}{2} + N_3 \right) + \right. \\ &\quad \left. + \left( \frac{\beta N_2}{2} + \gamma N_3 \right) \left( N_1 + \frac{N_2}{2} \right) \right] - d(N) N_2, \\ \frac{dN_3}{dt} &= \frac{1}{N} \left( \frac{N_2}{2} + N_3 \right) \left( \frac{\beta N_2}{2} + \gamma N_3 \right) - d(N) N_3.\end{aligned} \quad (10.1)$$

Здесь  $d(N) = m + \mu N$ . Определим частоты генотипов  $AA$ ,  $Aa$  и  $aa$  через  $u = N_1/N$ ,  $2v = N_2/N$  и  $w = N_3/N$  соответственно. Переходя в (10.1) к этим частотам, мы получим

$$\begin{aligned}du/dt &= (u + v)(\alpha u + \beta v) - uW, \\ dv/dt &= \frac{1}{2} [(\alpha u + \beta v)(v + w) + (\beta v + \gamma w)(u + v)] - vW, \\ dw/dt &= (v + w)(\beta v + \gamma w) - wW,\end{aligned} \quad (10.2)$$

где  $W = \alpha u + 2\beta v + \gamma w$ .

Уравнение для общей численности можно записать в виде

$$dN/dt = N[W - d(N)]. \quad (10.3)$$

Легко видеть, что прямой переход к уравнениям для частот аллелей  $p = u + v$  и  $q = v + w$  здесь невозможен. Тем не менее мы перейдем к частотам аллелей, введя дополнительную переменную  $\xi = uw - v^2$ , которая есть не что иное, как показатель отклонения нашей системы от хардиева равновесия  $u = p^2$ ,  $v = pq$ ,  $w = q^2$ . Тогда

$$u = p^2 + \xi, \quad v = pq - \xi, \quad w = q^2 + \xi. \quad (10.4)$$

Переходя в (10.2) к новым переменным, мы получаем

$$\begin{aligned} dp/dt &= 1/2 [p(W_p - W_0) + \xi F], \\ dq/dt &= 1/2 [q(W_q - W_0) - \xi F], \\ d\xi/dt &= -\xi [W_0 + (\alpha + \gamma - 2\beta)\xi], \end{aligned} \quad (10.5)$$

$$\begin{aligned} W_p &= \alpha p + \beta q, & W_q &= \beta p + \gamma q, & W_0 &= \alpha p^2 + 2\beta pq + \gamma q^2, \\ F &= \alpha - \beta - p(\alpha + \gamma - 2\beta), & p + q &= 1. \end{aligned}$$

Уравнения (10.5) отличаются от обычно рассматриваемых в генетике частотных уравнений членами, содержащими переменную  $\xi$ . Примем широко распространенную в генетике гипотезу о слабом отборе, т. е.

$$\alpha = K + \varepsilon \hat{\alpha}, \quad \beta = K + \varepsilon \hat{\beta}, \quad \gamma = K + \varepsilon \hat{\gamma},$$

где  $\varepsilon \ll 1$ . Тогда (10.5) можно представить в виде

$$\begin{aligned} dp/dt &= (\varepsilon/2) [p(\hat{W}_p - \hat{W}_0) + \xi \hat{F}], \\ dq/dt &= (\varepsilon/2) [q(\hat{W}_q - \hat{W}_0) - \xi \hat{F}], \\ d\xi/dt &= -K\xi - \varepsilon \xi [\hat{W}_0 + (\hat{\alpha} + \hat{\gamma} - 2\hat{\beta})\xi]. \end{aligned} \quad (10.6)$$

Здесь во всех выражениях с индексом  $\wedge$  вместо  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$  стоят  $\hat{\alpha}$ ,  $\hat{\beta}$  и  $\hat{\gamma}$ . В этой системе переменные  $p$  и  $q$  — «медленные», а  $\xi$  — «быстрая» переменные. Динамика системы такова, что она быстро приходит в окрестность плоскости  $\xi = 0$ , и затем в этой окрестности медленно эволюционируют аллельные частоты. Поэтому на достаточно больших временах для описания эволюции вместо системы (10.5) можно рассматривать усеченную систему (при  $\xi = 0$ )

$$\begin{aligned} dp/dt &= 1/2 p(W_p - W_0), \\ dq/dt &= 1/2 q(W_q - W_0). \end{aligned} \quad (10.7)$$

Заметим, что здесь уравнения для частот могут решаться независимо от уравнений для общей численности. Более того, эволюция аллельных частот никак не зависит от функции конкуренции  $d(N)$ , которую можно выбирать достаточно произвольно, а не только в виде линейной зависимости (при выводе уравнений в частной форме мы никак не использовали конкретного вида  $d(N)$ ).

Остановимся более подробно на уравнении для общей численности. При слабом отборе это уравнение запишется в виде

$$dN/dt = N [K_j - d(N)] + \varepsilon \hat{W}_0 N. \quad (10.8)$$

Отсюда сразу видно, что если уравнение  $d(N) = K$  имеет решение  $N^* > 0$  и  $d(N^*) > 0$ , то при достаточно малых  $\epsilon$  общая численность популяции быстро становится близкой к  $N^*$  и в дальнейшем удерживается в окрестности этого состояния.

Уравнения (10.7) отличаются от классических уравнений популяционной генетики множителем  $1/2$  при правых частях. Отсюда следует, что (по сравнению с классическими уравнениями) в этой модели эволюция генной структуры происходит в два раза медленнее, чем эволюция общей численности — сам по себе факт довольно любопытный, связанный с асимметричностью вклада двух полов в плодовитость.

## § 11. Библиография и комментарии

§§ 1, 2. Первой работой, в которой была предложена популяционно-генетическая модель с учетом возрастной структуры, была статья Дж. Холдена в «Ученых записках кембриджского философского общества»:

Haldane J. B. S. A mathematical theory of natural and artificial selection. Part V.—Proc. Camb. Phil. Soc., 1927, 223, p. 607—615.

Предполагая, что все входящие в модель функции слабо изменяются в течение поколения, а демографические параметры особей разных типов близки друг к другу, Холден получает в итоге, что если за единицу времени выбрать интервал между поколениями,

равный  $\int_0^{\infty} xK(x) dx \int_0^{\infty} K(x) dx \left( \int_0^{\infty} K(x) dx \approx 1 \right)$ , то отбор происходит так, как если бы поколения не перекрывались.

Другую модель одноокусной диаллельной популяции предложили и детально исследовал Г. Нортон в работе:

Norton H. T. J. Natural selection and Mendelian variation.—Proc. Lond. Math. Soc., 1928, 1, № 1639, p. 1—45.

В предположении случайного скрещивания (возрасты родителей не зависят друг от друга), равенства коэффициентов рождаемости для самок всех трех генотипов автор получил достаточные условия для достижения популяций каждого из возможных состояний.

Модели Холдена и Нортон, однако, отличаются большой степенью сложности и трудностью применения к реальным биологическим процессам.

§ 3. Результаты, полученные в этом параграфе, можно найти также в статье:

Charlesworth B. Selection in population with overlapping generations. III. Conditions for genetic equilibrium.—Theor. Pop. Biol., 1972, 3, № 4, p. 377—395.

В работах:

Смирнов М. В. Об условиях существования полиморфизма в моделях популяционной генетики с учетом возрастной струк-

туры.— Тезисы III Всесоюзной конференции по биомедикибернетике. Москва, 1978, с. 333—336;

Смирнов М. В. О полиморфизме в популяции с учетом возрастной структуры.— Журнал общей биологии, 1980, 41, № 1, с. 31—46,

рассматривается случай, когда скрещивание в популяции происходит внутри каждого конкретного возраста (отсутствие «возрастного кросса»). Следствием этого ограничения явилась лишь другая форма уравнения для нахождения значения  $\lambda^*$ .

§ 4. Некоторые результаты, приведенные здесь, были получены (правда, с недостаточной, на наш взгляд, степенью математической строгости) в статье:

Charlesworth B. Selection in populations with overlapping generations. V. Natural selection and life histories.— Amer. Natur., 1973, 107, № 954, p. 303—311.

Более полно основные результаты и выводы, приведенные в настоящем параграфе, изложены в работе:

Смирнов М. В. Об устойчивости предельных траекторий динамики популяции с учетом возрастной структуры. Тезисы VII Всесоюзного совещания по проблемам управления.— Таллин: Ин-т проблем управления— Госплан Эстон. ССР, 1980, с. 716—718,

где уравнения (2.1) исследуются при произвольных, зависящих от возраста функциях  $F_i(x)$ ,  $i = 1, 2, 3$ .

§ 6. Проблема возникновения «хаоса» в динамических системах является в настоящее время одной из самых интересных проблем в динамической теории. Широко известны так называемые «странные аттракторы», т. е. предельные множества весьма сложной структуры, отличающиеся и от точек, и от циклов, и от множеств на торе. Проблема «хаоса» в экологических системах посвящен ряд статей Р. Мэя с соавторами:

May R. M. Biological populations obeying difference equations: stable points, stable cycles and chaos.— Theor. Biol., 1975, 51, № 2, p. 511—524;

Levin S. A., May R. M. A note on difference-delay equations.— Theor. Pop. Biol., 1976, 9, № 2, p. 178—187.

§ 7. Экспериментально-теоретическому исследованию генетического полиморфизма, в частности, балансового или гетерозиготного полиморфизма, связанного своим существованием повышенной жизнеспособности гетерозигот, посвящены работы:

Свирижев Ю. М., Тимофеев-Ресовский Н. В. О равновесии генотипов в модельных популяциях *Drosophila melanogaster*.— Проблемы кибернетики, 1966, вып. 16, с. 123—136;

Svirizhev Yu. M., Timoféeff-Ressovsky N. W. Some types of polymorphism in population.— In: Haldane and modern biology.— J. Baltimore: Hopkins Press, 1968, p. 141—168.

Проблема определения и измерения приспособленностей (или мальтузианских параметров) до сих пор остается одной из самых болезненных точек популяционной генетики. Вопрос — что же такое приспособленность генотипа — пока не имеет однозначного и четкого ответа. Очень интересное обсуждение этой проблемы содержится в книге:

Левонтин Р. Генетические основы эволюции.— М.: Мир, 1978.

§ 8. На недостатки и ограниченность классических уравнений Фишера — Райта — Холдена при описании эволюционного процесса в конце 30-х годов обратил внимание В. А. Костицын. Указав, что естественный отбор в популяциях проявляется через экологические процессы, он получил эволюционные уравнения как некоторое обобщение экологических уравнений Вольтерра. Работы Костицына по этой проблеме (которые сейчас трудно доступны) собраны в вышедшей недавно книге (в переводе на английский): Scudo F. M., Ziegler J. R. *The Golden Age of Theoretical Ecology: 1923—1940.*— Berlin — Heidelberg — N. Y.: Springer-Verlag, 1978, p. 413—438.

Укажем, например, главу 15 из книги:

Kostitzin V. A. *Biologic mathématique.*— Paris: A. Colin, 1937, p. 2204—215,

и статьи в *Comptes rendus de l'Acad. des Sciences (C. R.):*

1. Équations différentielles générales du problème de sélection naturelle.— C. R., 1938, **206**, p. 570—572;
2. Sur les coefficients mendéliens d'hérédité.— C. R., 1938, **206**, p. 883—885;
3. Sur les points singuliers des équations différentielles — les du problème de la sélection naturelle.— C. R., 1938, **206**, p. 976—978;
4. Sur les équations différentielles du problème de la sélection naturelle dans le cas de mutation d'un chromosome sexuel.— C. R., **206**, p. 1273—1275.

Уравнения оказались более сложными, но и с более богатым динамическим поведением. Было бы интересно их тщательно, подробно исследовать — этого до сих пор не сделано.

ГЛАВА IV  
МНОЖЕСТВЕННЫЕ АЛЛЕЛИ

§ 1. Введение

В предыдущей главе мы рассмотрели случай, когда ген, контролирующий какой-либо признак, может находиться только в двух состояниях. Однако, к примеру, та же самая мутация *ebony* насчитывает около десятка различных форм, причем все они вызваны мутацией в одном локусе. В этом случае говорят, что существует целый ряд аллелей данного гена, т. е. ген может находиться в нескольких состояниях. Они называются множественными аллелями данного гена (или локуса, в котором локализован данный ген). Заметим, что принципиально случай множественных аллелей аналогичен диаллельному, но увеличение размерности фазового пространства системы позволяет надеяться, что мы получим и более интересное ее поведение.

Пусть нам задана достаточно большая панмиктическая популяция, наследование некоторого признака в которой определяется одним  $n$ -аллельным геном:  $A_1, A_2, \dots, A_n$ ,  $n \geq 2$ . Такая популяция будет состоять из  $n(n+1)/2$  генотипов  $A_i A_j$ . Оба пола равноправны как в наследовании, так и при отборе, т. е. популяция «бесполая». Демографические функции мы выбираем таким образом, чтобы уравнения эволюции совпадали с классическими. В этом случае уравнения эволюции генетической структуры можно рассматривать отдельно от уравнения для общей численности, поэтому мы будем изучать только динамику аллельных частот, задаваемую уравнениями

$$dp_i/dt = p_i (w_i - w), \quad (1.1)$$

$$w_i = \sum_j w_{ij} p_j, \quad w = \sum_{i,j} w_{ij} p_i p_j, \quad i, j = \overline{1, n},$$

где  $p_i$  определены на симплексе  $\bar{\Sigma}: \left\{ \sum_i p_i = 1, p_i \geq 0 \right\}$ .

Очевидно, что при любых  $p_i(t_0) \in \bar{\Sigma}$   $p_i(t) \in \bar{\Sigma}$ . В самом деле, суммируя (1.1) по  $i$ , получим  $\sum_i \dot{p}_i = 0$ , откуда  $\sum_i p_i(t) = \sum_i p_i(t_0) = 1$ . А поскольку на соответствующих гранях симплекса  $\dot{p}_i = 0$ , то ни одна траектория не выходит за пределы положительного ортанта. Утверждение доказано. Более того, любая траектория, начинающаяся на некоторой грани симплекса, никогда не выйдет за пределы этой грани, поскольку, в силу уравнений (1.1), соответствующие  $\dot{p}_i = 0$ .

## § 2. Состояние генетического равновесия. Полиморфизм

Как это следует из наших предположений, мальтузианские параметры  $w_{ij}$  ( $w_{ij} \geq 0$ ) не зависят от времени. Тогда стационарные точки системы (1.1), определяемые из уравнений

$$p_i^* (w_i^* - w^*) = 0, \quad i = \overline{1, n}, \quad (2.1)$$

описывают состояние генетического равновесия популяции. Какие решения возможны у этой системы? Для того чтобы ответить на этот вопрос, введем некоторые дополнительные определения. Пусть на множестве индексов  $I: \{1, 2, \dots, n\}$  определены подмножества  $I_k$ , состоящие из  $k$  любых элементов  $I$  ( $1 \leq k < n$ ). Число таких подмножеств равно  $2^{n-1}$ . Пусть  $\bar{I}_k$  — дополнение  $I_k$ , так что  $\bar{I}_k \cup I_k = I$ ,  $\bar{I}_k \cap I_k = \emptyset$ . Очевидно, что система (2.1) может иметь следующие решения:

- а)  $p_i^* = 0, i \in I_k; p_j^* \neq 0, j \in \bar{I}_k, 1 \leq k < n;$
- б)  $p_i^* \neq 0, i \in I.$

Условие  $\sum_i p_i^* = 1$  выполняется автоматически, поскольку  $\sum_i p_i^* w_i^* = w^*$ . Решения типа а) должны удовлетворять следующей системе уравнений:

$$p_i^* = 0, \quad i \in I_k; \quad w_j^* = w^*, \quad j \in \bar{I}_k, \quad (2.2)$$

типа б) —

$$w_i^* = w^*, \quad i \in I. \quad (2.3)$$

Пусть  $W^k = \|w_{ij}\|^k$ ,  $i, j \in \bar{I}_k$ , — подматрицы размера  $(n-k) \times (n-k)$  матрицы  $W = \|w_{ij}\|$ ,  $i, j \in I$ . Предположим, что  $W^k$  невырожденные, т. е.  $|W^k| \neq 0$ . Введем в рассмотрение матрицы  $\|v_{ij}\|^k$ , где  $v_{ij}$  — алгебраические дополнения элементов  $w_{ij}$ . Тогда (2.2) можно записать в виде

$$p_i^* = 0, \quad i \in I_k; \quad W^k p^* = w^* e, \quad e = (1, 1, \dots, 1)^T, \quad (2.4)$$

где  $p^* = \{p_j^*\}$ ,  $j \in I_k$ . Поскольку существует обратная матрица  $(W^k)^{-1}$ , то  $(W^k)^{-1} W^k p^* = (W^k)^{-1} W^* e$ , или  $p_j^* = \left[ w^* \sum_s v_{js} \right] / |W^k|$ . Из условия нормировки:  $\sum_j p_j^* = 1$  получаем

$$w^* = |W^k| / \sum_{j,s} v_{js}, \quad j, s \in \bar{I}_k. \quad (2.5)$$

И окончательно решения типа а) имеют вид

$$p_i^* = 0, \quad i \in I_k; \quad p_j^* = \sum_s v_{js} / \sum_{j,s} v_{js}, \quad j, s \in \bar{I}_k. \quad (2.6)$$

Эти решения должны принадлежать  $(n-k)$ -мерным граням симплекса  $\Sigma$ . Поэтому необходимо, чтобы  $p_j^*$  удовлетворяли дополнительным условиям

$$\operatorname{sgn} \left( \sum_s v_{js} \right) = +1, \quad \text{или} \quad \operatorname{sgn} \left( \sum_s v_{js} \right) = -1, \quad (2.7)$$

для всех  $s \in \bar{I}_k$ .

Наибольший интерес представляет решение, когда все  $p_i^*$  лежат внутри  $\Sigma$ . Это состояние называется состоянием полиморфизма по всем аллелям данного гена. Если оно устойчиво, то в популяции в определенных концентрациях должны присутствовать все  $n(n+1)/2$  возможных генотипов. Если матрица  $W$  невырожденная, то

$$p_i^* = \sum_j v_{ij} / \sum_{i,j} v_{ij}, \quad i, j = \bar{1}, n. \quad (2.8)$$

Для невырожденной матрицы мальтузианских параметров состояние полиморфизма единственно. Генетические равновесия, соответствующие стационарным точкам, расположенным на гранях симплекса размерности  $n-k$ , являются состояниями полиморфизма по меньшему числу

аллелей. И наконец, равновесие при  $k = n - 1$  соответствует генетически однородной популяции, в которой закрепился только один аллель. Общее число всех возможных генетических равновесий равно  $2^n - 1$ .

### § 3. Средняя приспособленность популяции. Фундаментальная теорема Фишера

Величина  $w = \sum_{i,j} w_{ij} p_i p_j$ , всегда входящая в эволюционные уравнения, представляет собой осредненные по частотам всех генотипов их мальтузианские параметры. В самом деле, согласно закону Харди — Вайнберга,  $p_i p_j = u_{ij}$  и  $w = \sum_{i,j} w_{ij} u_{ij}$ . Ясно, что  $w$  является некоторой средней характеристикой популяции, описывающей осредненное давление отбора. Эту величину называют *средней приспособленностью* популяции.

Вычислим полную производную  $w$  по времени вдоль траекторий системы (1.1):

$$\begin{aligned} \frac{dw}{dt} &= \frac{\partial w}{\partial t} + \sum_i \frac{\partial w}{\partial p_i} \frac{dp_i}{dt} = \sum_{i,j} \frac{\partial w_{ij}}{\partial t} p_i p_j + \\ &+ 2 \sum_{i,j} w_{ij} \frac{dp_i}{dt} p_j + \sum_{i,j} \frac{\partial w_{ij}}{\partial p_i} p_i p_j \frac{dp_i}{dt}. \end{aligned}$$

Согласно нашим предположениям,  $w_{ij}$  явно не зависят ни от времени, ни от частот аллелей. Тогда

$$\begin{aligned} \frac{dw}{dt} &= 2 \sum_{i,j} w_{ij} p_j p_i \left( \sum_s w_{is} p_s - w \right) = 2 \sum_{i,j,s} w_{ij} w_{is} p_i p_j p_s - \\ &- 2w \sum_{i,j} w_{ij} p_i p_j = 2 \left( \sum_i p_i w_i^2 - w^2 \right). \end{aligned}$$

Так как  $\sum_i p_i = 1$ , то последнее выражение можно переписать в виде

$$\begin{aligned} \frac{dw}{dt} &= 2 \left( \sum_i p_i w_i^2 - 2w^2 + w^2 \right) = \\ &= 2 \left( \sum_i p_i w_i^2 - 2w \sum_i p_i w_i + w^2 \sum_i p_i \right) = \\ &= 2 \sum_i p_i (w_i^2 - 2w w_i + w^2) = 2 \sum_i p_i (w_i - w)^2. \quad (3.1) \end{aligned}$$

Поскольку  $p_i \geq 0$ , то  $dw/dt \geq 0$ , причем  $w = 0$  только в стационарных точках системы (1.1). Величина  $V_g = \sum_i p_i (w_i - w)^2$  по своему определению есть дисперсия величины  $w_i$ , распределение которой определяется распределением аллельных частот  $p_i$ .  $V_g$  называют *аддитивной генной дисперсией* популяции.

Полученный выше результат можно сформулировать в виде следующей теоремы:

*В достаточно большой панмиктической популяции, наследование в которой определяется одним  $n$ -аллельным геном, а давление отбора, задаваемое  $w_i$ , постоянно, средняя приспособленность популяции возрастает, достигая стационарного значения в одном из состояний генетического равновесия. Скорость изменения средней приспособленности пропорциональна аддитивной генной дисперсии и обращается в нуль при достижении генетического равновесия.*

Эта теорема в несколько другой формулировке была доказана Р. Фишером и получила название *фундаментальной теоремы естественного отбора*.

Функция  $w(\mathbf{p}) = (\mathbf{p}, \mathbf{Wp})$ ,  $\mathbf{p} = (p_1, p_2, \dots, p_n)^T$ , непрерывна и ограничена в  $\bar{\Sigma}$ . Следовательно, либо внутри симплекса, либо на его границе она достигает максимума. Поскольку  $w(\mathbf{p})$  — квадратичная форма, то если этот максимум достигается внутри симплекса, то он единственный. Если же внутри симплекса максимум не достигается, то возможно существование локальных максимумов на гранях симплекса.

Выпишем необходимые условия экстремума  $w(\mathbf{p})$  на  $\Sigma$ . Для этого рассмотрим вспомогательную функцию

$$w' = w + \lambda \left( \sum_i p_i - 1 \right),$$

где  $\lambda$  — множитель Лагранжа. Поскольку  $\partial w / \partial p_i = 2w_i$ , то необходимые условия запишутся в виде:

$$2w_i(\mathbf{p}^*) + \lambda = 0. \quad (3.2)$$

Отсюда, умножая (3.2) на  $p_i^*$  и суммируя по  $i$ , получим  $\lambda = -2w(\mathbf{p}^*)$ . Тогда условия (3.2) переходят в

$$w_i(\mathbf{p}^*) = w(\mathbf{p}^*), \quad (3.3)$$

которые есть не что иное, как уравнения для нахождения

нетривиального равновесия системы (1.1). Аналогично доказывается, что локальные экстремумы  $w(\mathbf{p})$ , лежащие на гранях симплекса, совпадают со стационарными точками системы (1.1), у которых соответствующие  $p_i^* = 0$ .

Покажем, что если какая-либо стационарная точка  $\mathbf{p}^*$  асимптотически устойчива, то  $w(\mathbf{p}^*)$  — локальный максимум  $w(\mathbf{p})$ . Действительно, поскольку траектории динамической системы (1.1) заполняют всюду плотно некоторую область  $G \in \Sigma$ , содержащую  $\mathbf{p}^*$ , то для каждой точки  $\mathbf{p}$  из окрестности  $\mathbf{p}^*$ , принадлежащей  $G$ , найдется проходящая через  $\mathbf{p}$  траектория  $\mathbf{p}(t) \rightarrow \mathbf{p}^*$ . Тогда, в силу непрерывности функции  $w$  и строгого ее возрастания на траектории  $\mathbf{p}(t)$ ,  $w(\mathbf{p}^*) > w(\mathbf{p})$ . Следовательно,

$$w(\mathbf{p}^*) = \max_t w[\mathbf{p}(t)] = \max_{\mathbf{p} \in G} w(\mathbf{p}) = w^*.$$

Тем самым мы доказали необходимость этого условия. Достаточность же сразу следует из того, что функция  $L(\mathbf{p}) = w^* - w$  является функцией Ляпунова системы (1.1).

#### § 4. Средняя приспособленность как функция Ляпунова

Если в некоторой стационарной точке  $\mathbf{p}^*$  функция  $w(\mathbf{p})$  имеет изолированный максимум, то состояние  $\mathbf{p}^*$  асимптотически устойчиво.

Для доказательства этого утверждения рассмотрим функцию

$$L(\mathbf{p}) = w(\mathbf{p}^*) - w(\mathbf{p}), \quad (4.1)$$

которая

а) непрерывна вместе со своими частными производными первого порядка в некоторой открытой области  $G$ , содержащей точку  $\mathbf{p}^*$  и являющейся либо частью симплекса  $\Sigma$ , либо всем симплексом без его границы;

б) всюду в  $G$   $L(\mathbf{p}) \geq 0$ , причем  $L = 0$  только в точке  $\mathbf{p}^*$ ;

в)  $\frac{dL}{dt} = -\frac{dw}{dt} = -2 \sum_i p_i (w_i - w)^2 \leq 0$  всюду в  $G$ , при-

чем  $dw/dt = 0$  только в точке  $\mathbf{p}^*$ ; следовательно, функция  $L(\mathbf{p})$  является функцией Ляпунова для системы (1.1), и состояние  $\mathbf{p}^*$  асимптотически устойчиво.

Если же в точке  $\mathbf{p}^*$   $w(\mathbf{p})$  имеет изолированный минимум, то из определения минимума следует, что имеются сколь угодно близко лежащие от  $\mathbf{p}^*$  точки, где  $L(\mathbf{p}) = w(\mathbf{p}^*) - w(\mathbf{p}) < 0$ ,  $\mathbf{p} \in \Sigma$ , и в силу первой теоремы Ляпунова о неустойчивости можно утверждать, что состояние  $\mathbf{p}^*$  неустойчиво.

## § 5. Адаптивная топография популяции

Доказанные выше утверждения позволяют дать наглядную интерпретацию поведения системы.

Воспользовавшись соотношением  $p_n = 1 - \sum_{i=1}^{n-1} p_i$ , исключим переменную  $p_n$  из выражения для  $w(\mathbf{p})$ :

$$w = \sum_{i,j=1}^n w_{ij} p_i p_j = w_{nn} - 2 \sum_{i=1}^{n-1} A_i p_i - \sum_{i,j=1}^{n-1} B_{ij} p_i p_j, \quad (5.1)$$

где

$$A_i = w_{nn} - w_{in}, \quad B_{ij} = w_{in} + w_{nj} - w_{ij} - w_{nn}, \quad i, j = \overline{1, n}.$$

Очевидно, что все критические точки  $w(p_1, \dots, p_n)$  и  $w(p_1, \dots, p_{n-1})$  совпадают. Необходимые условия экстремума имеют вид:

$$\frac{\partial w}{\partial p_i} = - \sum_j B_{ij} p_j^* - A_i = 0, \quad i, j = \overline{1, n-1}. \quad (5.2)$$

Мы будем считать, что система (5.2) имеет единственное решение. Из достаточных условий следует, что если квадратичная форма с матрицей  $\|B_{ij}\|$  положительно определена, то  $w(p_1^*, \dots, p_{n-1}^*) = \max_{p_i} w(p_1, \dots, p_{n-1})$ ; если

же отрицательно определена, то  $w(p_1^*, \dots, p_{n-1}^*) = \min_{p_i} w(p_1, \dots, p_{n-1})$ . Проекция симплекса  $\Sigma$  в пространстве  $\{p_1, \dots, p_{n-1}\}$  задается условиями  $p_i \geq 0$ ,  $\sum_i p_i \leq 1$ ,  $i = \overline{1, n-1}$ .

Пусть  $\|B_{ij}\|$  положительно определена. Тогда функция  $w(p_1, \dots, p_{n-1})$  строго вогнута (выпукла вверх). А так как симплекс  $\Sigma$  представляет собой выпуклое множество, то

$w$  имеет на этом множестве *единственный* изолированный максимум (внутри либо на границе)\*).

Следовательно, локальный максимум  $w$  является одновременно глобальным, и система (1.1) имеет единственное устойчивое состояние равновесия. Если этот максимум лежит внутри симплекса, то это равновесие будет полиморфизмом по всем аллелям. В противном же случае некоторые из аллелей должны элиминировать из популяции и полиморфное равновесие возможно только по части аллелей. Область асимптотической устойчивости как полного, так и частичного полиморфного равновесия совпадает либо со всем симплексом (без его границ), либо включает еще и соответствующую грань симплекса, которой принадлежит частичное полиморфное равновесие.

Пусть теперь  $\|B_{ij}\|$  отрицательно определена. В этом случае  $w(p_1, \dots, p_{n-1})$  имеет на симплексе единственный минимум, причем это утверждение остается справедливым и для любой грани симплекса (являющейся симплексом меньшей размерности). Последовательный переход к граням все меньшей и меньшей размерности приводит нас к граням нулевой размерности — вершинам симплекса, в каждой из которых максимальное и минимальное значения функции  $w$  совпадают. Следовательно, когда  $w(p_1, \dots, p_{n-1})$  имеет единственный минимум, она имеет  $n - 1$  изолированных локальных максимумов, лежащих в вершинах симплекса. А это означает, что популяция имеет  $n - 1$  устойчивых стационарных состояний, в каждом из которых закрепляется только один из аллелей — все остальные элиминируются. Весь симплекс разбивается на  $n$  областей асимптотической устойчивости (областей притяжения) каждого из равновесий, так что достижение того или иного устойчивого состояния зависит от выбора начальных условий.

Еще более сложная ситуация возникает тогда, когда  $\|B_{ij}\|$  не знакоопределена. В этом случае локальные максимумы функции средней приспособленности могут достигаться на любой из граней симплекса.

В пространстве  $\{w, p_1, \dots, p_{n-1}\}$  рассмотрим поверхность  $w = w_{nn} - \sum_i A_i p_i - \sum_{i,j} B_{ij} p_i p_j$ ,  $i, j = \overline{1, n-1}$ . Очевидно,

---

\*) См., например, Карр Ч., Хоув Ч. Количественные методы принятия решений в управлении и экономике. Пер. с англ. — М.: Мир, 1966, с. 296.

что ее пики будут соответствовать устойчивым генетическим равновесиям популяции, а ложбины разделять области притяжения этих равновесий, т. е. области, из любой точки которых популяция придет к своему пику. Перевалы (седловые точки) будут также соответствовать неустойчивым состояниям равновесия. Поскольку топография любой квадратичной формы такова, что в ней отсутствуют замкнутые кольцевые ложбины, то отсюда сразу следует, что система (1.1) не имеет стационарных периодических решений.

На рис. 10 изображена топография поверхности  $w(\rho_1)$ ,  $\rho_1 + \rho_2 = 1$ , для  $n = 2$  при различных соотношениях меж-

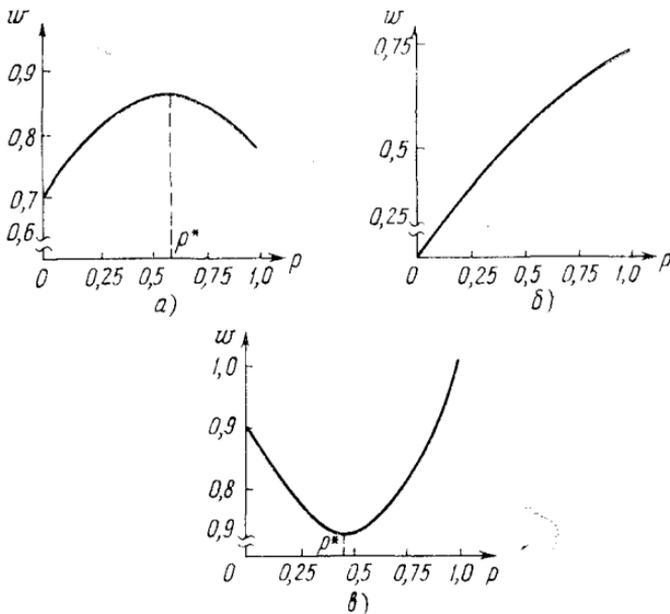


Рис. 10. График функции средней приспособленности при различных соотношениях между мальтузианскими параметрами. а)  $\alpha = 0,8$ ;  $\beta = 1$ ;  $\gamma = 0,7$ . б)  $\alpha = 0,75$ ;  $\beta = 0,75$ ;  $\gamma = 0$ . в)  $\alpha = 1$ ;  $\beta = 0,5$ ;  $\gamma = 0,9$ .

ду мальтузианскими параметрами  $w_{11} = \alpha$ ,  $w_{12} = w_{21} = \beta$  и  $w_{22} = \gamma$ , т. е. самый простой случай. Из этого рисунка видно, что поведение популяции и ее предельное состояние существенным образом зависят от топографии средней приспособленности.

И в заключение заметим, что топографию функции  $y = w(\mathbf{p})$  часто называют *адаптивной топографией* популяции.

### § 6. Случай трех аллелей. Выделение областей асимптотической устойчивости

Уже при изучении диаллельного случая мы столкнулись с примером (гетерозигота обладает минимальной жизнеспособностью), когда отрезок  $[0, 1]$  разбивается на две области, каждая со своей асимптотически устойчивой стационарной точкой, так что говорить о полной устойчивости (асимптотической устойчивости в целом) нельзя. Задача о выделении областей асимптотической устойчивости в этом случае решается просто: области разграничивались точкой, в которой  $dw/dt = 0$  и  $w(p^*) = \min_p$

(рис. 10, в). С увеличением размерности задача резко усложняется. Тем не менее, анализ топографии функции средней приспособленности позволяет выделить области асимптотической устойчивости и сделать некоторые выводы о поведении системы. В качестве примера мы рассмотрим популяцию, наследование некоторого признака в которой определяется трехаллельным геном с аллелями  $A_1, A_2$  и  $A_3$ .

Поскольку  $p_3 = 1 - p_1 - p_2$ , то трехмерный симплекс можно изобразить на плоскости.

На рис. 11 изображена фазовая плоскость системы (1.1)

при  $n = 3$  и ее фазовый портрет в случае, когда существует устойчивое состояние полиморфизма по всем трем аллелям (○ — устойчивая точка, ● — полустойчивая точка, ● — неустойчивая точка). *Полустойчивой* мы называем точку, устойчивую на границе  $\Gamma$  и неустойчивую во всей области  $\Sigma$ . Таким образом, полустойчивой может быть только граничная точка. В плоскости  $(p_1, p_2)$ :

$$\bar{\Sigma} = \Sigma + \Gamma; \quad \Sigma : p_1, p_2 > 0, p_1 + p_2 < 1;$$

$$\Gamma = \Gamma_1 + 0 + \Gamma_2 + R_2 + \Gamma_3 + R_1.$$

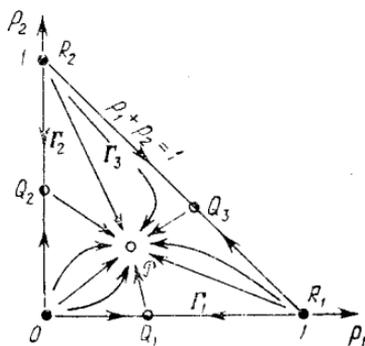


Рис. 11.

Внутренность симплекса будем обозначать через  $\Sigma$ , а его границу — через  $\Gamma$ . Все траектории системы должны принадлежать области  $\bar{\Sigma} = \Sigma + \Gamma$ . Используя соотношения  $p_3 = 1 - p_1 - p_2$ , функцию средней приспособленности можно записать в виде (5.1).

Пусть  $w(\mathcal{P}) = \max_{p_1, p_2} w(p_1, p_2)$ , где  $\mathcal{P}$  — точка с координатами

натами

$$p_1^* = (A_2 B_{12} - A_1 B_{22})/D, \quad p_2^* = (A_1 B_{12} - A_2 B_{11})/D, \\ D = B_{11} B_{22} - B_{12}^2, \quad (6.1)$$

удовлетворяющими необходимым условиям максимума  $w$ . Достаточные условия:  $B_{11} > 0$ ,  $D > 0$ . Если, кроме того,  $\mathcal{P} \in \Sigma$ , т. е.  $p_1^* > 0$ ,  $p_2^* > 0$  (условие  $p_1^* + p_2^* < 1$  выполняется автоматически — см. § 2), то в популяции существует единственное устойчивое полиморфное состояние (устойчивый полиморфизм). А поскольку вся область  $\Sigma$  является областью притяжения точки  $\mathcal{P}$ , то из любой точки внутри симплекса популяция будет приходить в это состояние. Фазовый портрет такого поведения популяции изображен на рис. 11. Эти условия можно записать в виде

$$B_{11} > 0, \quad A_2 B_{12} > A_1 B_{22}, \quad A_1 B_{12} > A_2 B_{11}, \quad D > 0. \quad (6.2)$$

Переход от величин  $A_i$ ,  $B_{ij}$  к мальтузианским параметрам приводит к сложным выражениям, и поэтому мы этого перехода полностью делать не будем. Однако из условия  $B_{11} > 0$  получается простое и наглядное необходимое условие существования полиморфизма:

$$w_{13} > (w_{11} + w_{33})/2, \quad (6.3)$$

т. е. приспособленность гетерозиготы по аллелям  $A_1$  и  $A_3$  должна быть больше средней приспособленности обеих гомозигот.

Пусть теперь по-прежнему  $w(\mathcal{P}) = \max w$ , но точка  $\mathcal{P} \notin \Sigma$ . В этом случае максимум  $w$  на симплексе будет достигаться на одной из его граней и в популяции может существовать устойчивый полиморфизм по части аллелей. Например, если  $\mathcal{P}$  лежит в положительном квадранте (рис. 12) и, кроме того,  $p_1^* < 1$ ,  $p_2^* < 1$ , но  $p_1^* + p_2^* > 1$ , то в такой популяции будет всегда достигаться полиморфизм по аллелям  $A_1$  и  $A_2$ .

Рассмотрим ситуацию, когда  $w(\mathcal{P}) = \min w$ , т. е.  $B_{11} < 0$ ,  $D > 0$  (достаточные условия). В этом случае в попу-

ляции могут существовать только «чистые» равновесия, т. е. устойчивыми будут точки  $\{0, 0\}$ ,  $\{0, 1\}$  и  $\{1, 0\}$ . Каковы области притяжения этих точек?

Если на плоскости  $\{p_1, p_2\}$  мы построим рельеф функции  $w(p_1, p_2)$ , то, как легко проверить, эта поверхность будет эллиптическим параболоидом с «вершиной» в точке  $\mathcal{P}$ . Траектории системы на фазовой плоскости  $\{p_1, p_2\}$  являются проекциями кривых на этой поверхности, причем истинным траекториям соответствуют только те кривые, вдоль которых  $w$  монотонно увеличивается. Рассмотрим кривые, на которых:

- 1)  $\dot{p}_1 = 0, p_1 \neq 0$ ;
- 2)  $\dot{p}_2 = 0, p_2 \neq 0$ .

Это уравнения ложбин, которые либо никогда не

пересекаются траекториями, либо, пересекая их, траектории резко меняют направление. Рассмотрим ложбину с  $\dot{p}_1 = 0$ . Проекция ее на плоскость  $\{p_1, p_2\}$  проходит через точки равновесия, лежащие на гранях симплекса (точки  $Q_1, Q_3$  на рис. 13, а, б), и делит его на две подобласти  $\omega_1^1$  и  $\omega_1^2$ . На рис. 13 изображен фазовый портрет системы (1.1) при  $n = 3, w(\mathcal{P}) = \min w$ .

а)  $\mathcal{P} \in \Sigma, \omega_1^1 = I + III, \omega_1^2 = II + \sigma_1 + \sigma_2, \omega_2^1 = I + II, \omega_2^2 = III + \sigma_1 + \sigma_2$ .  $Q_1\mathcal{P}$  — сепаратриса, уравнение которой:  $\dot{p}_2 = 0, p_2 > 0$ .  $Q_2\mathcal{P}$  — вторая сепаратриса, уравнение которой:  $\dot{p}_1 = 0; p_1 > 0$ . Обозначенные штрихами линии — это кривые, пересекая которые траектория поворачивается, меняя направление с одной точки на другую. Уравнения этих кривых те же, что и у сепаратрис.

б)  $\mathcal{P} \in \Sigma, \omega_1^1 = I + III, \omega_1^2 = II, \omega_2^1 = I + II, \omega_2^2 = III$ .

На сепаратрисах  $Q_1Q_3$  и  $Q_2Q_3$   $\dot{p}_1 = 0$  и  $\dot{p}_2 = 0$  соответственно.

В  $\omega_1^2 \dot{p}_1 > 0$ , и любая траектория, начинающаяся в  $\omega_1^2$ , стремится к состоянию с  $p_1^* = 1$ . В  $\omega_1^1 \dot{p}_1 < 0$ , и для всех

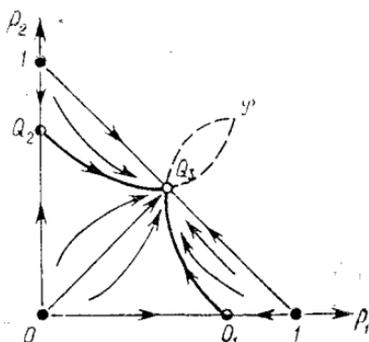


Рис. 12. Фазовый портрет системы (1.1) при  $n = 3, w(\mathcal{P}) = \max w$ . Устойчива единственная точка  $Q_3$ . В популяции по аллелям  $A_1$  и  $A_2$  достигается полиморфизм.

$\{p_1, p_2\} \in \omega_1^1$   $p_1(t) \rightarrow 0$ . Проекция ложбины с  $\dot{p}_2 = 0$  проходит через точки  $Q_2, Q_3$  и делит симплекс на подобласти  $\omega_2^1$  и  $\omega_2^2$ , где  $\dot{p}_2 < 0$  и  $\dot{p}_2 > 0$  соответственно. Очевидно, что для всех  $p_1, p_2 \in \omega_2^1$   $p_2(t) \rightarrow 0$ , а для  $p_1, p_2 \in \omega_2^2$   $p_2(t) \rightarrow 1$ .

Пусть  $w(\mathcal{P}) = \min w$  и  $\mathcal{P} \in \Sigma$  (рис. 13, а). Тогда (поскольку обе проекции должны проходить через точку  $\mathcal{P}$ )

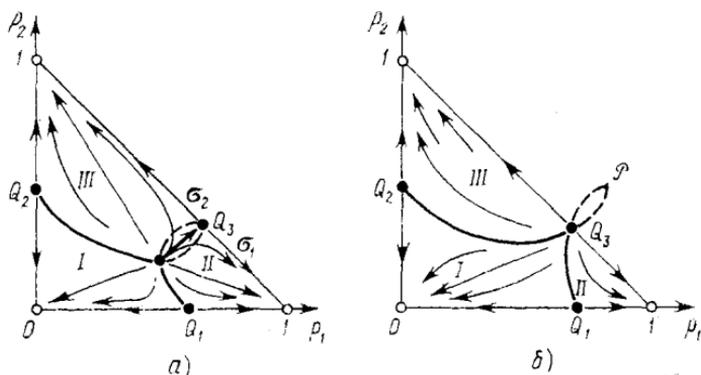


Рис. 13.

существует область, точки которой принадлежат  $\omega_1^2 \cap \omega_2^2$ , т. е. в ней  $\dot{p}_1 > 0, \dot{p}_2 > 0$ . Но поскольку траектории не могут покидать симплекса, то для траекторий, начинающихся в этой области, при  $t \rightarrow \infty$  должно либо  $p_1(t) \rightarrow 0$ , либо  $p_2(t) \rightarrow 0$  и они обязательно должны покинуть эту область. Существует единственная траектория, ведущая из  $\mathcal{P}$  в  $Q_3$ , которая является сепаратрисой и разделяет  $\omega_1^2 \cap \omega_2^2$  на две подобласти  $\sigma_1$  и  $\sigma_2$ , относящиеся к областям притяжения точек  $\{1, 0\}$  и  $\{0, 1\}$ .

И окончательно областью притяжения равновесия  $\{0, 0\}$  будет область  $\Omega_{00} = \omega_1^1 \cup \omega_2^1 \setminus \omega_1^2 \cap \omega_2^2$ , равновесия  $\{1, 0\} - \Omega_{10} = \omega_1^2 \setminus \sigma_2$  и равновесия  $\{0, 1\} - \Omega_{01} = \omega_2^2 \setminus \sigma_1$ .

Пусть теперь  $\mathcal{P} \notin \Sigma$ , т. е. минимум лежит вне или на границе симплекса. И в этом случае происходит вытеснение двух из трех аллелей. Сепаратрисы, разделяющие симплекс на три области притяжения, полностью определяются уравнениями ложбин  $\dot{p}_1 = 0, \dot{p}_2 = 0$ . Фазовый портрет этой системы изображен на рис. 13, б. Единственное различие с предыдущим случаем заключается в том, что здесь  $\omega_1^2 \cap \omega_2^2 = \emptyset$  и траектории не имеют резких

поворотов. Однако это, казалось бы, небольшое различие дает интересный качественный эффект. Если в последнем случае аллельные частоты монотонно изменяются во времени, то в первом популяция, которая движется по траектории, начинающейся в  $\omega_1^2 \cap \omega_2^2$ , может довольно длительное время демонстрировать движение к «ложному» полиморфизму по аллелям  $A_1$  и  $A_2$  (точка  $Q_3$ ), частоты которых монотонно возрастают в процессе такой эволюции. Однако этот процесс рано или поздно приводит к резкой смене монотонного возрастания быстрым убыванием частоты одного из аллелей и его элиминацией из популяции.

Рассмотрим ситуацию, когда необходимые условия экстремума выполнены и  $\mathcal{P} \in \Sigma$ , но не выполняются достаточные условия, т. е. стационарная точка  $\mathcal{P}$  является седлом. Она неустойчива в  $\Sigma$ , но в зависимости от  $B_{ij}$  на границе могут быть устойчивыми точки  $Q_1, Q_2, Q_3$ . На рис. 14 изображены фазовые портреты системы (1.1) при  $n = 3$ :

а) В зависимости от начальных данных в популяции либо достигается полиморфизм по аллелям  $A_1$  и  $A_2$ , либо эти аллели элиминируются;  $\dot{p}_1 = 0$  на  $Q_1\mathcal{P}S_2$  и  $R_1Q_3$ ,  $\dot{p}_2 = 0$  на  $Q_2\mathcal{P}S_1$  и  $R_2Q_3$ .

б) В зависимости от начальных данных в популяции достигается полиморфизм по аллелям  $A_1$  и  $A_2$ , либо по аллелям  $A_1$  и  $A_3$ ;  $\dot{p}_1 = 0$  на  $Q_1\mathcal{P}Q_3$ ,  $\dot{p}_2 = 0$  на  $S\mathcal{P}Q_3$  и  $R_2Q_2$ . Траектории  $Q_2\mathcal{P}$  и  $R_1\mathcal{P}$  — единственные, которые приходят в точку  $\mathcal{P}$  и делят весь симплекс на две области притяжения точек  $Q_1$  и  $Q_3$  соответственно.

в) В популяции либо по аллелям  $A_1$  и  $A_3$ , либо по  $A_2$  и  $A_3$  достигается полиморфизм;  $\dot{p}_1 = 0$  на  $Q_1\mathcal{P}S_2$  и  $R_1Q_3$ ,  $\dot{p}_2 = 0$  на  $Q_2\mathcal{P}S_1$  и  $R_2Q_3$ . Траектории  $O\mathcal{P}$  и  $Q_3\mathcal{P}$  делят симплекс на две области, в каждой из которых устойчива либо точка  $Q_1$ , либо точка  $Q_2$ .

$$а) \quad D < 0, B_{11} < 0, B_{22} < 0, B_{11} + B_{22} > 2B_{12}. \quad (6.4)$$

Тогда точки  $Q_1, Q_2$  неустойчивы,  $Q_3$  и  $0$  устойчивы (рис. 14, а). Кроме того, в  $\Gamma_1$  устойчивы точка  $R_1$ , а в  $\Gamma_2$  —  $R_2$ . Уравнения  $\dot{p}_1 = 0, \dot{p}_2 = 0$  определяют кривые, каждая из которых распадается на две изолированные ветви. Куски этих ветвей, проходящие через  $Q_1$  и  $\mathcal{P}, Q_2$  и  $\mathcal{P}$ , являются границами областей притяжения для точек  $Q_3$  и  $0$ . В такой популяции в зависимости от начальных условий

либо достигается полиморфизм по  $A_1$  и  $A_2$ , либо происходит элиминация этих аллелей.

$$б) \quad D < 0, \quad B_{11} > 0, \quad B_{22} < 0, \quad B_{11} + B_{12} > 2B_{12}. \quad (6.5)$$

Тогда  $Q_1 \in \Gamma_1$  и  $Q_3 \in \Gamma_3$  устойчивы,  $Q_2 \in \Gamma_2$  неустойчива. Снова построим кривые  $\dot{p}_1 = 0$ ,  $\dot{p}_2 = 0$ . Как и в а), они распадаются на изолированные ветви (рис. 14, б). Точки

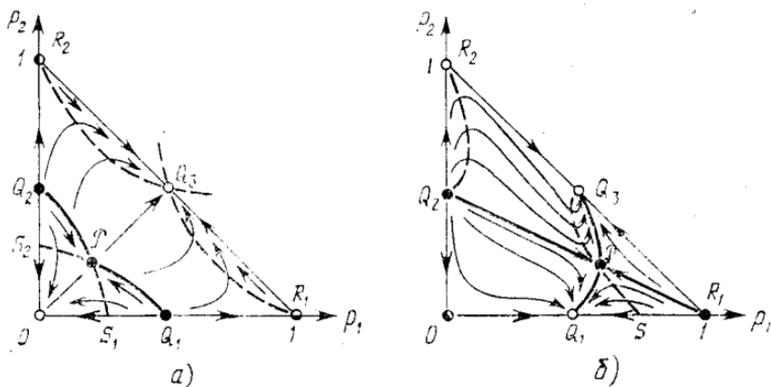


Рис. 14.

0 и  $R_2$  устойчивы в  $\Gamma_2$ . Границами областей притяжения точек  $Q_1$  и  $Q_3$  являются сепаратрисы, идущие из  $Q_2$  и  $R_1$  в  $\mathcal{P}$ . В этой популяции в зависимости от начальных условий достигается полиморфизм либо по аллелям  $A_1$  и  $A_2$ , либо по  $A_1$  и  $A_3$ .

$$в) \quad D < 0, \quad B_{11} > 0, \quad B_{22} > 0. \quad (6.6)$$

Пусть  $Q_1, Q_2, Q_3 \in \Gamma$ . Тогда  $Q_1, Q_2$  устойчивы,  $Q_3$  неустойчива (рис. 14, в). Фазовый портрет такой системы напоминает как а), так и б), и подробно рассматриваться нами не будет. В зависимости от начальных условий в такой популяции либо по аллелям  $A_1$  и  $A_3$ , либо по  $A_2$  и  $A_3$  достигается полиморфизм.

И наконец, известный интерес представляет вырожденная ситуация, когда  $B_{11}B_{22} - B_{12} = 0$ . В этом случае система

$$\sum_j B_{ij} p_j^* = -A_i, \quad i, j = 1, 2, \quad (6.7)$$

либо несовместна, либо вырождена (в зависимости от значений  $A_1, A_2$ ).

Если система несовместна, то точка  $\mathcal{P}$  уходит в бесконечность, но на границе всегда существует устойчивая

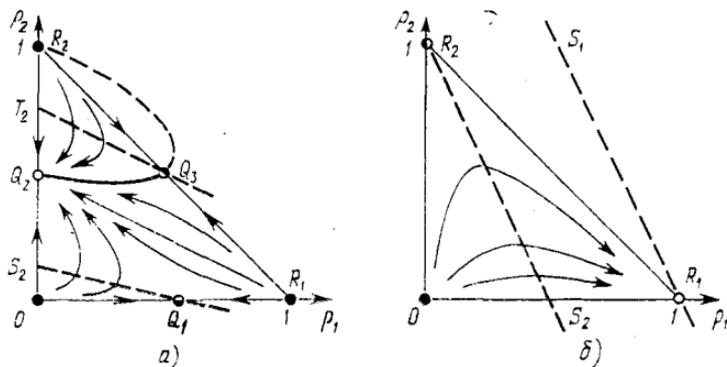


Рис. 15.

точка. Фазовый портрет системы весьма напоминает предыдущие (рис. 15, а). На рис. 15 изображены фазовые портреты системы (1.1) при  $n = 3$  — вырожденный случай.

а) Точка  $\mathcal{P}$  уходит в бесконечность. В популяции существует полиморфизм по аллелям  $A_2$  и  $A_3$ ;  $\dot{p}_1 = 0$  на паре прямых  $T_2Q_3$  и  $S_2Q_1$  (распавшаяся на две прямые кривая:  $\dot{p}_1 = 0, p_1 \neq 0$ ),  $\dot{p}_2 = 0$  на кривой  $R_2Q_3Q_2$ .

б) Аллели  $A_2$  и  $A_3$  элиминируются — популяция приходит к «чистому» состоянию.  $\dot{p}_1 = 0$  на прямой  $R_1S_1$ ,  $\dot{p}_2 = 0$  на прямой  $R_2S_2$ .

Если система вырождена, то

$$A_1 + \sum_j B_{1j} p_j = k \left( A_2 + \sum_j B_{2j} p_j \right), \quad j = 1, 2,$$

и если  $k \neq 1$ , то  $\dot{p}_1 = 0$ ,  $p_1 \neq 0$ ,  $\dot{p}_2 = 0$ ,  $p_2 \neq 0$  представляют собой две параллельные прямые, проходящие через точки  $R_1$  и  $R_2$ . Если  $k = 1$ , то эти две прямые сливаются в одну:  $p_1 + p_2 = 1$ , причем все точки, лежащие на этой прямой, являются стационарными точками системы. Траектории в этом случае — прямые линии, проходящие через точку  $O$ . В зависимости от значений коэффициентов эта линия будет устойчивой или неустойчивой. Если она неустойчива, то устойчивой во всей области будет точка  $O$ .

Пусть  $k \neq 1$ . Когда  $k < 1$ , устойчива точка  $R_2$ ; когда  $k > 1$ , устойчива точка  $R_1$  (рис. 15, б).

Проведенное в этом параграфе далеко не полное исследование трехаллельного случая показало, что, даже когда популяция содержит всего три аллеля, в такой популяции возможны самые разнообразные типы динамического поведения. Естественно, что при увеличении числа аллелей поведение системы все более усложняется и все более богатым становится множество ее состояний.

## § 7. Необходимые и достаточные условия существования полиморфизма

Ранее мы показали, что для существования устойчивого полиморфизма в популяции необходимо и достаточно существование единственного изолированного максимума функции средней приспособленности, лежащего внутри  $\Sigma$ . Необходимые условия:

$$\sum_j B_{ij} p_j^* = -A_i, \quad i, j = \overline{1, k-1}. \quad (7.1)$$

Достаточные условия требуют положительной определенности квадратичной формы с матрицей  $\|B_{ij}\|$ . Для этого нужно, чтобы все угловые миноры  $|B_k|$ ,  $k = \overline{1, n-1}$ , матрицы  $\|B_{ij}\|$  были положительны.

Пусть матрица  $\|B_{ij}\|$  невырождена и система (7.1) имеет единственное решение

$$p_i^* = |B(A_i)| / |B|, \quad i = \overline{1, n-1}, \quad (7.2)$$

где  $|B| = \det \|B_{ij}\|$ , а  $|B(A_i)|$  — определитель  $\|B_{ij}\|$ , в которой  $i$ -й столбец заменен столбцом  $\|-A_i\|$ . Из (7.2) сразу следует, что для  $p^* \in \Sigma$  необходимо и достаточно, чтобы

$$|B(A_i)| > 0, \quad \sum_{i=1}^{n-1} |B(A_i)| < |B|, \quad i = \overline{1, n-1}, \quad (7.3)$$

поскольку из положительной определенности  $\|\mathbf{B}_{ij}\|$  вытекает, что  $|\mathbf{B}| > 0$ . Так как  $|\mathbf{B}(A_i)| \neq 0$  и  $|\mathbf{B}| \neq 0$ , то решение системы (7.2) существует и единственно.

И окончательно, для того чтобы в достаточно большой панмиктической популяции, наследование некоторого признака в которой определяется одним  $n$ -аллельным геном, существовало устойчивое состояние полиморфизма по всем аллелям, необходимо и достаточно, чтобы

$$\begin{aligned} \text{а) все угловые миноры } |\mathbf{B}_k| > 0; \\ \text{б) } |\mathbf{B}(A_i)| > 0, \quad \sum_i |\mathbf{B}(A_i)| < |\mathbf{B}|, \quad i, k = \overline{1, n-1}. \end{aligned} \quad (7.4)$$

Однако условия в форме (7.4) трудны для проверки, поскольку они прямо не связаны с основными характеристиками отбора — мальтузианскими параметрами  $w_{ij}$  или какими-либо другими величинами, достаточно просто связанными с  $w_{ij}$ .

## § 8. Теорема о связанных вариациях и еще одна форма условий существования полиморфизма

Для характеристики отбора вместо мальтузианских параметров  $w_{ij}$  мы будем использовать величины  $a_{ij} = 1 - w_{ij}$ , которые естественно назвать *давлениями отбора* на генотип  $A_i A_j$ . Соответственно, вместо функции средней приспособленности мы будем рассматривать функцию  $a = \sum_{i,j} a_{ij} p_i p_j = 1 - w$  — среднее давление отбора на популяцию. Очевидно, что в точке устойчивого полиморфизма функция  $a(\mathbf{p})$  имеет изолированный минимум.

Пусть  $\alpha_{ij}$  — алгебраические дополнения элементов  $a_{ij}$  матрицы  $\|a_{ij}\|$ . Поскольку  $a_{ij} = 1 - w_{ij}$ , то, используя известное соотношение

$$\sum_j \alpha_{ij} = (-1)^{n-1} \sum_j v_{ij}, \quad i, j = \overline{1, n}, \quad (8.1)$$

можно получить выражения для координат стационарной точки  $\mathbf{p}^*$  через  $\alpha_{ij}$  вместо  $v_{ij}$ :

$$p_i^* = \frac{\sum_j \alpha_{ij}}{\sum_{i,j} \alpha_{ij}}, \quad i, j = \overline{1, n}. \quad (8.2)$$

Если сделать замену переменных  $x_i = p_i - p_i^*$ , то

$$a = a^* + 2 \sum_i x_i \sum_j a_{ij} p_j^* + \sum_{i,j} a_{ij} x_i x_j.$$

Поскольку  $\sum_j a_{ij} p_j^* = a^*$  и, кроме того,  $\sum_i x_i = 0$ , то

$$\begin{aligned} 2 \sum_i x_i \sum_j a_{ij} p_j^* &= 2a^* \sum_i x_i = 0, \\ a &= a^* + \sum_{i,j} a_{ij} x_i x_j = a^* + a_\delta. \end{aligned} \quad (8.3)$$

Так как  $p^*$  — точка изолированного минимума, то квадратичная форма  $a_\delta = \sum_{i,j} a_{ij} x_i x_j$  должна быть положительно определена для всех  $x_i$ , удовлетворяющих условию  $\sum_i x_i = 0$ . Воспользуемся результатом, вытекающим из теоремы Финслера о связанных вариациях, в которой говорится, что для положительности квадратичной формы  $a_\delta$  при всех нетривиальных наборах переменных  $x_i$ , удовлетворяющих линейным уравнениям  $\sum_{j=1}^n b_{ij} x_j = 0$ ,  $i = \overline{1, k}$ ,  $k < n$ , необходимо и достаточно, чтобы квадратичная форма

$$P = a_\delta + \lambda \sum_{i=1}^k \left( \sum_{j=1}^n b_{ij} x_j \right)^2 \quad (8.4)$$

была положительно определенной для всех достаточно больших положительных  $\lambda$ ). В нашем случае  $k = 1$  и все  $b_{ij} = 1$ . Тогда  $P = \sum_{i,j} (a_{ij} + \lambda) x_i x_j$ ,  $i, j = \overline{1, n}$ , и в со-

ответствии с теоремой должны быть выполнены детерминантные неравенства

$$|a_{ij} + \lambda|_k > 0, \quad i, j = \overline{1, k}, \quad k = \overline{1, n}.$$

Приведем их к более простой форме. Рассмотрим следующее выражение:

$$\begin{vmatrix} a_{11} & \dots & a_{1k} & \lambda \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ a_{k1} & \dots & a_{kk} & \lambda \\ 1 & \dots & 1 & -1 \end{vmatrix} \cdot \begin{vmatrix} 1 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & 1 & \dots & 0 & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & 0 & \dots & 1 & 0 \\ 1 & 1 & \dots & 1 & 1 \end{vmatrix} = \begin{vmatrix} a_{11} + \lambda & \dots & a_{1k} + \lambda & \lambda \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ a_{k1} + \lambda & \dots & a_{kk} + \lambda & \lambda \\ 0 & \dots & 0 & -1 \end{vmatrix}.$$

\*) Беллман Р. Введение в теорию матриц.— М.: Мир, 1969, с. 98—102.

Поскольку второй определитель равен единице, то положительность  $|a_{ij} + \lambda|_k$  эквивалентна отрицательности определителя:

$$\begin{vmatrix} a_{11} & \dots & a_{1k} & \lambda \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ a_{k1} & \dots & a_{kk} & \lambda \\ 1 & \dots & 1 & -1 \end{vmatrix} = \lambda \begin{vmatrix} a_{11} & \dots & a_{1k} & 1 \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ a_{k1} & \dots & a_{kk} & 1 \\ 1 & \dots & 1 & 0 \end{vmatrix} - \begin{vmatrix} a_{11} & \dots & a_{1k} \\ \dots & \dots & \dots \\ a_{k1} & \dots & a_{kk} \end{vmatrix}$$

при больших  $\lambda > 0$ . Таким образом, достаточное условие положительности  $a_s$  при условии  $\sum_i x_i = 0$  заключается в том, что окаймленные определители

$$\begin{vmatrix} a_{11} & \dots & a_{1k} & 1 \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ a_{k1} & \dots & a_{kk} & 1 \\ 1 & \dots & 1 & 0 \end{vmatrix} < 0, \quad k = \overline{1, n}. \quad (8.5)$$

Ясно также, что условия

$$\begin{vmatrix} a_{11} & \dots & a_{1k} & 1 \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ a_{k1} & \dots & a_{kk} & 1 \\ 1 & \dots & 1 & 0 \end{vmatrix} \leq 0, \quad k = \overline{1, n},$$

являются необходимыми. Если при этом некоторый  $l$ -й окаймленный определитель равен нулю, то необходимым условием положительной определенности является выполнение неравенства

$$\begin{vmatrix} a_{11} & \dots & a_{1l} \\ \dots & \dots & \dots \\ a_{l1} & \dots & a_{ll} \end{vmatrix} > 0. \quad (8.6)$$

Легко показать, что

$$\begin{vmatrix} a_{11} & \dots & a_{1k} & 1 \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ a_{k1} & \dots & a_{kk} & 1 \\ 1 & \dots & 1 & 0 \end{vmatrix} = - \sum_{i,j=1}^k \alpha_{ij}. \quad (8.7)$$

Тогда необходимым и достаточным условием существования минимума функции  $a$  будет выполнение следующих неравенств:

$$\sum_{i,j=1}^k \alpha_{ij} > 0, \quad k = \overline{1, n}. \quad (8.8)$$

И окончательно, учитывая условия попадания  $\mathbf{p}^*$  внутрь симплекса, необходимые и достаточные условия существования полиморфизма можно записать в виде:

$$\begin{aligned} \text{а)} \quad & \sum_j \alpha_{ij} > 0, \quad i, j = \overline{1, n}; \\ \text{б)} \quad & \sum_{i, j=1}^k \alpha_{ij} > 0, \quad k = \overline{1, n}, \end{aligned} \quad (8.9)$$

или, используя соотношение (8.1), в виде соотношений для алгебраических дополнений  $v_{ij}$ :

$$\begin{aligned} \text{а}_1) \quad & (-1)^n \sum_j v_{ij} < 0, \quad i, j = \overline{1, n}; \\ \text{б}_1) \quad & (-1)^k \sum_{i, j=1}^k v_{ij} < 0, \quad k = \overline{1, n}. \end{aligned} \quad (8.10)$$

Поскольку  $v_{ij}$  связаны с элементами  $w^{ij}$  матрицы  $\mathbf{W}^{-1}$  соотношениями  $w^{ij} = v^{ij}/|\mathbf{W}|$ , то (8.10) можно записать еще в одной форме:

$$\begin{aligned} \text{а}_2) \quad & (-1)^n |\mathbf{W}| \sum_j w^{ij} < 0, \quad i, j = \overline{1, n}; \\ \text{б}_2) \quad & (-1)^k |\mathbf{W}| \sum_{i, j=1}^k w^{ij} < 0, \quad k = \overline{1, n}. \end{aligned} \quad (8.11)$$

## § 9. Элиминация аллелей и теорема о доминировании

Возникает естественный вопрос: можно ли по характеристикам отбора — мальтузианским параметрам или давлениям отбора — сразу определить, какие аллели будут вытеснены из популяции? Здесь мы будем использовать такие характеристики, как давления отбора  $a_{ij}$ .

Введем некоторые дополнительные определения. Мы будем говорить, что строка  $i$  строго доминирует над строкой  $j$ , если  $a_{ik} > a_{jk}$ ,  $k = \overline{1, n}$ . Если  $a_{ik} \geq a_{jk}$  и  $a_{ik} > a_{jk}$  хотя бы для одного  $k$ , то мы будем говорить просто о доминировании (аналогичные определения имеют место и для столбцов матрицы). Оба эти соотношения транзитивны. Заметим, что если две строки различны, то отсюда вовсе не следует, что одна доминирует над другой. В симметричной матрице из соотношений доминирования для строк следуют соотношения доминирования для столбцов.

Пусть нам задан набор чисел  $\{\rho_i \geq 0\}$ ,  $\sum_i \rho_i = 1$ ,  $i = \overline{1, s}$ . Мы будем говорить, что  $x$  есть выпуклая линейная комбинация  $s$  строк с весами  $\rho_i$ , если

$$x_j = \sum_{i=1}^s a_{ij} \rho_i, \quad j = \overline{1, n}.$$

В том случае, когда  $a_{ij} > x_j$  для всех  $j = \overline{1, n}$ , мы будем говорить о строгом доминировании  $i$ -й строки над теми  $s$  строками, для которых составлена выпуклая линейная комбинация. Если же  $a_{ij} \geq x_j$ , причем хотя бы для одного  $k$   $a_{ik} > x_k$ , то  $i$ -я строка просто доминирует над  $s$  строками.

Не нарушая общности, предположим, что в матрице  $\|a_{ij}\|$  последняя строка доминирует над выпуклой линейной комбинацией других строк.

Операцией исключения мы будем называть вычеркивание доминирующей строки и соответствующего столбца.

Пусть  $I_k$  — подмножество  $k$  индексов из множества всех индексов  $I$ ,  $I_0 = \emptyset$ . Тогда соотношение доминирования для  $n$ -й строки можно записать в виде

$$\begin{aligned} a_{nj} &= \sum_{i=1}^{n-1} a_{ij} \rho_i, & j \in I_k, \\ a_{ns} &= \sum_{i=1}^{n-1} a_{is} \rho_i, & s \in \overline{I}_k. \end{aligned} \tag{9.1}$$

Если  $j \in I_0$ , то имеет место строгое доминирование.

Пусть  $p^*$  — устойчивая стационарная точка системы (1.1) такая, что  $p_i^* = 0$ ,  $i \in I_k$ ;  $p_j^* > 0$ ,  $j \in \overline{I}_k$ . В новых обозначениях эта система запишется в виде

$$\begin{aligned} \frac{dp_i}{dt} &= p_i (a - a_i), & a_i &= \sum_j a_{ij} p_j, \\ a &= \sum_i a_i p_i, & i, j &= \overline{1, n}. \end{aligned} \tag{9.2}$$

Отсюда видно, что для  $i \in \overline{I}_k$   $a_i^* = a^*$ . А так как  $p^*$  устойчива, то для  $i \in I_k$   $a_i^* \geq a^*$ . В самом деле, в малой окрестности  $p_i^* = 0$   $\dot{p}_i \simeq p_i (a^* - a_i^*)$  и при  $a_i^* > a^*$   $\dot{p}_i < 0$ . Если же  $a_i^* < a^*$ , то  $\dot{p}_i > 0$ , что противоречит нашему предполо-

ложению об устойчивости. Следовательно,  $a_i^* \geq a^*$ . Докажем следующее вспомогательное утверждение.

*Лемма.* Пусть  $\bar{I}_k$  — множество индексов, для которых в (9.1) имеет место строгое неравенство. Тогда, если  $p_s^* \neq 0$ ,  $s \in \bar{I}_k$ , то  $a_n^* > a^*$ ; если  $p_s^* = 0$ ,  $s \in \bar{I}_k$ , то  $a_n^* \geq a^*$ .

Умножая обе части (9.1) на  $p_j^*$  и суммируя по  $j = \overline{1, n}$ , получим:

а) если  $p_s^* \neq 0$ , то

$$a_n^* = \sum_{j=1}^n a_{nj} p_j^* > \sum_{j=1}^n \sum_{i=1}^{n-1} a_{ij} p_i p_j^* = \sum_{i=1}^{n-1} a_i^* p_i; \quad (9.3)$$

б) если  $p_s^* = 0$ , то

$$a_n^* = \sum_{j=1}^n a_{nj} p_j^* \geq \sum_{j=1}^n \sum_{i=1}^{n-1} a_{ij} p_i p_j^* = \sum_{i=1}^{n-1} a_i^* p_i. \quad (9.4)$$

А так как  $a_i^* \geq a^*$  для всех  $i = \overline{1, n-1}$  и  $\sum_{i=1}^{n-1} p_i = 1$ , то

а)  $a_n^* > a^*$ ; б)  $a_n^* \geq a^*$ .

Лемма доказана.

Покажем, что если  $n$ -я строка доминирует над остальными и

$$a_{nn} > \sum_{i,j=1}^{n-1} a_{ij} p_i p_j,$$

то единственным устойчивым (асимптотически) стационарным состоянием будет состояние с  $p_n^* = 0$ .

а) Пусть  $a_n^* > a^*$ . Тогда единственным возможным равновесным состоянием будет состояние с  $p_n^* = 0$ . Поскольку в некоторой малой окрестности стационарной точки  $p_n = p_n(a^* - a_n^*)$ , то при  $a_n^* > a^*$  оно будет локально устойчиво, а из его единственности следует и глобальная устойчивость во всем симплексе.

б) Пусть  $a_n^* = a^*$ . Доказательство в этом случае будем вести от противного. Покажем, что любое состояние с  $p_n^* \neq 0$  неустойчиво. Введем новые переменные:

$$x_i = p_i - p_i^*, \quad \sum x_i = 0, \quad i = \overline{1, n},$$

и выпишем уравнение для  $x_n$  при  $p_n^* \neq 0$  и  $a_n^* = a^*$ :

$$\begin{aligned} \frac{dx_n}{dt} = & p_n^* \left( 2 \sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j=1}^n a_{ij} p_i^* x_j - \sum_{j=1}^n a_{nj} x_j \right) + 2 (p_n^*)^2 \sum_{j=1}^n a_{nj} x_j + \\ & + \left\{ 2 \sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j=1}^n a_{ij} p_i^* x_j - (1 - 2p_n^*) \sum_{j=1}^n a_{nj} x_j \right\} x_n + \\ & + p_n^* \sum_{i,j=1}^n a_{ij} x_i x_j \} + x_n \sum_{i,j=1}^n a_{ij} x_i x_j. \quad (9.5) \end{aligned}$$

Для того чтобы доказать неустойчивость, достаточно найти хотя бы одну траекторию, на которой при  $t \rightarrow \infty$   $x_n$  также неограниченно возрастает. Выберем в качестве  $x_i = -\rho_i x_n$ ,  $i = 1, n-1$ ,  $x_n \leq 0$ . Этот выбор обусловлен тем, что  $\sum_{i=1}^{n-1} x_i = -x_n \sum_{i=1}^{n-1} \rho_i = -x_n$ . Подставляя эти значения  $x_i$  в (9.5), получим

$$\begin{aligned} \frac{dx_n}{dt} = & p_n^* x_n \left[ \sum_{j=1}^{n-1} a_{nj} \rho_j - a_{nn} \right] - x_n^2 \left[ (1 - p_n^*) a_{nn} - \right. \\ & \left. - (1 - 2p_n^*) \sum_{j=1}^{n-1} a_{nj} \rho_j - p_n^* \sum_{i,j=1}^{n-1} a_{ij} \rho_i \rho_j \right] + o(x_n^2). \quad (9.6) \end{aligned}$$

Отсюда видно, что если  $a_{nn} > \sum_{j=1}^{n-1} a_{nj} \rho_j$ , то состояние с  $p_n^* \neq 0$  неустойчиво, поскольку  $\dot{x}_n > 0$  и  $x_n$  возрастает при возрастании  $t$ .

Если же  $a_{nn} = \sum_{j=1}^{n-1} a_{nj} \rho_j$ , то необходимо рассмотреть следующее приближение:

$$\frac{dx_n}{dt} = -x_n^2 p_n^* \left( a_{nn} - \sum_{i,j=1}^{n-1} a_{ij} \rho_i \rho_j \right) + o(x_n^2).$$

Но из доминирования следует, что хотя бы для одного  $s$   $a_{ns} > \sum_{j=1}^{n-1} a_{sj} \rho_j$ . Если  $\rho_s \neq 0$ , то из условия  $a_{nn} = \sum_{j=1}^{n-1} a_{nj} \rho_j$  мы сразу получаем  $a_{nn} > \sum_{i,j=1}^{n-1} a_{ij} \rho_i \rho_j$ . Тогда  $\dot{x}_n > 0$  и  $p_n^* \neq 0$  снова неустойчива.

Можно показать, что в весьма маловероятном случае, когда  $a_{nn} = \sum_{i,j=1}^{n-1} a_{ij}\rho_i\rho_j$ , производная  $\dot{x}_n \equiv 0$  и состояние с  $p_n^* \neq 0$  есть состояние безразличного равновесия.

Поскольку вместо индекса  $n$  мы можем выбрать любой другой индекс, то полученный результат можно сформулировать в виде следующей теоремы.

*Теорема о доминировании. Если в матрице давлений отбора  $\|a_{ij}\|$  некоторая  $j$ -я строка доминирует над остальными и  $a_{jj} \neq \sum_{i,j=1}^{n-1} a_{ij}\rho_i\rho_j$ , то устойчивым стационарным состоянием популяции будет состояние с  $p_j^* = 0$ .*

При строгом доминировании выполнения неравенств для  $a_{jj}$  не требуется.

Эта теорема дает хороший метод для сокращения размерности первоначальной задачи. В самом деле, пусть нам задана матрица  $\|a_{ij}\|$  достаточно большого порядка. Выделим в этой матрице какую-либо доминирующую строку (или столбец) и применим к ней операцию исключения. Получим матрицу порядка на единицу меньше. В новой матрице опять попытаемся выделить доминирующий столбец или строку и снова применим операцию исключения. Эту операцию будем продолжать до тех пор, пока это возможно. В результате мы получаем матрицу гораздо меньшей размерности, чем первоначальная, и тем самым редуцируем первоначальную задачу к задаче меньшей размерности. Операция исключения позволяет при анализе полиморфизма не рассматривать те аллели, частота которых в стационарном состоянии будет равна нулю, т. е. аллели, элиминируемые из популяции давлением естественного отбора.

В качестве примера рассмотрим четырехаллельный случай с матрицей  $\|a_{ij}\|$  вида

$$\begin{array}{c} A_1 \quad A_2 \quad A_3 \quad A_4 \\ \left. \begin{array}{l} A_1 \\ A_2 \\ A_3 \\ A_4 \end{array} \right\| \begin{array}{cccc} 0,7 & 0,8 & 0,6 & 0,0 \\ 0,8 & 0,6 & 0,8 & 0,6 \\ 0,6 & 0,8 & 0,6 & 0,0 \\ 0,0 & 0,6 & 0,0 & 0,2 \end{array} \right\} \cdot \end{array}$$

Так как первая строка доминирует над остальными ( $\rho_2 = \rho_4 = 0, \rho_3 = 1$ ) и  $a_{11} > \sum_{i,j=2}^4 a_{ij}\rho_i\rho_j = a_{33}$ , то, вычеркивая первую строку и первый столбец, получаем

$$p_1^* = 0; \quad \begin{array}{c} A_2 \ A_3 \ A_4 \\ A_2 \left\| \begin{array}{ccc} 0,6 & 0,8 & 0,6 \\ 0,8 & 0,6 & 0,0 \\ 0,6 & 0,0 & 0,2 \end{array} \right\| \\ A_3 \\ A_4 \end{array}$$

В новой матрице первая строка доминирует над остальными ( $\rho_3 = 0, \rho_4 = 1$ ) и  $a_{22} > \sum_{i,j=3}^4 a_{ij}\rho_i\rho_j = a_{44}$ . Вычеркивая первую строку и первый столбец, получаем

$$p_2^* = 0; \quad \begin{array}{c} A_3 \ A_4 \\ A_3 \left\| \begin{array}{cc} 0,6 & 0,0 \\ 0,0 & 0,2 \end{array} \right\| \\ A_4 \end{array}$$

В этой матрице нет соотношений доминирования, но сама матрица имеет порядок  $2 \times 2$ , тогда как первоначальная имела порядок  $4 \times 4$ . Задача свелась к исследованию двухаллельного случая. Легко видеть, что здесь возможен полиморфизм по аллелям  $A_3$  и  $A_4$ , поскольку

$$a_{34} = 0 < \min \{a_{33}, a_{44}\} = \min \{0,6; 0,2\}.$$

Следовательно, в первоначальной четырехаллельной популяции полиморфизм возможен только по аллелям  $A_3$  и  $A_4$ . Аллели  $A_1$  и  $A_2$  в результате отбора будут элиминированы из популяции.

Из доказанной теоремы можно легко получить интересные следствия.

*Следствие 1. Если в матрице  $\|a_{ij}\|$  диагональные элементы строго меньше недиагональных элементов соответствующих строк (столбцов), то устойчивое состояние полиморфизма в такой популяции невозможно.*

Пусть мы имеем стационарное состояние  $p_k^* = 1, p_i^* = 0, i = \overline{1, n}, i \neq k$ . Тогда для всех  $i \neq k$   $a_i^* = a_{ik}$ , для  $i = k$   $a_{kk} = a_k^* = a^*$ . Поскольку мы предположили, что  $a_{kk} < a_{ik}$ , то  $a_i^* > a^*$  для  $i \neq k$ , и из уравнений сразу сле-

дует, что состояние с  $p_h^* = 1$  устойчиво по первому приближению. Если это условие выполнено для всех диагональных элементов, то могут существовать устойчивые стационарные точки только такого типа, что и доказывает наше утверждение. Биологически это утверждение означает, что гомозиготы более жизнеспособны, чем соответствующие гетерозиготы. Полиморфизм в такой популяции невозможен, поскольку гетерозиготы, дающие при гаметогенезе аллели разных типов, проигрывают в конкурентном соревновании гомозиготам, дающим гаметы только одного типа. Рано или поздно популяция будет содержать только один аллель.

*Следствие 2. Если в матрице  $\|a_{ij}\|$  все строки (столбцы) строго доминируют над какой-либо  $i$ -й строкой (столбцом), то из популяции элиминируют все аллели, кроме  $i$ -го.*

#### § 10. Простые необходимые условия существования полиморфных и «чистых» равновесий

Условие экстремальности функции средней приспособленности в равновесных точках дает нам целый спектр необходимых условий существования полиморфных и «чистых» генетических равновесий. Как было показано выше, если в популяции устанавливается полиморфизм, то  $\|B_{ij}\|$  положительно определена, а при отрицательной определенности  $\|B_{ij}\|$  в популяции достигаются только «чистые» равновесия, когда все аллели, кроме одного, элиминируются.

Из необходимого условия положительной определенности  $B_{ii} > 0$  сразу следует

$$2w_{in} > w_{ii} + w_{nn}, \quad i = \overline{1, n-1}. \quad (10.1)$$

А так как вместо индекса  $n$  мы можем взять любой другой  $k \neq i$ , то

$$w_{ik} > (w_{ii} + w_{kk})/2, \quad i \neq k; \quad i, k = \overline{1, n}. \quad (10.2)$$

Это условие имеет прозрачную генетическую интерпретацию: если популяция полиморфна по всем аллелям, то приспособленность любой гетерозиготы всегда больше

среднего арифметического приспособленностей гомозигот по составляющим гетерозиготу аллелям.

Если же  $\|B_{ij}\|$  отрицательно определена, то  $B_{ii} < 0$  и

$$w_{ik} < (w_{ii} + w_{kk})/2, \quad i \neq k; \quad i, k = \overline{1, n}, \quad (10.3)$$

т. е. если в популяции элиминируют все аллели, кроме одного, то приспособленности гетерозигот должны быть ниже среднего арифметического приспособленностей соответствующих гомозигот.

Если квадратичная форма с матрицей  $\|B_{ij}\|$  положительно определена, то

$$\sum_{i,j=1}^{n-1} B_{ij}p_i p_j > 0 \quad (10.4)$$

(хотя бы одно из  $p_i \neq 0, i = \overline{1, n-1}$ ), или

$$2 \sum_{i=1}^{n-1} p_i \sum_{j=1}^{n-1} w_{nj} p_j > w_{nn} \left( \sum_{i=1}^{n-1} p_i \right)^2 + \sum_{i,j=1}^{n-1} w_{ij}.$$

Учитывая известную произвольность выбора индекса  $n$  и что  $p_n = 1 - \sum_{i=1}^{n-1} p_i$ , после несложных преобразований получим

$$w_k > (w_{kk} + w)/2, \quad k = \overline{1, n}, \quad (10.5)$$

или

$$w_k - w_{kk} > w - w_k, \quad k = \overline{1, n}. \quad (10.6)$$

По аналогии со средней приспособленностью популяции  $w$  будем называть величину  $w_k = \sum_{j=1}^n w_{kj}$  средней приспособленностью  $k$ -го аллеля. Тогда из (10.6) сразу следует, что в полиморфной по всем аллелям популяции разность между средней приспособленностью любого аллеля и приспособленностью гомозиготы по нему всегда больше разности между средней приспособленностью этого аллеля. Другими словами, в полиморфной популяции различия в приспособленностях между генотипами должны быть выражены более резко, чем между аллелями.

Если же популяция в равновесии может иметь только «чистую» генетическую структуру, то  $\|B_{ij}\| < 0$  и

$$w_k - w_{kk} < w - w_k, \quad (10.7)$$

т. е. все сказанное выше верно с точностью до наоборот.

## § 11. Траектория популяции — траектория наискорейшего подъема. I. Введение нового метрического пространства

Теорема Фишера говорит нам только о возрастании средней приспособленности вдоль траекторий популяции. Было бы замечательно, если бы эти траектории обладали некоторыми экстремальными свойствами, например, были бы траекториями векторного поля градиента средней приспособленности, т. е. из всех возможных направлений популяция выбирала бы то, на котором приращение средней приспособленности максимально. Но, как легко видеть, записав (1.1) в форме

$$\frac{dp_i}{dt} = p_i \left( \frac{1}{2} \frac{\partial w}{\partial p_i} - w \right), \quad i = \overline{1, n}, \quad (11.1)$$

это не так, и в евклидовом пространстве траектории популяционных уравнений не являются траекториями наискорейшего подъема для  $w$ . Однако отсюда не следует, что не существует пространства с другой метрикой, где траектории обладали бы этим экстремальным свойством.

Введем метрическое риманово пространство с основной формой  $(ds)^2 = g_{ij} dx^i dx^j$ . (Здесь и в дальнейшем, где это будет необходимо, мы будем пользоваться правилами суммирования, принятыми в тензорном анализе, т. е. суммирование производится по одинаковым индексам, один из которых стоит вверху, а второй — внизу. Например,  $(ds)^2 = g_{ij} dx^i dx^j = \sum_{i,j} g_{ij} dx^i dx^j$ .)  $g_{ij}$  — метрический

тензор пространства  $R_s$  — определим как

$$g_{ij} = \frac{1}{2} \left( \frac{\delta_i^j}{x^j} + \frac{\delta_j^i}{x^i} \right) = \frac{x^i \delta_i^j + x^j \delta_j^i}{2x^i x^j}, \quad i, j = \overline{1, n}. \quad (11.2)$$

Здесь

$$\delta_i^j = \begin{cases} 1 & \text{при } i = j, \\ 0 & \text{при } i \neq j; \end{cases}$$

$x^i$  — контравариантный вектор в  $R_s$ , компоненты которого равны аллельным частотам, так что  $x^i = p_i$ ,  $i = \overline{1, n}$ ;  $x_i$  — соответствующий ему ассоциированный ковариантный вектор; причем легко показать, что в  $R_s$  это вектор с по-

стоянными единичными компонентами, так что  $x_i = 1$ ,  $i = \overline{1, n}$ . В самом деле;

$$x_i = g_{ij}x^j = \frac{1}{2} \left( \delta_i^j + \frac{\delta_j^i x^j}{x^i} \right) = 1.$$

Квадрат длины вектора  $x^i$  в  $R_s$  равен  $x^2 = g_{ij}x^i x^j =$   
 $= \frac{1}{2} (x^i \delta_i^j + x^j \delta_j^i) = \sum_{i=1}^n x^i$ . А поскольку  $x^i = p_i$  и для

$p_i$  должно быть выполнено условие нормировки  $\sum_{i=1}^n p_i = 1$ , то

$$x^2 = \sum_{i=1}^n x^i = 1,$$

т. е. траектории, описывающие изменение генного состава популяции, в этом пространстве должны лежать на единичной сфере  $S$ .

## § 12. Траектория популяции — траектория наискорейшего подъема. II. Уравнения эволюции и локальный экстремальный принцип

В пространстве  $R_s$  функция средней приспособленности имеет вид  $w = w_{ij}x^i x^j$ . Оказывается, что в  $R_s$  траектории популяции являются траекториями векторного поля  $\text{grad } w$ . Докажем это утверждение.

Выпишем уравнения градиентного подъема для  $w$  в  $R_s$  при условии, что траектории векторного градиентного поля должны лежать на  $S$ . Для этого воспользуемся методом множителей Лагранжа.

Определим новое, расширенное по сравнению с  $R_s$ , метрическое пространство  $R'_s$  с основной формой

$$(ds')^2 = g_{ij}dx^i dx^j - (d\lambda)^2/\lambda, \quad i, j = \overline{1, n}, \quad (12.1)$$

и рассмотрим в  $R'_s$  функцию

$$w' = w + \lambda(g_{ij}x^i x^j - 1). \quad (12.2)$$

Уравнения градиентного подъема в  $R'_s$  для функции  $w'$  имеют вид

$$\begin{aligned} dx^i/dt &= k g^{i1} \partial w' / \partial x^1, & k > 0, \\ d\lambda/dt &= -k \lambda \partial w' / \partial \lambda. \end{aligned} \quad (12.3)$$

Мы считаем движение по градиенту непрерывным процессом, так что параметр  $t$  можно отождествить с временем. Уравнения (12.3) определяют движение по градиенту со скоростью  $V'$ , пропорциональной величине градиента ( $k$  — коэффициент пропорциональности). В самом деле, умножая первые  $n$  уравнений (12.3) на  $g_{ij} dx^j/dt$ , последнее на  $\lambda^{-1} d\lambda/dt$ , суммируя первые  $n$  уравнений и вычитая последнее, получим

$$g_{ij} \frac{dx^i}{dt} \frac{dx^j}{dt} - \frac{1}{\lambda} \left( \frac{d\lambda}{dt} \right)^2 = k g_{ij} g^{li} \frac{\partial w'}{\partial x^l} \frac{dx^j}{dt} + k \frac{\partial w'}{\partial \lambda} \frac{d\lambda}{dt}. \quad (12.4)$$

А поскольку  $g_{ij} g^{li} = \delta_j^l$ , то из (12.4) следует

$$\left( \frac{d}{dt} s' \right)^2 = (V')^2 = k \left( \frac{\partial w'}{\partial x^l} \frac{dx^l}{dt} + \frac{\partial w'}{\partial \lambda} \frac{d\lambda}{dt} \right). \quad (12.5)$$

Градиент функции  $w'$  в  $R'_s$  — это контравариантный вектор, квадрат длины которого равен

$$|\text{grad } w'|^2 = g^{kl} \frac{\partial w'}{\partial x^k} \frac{\partial w'}{\partial x^l} - \lambda \left( \frac{\partial w'}{\partial \lambda} \right)^2. \quad (12.6)$$

С другой стороны, подставляя в (12.5) вместо  $dx^l/dt$  и  $d\lambda/dt$  их значения из (12.3), получим

$$(V')^2 = k^2 \left[ g^{kl} \frac{\partial w'}{\partial x^k} \frac{\partial w'}{\partial x^l} - \lambda \left( \frac{\partial w'}{\partial \lambda} \right)^2 \right].$$

Сравнивая это выражение с (12.6), можно написать

$$|V'|^2 = k |\text{grad } w'|, \quad (12.7)$$

что и требовалось доказать.

Поскольку

$$\frac{\partial w'}{\partial x^l} \frac{dx^l}{dt} + \frac{\partial w'}{\partial \lambda} \frac{d\lambda}{dt} = \frac{dw'}{dt}, \quad (12.8)$$

то

$$|V'| = \sqrt{k dw'/dt}.$$

Возвращаясь к уравнениям (12.3), получим

$$\begin{aligned} dx^i/dt &= k x^i (2w_{ij} x^j + \lambda), \\ d\lambda/dt &= -k\lambda (g_{ij} x^i x^j - 1). \end{aligned} \quad (12.9)$$

Здесь учитывается, что  $g^{ij} = 1/2 (x^i \delta_i^j + x^j \delta_j^i)$ . Суммируя

первые  $n$  уравнений (12.9) при условии  $\sum_{i=1}^n \dot{x}^i = 0$ , будем иметь  $\lambda = -2w_{ij}x^i x^j = -2w$ , откуда сразу следует, что

$$\begin{aligned} dx^i/dt &= 2kx^i(w_{ij}x^j - w_{ij}x^i x^j), \\ \sum_i x^i &= 1, \quad i, j = \overline{1, n}. \end{aligned} \quad (12.10)$$

Но если в (12.10) положить  $k = 1/2$ , то эта система (с точностью до обозначения) совпадает с системой (1.1), описывающей динамику генного состава популяции. Тем самым мы доказали, что траектории популяции в  $R'_s$  являются траекториями векторного поля  $\text{grad } w'$ . Так как траектории (12.10) всегда удовлетворяют ограничению  $\sum_{i=1}^n x^i = 1$ , а сами уравнения не зависят от  $\lambda$ , то из пространства  $R'_s$  можно перейти в  $R_s$ , а от функции  $w'$  — к  $w$ . Следовательно, лежащие на единичной сфере  $S \in R_s$  траектории векторного поля  $\text{grad } w$  являются траекториями популяции.

Вычислим, чему равна  $V$  — скорость движения изображающей точки по градиенту в  $R_s$  (здесь и в дальнейшем под скоростью мы будем понимать ее абсолютное значение). Из (12.8), полагая  $k = 1/2$  и  $dw'/dt = dw/dt$  (так как для всех траекторий выполняется условие  $\sum_i \dot{x}^i = 0$ ), получим

$$V = \sqrt{1/2 dw/dt}. \quad (12.11)$$

Но  $dw/dt = 2V_g = \sum_{i=1}^n p_i (w_i - w)^2$  и

$$V = \sqrt{V_g}. \quad (12.12)$$

Мы получили результат, который можно сформулировать в виде локального принципа оптимальности:

*Если рассматривать движение популяции в некотором римановом метрическом пространстве с основной формой  $g_{ij} = (p_i \delta_{ij} + p_j \delta_{ji})/2p_i p_j$ , то все траектории ее движения в этом пространстве лежат на единичной сфере. В любой момент времени из всех возможных направлений на этой сфере популяция выбирает такое, где приращение ее средней приспособленности максимально, и движется по нему со скоростью, пропорциональной некоторой мере*

генетического разнообразия популяции

$$\left( V = \sqrt{\sum_{i=1}^n p_i (w_i - w)^2} \right).$$

Другими словами, на истинной траектории  $\delta w^* = \max(\delta w)$  при условии, что

$$\text{а) } \sum_{i=1}^n \delta p_i = 0; \quad \text{б) } \sum_{i=1}^n \left( \frac{\delta p_i}{\delta t} \right)^2 \frac{\delta t}{p_i} = \frac{1}{2} \frac{\delta w}{\delta t}.$$

Условие а) очевидно; условие б) означает, что  $(\delta s / \delta t)^2 = = 1/2 \delta w / \delta t$ , т. е. на скорость движения по градиенту наложено ограничение (12.11).

### § 13. Еще одна форма эволюционных уравнений

Пользуясь соотношением  $p_n = 1 - \sum_{i=1}^{n-1} p_i$ , можно перейти из пространства размерности  $n$  в пространство  $\{p_1, \dots, p_{n-1}\}$  размерности  $n-1$ . Уравнения движения в этом случае можно записать в виде

$$\frac{dp_i}{dt} = \frac{1}{2} \sum_j \sigma^{ij} \frac{\partial \tilde{w}}{\partial p_j}, \quad i, j = \overline{1, n-1}, \quad (13.1)$$

$$\sigma^{ij} = p_i (\delta_{ij} - p_j),$$

$$\tilde{w} = w_{nn} - \sum_{i=1}^{n-1} \mathcal{A}_i p_i - \sum_{i,j=1}^{n-1} \mathcal{B}_{ij} p_i p_j,$$

где  $\mathcal{A}_i = w_{nn} - w_{in}$ ,  $\mathcal{B}_{ij} = w_{in} + w_{jn} - w_{ij} - w_{nn}$ .

Вид уравнений (13.1) наводит на мысль, что траектория популяции будет траекторией наискорейшего подъема в метрическом римановом пространстве  $\tilde{R}$  с основной формой  $(d\tilde{s})^2 = \sigma_{ij} dx^i dx^j$ , где  $\sigma_{ij}$  — элементы матрицы, обратной  $\sigma^{ij}$ . Вычисляя  $\sigma_{ij}$ , получим

$$\sigma_{ij} = \left[ \delta_{ij}^j / x^i + 1 / \left( 1 - \sum_{i=1}^{n-1} x^i \right) \right], \quad i, j = \overline{1, n-1}. \quad (13.2)$$

Здесь  $x^i = p_i$ ,  $i = \overline{1, n-1}$ , — контравариантный вектор в  $\tilde{R}$ ;  $x_i$  — соответствующий ему ковариантный вектор. Вычисляя его компоненты, будем иметь

$$x_i = \sigma_{ij} x^j = 1 / (1 - P), \quad (13.3)$$

где  $P = \sum_{i=1}^{n-1} x^i$ , т. е. все компоненты вектора  $x_i$  равны. Квадрат длины вектора  $x^i$  в  $\tilde{R}$  равен

$$x^2 = \sigma_{ij} x^i x^j = P/(1-P). \quad (13.4)$$

Из формул (13.3), (13.4) следует, что при приближении траектории к плоскости  $P=1$  (одной из граней симплекса) длины векторов  $x^i$  и  $x_i$  стремятся к бесконечности. Это означает, что любая траектория, начинающаяся внутри симплекса, никогда не выйдет за эту границу. Поскольку другие границы являются поглощающими, то траектория не может выйти и за другие границы. Следовательно, любая траектория, начинающаяся внутри симплекса, остается в нем.

Поскольку уравнения (13.1) в  $\tilde{R}$  записываются в виде

$$\frac{dx^i}{dt} = \frac{1}{2} \sigma^{ij} \frac{\partial \tilde{w}}{\partial x^j}, \quad i, j = \overline{1, n-1}, \quad (13.5)$$

то отсюда следует, что любая траектория популяции в  $\tilde{R}$  является траекторией наискорейшего подъема. В любой момент времени из всех возможных направлений в  $\tilde{R}$  популяция выбирает направление с максимальным приращением ее средней приспособленности и движется по нему со скоростью

$$\tilde{V} = 1/2 \sqrt{\sigma^{ij} (\partial \tilde{w} / \partial x^i) (\partial \tilde{w} / \partial x^j)}. \quad (13.6)$$

Скорость  $\tilde{V}$ , используя выражения для  $\sigma^{ij}$  и  $\tilde{w}$ , можно записать в виде

$$\tilde{V} = \sqrt{\sum_{i,j=1}^{n-1} p_i (\delta_{ij} - p_j) \left( \mathcal{A}_i + \sum_{k=1}^{n-1} \mathcal{B}_{ik} p_k \right) \left( \mathcal{A}_j + \sum_{l=1}^{n-1} \mathcal{B}_{jl} p_l \right)}. \quad (13.7)$$

Так как

$$\tilde{V}^2 = \frac{1}{4} \sigma^{ij} \frac{\partial \tilde{w}}{\partial x^i} \frac{\partial \tilde{w}}{\partial x^j} = \frac{1}{2} \frac{\partial \tilde{w}}{\partial x^i} \frac{dx^i}{dt} = \frac{1}{2} \frac{d\tilde{w}}{dt},$$

то мы получаем еще одно выражение для скорости, аналогичное полученному в § 12 ( $\tilde{V} = \sqrt{(1/2) d\tilde{w}/dt}$ ).

В отличие от § 12, где на движение в  $n$ -мерном пространстве наложено ограничение, здесь этого ограничения нет, все фазовые переменные независимы и их можно

рассматривать как некоторые обобщенные координаты (так, как это делается в механике).

Элементарное изложение вопросов, затрагиваемых в §§ 11—13, в общем случае совместного действия отбора, мутаций и миграций, а также связи оптимизируемых при этом функций с характером стационарной плотности в диффузионных моделях популяционной генетики дано в главе XII. Оказывается, что оптимизируемые функции определяют вид стационарной плотности, которая принимает наибольшие значения, грубо говоря, в точках их максимума. В § 12.12 показано, что одноклассовые генетические процессы имеют градиентный характер не только при анализе отбора с постоянными приспособленностями  $w_i$ , но и при совместном действии других форм селекции (в том числе, может быть, частотно зависимой) и некоторых видов миграций и мутаций. При этом в координатах  $\tilde{x}_i = \sqrt{p_i}$  уравнения динамики (если их еще раз продифференцировать по времени) совпадают с уравнениями некоторого механического движения в силовом поле. Поэтому для рассматриваемых генетических процессов справедлив нелокальный экстремальный принцип — принцип наименьшего действия Гамильтона, причем функционал действия не только стационарен на истинных траекториях, но и минимален при достаточно малых промежутках интегрирования.

## § 14. Библиография и комментарии

§ 1. Модели популяций, наследование в которых определяется одним геном с множественными аллелями, являются одним из наиболее исследованных объектов математической генетики. Это объясняется, по-видимому, естественностью использования матричного аппарата для описания подобных популяций.

Несмотря на то, что уравнения вида (1.1) использовались уже и Р. Фишером, и С. Райтом, более или менее строгий их вывод (не учитывающий возрастную структуру популяции) был сделан М. Кимурой в работе:

Kimura M. On the change of population fitness by natural selection.— *Heredity*, 1958, 12, № 2, p. 145—167.

§ 2. Классификацию различных типов генетического полиморфизма и соответствующие реальные примеры см.:

Тимофеев-Ресовский Н. В., Свиричев Ю. М. О генетическом полиморфизме в популяциях. Экспериментально-теоретическое исследование.— *Генетика*, 1967, № 10, с. 152—166.

§ 3. Впервые эта теорема была сформулирована (несколько в другой формулировке) Р. Фишером в своей книге «Генетическая

теория естественного отбора». К сожалению, неясность исходной формулировки и некоторая небрежность доказательства привели к тому, что эта теорема была абсолютизирована (особенно среди биологов) и ее основной вывод применялся ко всем природным ситуациям.

Позднее сам Р. Фишер неоднократно возвращался к этой теореме, дополняя и уточняя ее формулировку; см., например,

Fisher R. A. Average excess and average effect of a gene substitution.— *Ann. Eugenics*, 1941, 11, № 1, p. 53—63.

Некоторые трудности возникают при формулировке дискретного аналога этой теоремы, что вполне естественно, поскольку теорема Фишера, доказывая неотрицательность полной производной средней приспособленности по времени, носит локальный характер. Конечное же приращение может быть и отрицательным. Дж. Кингманом в работе:

Kingman J. F. C. A mathematical problems in population genetics.— *Proc. Camb. Phil. Soc.*, 1964, 57, № 3, p. 574—582, было получено строгое доказательство теоремы Фишера и для дискретного случая. Однако здесь возникают трудности при интерпретации результата. Подробнее об этом см. в работе:

Li C. C. Fundamental theorem of natural selection.— *Nature*, 1967, 214, № 5087, p. 505—506.

§ 4. Использовать прямой метод Ляпунова для оценки устойчивости полиморфного состояния было предложено А. Хазофером: Hasefer A. M. A continuous — time model in population genetics.— *J. Theoret. Biol.*, 1966, 11, № 1, p. 150—163.

Устойчивость с помощью прямого метода Ляпунова в однолокусных генетических моделях изучалась также в работе:

Пых Ю. А. Исследование устойчивости в динамических моделях популяционной генетики.— В кн.: Проблемы эволюции, т. 3, Новосибирск, Наука, с. 214—221.

§ 5. Понятие адаптивной топографии популяции было предложено С. Райтом:

Wright S. Adaptation and selection.— In: *Genetics, Paleontology and Evolution* (Jenson G., Simpson G. and Mary E., eds.).— Princeton Univ. Press., 1949.

Однако впоследствии это понятие было неоправданно расширено и на модели другого типа, в которых трудно было бы ожидать подобного результата. Поэтому вполне естественно появились работы, в которых доказывалось несуществование адаптивной топографии, например, для моделей с двумя локусами. См.

Moran P. A. P. On the non-existence of adaptive topographies.— *Ann. Hum. Genetics*, 1964, 27, p. 383—393.

§ 7. Нахождение необходимых и достаточных условий устойчивости полиморфных (и не обязательно полиморфных) состояний в однолокусной модели посвящено достаточно много работ, например работа М. Кимуры:

Kimura M. Rules for testing stability of selective polymorphism.— *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1956, 42, № 6, p. 336—340.

Почти одновременно с работой М. Кимуры появилась аналогичная ей:

Penrose L. S. Smith S. M., Sprott D. A. On the stability of allelic systems.— *Ann. Hum. Genet.*, 1956, 21, p. 90—93.

Общие принципы подхода к изучению проблемы полиморфизма были сформулированы в статье:

Lewontin R. G. A general method for investigating the equilibrium of a gene frequency in a population.— *Genetics*, 1958, 43, № 4, p. 419—434.

Достаточные условия в виде некоторых соотношений для скаймленных определителей были сформулированы в статье:

Mandel S. P. The stability of a multiple allelic system.— *Heredity*, 1959, 13, № 3, p. 289—302.

Нам удалось несколько усилить результаты, полученные в этой работе.

Наиболее подробное рассмотрение различных стационарных состояний в однолокусной модели с множественными аллелями и критериев их устойчивости проведено в уже цитировавшейся работе А. Хазофера и в статье:

Tallis G. M. Equilibria under selection for  $k$  alleles.— *Biometrics*, 1966, 22, № 1, p. 121—127.

§ 8. Использовать теорему о связанных вариациях для получения необходимых и достаточных условий полиморфизма впервые было предложено в работе:

Свирижев Ю. М. Необходимые и достаточные условия полиморфизма и теорема доминирования.— *Журнал общей биологии*, 1976, 37, № 2, с. 175—183.

§ 9. В этой же работе была сформулирована и доказана теорема о доминировании.

§§ 11—13. Изложение этого материала следует работе:

Свирижев Ю. М. Принципы оптимальности в популяционной генетике.— В кн.: Исследования по теоретической генетике.— Новосибирск: Институт цитологии и генетики, 1972, с. 86—102.

Элементарный подход дан в статье:

Тимофеев-Ресовский Н. В., Свирижев Ю. М. Популяционная генетика и оптимальные процессы.— *Генетика*, 1970, 6, № 10, с. 155—166.

В первой из этих работ также показано, что рассмотренные свойства траекторий выполняются в евклидовом пространстве — на поверхности сферической гиперсферы, получаемой при замене координат  $x_i = \sqrt{p_i}$ ,  $i = 1, n$ . Кроме того, на траектории популяции под действием отбора выполняются уравнения Эйлера для функции Лагранжа

$$\sum_i \left[ \frac{1}{2p_i} \left( \frac{dp_i}{dt} \right)^2 + \frac{1}{8} p_i (w_i - w)^2 \right].$$

Анализ изменений частот множественных аллелей под действием отбора с помощью римановой метрики и вывод градиентных свойств траекторий содержится также в статье:

Shahshahani S. A new mathematical framework for the study of linkage and selection.— *Memoirs of the American Mathematical Society*, 1979, 17, № 241, p. 1—34.

Там же риманова метрика используется для анализа отбора (в основном аддитивного) в полнолуксном случае, соответствующем положению локусов в одной хромосоме и отсутствию кратких кросс-оверов.

## ГЛАВА V

### ОГРАНИЧЕННЫЕ И СЦЕПЛЕННЫЕ С ПОЛОМ ПРИЗНАКИ. МОДЕЛИ, УЧИТЫВАЮЩИЕ РАЗДЕЛЕНИЕ ПО ПОЛАМ

#### § 1. Введение

До сих пор мы рассматривали модели популяций, оба пола в которых были равноправны как в смысле наследования, так и в смысле отбора. Молчаливо предполагалось, что признаки контролируются генами, присутствующими у обоих полов (*аутосомные гены*) и выраженными в одинаковой степени как у самцов, так и у самок. Однако эти условия могут и не выполняться. Нарушение их может произойти двумя способами.

а) Очень часто бывает, что некоторые признаки (например рост бороды у мужчин) проявляются исключительно лишь у особей одного пола, хотя контролирующие данный признак гены присутствуют у обоих полов. Передача признака по наследству не связана с полом, однако проявление его, а следовательно, и отбор по нему существенно зависят от пола особи. Такие признаки называются *ограниченными полом*.

б) Определение пола в большинстве случаев контролируется генотипически; при этом некоторые или даже все гены, определяющие пол, расположены в особых половых хромосомах (например, у человека X- и Y-хромосомы; мужчина имеет XY-набор, женщина — XX). Но эти хромосомы могут содержать и другие гены, не влияющие на определение пола. Естественно, что характер передачи таких генов потомству зависит от пола обладающего ими родителя. Поэтому эти гены называются *сцепленными с полом*, а контролируемые ими признаки — *сцепленными с полом признаками*.

## § 2. Модель, учитывающая разделение по полам.

### 1. Аутосомный ген. Пепрерывная модель

Рассмотрим достаточно большую панмиктическую двуполоую популяцию, самцы и самки в которой имеют генотипы  $\{ij\}$ ,  $i, j = 1, n$ , и наследование некоторого признака определяется одним аутосомным геном с множественными аллелями. Возрастной структурой популяции мы будем пренебрегать и при выводе уравнений модели будем пользоваться методом, изложенным в § 2.15.

Пусть  $N_{ij}$  и  $n_{ij}$  — численности генотипов  $\sigma\{ij\}$  и  $\varphi\{ij\}$  соответственно,  $N = \sum_{i,j} N_{ij}$ ,  $n = \sum_{i,j} n_{ij}$ .

Рассмотрим подробнее процесс скрещивания в двуполой популяции. При случайном скрещивании вероятность образования пары  $\sigma\{A_i A_j\}$ ,  $\varphi\{A_k A_l\}$  равна  $(N_{ij}/N)(n_{kl}/n)$ . Если численности самцов и самок равны ( $N = n$ ), то число таких пар, производящих потомство, равно  $[(N_{ij}n_{ij})/(Nn)]N$  или  $[(N_{ij}n_{ij})/(Nn)]n$  — безразлично. Но если  $N \neq n$ , то число пар определится либо числом самок, либо числом самцов. У большинства животных, даже при большем числе самок, самцов обычно хватает для оплодотворения всех самок. В этом случае число производящих потомство пар определяется числом самок и равно  $[(N_{ij}n_{ij})/(Nn)]n$ . Однако существуют животные, у которых самец может только один раз совершить акт оплодотворения. Тогда число производящих потомство пар определяется числом самцов:  $[(N_{ij}n_{ij})/(Nn)]N$ .

В нашей модели мы будем рассматривать только первый случай, когда число репродуктивных пар определяется общей численностью самок в популяции.

Пусть теперь каждая пара производит  $F$  потомков мужского и  $f$  — женского пола. (Конечно, при генетическом определении пола, т. е. когда пол определяется соответствующим хромосомным набором, соотношение 1:1 при нормальном менделевском расщеплении всегда выполняется. Под фразой о разном количестве потомков мужского и женского полов мы понимаем неодинаковую гибель на самых ранних стадиях эмбриогенеза.) В зависимости от генотипов скрещивающейся пары определяются и генотипы потомства (см. § 2.6). Из особей этого поколения доживают до репродуктивного возраста и принимают участие в производстве следующего поколения: самцы — с вероятностями  $W_{ij}$ , самки — с вероятностями

$w_{ij}$ . Недифференциальную смертность, которая может зависеть от общей численности популяции, будем обозначать через  $D$  (для самцов) и  $d$  (для самок). Тогда уравнения для численностей генотипов запишутся в виде

$$\frac{dN_{ij}}{dt} = \frac{FW_{ij}}{N} \sum_s N_{is} \sum_k n_{kj} - DN_{ij},$$

$$\frac{dn_{ij}}{dt} = \frac{fw_{ij}}{N} \sum_s N_{is} \sum_k n_{kj} - dn_{ij}, \quad i, j, k, s = \overline{1, n}. \quad (2.1)$$

Определим приспособленности генотипов по схеме  $FW_{ij} \Rightarrow W_{ij}$ ,  $fw_{ij} \Rightarrow w_{ij}$ , сохранив старые обозначения. Переходя в (2.1) к частотам аллелей

$$P_i = \sum_j N_{ij}/N, \quad p_i = \sum_j n_{ij}/n$$

и вводя новую переменную  $\mu = n/N$  — соотношение полов в популяции, мы получим

$$(1/\mu) dP_i/dt = P_i [W_i(\mathbf{p}) - W] + 1/2 [p_i W_i(\mathbf{P}) - P_i W_i(\mathbf{p})],$$

$$dp_i/dt = p_i [w_i(\mathbf{p}) - w] - 1/2 [p_i w_i(\mathbf{P}) - P_i w_i(\mathbf{p})],$$

$$i = \overline{1, n}, \quad (2.2)$$

$$d\mu/dt = \mu [(D - d) + w - \mu W]. \quad (2.3)$$

Здесь

$$W_i(\mathbf{p}) = \sum_j W_{ij} P_j, \quad W_i(\mathbf{P}) = \sum_j W_{ij} p_j, \quad w_i(\mathbf{P}) = \sum_j w_{ij} P_j,$$

$$w_i(\mathbf{p}) = \sum_j w_{ij} p_j, \quad w = \sum_{i,j} w_{ij} p_i P_j, \quad W = \sum_{i,j} W_{ij} p_i P_j,$$

$$i, j = \overline{1, n}.$$

Если принять гипотезу слабого отбора:  $W_{ij} = K + \varepsilon \widehat{W}_{ij}$ ,  $w_{ij} = k + \varepsilon \widehat{w}_{ij}$ ,  $|\varepsilon| \ll 1$ , и предположить, что  $D = d$ , то  $\dot{P}_i, \dot{P}_i \sim \varepsilon$ , а  $\mu = \mu(k - \mu K)$ . Отсюда следует, что при слабом отборе в популяции быстро устанавливается равновесное соотношение полов  $\mu^* = k/K$  и в дальнейшем генетическая структура популяции медленно эволюционирует, сохраняя это соотношение полов. Поэтому при исследовании системы (2.2) можно положить  $\mu = \mu^*$  и изучать ее динамику независимо от (2.3). Этот вывод сохраняется, даже если отказаться от гипотезы слабого отбора, но предположить, что при  $t \rightarrow \infty$   $p_i \rightarrow p_i^*$  и  $P_i \rightarrow P_i^*$ . Тогда

да  $\mu \rightarrow \mu^* = w^*/W^*$  при любых начальных значениях  $p_i$ ,  $P_i$  и  $\mu$  и можно вместо полной системы (2.2), (2.3) рассматривать усеченную (2.2) при  $\mu = \mu^*$ . Справедливость этого утверждения сразу следует из рассмотрения матрицы уравнений линейного приближения (2.2), (2.3), линеаризованных в окрестности некоторого стационарного состояния  $\{P_i^*, p_i^*, \mu^*\}$ ,  $i = \overline{1, n}$ ,  $\mu^* > 0$ . Эта матрица имеет вид

$$A_{2n+1} = \begin{vmatrix} \mu^* \partial F_i / \partial P_j & \mu^* \partial F_i / \partial p_j & 0 \\ \partial f_i / \partial P_j & \partial f_i / \partial p_j & 0 \\ \partial M / \partial P_j & \partial M / \partial p_j & -\mu^* W^* \end{vmatrix},$$

где  $\partial F_i / \partial P_j$ ,  $\partial F_i / \partial p_j$ ,  $\partial f_i / \partial P_j$ ,  $\partial f_i / \partial p_j$  — частные производные правых частей (2.2), вычисленные в стационарной точке;  $\partial M / \partial P_j$ ,  $\partial M / \partial p_j$  — частные производные правой части (2.3). Отсюда видно, что устойчивость этой стационарной точки определяется только собственными значениями  $\lambda_i$ ,  $i = \overline{1, 2n}$ , подматрицы  $A_{2n}$ , полученной из матрицы  $A_{2n+1}$  вычеркиванием последних строки и столбца, так как собственное значение  $\lambda_{2n+1} = -\mu^* W^* = -w^* < 0$ , и по  $\mu$  система всегда устойчива. Поэтому в дальнейшем мы будем исследовать только систему для аллельных частот, считая, что эволюция соотношения полов никак не влияет на устойчивость равновесных генетических структур.

Как и раньше, для получения более наглядных и более интерпретируемых результатов рассмотрим частный случай  $n = 2$ , т. е. двухаллельный ген. Введем новые обозначения для частот аллелей и мальтузианских параметров:  $p_1 = p$ ,  $P_1 = P$ ;  $w_{11} = \alpha$ ,  $w_{12} = w_{21} = \beta$ ,  $w_{22} = \gamma$ ,  $W_{11} = A$ ,  $W_{12} = W_{21} = B$ ,  $W_{22} = \Gamma$ . Тогда из (2.2) получим следующую систему уравнений:

$$\begin{aligned} dP/dt &= \mu^* [P(W_p - W) + 1/2 B \delta], \\ dp/dt &= p(w_p - w) - 1/2 \beta \delta. \end{aligned} \quad (2.4)$$

Здесь

$$w_p = \alpha p + \beta Q, \quad W_p = A p + B q, \quad Q = 1 - P, \quad q = 1 - p,$$

$$w = \alpha p P + \beta(p Q + q P) + \gamma q Q,$$

$$W = A p P + B(p Q + q P) + \Gamma q Q,$$

$$\delta = p - P, \quad \mu^* = w^*/W^*.$$

### § 3. Новые типы полиморфизма и их устойчивость

Из (2.4) при  $\mu^* \neq 0$  мы сразу получаем уравнение для нахождения стационарных состояний (равновесий):

$$\begin{aligned} (A - B)P^*p^* + 1/2B(p^* + P^*) &= P^*W^*, \\ (\alpha - \beta)P^*p^* + 1/2\beta(p^* + P^*) &= p^*w^*. \end{aligned} \quad (3.1)$$

Очевидно, что система (3.1) имеет решения вида:

$$1. p^* = P^* = 0. \quad 2. p^* = P^* = 1,$$

т. е. генетическая структура популяций для ограниченных полом признаков всегда имеет тривиальные положения равновесия. С другой стороны, система (3.1) не имеет решений вида  $p^* = 0, P^* = 1$ , т. е. в популяции не может существовать равновесия, когда подпопуляция самцов состоит только из особей  $AA$ , а самок — из особей  $aa$ , и наоборот.

Рассмотрение общего случая приводит к очень громоздким выкладкам, поэтому мы несколько упростим задачу, проанализировав лишь некоторые (но достаточно характерные) частные случаи.

а) По-разному отбор действует только на гетерозиготы, так что  $A = \alpha, \Gamma = \gamma, B \neq \beta > 0$ . Не нарушая общности, можно положить  $A = \alpha = \Gamma = \gamma = 1$ . Тогда из (3.1) получим

$$\begin{aligned} 2(\beta - 1)p^*q^*(1 - 2P^*) &= \beta(p^* - P^*), \\ 2(B - 1)P^*Q^*(1 - 2p^*) &= B(P^* - p^*). \end{aligned} \quad (3.2)$$

Эта система имеет следующие решения:

$$1. p^* = P^* = 0. \quad 2. p^* = P^* = 1. \quad 3. p^* = P^* = 1/2. \quad (3.3)$$

$$4, 5. p^* = 1/2[1 \mp \Delta/(1 - \beta)], \quad P^* = 1/2[1 \pm \Delta/(1 - B)],$$

где  $\Delta = \sqrt{1 - B\beta}$ .

Стационарные точки  $p_{4,5}^*, P_{4,5}^*$  соответствуют новому типу полиморфизма, возникающему при учете полового диморфизма популяции. Поскольку  $p_{4,5}^*, P_{4,5}^* \in [0, 1]$ , то отсюда возникают естественные ограничения на величины  $B, \beta$ . Для того чтобы существовал полиморфизм типа  $p_4^* = 1/2[1 + \Delta/(1 - \beta)], P_4^* = 1/2[1 - \Delta/(1 - B)]$ , параметры  $B, \beta$  должны удовлетворять неравенствам

$$-1 < \Delta/(1 - \beta) < 1, \quad -1 < \Delta/(1 - B) < 1, \quad B\beta < 1,$$

откуда сразу следует, что

$$B\beta < 1, \quad B + \beta > 2. \quad (3.4)$$

Те же самые неравенства должны выполняться и для существования полиморфизма типа  $p_5^* = 1/2[1 - \Delta(1 - \beta)]$ ,  $P_5^* = 1/2[1 + \Delta/(1 - \beta)]$ . Это означает, что если равновесия такого типа возникают в популяции, то они возникают сопряженными парами, симметричными относительно точки  $\{1/2, 1/2\}$ . Перейдем к анализу устойчивости этих равновесий.

1. Пусть  $p^* = P^* = 0$ . Тогда матрица линеаризованной системы будет иметь вид

$$\begin{vmatrix} \beta/2 - 1 & \beta/2 \\ \beta/2 & \beta/2 - 1 \end{vmatrix}.$$

Легко видеть, что при  $B + \beta < 2$  равновесие  $p^* = P^* = 0$  устойчиво (узел). В этом состоянии  $\mu^* = 1$ , т. е. равновесное соотношение полов в популяции равно 1 : 1.

2. Пусть  $p^* = P^* = 1$ . Это равновесие будет также устойчивым узлом, если  $B + \beta < 2$ . Равновесное соотношение полов также равно 1 : 1.

3. Пусть  $p^* = P^* = 1/2$ , т. е. в популяции существует полиморфизм, причем полиморфизм устойчив, если  $B\beta > 1$  (устойчивый узел). Любопытно, что в этом случае равновесное соотношение полов отличается от 1 : 1 и равно  $\mu_3^* = (1 + \beta)/(1 + B)$ .

4, 5. Пусть теперь  $p^* = 1/2[1 + \Delta/(1 - \beta)]$ ,  $P^* = 1/2[1 - \Delta/(1 - B)]$ . Это состояние устойчиво (узел), если  $B + \beta > 2$ ,  $B\beta < 1$ . Аналогично и для точки  $p^* = 1/2[1 - \Delta/(1 - \beta)]$ ,  $P^* = 1/2[1 + \Delta/(1 - B)]$ . Сравнивая эти неравенства с (3.4), мы видим, что если полиморфизм типа 4, 5 существует, то он всегда устойчив. При этом соотношение полов  $\mu^* = -(1 - \beta)/(1 - B)$  и отлично от единицы.

На рис. 16 в плоскости параметров  $B$  и  $\beta$  изображены области устойчивости разных равновесий (аутосомный ген,  $\alpha = A = \gamma = \Gamma = 1$ ).

В области I устойчивы точки  $p^* = P^* = 0$  и  $p^* = P^* = 1$ , точка  $p^* = P^* = 1/2$  неустойчива.

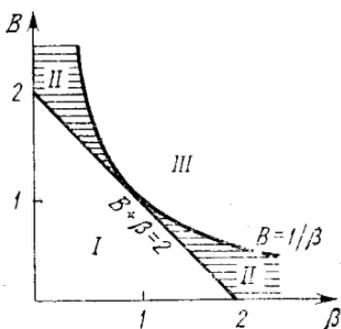


Рис. 16.

В области II устойчивы полиморфные точки  $p^* = \frac{1}{2}(1+k)$ ,  $P^* = \frac{1}{2}(1-K)$  и  $p^* = \frac{1}{2}(1-k)$ ,  $P^* = \frac{1}{2}(1+K)$ ,  $k = \sqrt{1-B\beta}/(1-\beta)$ ,  $K = \sqrt{1-B\beta}/(1-B)$ . Остальные точки неустойчивы.

В области III устойчива полиморфная точка  $p^* = P^* = 1/2$ , других полиморфных точек не существует. «Чистые» состояния неустойчивы.

Видно, что специфический полиморфизм типа 4, 5, обязанный своему возникновению половому диморфизму

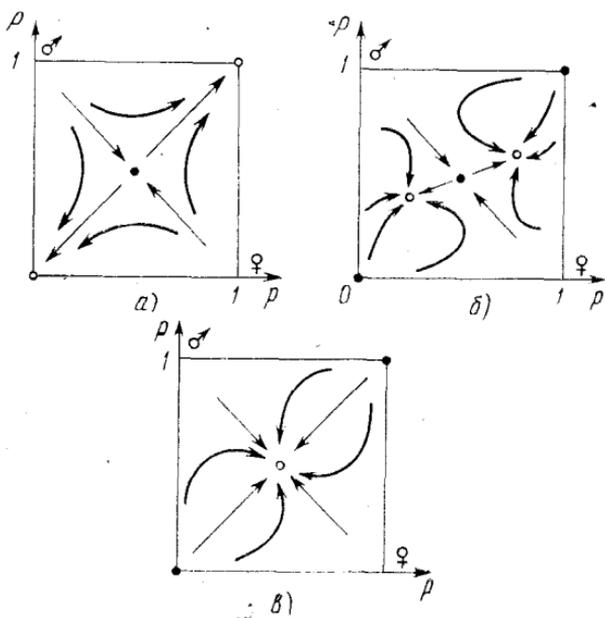


Рис. 17. Фазовый портрет системы (2.4) при  $A = \alpha = \Gamma = \gamma = 1$  (○ — устойчивая точка, ● — неустойчивая точка).

популяции, может существовать в достаточно узком диапазоне приспособленностей при явно выраженном их отличии у самцов и самок. На рис. 17, а, б, в изображены фазовые портреты системы (2.4) при  $A = \alpha = \Gamma = \gamma = 1$  для различных соотношений  $B$  и  $\beta$ , взятых из: а) области I; б) области II (нижняя часть); в) области III (см. рис. 16).

б) Отбор действует по-разному на гомозиготы  $\varphi\{AA\}$  и  $\sigma\{AA\}$ , так что  $A \neq \alpha$ . Пусть  $\beta = B = \gamma = \Gamma = 1$ . Тогда

(3.4) имеет следующие корни:

$$1. p^* = P^* = 0. \quad 2. p^* = P^* = 1. \quad 3, 4. p^* = \frac{1}{2} \left( 1 + \frac{1-A}{1-\alpha} \mp \frac{\Delta}{1-\alpha} \right), \quad P^* = \frac{1}{2} \left( 1 + \frac{1-\alpha}{1-A} \pm \frac{\Delta}{1-A} \right). \quad (3.5)$$

Здесь  $\Delta = \sqrt{(A + \alpha)^2 - 2(A + \alpha)}$ .

Исследование системы первого приближения в окрестности стационарных точек (3.5) дало следующие результаты:

1. Точка  $p^* = P^* = 0$  критическая, поскольку одно из собственных значений равно нулю (второе отрицательно). Поэтому необходимо исследование следующего приближения, которое мы сделаем позже.

2. Если  $A + \alpha < 2A\alpha$ , то точка  $p^* = P^* = 1$  устойчива.

3. Если значения параметров  $A$  и  $\alpha$  взять из области, определяемой неравенствами  $A + \alpha > 2A\alpha$ ,  $A + \alpha > 2$ ,  $A < \alpha$ , то точка

$$p^* = \frac{1}{2} \left( 1 + \frac{1-A}{1-\alpha} - \frac{\Delta}{1-\alpha} \right), \quad P^* = \frac{1}{2} \left( 1 + \frac{1-\alpha}{1-A} + \frac{\Delta}{1-A} \right)$$

устойчива.

4. Если значения  $A$  и  $\alpha$  взяты из области, определяемой неравенствами  $A + \alpha > 2$ ,  $A + \alpha > 2A\alpha$ ,  $A > \alpha$ , то устойчивой будет теперь точка

$$p^* = \frac{1}{2} \left( 1 + \frac{1-A}{1-\alpha} + \frac{\Delta}{1-\alpha} \right), \quad P^* = \frac{1}{2} \left( 1 + \frac{1-\alpha}{1-A} - \frac{\Delta}{1-A} \right).$$

Выполнения этих неравенств достаточно для того, чтобы стационарные точки лежали внутри единичного квадрата (по одной точке в случаях 3 и 4 соответственно).

Вернемся к рассмотрению точки  $p^* = P^* = 0$ . Оставляя в исходных уравнениях члены второго порядка малости по  $p$  и  $P$  и вводя новые переменные  $x = p + P$ ,  $y = p$ , мы получим

$$\frac{dx}{dt} = 2(A + \alpha - 2)(xy - y^2), \quad (3.6)$$

$$\frac{dy}{dt} = x - 2(1 - \alpha)y(x - y).$$

Критической (по Ляпунову) является координата  $x$ . Пользуясь известным методом анализа критических слу-

чаев \*), мы приходим к уравнению

$$dx/dt = 1/2(A + \alpha - 2)x^2.$$

По Ляпунову мы имеем типичный случай неустойчивости.

Но так как точка  $p^* = P^* = 0$  лежит на границе допустимых значений для  $p$  и  $P$ , то здесь имеет смысл рассматривать только те возмущения, которые выводят систему внутрь квадрата  $p, P \in [0, 1]$ , т. е.  $x_0 > 0$ . Тогда при  $A + \alpha < 2$ ,  $\dot{x} < 0$ ,  $x_0 > 0$  и при любом достаточно малом начальном положительном возмущении  $x_0$  система «исправляет» его, стремясь к состоянию  $p^* = P^* = 0$ , которое в силу уравнений является поглощающим. Таким образом, если стационарная точка лежит на границе допустимой для частот области (обычно это единичный куб соответствующей размерности, или, при учете нормировки, симплекс, или даже объединение симплексов), то она, не будучи устойчивой по Ляпунову, может характеризовать поглощающее состояние, то есть быть устойчивой в некотором другом смысле. Геометрически это означает, что собственный вектор, соответствующий положительному собственному значению линеаризованного оператора в данной граничной точке, направлен вовне допустимой области. Поэтому все неустойчивые траектории выводят за пределы допустимой области, а в самой области остаются только устойчивые траектории.

Приведенное выше рассуждение показывает, что в критических случаях при рассмотрении устойчивости граничных точек нельзя пользоваться стандартными критериями. С аналогичной проблемой мы уже встречались в главе IV при доказательстве теоремы о доминировании.

На рис. 18 в плоскости параметров  $\{A, \alpha\}$  изображены области устойчивости различных стационарных состояний системы (2.4) при  $B = \beta = \Gamma = \gamma = 1$ .

В области I устойчива точка  $p^* = P^* = 0$ .

В области II устойчива точка  $p^* = P^* = 1$ , точка  $p^* = P^* = 0$  неустойчива.

В области III устойчива точка  $p^* = \frac{1}{2} \left( 1 + \frac{1-A}{1-\alpha} + k \right)$ ,  
 $P^* = \frac{1}{2} \left( 1 + \frac{1-\alpha}{1-A} - K \right)$ ,  $k = \sqrt{(A+\alpha)^2 - 2(A+\alpha)/(1-\alpha)}$ ,  
 $K = \sqrt{(A+\alpha)^2 - 2(A+\alpha)/(1-A)}$ , остальные точки неустойчивы.

\*) Малкин И. Г. Теория устойчивости движения.— М.: Наука, 1966.

В области IV устойчива точка  $p^* = \frac{1}{2} \left( 1 + \frac{1-A}{1-\alpha} + k \right)$ ,  
 $P^* = \frac{1}{2} \left( 1 + \frac{1-\alpha}{1-A} - K \right)$ , остальные состояния неустойчивы.

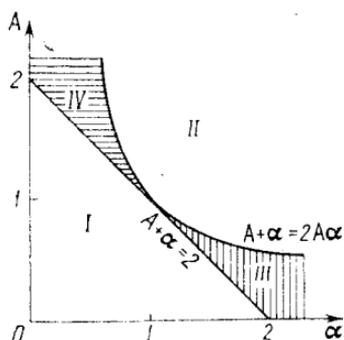


Рис. 18.

Если  $A$  и  $\alpha$  принадлежат области III или IV, то в популяции существует полиморфизм, обусловленный своим возникновением всецело половому диморфизму популяции. Из рис. 18 видно, что этот полиморфизм появляется только при явно выраженной несимметрии давлений отбора на самцов и самок.

Поскольку фазовые портреты системы для данного случая мало чем отличаются от предыдущего, то мы их здесь приводить не будем.

#### § 4. Модель, учитывающая разделение по полам.

##### II. Ген, сцепленный с полом. Непрерывная модель

Так как пол определяется парой хромосом, то по генам, локализованным в X-хромосоме, самки будут иметь двойной набор, а самцы — одинарный. (Такие гены мы называем *сцепленными с полом*. Типичными генами этого типа являются гены, вызывающие дальтонизм и гемофилию.)

Если наследование в популяции определяется одним сцепленным с полом двухаллельным геном, то самки будут иметь три генотипа:  $AA$ ,  $Aa$  и  $aa$ , а самцы — два: *гемизиготы*  $A$  и  $a$ , поскольку они несут лишь один ген. Так как сын всегда наследует отцовскую хромосому  $Y$ , то сцепленные с полом признаки не могут передаваться от отца к сыну. Они могут быть переданы от отца к дочери, а от дочери — к внуку.

Поскольку рассмотрение случая множественных аллелей ничего принципиально нового не дает, то для простоты и наглядности мы будем сразу рассматривать случай двух аллелей.

Специфика сцепленного с полом гена проявляется при определении генотипов потомства. Согласно законам

Менделя, правила наследования можно записать в виде следующей таблицы, где на пересечении строк, соответствующих генотипу самца, и столбцов, соответствующих

♀ \ ♂	AA	Aa	aa
A	1♀ {AA}; 1♂ {A}	1/2♀ {AA}; 1/2♂ {A}; 1/2♀ {Aa}; 1/2♂ {a}	1♀ {Aa}; 1♂ {a}
a	1♀ {Aa}; 1♂ {A}	1/2♀ {Aa}; 1/2♂ {A}; 1/2♀ {aa}; 1/2♂ {a}	1♀ {aa}; 1♂ {a}

генотипу самки, приведены вероятности рождения самцов и самок различных генотипов. Эти вероятности являются условными, описывающими генотип потомка при условии, что его пол уже определен.

В остальном модель строится точно так же, как в § 2 этой главы. Полагая, что  $d = D$ , и обозначая приспособленности генотипов ♀{AA}, ♀{Aa}, ♀{aa}, ♂{A} и ♂{a} через  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $A$  и  $\Gamma$  соответственно, мы получим следующие уравнения для аллельных частот  $P$  и  $p$ , а также для соотношения полов  $\mu = n/N$ :

$$\begin{aligned} dP/dt &= \mu(Ap - PW), \\ dp/dt &= p(w_p - w) - (\beta/2)(p - P), \\ d\mu/dt &= \mu(w - \mu W). \end{aligned} \quad (4.1)$$

Здесь

$$\begin{aligned} W &= Ap + \Gamma q, \quad w_p = \alpha P + \beta Q, \\ w &= \alpha pP + \beta(pQ + qP) + \gamma qQ, \quad Q = 1 - P, \quad q = 1 - p. \end{aligned}$$

Рассмотрим поведение этой системы в отсутствие давления отбора, т. е. при  $A = \Gamma = \alpha = \beta = \gamma = 1$ . Тогда (4.1) переходит в

$$\begin{aligned} dP/dt &= \mu(p - P), \\ dp/dt &= -1/2(p - P), \\ d\mu/dt &= \mu(1 - \mu). \end{aligned} \quad (4.2)$$

Отсюда видно, что при  $t \rightarrow \infty$   $\mu(t) \rightarrow 1$ , а

$$P(t) + 2\mu(t)p(t) = 2 \int_{\mu_0}^{\mu(t)} p d\mu + P_0 + 2\mu_0 p_0,$$

т. е. эволюция генетической структуры в отсутствие отбора существенным образом зависит от соотношения полов в популяции. Если мы выберем в качестве  $\mu_0$  значение  $\mu_0 = 1$ , то интеграл в этом выражении обращается в нуль и  $P(t) + 2p(t) = P_0 + 2p_0 = C$ . При  $t \rightarrow \infty$   $p(t) \rightarrow p^*$ ,  $P(t) \rightarrow P^*$ , причем  $p^* = P^* = 1/3(P_0 + 2p_0)$ .

Так же, как это было сделано в § 2, легко показать, что если при  $t \rightarrow \infty$   $p(t) \rightarrow p^*$  и  $P(t) \rightarrow P^*$ , то  $\mu(t) \rightarrow \mu^* = u^*/W^*$ . Следовательно, для анализа устойчивости возможных равновесных состояний достаточно исследовать первые два уравнения (4.1), положив в них  $\mu = \mu^*$ .

В этой системе возможно существование следующих положений равновесия (стационарных точек):

$$1. p^* = P^* = 0. \quad 2. p^* = P^* = 1.$$

(4.3)

$$3. p^* = \frac{1}{2} \left[ \frac{2\gamma\Gamma - \beta(A + \Gamma)}{\alpha A + \gamma\Gamma - \beta(A + \Gamma)} \right], \quad P^* = \frac{Ap^*}{(A - \Gamma)p^* + \Gamma}.$$

Очевидно, что если первые два равновесия соответствуют «чистым» состояниям, то третье есть состояние полиморфизма. Любопытно, что если  $A = \Gamma$ , то  $p^* = P^* = (\beta - \gamma)/(2\beta - \alpha - \gamma)$  и мы получаем состояние полиморфизма, такое же, как и для популяции без разделения на два пола (см. § 3.5).

Перейдем к исследованию устойчивости стационарных точек (4.3). Матрица линеаризованной системы (4.1) имеет вид

$$\begin{vmatrix} -w^* & w^*(AQ^* + \Gamma P^*)/W^* \\ \varepsilon p^* q^* + \beta/2 & w_p - w^* - p^*[(\alpha - \beta)P^* + (\beta - \gamma)Q^*] - \beta/2 \end{vmatrix},$$

где  $\varepsilon = \alpha + \gamma - 2\beta$ . Отсюда сразу следует, что

1. Точка  $p^* = P^* = 0$  устойчива, если

$$\beta < 4\gamma, \quad \beta(A + \Gamma) < 2\gamma\Gamma, \quad \gamma\Gamma \neq 0. \quad (4.4)$$

Легко показать, что первое неравенство (4.4) есть следствие второго и, следовательно, для устойчивости достаточно, чтобы  $\beta(A + \Gamma) < 2\gamma\Gamma$ .

2. Точка  $p^* = P^* = 1$  устойчива, если

$$\beta < 4\alpha, \beta(A + \Gamma) < 2\alpha A, \alpha A \neq 0. \quad (4.5)$$

Аналогично предыдущему, из второго неравенства (4.5) следует первое.

3. Случай полиморфизма рассмотрим более подробно. Если приспособленности удовлетворяют неравенствам:

$$\text{а) } \beta(A + \Gamma) < 2\alpha A, 2\gamma\Gamma \quad \text{или} \quad \text{б) } \beta(A + \Gamma) > 2\alpha A, 2\gamma\Gamma, \quad (4.6)$$

то всегда  $0 < p^*, P^* < 1$  и третья стационарная точка действительно соответствует полиморфизму. Вводя обозначения  $\hat{\alpha} = \alpha A$ ,  $\hat{\gamma} = \gamma\Gamma$ ,  $\hat{\beta} = \frac{\beta}{2}(A + \Gamma)$  можно записать  $p^*$  в виде

$$p^* = (\hat{\beta} - \hat{\gamma}) / (2\hat{\beta} - \hat{\alpha} - \hat{\gamma}),$$

т. е. представить полиморфное значение частоты среди самок в том же виде, что и для «бесполой» популяции.

Полиморфизм устойчив, если

$$\frac{(\hat{\beta} - \hat{\gamma})(\hat{\beta} - \hat{\alpha})}{\hat{\alpha}\hat{\gamma} - \hat{\beta}^2} < 0, \quad \hat{\alpha}\hat{\gamma} + \frac{\beta(\hat{\alpha}A + \hat{\gamma}\Gamma)}{2} < 2\hat{\beta}^2. \quad (4.7)$$

Из первого неравенства сразу следует, что если приспособленности удовлетворяют неравенству (4.6а), то полиморфизм неустойчив. Если же справедливо неравенство (4.6б), то первое из неравенств (4.7) всегда имеет место. Для второго неравенства при  $\hat{\beta} > \hat{\alpha}$ ,  $\hat{\gamma}$  получаем следующую цепочку:

$$\hat{\alpha}\hat{\gamma} + \frac{\beta(\hat{\alpha}A + \hat{\gamma}\Gamma)}{2} < \hat{\beta}^2 + \frac{\beta(\hat{\beta}A + \hat{\beta}\Gamma)}{2} = 2\hat{\beta}^2,$$

т. е. выполнение условия  $\hat{\beta} > \hat{\alpha}$ ,  $\hat{\gamma}$  обеспечивает справедливость и этого неравенства. Следовательно, для устойчивости полиморфизма необходимо и достаточно, чтобы  $\hat{\beta} > \hat{\alpha}$ ,  $\hat{\gamma}$  или

$$\beta(A + \Gamma) > 2\alpha A, 2\gamma\Gamma. \quad (4.8)$$

Сравним теперь условия существования полиморфизма для «бесполой» популяции (см. § 3.5) и для сцепленного с полом гена. Видно, что они совпадают, если в последнем случае в качестве мальтузианских параметров (приспособленностей) взять величины  $\hat{\alpha} = \alpha A$ ,  $\hat{\gamma} = \gamma\Gamma$ ,

$\bar{p} = \beta(A + 1)/2$ . Более того, совпадают и полиморфные уровни (в последнем случае полиморфный уровень в подпопуляции самок).

Рассмотрим один частный случай. Пусть  $\beta = \gamma = \Gamma = 1$ , т. е. отбор действует по-разному на гомозиготы  $\text{♀}\{AA\}$  и гемизиготы  $\text{♂}\{A\}$ . На рис. 19 изображены на плоскости  $\{A, \alpha\}$  области устойчивости различных стационарных состояний.

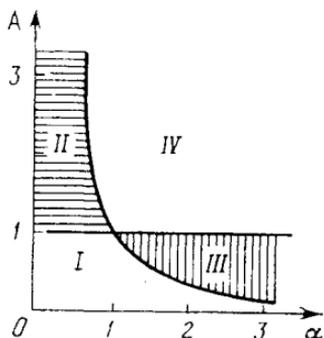


Рис. 19.

I — устойчивая точка  $p^* = P^* = 0$ , II — устойчивое состояние полиморфизма, III — полиморфное состояние неустойчиво, в зависимости от начальных условий популяция приходит либо в состояние  $p^* = P^* = 0$ , либо в состояние  $p^* = P^* = 1$ , IV — устойчивая точка  $p^* = P^* = 1$ . Из рисунка видно, что полиморфизм в этом случае обеспечивается лишь при разнонаправленных давлениях отбора на гемизиготного самца и гомозиготную самку.

Более того, как это видно из рис. 19, приспособленность самцов должна быть выше, чем приспособленность самок, т. е. давление отбора на самцов должно быть положительным ( $A > 1$ ), а на самок — отрицательным ( $\alpha < 1$ ). И только при этих условиях в популяции может достигаться полиморфизм.

Если сравнить полученную в этом примере картину с картиной областей устойчивости для гена, определяемого полом (см. § 3, рис. 18), то сразу бросается в глаза резкое нарушение симметричности. Для определяемого полом гена мы можем иметь два состояния полиморфизма, симметричные относительно прямой  $A = \alpha$ ; области устойчивости этих состояний также симметричны относительно этой прямой. Для сцепленного же с полом гена симметрия нарушается, мы можем иметь лишь одно полиморфное состояние; как оно само, так и его область устойчивости не имеют симметричного аналога, в отличие от определяемого полом гена.

Заметим, что именно половой диморфизм и различное давление отбора на самцов и самок формируют и закрепляют это различие. Здесь уже не требуется (как в «бес-

полой» популяции) преимущества гетерозигот для существования полиморфизма — гетерозигота может быть менее приспособленной, чем одна из гомозигот. Однако необходимо резкое нарушение симметрии отбора как среди самцов, так и среди самок, причем чем более ярко выражено нарушение симметрии, тем больше область существования полиморфизма в пространстве параметров. Особенно наглядно это видно из следующего примера.

Не нарушая общности, положим  $\alpha = 1$  и введем следующие меры нарушения симметрии:  $\mu = A/\Gamma$  и  $k = \gamma/\alpha = \gamma$ . Очевидно, что при  $\mu = k = 1$  мы имеем симметричный отбор. Тогда область существования полиморфизма определяется следующими неравенствами:

$$\beta > 2\mu/(1 + \mu), \quad \beta > 2k/(1 + \mu).$$

Изобразив их на рис. 20 в плоскости  $\{\beta, \mu\}$  при разных значениях  $k$ , мы видим, что при  $\mu < 1$  и  $k < 1$  появляется

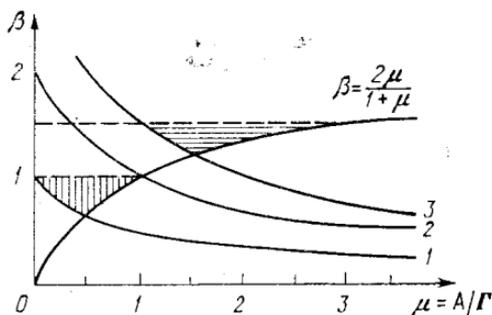


Рис. 20. Области существования полиморфизма для случая, когда гетерозигота менее приспособлена, чем одна из гомозигот.

область существования полиморфизма для  $\gamma < \beta < \alpha$ . При этом область имеет максимальные размеры при  $\mu, k \ll 1$ , т. е. при  $A \ll \Gamma$  и  $\gamma \ll \alpha$ . Если же  $\mu > 1$  и  $k > 1$ , то полиморфизм существует при  $\alpha < \beta < \gamma$ . Увеличение несимметрии также приводит к росту области существования полиморфизма в отсутствие преимущества гетерозигот. На рис. 20 кривым 1, 2, 3 соответствуют значения  $\beta = 2k/(1 + \mu)$  при  $k = 0,5; 1,0; 1,5$ . ||||| — области существования полиморфизма при  $\gamma < \beta < \alpha$ , — — области существования полиморфизма при  $\alpha < \beta < \gamma$ .

## § 5. Ген, сцепленный с полом. Дискретная модель

В «бесполой» популяции мы не получили существенной разницы в динамике аллельных частот между непрерывной и дискретной моделями. Появляются ли эти различия при учете полового диморфизма?

Пользуясь методом, изложенным в §2.16, и описанием правил наследования, приведенным в предыдущем параграфе, можно получить уравнения дискретной модели для сцепленного с полом гена в следующем виде:

$$P' = \frac{Ap}{W}, \quad p' = \frac{pw_p}{w} - \frac{\beta(p-P)}{2w}, \quad \mu' = \frac{w}{W}, \quad (5.1)$$

$$W = Ap + \Gamma q, \quad w_p = \alpha P + \beta Q,$$

$$w = \alpha pP + \beta(pQ + qP) + \gamma qQ.$$

Здесь мы используем те же обозначения, что и в предыдущем параграфе.

Из уравнений (5.1) видно, что если в непрерывной модели эволюция генетической структуры существенным образом зависела от соотношения полов  $\mu$ , то в дискретной модели динамика  $\mu$  никак не влияет на динамику аллельных частот. Поэтому для изучения генетической эволюции нам достаточно первых двух уравнений (5.1).

Рассмотрим сначала ситуацию, когда давление отбора отсутствует, т. е.  $\alpha = \beta = \gamma = A = \Gamma = 1$ . Из (5.1) мы сразу получим

$$P' = p, \quad p' = 1/2(p + P), \quad \mu' = 1,$$

т. е. в следующем же поколении устанавливается соотношение полов 1 : 1. Однако, в отличие от «бесполой» популяции, где в дискретной модели генная частота непрерывна при переходе от поколения к поколению, здесь эта величина терпит разрыв, равный, например, для частоты аллеля  $A$  среди самок  $[p] = 1/2(P - p)$ . Следовательно, уже один новый динамический эффект появился. Выражения для аллельных частот в  $n$ -м поколении имеют вид

$$P_n = P^* + (-1/2)^n(P_0 - P^*), \quad p_n = p^* + (-1/2)^n(p_0 - p^*),$$

где  $p^* = P^* = (P_0 + 2p_0)/3$ ;  $P_0$  и  $p_0$  — начальные значения частот. Очевидно, при  $n \rightarrow \infty$   $P_n \rightarrow P^*$  и  $p_n \rightarrow p^*$ . Заметим, что эти решения носят колебательный характер и частоты стремятся к равновесным значениям немонотонно.

Перейдем теперь к рассмотрению ситуации с отбором. Очевидно, что равновесные точки (5.1), удовлетворяющие условию  $P' = P$ ,  $p' = p$ , совпадают со стационарными точками системы дифференциальных уравнений (4.1). Выясним, при каких ограничениях на приспособленности эти равновесия устойчивы, т. е.  $p_n \rightarrow p^*$ ,  $P_n \rightarrow P^*$  при  $n \rightarrow \infty$  (здесь мы обозначили  $p = p_n$ ,  $p' = p_{n+1}$ ,  $P = P_n$ ,  $P' = P_{n+1}$ ).  $P^*$  и  $p^*$  могут принимать значения:

$$1. p^* = P^* = 0. \quad 2. p^* = P^* = 1.$$

$$3. p^* = \frac{\hat{\beta} - \hat{\gamma}}{2\hat{\beta} - \hat{\alpha} - \hat{\gamma}}, \quad P^* = \frac{Ap^*}{(A - \Gamma)p^* + \Gamma}.$$

Нам удобнее вместо первых двух уравнений (5.1) исследовать одно уравнение для  $p$ , которое будет иметь вид

$$p_{n+1} = \frac{1}{2} \frac{\beta(Ap_{n-1} + \Gamma p_n) + 2(\hat{\alpha} - \hat{\beta})p_n p_{n-1}}{\hat{\gamma} + \beta(Ap_{n-1} + \Gamma p_n) - \hat{\gamma}(p_{n-1} + p_n) + (\hat{\alpha} + \hat{\gamma} - 2\hat{\beta})p_n p_{n-1}}; \quad (5.2)$$

$P_{n+1}$  связана с  $p_n$  простым соотношением

$$P_{n+1} = Ap_n / ((A - \Gamma)p_n + \Gamma).$$

Вводя переменную  $x_n = p_n - p^*$ , представим уравнение (5.2) в виде

$$x_{n+1} = (1 + b)x_n + ax_{n-1} + R(x_n, x_{n-1}). \quad (5.3)$$

Здесь

$$a = \frac{\beta A + 2(\hat{\alpha} + \hat{\gamma} - 2\hat{\beta} - \beta A)p^* - 2dp^{*2}}{2w^*},$$

$$b = \frac{\beta \Gamma - 2\hat{\gamma} + 2(\hat{\alpha} + 3\hat{\gamma} - 3\hat{\beta} - \beta \Gamma)p^* - 4dp^{*2}}{2w^*},$$

$$d = \hat{\alpha} + \hat{\gamma} - 2\hat{\beta}, \quad w^* = dp^{*2} + 2(\hat{\beta} - \hat{\gamma})p^* + \hat{\gamma},$$

$R$  — функция, зависящая от степеней  $x_n$ ,  $x_{n-1}$  более высокого порядка, чем первая, и

$$\frac{R(x_n, x_{n-1})}{|x_n| + |x_{n-1}|} \rightarrow 0 \text{ при } |x_n| + |x_{n-1}| \rightarrow 0.$$

Тогда решение  $x^* = 0$  устойчиво (асимптотически), т. е.  $p_n \rightarrow p^*$  при  $n \rightarrow \infty$ , если корни уравнения  $\lambda^2 - \lambda(1 + b) - a = 0$  по модулю меньше единицы. Для этого должны

выполняться следующие неравенства:

$$1. a > -1. \quad 2. a + b < 0. \quad 3. a - b < 2. \quad (5.4)$$

Если в тех же параметрах записать условия устойчивости стационарных точек дифференциальных уравнений (4.1), то они будут иметь вид:

$$1. b < 1. \quad 2. a + b < 0. \quad (5.5)$$

Непосредственное сравнение (5.4) и (5.5) приводит нас к выводу, что область устойчивости в пространстве этих параметров для непрерывной модели шире, чем для дискретной. Однако этот эффект кажущийся. Сравним эти неравенства для конкретных значений  $p^*$ .

1. Пусть в дискретной модели (5.2)  $p^* = 0$ . Условия устойчивости сразу находятся из (5.4) при подстановке конкретных значений  $a$  и  $b$ :

$$a = \frac{\beta A}{2\hat{\gamma}} > -1, \quad a + b = \frac{\beta A}{2\hat{\gamma}} + \frac{\beta \Gamma}{2\hat{\gamma}} - 1 < 0, \quad (5.6)$$

$$\frac{\beta A - \beta \Gamma}{2\hat{\gamma}} < 1.$$

Первое из неравенств всегда выполняется; из второго следует, что  $\hat{\beta} < \hat{\gamma}$ ; третье всегда выполняется, если имеет место второе. Следовательно, условия устойчивости для «чистого» равновесия с  $p^* = P^* = 0$  в дискретной и непрерывной моделях совпадают. Аналогичный результат получается и для другого «чистого» состояния с  $p^* = P^* = 1$ .

2. Пусть теперь в дискретной модели мы имеем состояние полиморфизма  $p^* = (\hat{\beta} - \hat{\gamma}) / (2\hat{\beta} - \hat{\alpha} - \hat{\gamma})$ . Условия устойчивости, находимые из (5.4), имеют вид

$$a = \frac{\hat{\alpha}\hat{\gamma} - \beta(\hat{\alpha}\Gamma + \hat{\gamma}A)/2}{\hat{\alpha}\hat{\gamma} - \hat{\beta}^2} > -1, \quad \frac{(\hat{\beta} - \hat{\gamma})(\hat{\beta} - \hat{\alpha})}{\hat{\alpha}\hat{\gamma} - \hat{\beta}^2} < 0, \quad (5.7)$$

$$\frac{\beta(\hat{\alpha} - \hat{\gamma})(A - \Gamma)}{\hat{\alpha}\hat{\gamma} - \hat{\beta}^2} < 2.$$

Необходимые условия полиморфизма:  $\hat{\beta} < \hat{\alpha}$ ,  $\hat{\gamma}$  или  $\hat{\beta} > \hat{\alpha}$ ,  $\hat{\gamma}$ . Очевидно, что второе из неравенств (5.7) имеет место только лишь при  $\hat{\beta} > \hat{\alpha}$ ,  $\hat{\gamma}$ . Тогда из первого неравенства мы получим

$$\hat{\beta}^3 + \beta(\hat{\alpha}\Gamma + \hat{\gamma}A)/2 > 2\hat{\alpha}\hat{\gamma}. \quad (5.8)$$

Усиливая это неравенство и заменяя  $\beta = 2\hat{\beta}/(A + \Gamma)$ , будем иметь  $\hat{\beta}(\hat{\alpha}\Gamma + \hat{\gamma}A)/(A + \Gamma) > \hat{\alpha}\hat{\gamma}$ . Так как  $\hat{\beta} > \hat{\alpha}$  или  $\hat{\beta} > \hat{\gamma}$ , то усиление неравенства дает

$$(\hat{\alpha}\Gamma + \hat{\gamma}A)/(A + \Gamma) > \hat{\alpha}, \text{ или } (\hat{\alpha}\Gamma + \hat{\gamma}A)/(A + \Gamma) > \hat{\gamma}.$$

Из первого сразу следует, что оно справедливо, если  $\hat{\alpha} < \hat{\gamma}$ , а из второго — если  $\hat{\alpha} > \hat{\gamma}$  (при  $\hat{\alpha} = \hat{\gamma}$  всегда имеет место (5.8)). Следовательно, если  $\hat{\beta} > \hat{\alpha}$ ,  $\hat{\beta} > \hat{\gamma}$ , то первое неравенство (5.7) всегда выполняется.

Третье неравенство (5.7) можно представить в виде

$$\hat{\beta}(\hat{\alpha} - \hat{\gamma})\mu/(\hat{\beta}^2 - \hat{\alpha}\hat{\gamma}) < 1, \quad \mu = (\Gamma - A)/(\Gamma + A), \quad |\mu| < 1. \quad (5.9)$$

Полагая  $\mu = 1$ , мы усиливаем (5.9) и получаем  $\hat{\alpha}\hat{\beta} - \hat{\beta}\hat{\gamma} < \hat{\beta}^2 - \hat{\alpha}\hat{\gamma}$ , откуда следует, что  $-\hat{\gamma} < \hat{\beta}$ . Тем самым мы показали, что и третье неравенство (5.7) выполняется при  $\hat{\beta} > \hat{\alpha}$ ,  $\hat{\beta} > \hat{\gamma}$ .

Следовательно, условия устойчивости полиморфизма в непрерывной и дискретной моделях совпадают. Более того, если в модели для сцепленного с полом гена ввести новые приспособленности  $\hat{\alpha}$ ,  $\hat{\beta}$  и  $\hat{\gamma}$ , то формально как состояния равновесия, так и условия их устойчивости в модели с учетом сцепления с полом и в «бесполой» модели ничем не отличаются.

Условия устойчивости равновесий дискретной модели в пространстве параметров таковы, что одновременно могут существовать лишь следующие ситуации: 1. Полиморфизм устойчив, неустойчивы «чистые» состояния. 2. Полиморфизм неустойчив, «чистые» состояния устойчивы. 3. Полиморфизма не существует, устойчиво состояние с  $p^* = P^* = 0$ , состояние с  $p^* = P^* = 1$  неустойчиво. 4. Полиморфизма не существует, устойчиво состояние с  $p^* = P^* = 1$ , состояние с  $p^* = P^* = 0$  неустойчиво. Отсюда следует, что в этой модели не может существовать ни циклов, ни «хаоса». Интуитивно ясное, это утверждение может быть строго доказано с использованием теорем общей теории динамических систем\*).

\*) Биркгоф Д. Динамические системы.— М.— Л.: Гостехиздат, 1941.

## § 6. Ген, сцепленный с полом. Множественные аллели

В заключение этой главы мы приведем обобщение двухаллельной непрерывной модели на случай множественных аллелей. Схема построения модели совершенно такая же, как и для двух аллелей.

Пусть  $P_i$  — частота аллеля  $A_i$  среди самцов,  $p_i$  — частота того же аллеля среди самок. Обозначим через  $w_i$  и  $w_{ij}$  приспособленности генотипов  $\sigma\{i\}$  и  $\varphi\{ij\}$  соответственно. Тогда уравнения для аллельных частот запишутся в виде

$$\frac{dP_i}{dt} = \mu \left( W_i p_i - P_i \sum_i W_i p_i \right),$$

$$\frac{dp_i}{dt} = p_i [w_i(P) - w] - \frac{1}{2} [p_i w_i(P) - P_i w_i(p)], \quad (6.1)$$

$$i = \overline{1, n}.$$

Здесь  $w_i(p) = \sum_j w_{ij} p_j$ ,  $w_i(P) = \sum_j w_{ij} P_j$ ,  $w = \sum_{i,j} w_{ij} p_i P_j$ ,  $i, j = \overline{1, n}$ . Сравнивая (6.1) и (2.2), мы видим, что уравнения аллельных частот для самок в модели сцепленного с полом и определяемого полом признака, контролируемого данным геном, совпадают. Это вполне естественно, поскольку механизм образования генотипа у самок одинаков в обоих случаях. Уравнения же для самцов резко различаются по своей структуре. Однако, если отбор отсутствует, то и для самцов уравнения совпадают. Следовательно, разница между сцепленным с полом и ограниченным полом признаком проявляется только под давлением отбора. Уравнение для соотношения полов  $\mu = n/N$  имеет вид

$$d\mu/dt = \mu [(D - d) + w - \mu W], \quad W = \sum W_i p_i. \quad (6.2)$$

Здесь  $D$  и  $d$  — недифференциальная смертность среди самцов и самок, которая может зависеть от общей численности популяции.

## § 7. Минимаксные свойства функции средней приспособленности для модели, учитывающей половую структуру популяции

Приведем один любопытный пример, когда утверждение теоремы Фишера не выполняется, но тем не менее функция средней приспособленности приобретает инте-

ресные минимаксные свойства. Рассмотрим модель панмиктической популяции, наследование некоторого ограниченного полом признака в которой определяется одним двухаллельным геном (см. § 2). Предположим, что мальтузианские параметры (приспособленности) генотипов не зависят от пола особи, т. е.  $A = \alpha$ ,  $B = \beta$ ,  $\Gamma = \gamma$ . Тогда из (2.4) получим

$$\begin{aligned} dp/dt &= p(w_p - w) - 1/2\beta\delta, \\ dP/dt &= \mu*[P(W_p - w)] + 1/2\beta\delta. \end{aligned} \quad (7.1)$$

Здесь

$$\begin{aligned} w_p &= \alpha P + \beta Q, \quad W_p = \alpha p + \beta q, \\ w &= \alpha pP + \beta(pQ + qP) + \gamma qQ, \quad \delta = p - P; \end{aligned}$$

$P$  и  $p$  — частоты аллеля  $A$  среди самцов и самок соответственно.

В отличие от случая, когда приспособленности генотипов разного пола различны, здесь имеется всего три стационарных состояния:

$$\begin{aligned} p_1^* = P_1^* &= 0, \quad p_2^* = P_2^* = 1, \\ p_3^* = P_3^* &= (\beta - \gamma)/(2\beta - \alpha - \gamma), \end{aligned}$$

так же как и для модели без учета половой структуры. Аналогично, и нетривиальное состояние  $p_3^* = P_3^*$  устойчиво, если  $\beta > \max\{\alpha, \gamma\}$ .

За среднюю приспособленность популяции естественно взять функцию  $w = \alpha pP + \beta(pQ + qP) + \gamma qQ$ . Поскольку приспособленности генотипов не зависят от пола особи, то средняя приспособленность популяции совпадает со средней приспособленностью подпопуляции либо самцов, либо самок, которые в свою очередь одинаковы. Легко показать, что точка  $p_3^* = P_3^*$  является экстремальной точкой функции  $w$ , но в том случае, когда  $p_3^* = P_3^*$  устойчива, она будет седловой точкой функции  $w$ , рассматриваемой как функция двух переменных  $P$  и  $p$ . Это означает, что, в отличие от рассмотренных выше моделей, где для нахождения устойчивых стационарных состояний мы решали задачу максимизации для функции средней приспособленности, здесь для этого мы должны решать минимаксную задачу. На рис. 21 изображен вид функции

средней приспособленности для случая, когда  $\beta > \max[\alpha, \gamma]$ .

Из минимаксных свойств функции  $w$  вытекает интересная аналогия с теорией игр: если в качестве «игроков» мы будем рассматривать подпопуляции самцов и самок, а в качестве платежной матрицы — матрицу коэффициентов относительной жизнеспособности, то частоты оптимальных стратегий этой

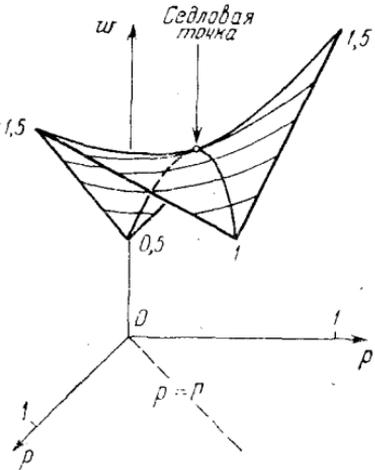


Рис. 21. Вид функции средней приспособленности для модели, учитывающей половую структуру популяции ( $\alpha=1,0$ ;  $\beta=1,5$ ;  $\gamma=0,5$ ).

игры, являются полиморфными частотами аллелей  $A$  и  $a$ , а цена игры равна значению функции средней приспособленности в точке полиморфизма. Найденные таким образом оптимальные стратегии называются минимаксными или защитными. Эти стратегии оптимальны только для обоих «игроков» сразу и обладают тем свойством, что средний выигрыш (проигрыш) для каждого «игрока» всегда обеспечен, вне зависимости от того, какую стратегию будет применять «противник». Защитные стратегии — это стратегии минимального риска. Таким обра-

зом, двуполовая популяция с соотношением полов 1:1 в среднем оптимальна; при этом любое случайное изменение генного состава сопровождается минимально возможным изменением средней приспособленности популяции. Поскольку оптимальные стратегии одинаковы для обеих подпопуляций, то мы можем сказать, что в данном случае «игроки» не являются совершенными антагонистами, а образуют своеобразную коалицию без обмена информацией.

В заключение заметим, что приведенные выше рассуждения основаны на формальной аналогии. Поэтому при конкретной интерпретации популяционной модели в терминах теории игр необходимо быть крайне осторожным. И вообще, любая телеологическая формулировка задач микроэволюции есть не что иное, как удобный формальный аппарат; трудно предположить, чтобы реальные

популяции реальных биологических объектов обладали той телеологичностью, которую мы им приписываем в наших формальных моделях.

## § 8. Библиография и комментарии

§ 1. В любой книге по генетике можно найти достаточно много примеров ограниченных и сцепленных с полом признаков. Вообще говоря, здесь мы приняли достаточно простую (хотя и общепринятую) схему. На самом деле механизмы генетической детерминации пола в реальной природе и более разнообразны и более сложны. Однако принципиальная схема остается той же самой.

§ 2. Дискретная модель с аутосомным двухаллельным геном, в которой учитывалось различное давление отбора на особей разных полов, была построена в работе:

Li C. C. Equilibrium under differential selection in the sexes.— *Evolution*, 1963, 17, № 4, p. 493—496.

Дискретность модели позволила отделить уравнения для генных частот от уравнения для соотношения полов. Далее, автор при достаточно частных предположениях относительно приспособленностей ( $A = 1 - t$ ,  $\alpha = 1 - s$ ,  $B = \beta = 1$ ,  $\Gamma = \gamma = 0$ , или  $A = 1 - t$ ,  $\gamma = 1 - s$ ,  $B = \beta = \alpha = \Gamma = 1$ , или  $B = 1 + h$ ,  $\beta = 1 - k$ ,  $A = \alpha = \Gamma = \gamma = 1$ ,  $k, h > 0$ ) находит нетривиальные стационарные точки соответствующих разностных уравнений и по фазовым портретам (построенным для конкретных числовых значений этих параметров) делает заключение об их устойчивости. В более поздней статье:

Li C. C. Genetic equilibrium under selection.— *Biometrics*, 1967, 23, № 3, p. 397—484,

для некоторых частных случаев были получены условия устойчивости полиморфных состояний (по линейному приближению).

На первый взгляд представляется, что дискретная модель проще непрерывной, так как в первой уравнения для генных частот можно рассматривать изолированно. Однако за это упрощение мы платим появлением трудностей, связанных с анализом решений разностных уравнений вместо дифференциальных. Заметим, что в первых могут существовать и циклы, и «хаос».

§ 3. Здесь мы впервые столкнулись с ситуацией, когда лежащая на границе стационарная точка может быть неустойчивой по стандартному критерию, но устойчивой в смысле поглощающего состояния. Этот эффект возникает за счет ограниченности допустимых варпадий, всегда имеющей место для положений равновесия, лежащих на границе допустимой области — единичного симплекса.

§ 4. Первой работой, в которой была построена дискретная модель для двухаллельного сцепленного с полом гена (в предположении слабого отбора), была одна из классических статей Дж. Холдена в *Proc. Camb. Phil. Soc.* (1926, 23, p. 363—372).

Из более современных работ, в которых были получены достаточные условия устойчивости полиморфных состояний для сцепленного с полом гена, можно указать на следующие:

Bennett J. H. The existence and stability of selectively balanced polymorphism at sex-linked locus.—Austr. J. Biol. Sci. 1958, 11, № 7, p. 598—602;

Mandel S. P. H. Stable equilibrium at a sex-linked locus.—Nature, 1959, 183, № 467, p. 1347—1348.

Последняя работа с математической точки зрения выполнена более строго.

В интересной работе:

Haldane J. B. S., Jayakar S. D. Equilibria under natural selection at a sex-linked locus.—J. Genet., 1964, 59, № 1, p. 29—36,

несмотря на менее общие предположения (антисимметричность давления отбора на гомозиготы), даются очень содержательные биологические интерпретации полученных результатов. Подробное исследование большого числа частных случаев для дискретной модели содержится в уже цитировавшейся статье С. С. Ли.

Сравнение аутосомного и сцепленного с полом наследования для популяций в отсутствие давления отбора было сделано в работе:

Bennett J. H., Oertel C. R. The approach to a random association of genotypes with random mating.—J. Theoret. Biol., 1964, 9, № 2, p. 67—76.

§ 5. В статье:

Свирижев Ю. М., Тимофеев-Ресовский Н. В. О достаточных условиях существования полиморфизма для мутации, сцепленной с полом.—Проблемы кибернетики.—М.: Наука, 1967, вып. 18, с. 171—174,

был предложен новый тип модели для сцепленного с полом гена, который занимает промежуточное положение между непрерывной и дискретной моделями. Формально дело сводилось к тому, что, когда в уравнении (5.2), которое имеет вид  $p_{n+1} = f(p_n, p_{n-1})$ , мы хотим перейти к непрерывному описанию, мы должны предположить малость изменения генной частоты за два поколения — требование слишком сильное. Если же ограничиться требованием малости изменения за одно поколение, то правильной аппроксимацией будет

$$dp(t)/dt \simeq p_{n+1} - p_n, \quad p(t) = p_n, \quad p(t-1) = p_{n-1}$$

(здесь мы измеряем время в поколениях). Тем самым мы сразу приходим к модели, описываемой дифференциально-разностным уравнением, в которой появляются новые динамические эффекты (по сравнению с чисто непрерывной моделью, описываемой дифференциальными уравнениями).

Теоретически мы показали, что при определенных соотношениях между приспособленностями генотипов в популяции возможно установление полиморфизма по гену, сцепленному с полом. Но остается открытым вопрос: могут ли подобные соотношения существовать в реальных популяциях? Положительный ответ на этот вопрос содержится в работе:

Свирижев Ю. М., Тимофеев-Ресовский Н. В. О противоположных давлениях отбора на генотип и на признак у мутации, сцепленной с полом.—Проблемы кибернетики.—М.: Наука, 1967, вып. 18, с. 155—170.

В серии экспериментов со сцепленной с полом мутацией *everſae*

у *Drosophila funebris* показано, что при умеренных температурах (23 °C) и в условиях умеренной перенаселенности модельных популяций (при которой гибнет около половины всех личинок) эта мутация дает заметное повышение (на 8%) относительной жизнеспособности; жизнеспособность в недонаселенных культурах и при низкой температуре такая же, как и у исходной нормальной нормы, а при высокой температуре и очень сильном перенаселении заметно снижается. Существование полиморфизма возможно лишь в недонаселенных культурах при 23 °C; при этом максимальной жизнеспособностью обладают гетерозиготы и гемизиготы *eversae*. В этом случае  $\hat{\alpha} = 0,98$ ,  $\hat{\beta} = 0,996$  и  $\hat{\gamma} = 0,986$ ,  $\hat{\beta} > \hat{\alpha}$ ,  $\hat{\gamma}$ , т. е. выполнены необходимые и достаточные условия полиморфизма. Полиморфный уровень равен  $P^* = 0,383$ ;  $p^* = 0,384$ , т. е. как для самцов, так и для самок практически одинаков.

## ГЛАВА VI ПОПУЛЯЦИИ С НАРУШЕННОЙ ПАНМИКСИЕЙ

### § 1. Введение

До сих пор мы рассматривали популяции, система скрещивания которых — панмиксия. Несмотря на то, что панмиксия широко распространена в природных популяциях, почти столь же часто встречаются и всевозможные нарушения панмиксии. Например, различные предпочтения при скрещивании, когда особи более охотно объединяются в брачные пары по признаку большего сходства. Известно, что у птиц огромную роль при образовании пары играет тот или иной брачный ритуал, а эти поведенческие реакции являются врожденными и контролируются только генотипом. Одним словом, все, что описывается поговоркой «джентльмены предпочитают блондинок», приводит к нарушению панмиксии.

Другой распространенный тип нарушения панмиксии — это всевозможные изоляционные барьеры, географические, физиологические, этнографические и т. п. По мнению большинства биологов-эволюционистов, именно изоляция расстоянием служит одним из важнейших пусковых механизмов процесса образования новых видов.

И наконец, искусственно создаваемое нарушение панмиксии — инбридинг или близкородственное скрещивание — до сих пор является одним из основных приемов при выведении новых сортов и пород.

### § 2. Предпочтение при скрещивании и матрица предпочтений

В § 2.5 при обсуждении понятия «панмиксия» мы ввели так называемые «функции предпочтения», которые при подсчете репродуктивных пар характеризовали откло-

нение системы скрещивания от панмиксии. Естественно, что те коэффициенты предпочтения, которые мы сейчас введем, являются частным случаем функций предпочтения в условиях, когда мы пренебрегаем возрастной и половой структурой популяции.

Пусть нам задана популяция численности  $N$ ; при этом соотношение полов в популяции равно  $1:1$  и не изменяется в процессе эволюции ее генного состава. Численности генотипов  $\{ij\}$  в популяции равны  $N_{ij}$ , так что  $\sum_{i,j} N_{ij} = N$ ,  $i, j = \overline{1, n}$ . Если в популяции имеет место панмиксия, или случайное скрещивание, то вероятность образования пары  $\{ik\}$ ,  $\{lj\}$  равна  $N_{ik}N_{lj}/N^2$ , а число пар этого типа  $m_{ik}^{lj} = N_{ik}N_{lj}/(2N)$ . Пусть теперь панмиксия нарушена и число пар  $\{ik\}$ ,  $\{lj\}$ , равное  $\widehat{m}_{ik}^{lj}$ , можно представить в виде  $\widehat{m}_{ik}^{lj} = \theta_{ik}^{lj} m_{ik}^{lj}$ . Матрицу  $\|\theta_{ik}^{lj}\|$ ,  $i, k, l, j = \overline{1, n}$ , размера  $n^2 \times n^2$  мы будем называть *матрицей предпочтения*, а ее элементы — *коэффициентами предпочтения*. Естественно, что при  $\theta_{ik}^{lj} \equiv 1$  мы имеем панмиксию, при  $\theta_{ik}^{lj} < 1$  особи  $\{ik\}$  и  $\{lj\}$  избегают вступать в скрещивание, а при  $\theta_{ik}^{lj} > 1$  — предпочитают скрещиваться друг с другом. Так как генотипы  $\{ij\}$  и  $\{ji\}$  неотличимы, то имеют место соотношения

$$\theta_{ik}^{lj} = \theta_{ki}^{lj} = \theta_{hi}^{jl} = \theta_{ik}^{jl}, \quad i, k, l, j = \overline{1, n}. \quad (2.1)$$

В общем случае предпочтения несимметричны и  $\theta_{ik}^{lj} = \theta_{ij}^{lk}$ , т. е. особь  $\{ik\}$  может испытывать более сильное влечение к особи  $\{lj\}$ , чем особь  $\{lj\}$  к особи  $\{ik\}$ . Однако для простоты мы будем считать предпочтения симметричными, т. е.  $\theta_{ik}^{lj} = \theta_{ij}^{lk}$ .

Если предположить, что в популяции все самцы и самки образуют пары и не остается особей, не вступивших в репродуктивные отношения, то суммарное число пар равно  $N/2$ , т. е.

$$\sum_{i,k,l,j} \theta_{ik}^{lj} N_{ik} N_{lj} = N^2. \quad (2.2)$$

Вводя обозначения  $h_{ik}^{lj} = \theta_{ik}^{lj} - 1$ , (2.2) можно записать в виде

$$(\mathbf{N}, \mathbf{HN}) = 0, \quad \mathbf{N} = \{N_{ij}; i, j = \overline{1, n}\}, \quad \mathbf{H} = \|\theta_{ik}^{lj}\|. \quad (2.3)$$

Это условие для  $N \neq 0$  выполняется, если  $HN = 0$  или  $N$  и  $HN$  ортогональны. Равенство  $HN = 0$  можно интерпретировать как существование в популяции двусторонней моногамии, когда каждый самец образует пару только с одной самкой, и каждая самка — только с одним самцом. В координатах это условие запишется в виде

$$\sum_{i,j} h_{ik}^{lj} N_{lj} = 0, \quad i, k, l, j = \overline{1, n}. \quad (2.4)$$

Для того чтобы (2.4) имело место при ненулевых численностях, необходимо выполнение условия  $\det H = 0$ , т. е. при двусторонней моногамии коэффициенты предпочтения не могут быть произвольными — они должны быть связаны условием  $\det H = 0$ . Отсюда также следует, что и численности не могут быть любыми — по крайней мере одна из них всегда будет линейной функцией от других (с коэффициентами, зависящими от  $\theta_{ik}^{lj}$  или  $h_{ik}^{lj}$ ).

Когда же  $N$  и  $HN$  ортогональны, не обязательно требовать  $\det H = 0$ , однако собственные значения матрицы  $H$  должны иметь различные знаки, т. е. снова коэффициенты предпочтения не могут быть произвольными. Также и с численностями — по крайней мере одна из них будет выражаться через другие согласно уравнению  $(N, HN) = 0$  (нелинейным образом).

Для коэффициентов  $\theta_{ik}^{lj}$  имеется естественная оценка снизу:  $\theta_{ik}^{lj} \geq 0$  ( $h_{ik}^{lj} \geq -1$ ). Оценку этих величин сверху мы дадим позднее.

### § 3. Модель популяции, в которой предпочтение при скрещивании нарушает панмиксию

Рассмотрим популяцию, наследование некоторого признака в которой определяется одним геном с множественными аллелями. Мы будем строить непрерывную модель, пренебрегая возрастной и половой структурой популяции (см. § 2.15).

Пусть  $N_{ij}$  — численность генотипа  $\{ij\}$ ;  $N = \sum_{i,j} N_{ij}$ ,  $i, j = \overline{1, n}$ , — общая численность популяции. Нарушение панмиксии будем описывать с помощью матрицы коэффициентов предпочтения  $\|\theta_{ik}^{lj}\|$ ,  $i, j, k, l = \overline{1, n}$ . Тогда количество пар  $\{ik\}$ ,  $\{lj\}$  будет равно  $\widehat{\pi}_{ik}^{lj} = \theta_{ik}^{lj} N_{ik} N_{lj} / (2N)$ . Предположим, что каждая такая пара производит  $2F$  по-

томков, из которых особи с генотипом  $\{ij\}$  доживают до репродуктивного возраста и вступают в скрещивание с вероятностью  $w_{ij}$ . Недифференциальная смертность  $D$  может зависеть от общей численности  $N$ . Тогда уравнение для численностей генотипов можно записать в виде

$$\frac{dN_{ij}}{dt} = \frac{Fw_{ij}}{N} \sum_{k,l} \theta_{ik}^{lj} N_{ik} N_{lj} - DN_{ij}, \quad i, j, k, l = \overline{1, n}. \quad (3.1)$$

Если обозначить  $Fw_{ij}\theta_{ik}^{lj} = \varphi_{ik}^{lj}$ , то система (3.1) будет совпадать (при  $n=2$ ) с моделью кистицынского типа (см. § 3.8), которая описывает панмиктическую популяцию, но плодовитость каждой пары типа  $\{ik\}$ ,  $\{lj\}$  равна  $2\varphi_{ik}^{lj}$ , т. е. зависит от генотипов составляющих пару особей. Следовательно, популяцию, в которой предпочтение при скрещивании нарушает панмиксию, формально можно рассматривать как панмиктическую популяцию, но с другими коэффициентами плодовитости, зависящими от генотипов обеих составляющих репродуктивную пару особей.

Определим приспособленности генотипов как  $Fw_{ij}$ , сохраняя старые обозначения  $w_{ij}$ . Переходя в (3.1) к частотам генотипов  $u_{ij} = N_{ij}/N$ , мы получим

$$\begin{aligned} \frac{du_{ij}}{dt} &= w_{ij} \sum_{k,l} \theta_{ik}^{lj} u_{ik} u_{lj} - u_{ij} w, \\ w &= \sum_{i,j,k,l} w_{ij} \theta_{ik}^{lj} u_{ij}, \quad i, j, k, l = \overline{1, n}, \end{aligned} \quad (3.2)$$

и уравнение для общей численности:

$$\frac{dN}{dt} = N(w - D). \quad (3.3)$$

Как это мы обычно делали ранее, для большей наглядности будем рассматривать случай двух аллелей. Пусть теперь  $i = j = 1$ . Тогда

$$\begin{aligned} \sum_{k,l} \theta_{1k}^{l1} u_{1k} u_{l1} &= \\ &= \theta_{11}^{11} u_{11}^2 + \theta_{11}^{12} u_{11} u_{21} + \theta_{12}^{11} u_{12} u_{11} + \theta_{12}^{12} u_{12}^2, \quad k, l = 1, 2. \end{aligned} \quad (3.4)$$

Кроме того, мы предполагаем, что имеет место двусторонняя моногамия, т. е. условие (2.4), которое в частотах записывается в виде  $\sum_{l,j} h_{ik}^{lj} u_{lj} = 0$ , или  $\sum_{l,j} \theta_{ik}^{lj} u_{lj} = 1$ ,  $i, k, l, j = 1, 2$ ,

Добавляя и вычитая в (3.4) член  $\theta_{12}^{12}u_{11}u_{22}$  и учитывая, что  $\sum_l \theta_{1k}^{1l}u_{1l} = 1$ , выражение (3.4) можно записать в виде

$$\sum_{k,l} \theta_{1k}^{1l}u_{1k}u_{1l} = u_{11} - (\theta_{11}^{22}u_{11}u_{22} - \theta_{12}^{12}u_{12}^2), \quad k, l = 1, 2, \quad (3.5)$$

Здесь мы использовали свойства симметричности:  $u_{ij} = u_{ji}$  и, согласно первому предположению,  $\theta_{11}^{12} = \theta_{12}^{11}$ , а также свойства  $\theta_{ik}^{lj}$  (см. (2.1)).

Производя аналогичные операции с суммами  $\sum_{k,l} \theta_{ik}^{lj}u_{ik}u_{lj}$  для  $i = 1, j = 2$  и  $i = 2, j = 2$ , получим

$$\begin{aligned} \sum_{k,l} \theta_{1k}^{1l}u_{1k}u_{1l} &= u_{12} + (\theta_{11}^{22}u_{11}u_{22} - \theta_{12}^{12}u_{12}^2), \\ \sum_{k,l} \theta_{2k}^{1l}u_{2k}u_{1l} &= u_{22} - (\theta_{11}^{22}u_{11}u_{22} - \theta_{12}^{12}u_{12}^2). \end{aligned} \quad (3.6)$$

Используя (3.5) и (3.6), систему (3.1) можно представить в виде

$$du_{ij}/dt = u_{ij}(w_{ij} - w) - (-1)^{i+j}w_{ij}R, \quad (3.7)$$

$$R = \theta_{11}^{22}u_{11}u_{22} - \theta_{12}^{12}u_{12}^2,$$

$$w = \sum_{i,j} w_{ij}u_{ij} - (w_{11} + w_{22} - 2w_{12})R,$$

$$i, j = 1, 2.$$

Очевидно, что траектория (3.7) не выходит из симплекса  $\sum_{i,j} u_{ij} = 1$ , однако ниоткуда не следует, что она не будет выходить из многообразия  $\sum_{i,j} h_{ik}^{lj}u_{ij} = 0, i, k, l, j = 1, 2$ , задающего двустороннюю моногамию. Умножая обе части (3.7) на  $h_{ij}^{kl}$  и суммируя по  $i, j = 1, 2$ , мы получим

$$\sum_{i,j} h_{ij}^{kl} \frac{d}{dt} u_{ij} = \sum_{i,j} w_{ij} h_{ij}^{kl} u_{ij} - R \sum_{i,j} (-1)^{i+j} w_{ij} h_{ij}^{kl} = 0, \quad (3.8)$$

$$i, j, k, l = 1, 2,$$

Итак, для того чтобы совместное действие отбора и предпочтения при скрещивании не нарушало двусторонней моногамии, необходимо выполнение условий (3.8), которые задают дополнительные ограничения на частоты генотипов  $u_{ij}$ . По-видимому, эти равенства могут иметь место не при любых  $h_{ij}^{kl}$ , так что кроме условия  $\det \mathbf{H} = 0$

появятся и другие, ограничивающие свободу выбора коэффициентов предпочтения условия.

Полный анализ равенств (3.8) достаточно громоздок и труден; поэтому мы введем упрощающие предположения о слабом отборе и слабом нарушении панмиксии, т. е. положим, что  $w_{ij} = 1 + \hat{w}_{ij}$ ,  $|\hat{w}_{ij}| \ll 1$ ,  $|h_{ij}^{kl}| \ll 1$ . Тогда для выполнения равенств (3.8) с точностью до  $o(\epsilon)$  ( $\hat{w}_{ij}$ ,  $h_{ij}^{kl} \sim \epsilon$ ) необходимо и достаточно, чтобы

$$\text{а) } u_{11}u_{13} = u_{12}^2 \text{ или б) } \sum_{i,j} (-1)^{i+j} h_{ij}^{kl} = 0, \quad i, j, k, l = 1, 2. \quad (3.9)$$

При слабых отборе и нарушении панмиксии вместо (3.7) с точностью до  $o(\epsilon)$  мы будем иметь

$$\begin{aligned} du_{ij}/dt &= u_{ij}(w_{ij} - w) + (-1)^{i+j}(\pi - w_{ij}\xi), \\ w &= \sum_{i,j} w_{ij}u_{ij} - (w_{11} + w_{22} - 2w_{12})\xi, \\ & i, j = 1, 2. \end{aligned} \quad (3.10)$$

Здесь  $\pi = -(h_{11}^{22}u_{11}u_{22} - h_{12}^{12}u_{12}^2)$ ,  $\xi = u_{11}u_{22} - u_{22}^2$ .

Величину  $\pi$  естественно назвать *показателем нарушения панмиксии*, поскольку при панмиксии  $\pi \equiv 0$ ; величина  $\xi$  есть не что иное, как отклонение от хардиевого равновесия. Заметим, что само нарушение панмиксии описывается всего двумя параметрами  $h_{11}^{22} = h$  и  $h_{12}^{12} = H$ , которые имеют очень прозрачный смысл: при  $h > 0$  гомозиготы предпочитают скрещиваться с другими гомозиготами, а при  $H > 0$  — гетерозиготы с гетерозиготами. При  $h < 0$  и  $H > 0$  особи предпочитают скрещиваться с себе подобными.

Вернемся к условиям (3.9). Если мы будем требовать выполнения (3.9а), т. е. выполнения закона Харди — Вайнберга, то, кроме ограничения  $\det \|h_{ij}^{kl}\| = 0$ , на коэффициенты предпочтения не накладывается никаких дополнительных условий и, следовательно, для описания предпочтений мы имеем пять свободных параметров, из которых для генетической эволюции популяции важны только два. Если же мы будем требовать выполнения (3.9б), то популяция уже не обязательно будет хардиевой, однако для описания предпочтений нам остается только два свободных параметра (на шесть коэффициентов предпочтения накладывается три ограничения (3.9б) и одно ограничение на определитель матрицы предпочте-

ний). В качестве этих параметров мы вполне можем выбрать  $h$  и  $H$ .

Переходя в (3.10) к частотам аллелей  $p = u_{11} + u_{12}$  и  $q = u_{21} + u_{22}$ ,  $p + q = 1$ , мы получим

$$\begin{aligned} dp/dt &= p(w_p - w_0), \quad w_p = \alpha p + \beta q, \\ w_0 &= \alpha p^2 + 2\beta pq + \gamma q^2, \end{aligned} \quad (3.11)$$

где  $\alpha = w_{11}$ ,  $\beta = w_{12} = w_{21}$ ,  $\gamma = w_{22}$ . Уравнение (3.11) полностью совпадает с уравнением аллельной частоты для панмиктической популяции. Следовательно, если в популяции существует двусторонняя моногамия, а отбор и нарушения панмиксии слабы, то предпочтения при скрещивании никак не влияют на эволюцию генного состава популяции. Однако, если  $\xi \neq 0$ , то популяция не будет хардиевой и эволюция *генотипических* частот в такой популяции будет отличаться от их эволюции в панмиктической популяции. Это отклонение естественно описывать величиной  $\xi$  — отклонением от хардиевого равновесия. Учитывая, что  $u_{11} = p^2 + \xi$ ,  $u_{12} = u_{21} = pq - \xi$ ,  $u_{22} = q^2 + \xi$ , и используя уравнения (3.10), (3.11), мы получим

$$d\xi/dt = p^2q^2(a - b) - d\xi - b\xi^2, \quad (3.12)$$

где

$$\begin{aligned} a &= \alpha + \gamma - 2\beta, \quad b = h - H, \\ d &= (\alpha + h)p^2 + 2(\beta + H)pq + (\gamma + h)q^2. \end{aligned}$$

Очевидно, что при панмиксии  $\dot{\xi} = ap^2q^2 - w_0\xi$ , и если при  $t \rightarrow \infty$   $p(t) \rightarrow p^*$ , то и  $\xi(t) \rightarrow 0$ .

#### § 4. Эволюция и устойчивость отклонения от хардиевого равновесия. Инбридинг

Исследуем поведение решений (3.12), но прежде чем приступить к исследованию, выясним область определения величины  $\xi$ . Поскольку  $u_{11}$ ,  $2u_{12}$  и  $u_{22}$  должны быть положительны, а сверху ограничены единицей (причем при  $u_{11} = 1$ ,  $u_{12} = u_{22} = 0$  и т. д.), то из определения  $\xi$  сразу следует, что

$$1. \xi \geq -p^2. \quad 2. \xi \leq pq. \quad 3. \xi \geq -q^2. \quad (4.1)$$

Эти неравенства определяют область  $\Omega_\xi$ , изображенную на рис. 22. Для любого  $p \in [0, 1]$  значение отклонения от

хардиевского равновесия не может выходить за пределы этой области (например, при  $p = 0,5$   $\xi \in [-0,25; +0,25]$ ).

Если в уравнении (3.12) переменную  $p$  считать параметром, то оно будет иметь два состояния равновесия:

$$\xi_{1,2}^* = \frac{1}{2b} [-d \mp \sqrt{d^2 + 4b(a-b)p^2q^2}], \quad (4.2)$$

из которых одно (со знаком «-») лежит за пределами допустимой области  $\Omega_\xi$  и всегда неустойчиво; второе же (со знаком «+») лежит внутри  $\Omega_\xi$  и всегда устойчиво. Для доказательства этого утверждения достаточно проверить, что на нижней границе  $\dot{\xi} > 0$ , а на верхней —  $\dot{\xi} < 0$ . Подставляя граничные значения  $\xi$  в (3.12), получим:

1.  $\xi = -p^2$ :  $\dot{\xi} = p^2(d - b + aq^2)$ .
2.  $\xi = -q^2$ :  $\dot{\xi} = q^2(d - b + ap^2)$ .
3.  $\xi = pq$ :  $\dot{\xi} = pq[(a - 2b)pq - d]$ .

$$(4.3)$$

Можно показать, что при  $h, H \in [-1, +1]$   $\dot{\xi}_1 > 0$  для  $0 < p < 1/2$ ,  $\dot{\xi}_2 > 0$  для  $1/2 < p < 1$  и  $\dot{\xi}_3 < 0$  для любых  $p, q \in (0, 1)$ , т. е. наше утверждение справедливо. А поскольку  $\xi(t)$  не может выходить за пределы допустимой области, то отсюда следуют и естественные ограничения сверху для  $h$  и  $H$ :  $h, H \leq 1$ .

При слабом отборе и слабом нарушении панмиксии справедливы оценки  $d \sim 1$ ,  $a, b \sim \varepsilon$ . Кроме того,  $\dot{p} \sim \varepsilon$ ,  $\dot{\xi} = -w_0\xi + o(1)$ . Отсюда следует, что эволюция аллельной частоты происходит медленно, в то время как отклонение от панмиксии — быстрая переменная. В течение характерного отрезка времени  $p(t)$  практически не меняется, а  $\xi(t) \rightarrow 0$ , причем  $\xi(t) \sim \exp\{-w_0 t\}$ . Однако в окрестности точки  $\xi = 0$  в уравнении (3.12) начинают играть свою роль члены  $O(\varepsilon)$ , и система медленно эволюционирует к состоянию  $\{p^*, \xi^*(p^*)\}$ , причем  $\xi^* \sim \varepsilon$ . Если состояние

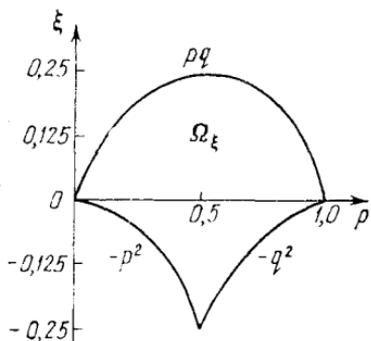


Рис. 22. Область определения  $\xi$ -отклонения от хардиевского равновесия.

При слабом отборе и слабом нарушении панмиксии справедливы оценки  $d \sim 1$ ,  $a, b \sim \varepsilon$ . Кроме того,  $\dot{p} \sim \varepsilon$ ,  $\dot{\xi} = -w_0\xi + o(1)$ . Отсюда следует, что эволюция аллельной частоты происходит медленно, в то время как отклонение от панмиксии — быстрая переменная. В течение характерного отрезка времени  $p(t)$  практически не меняется, а  $\xi(t) \rightarrow 0$ , причем  $\xi(t) \sim \exp\{-w_0 t\}$ . Однако в окрестности точки  $\xi = 0$  в уравнении (3.12) начинают играть свою роль члены  $O(\varepsilon)$ , и система медленно эволюционирует к состоянию  $\{p^*, \xi^*(p^*)\}$ , причем  $\xi^* \sim \varepsilon$ . Если состояние

$\xi^*(p)$  устойчиво при любых  $p$  и при  $t \rightarrow \infty p(t) \rightarrow p^*$ , то и  $\xi(t) \rightarrow \xi^*(p^*)$ .

Очевидно, что если  $p(t) \rightarrow 0$  или  $p(t) \rightarrow 1$ , то  $\xi(t) \rightarrow 0$ , т. е. при элиминации одного из аллелей популяция стремится к хардиевому равновесию, несмотря на нарушение панмиксии. Это следует из устойчивости равновесия  $\xi^*$ , которое при  $p = 0$  или  $p = 1$  равно нулю.

Пусть теперь в популяции существует полиморфизм, т. е.  $p(t) \rightarrow p^* \in (0, 1)$ ,  $p^* = (\beta - \gamma)/(2\beta - \alpha - \gamma)$ . Приближенное, с точностью до  $o(\epsilon)$ , выражение для  $\xi^*(p)$  будет иметь вид

$$\xi^*(p) \simeq \frac{a-b}{w_0} p^2 q^2. \quad (4.4)$$

Так как при полиморфизме  $\beta > \alpha$ ,  $\gamma$ , то  $a < 0$ . Очевидно, что при  $b > 0$   $\xi^* < 0$ , т. е. при  $h > H$  в популяции всегда будет иметься избыток гетерозигот (по сравнению с хардиевым соотношением 1:2:1). Более точно,  $\xi^* < 0$  при  $a < b$  и  $\xi^* > 0$  при  $a > b$ . Следовательно, при  $2\beta - (\alpha + \gamma) + (h - H) > 0$ , т. е. при явно выраженном отборном преимуществе гетерозигот и при предпочтительном скрещивании генотипически различных форм, популяция эволюционирует к состоянию с избытком гетерозигот. Если же  $2\beta - (\alpha + \gamma) + (h - H) < 0$ , т. е. отборное преимущество гетерозигот выражено не слишком явно, а скрещиваются предпочтительно генотипически одинаковые особи, то в популяции происходит гомозиготизация.

Рассмотрим ситуацию, когда особи предпочитают скрещиваться с себе подобными (близкородственное скрещивание или инбридинг), причем степень этого предпочтения одинакова для всех трех генотипических групп. Тогда  $H = -h = F \geq 0$  и  $F \leq 1$ . Предположим также, что  $\alpha = \gamma = 1$ , т. е. давление отбора симметрично. Тогда из (4.2) получим (при  $p = p^* = 1/2$ )

$$\xi^* = \frac{1}{4F} \left( 1 + \frac{s}{2} - \sqrt{\left( 1 + \frac{s}{2} \right)^2 - F(F-s)} \right), \quad s = 1 - \beta, \quad (4.5)$$

откуда видно, что при  $F > s$ , несмотря на преимущественный отбор гетерозигот, происходит гомозиготизация популяции. Если же  $F < s$ , то преимущественный отбор гете-

розигот приводит к повышению их доли в популяции (по сравнению с хардиевым равновесием).

Усиление давления отбора (при фиксированном коэффициенте инбридинга  $F$ ) всегда приводит к повышению доли гетерозигот. Увеличение же коэффициента инбридинга  $F$  приводит не к столь однозначному результату. Однако при малых  $s$  и  $F$

$$\xi^* \simeq \frac{1}{32} \left( 4F - 4s - \frac{s^2}{F} \right)$$

и  $\partial \xi^* / \partial F > 0$ , т. е. увеличение степени инбридинга способствует гомозиготизации популяции.

Суммируя все вышесказанное, можно заключить, что инбридинг приводит к гомозиготизации только при достаточно слабом отборе и при достаточно сильно выраженной тенденции к близкородственным скрещиваниям.

И в заключение мы рассмотрим ситуацию отсутствия отбора. При  $\alpha = \beta = \gamma = 1$   $p = \text{const}$ , а устойчивое отклонение от панмиксии равно

$$\begin{aligned} \xi_0^* &= \frac{1}{4F} (d_0 - \sqrt{d_0^2 - 16F^2 p^2 q^2}), \\ d_0 &= 1 - F(p - q)^2, \end{aligned} \quad (4.6)$$

и при любых  $F > 0$   $\xi_0^* > 0$ , т. е. в отсутствие отбора инбридинг всегда ведет к гомозиготизации популяции. Степень гомозиготизации  $\xi_0^*$  существенно зависит от  $p$ . На рис. 23 мы изобразили график функции (4.6); отсюда видно, что максимального значения гомозиготизация достигает при  $p = q = 1/2$ . Заметим, что, говоря о гомозиготизации, мы имеем в виду присутствие в популяции обеих гомозигот, т. е.  $p \neq 0; 1$ . Очевидно, что «чистая» популяция, т. е. популяция, содержащая только аллели  $A$  или  $a$ , всегда гомозиготна.

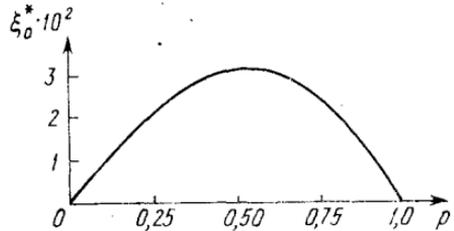


Рис. 23. Степень равновесной гомозиготизации  $\xi_0 = u_{11}u_{22} - u_{12}^2$  в отсутствие отбора в зависимости от частоты аллеля  $A$ .

## § 5. Предпочтение при скрещивании. Дискретная модель

В предыдущих параграфах весьма существенными предположениями были слабый отбор и слабое нарушение панмиксии. Отказ же от этих предположений приводил нас к очень сложным и громоздким зависимостям. Оказывается, что в дискретной модели эти зависимости проще и наглядней, чем в непрерывной, и в то же время мы можем обойтись без гипотез «слабости». Принцип построения дискретной модели тот же, что и раньше (см. § 2.16).

Мы снова рассматриваем двухаллельный ген и предполагаем двустороннюю моногамию. При переходе от поколения к поколению мы получаем

$$\begin{aligned} (u_{11})_n^+ &= (p^2 + \pi)_{n-1}^-, & p &= u_{11} + u_{12}, \\ (u_{12})_n^+ &= (pq - \pi)_{n-1}^-, & q &= u_{21} + u_{22}, \\ (u_{22})_n^+ &= (q^2 + \pi)_{n-1}^-, & p + q &= 1, \end{aligned} \quad (5.1)$$

где  $\pi = -(hu_{11}u_{22} - Hu_{12}^2)$  — показатель нарушения панмиксии. В данном случае  $\pi$  (как и  $\xi$  в § 3) характеризует также и степень отклонения от хардиевского равновесия, но если  $\xi = u_{11}u_{22} - u_{12}^2$  не зависит от коэффициентов предпочтения, то для  $\pi$  эта зависимость налицо. Область определения  $\pi$  совпадает с  $\Omega_{\xi}$  (см. рис. 22). Само нарушение панмиксии описывается двумя свободными параметрами  $h = \theta_{11}^{22} - 1$  и  $H = \theta_{12}^{12} - 1$ , а условия двусторонней моногамии  $\sum_{i,j} h_{ij}^{kl} u_{ij}^- = 0$  в конце поколения были нами использованы при выводе соотношений (5.1). Их выполнение всегда можно гарантировать выбором остальных  $h_{ij}^{kl}$ .

Давление отбора введем обычным образом через приспособленности  $w_{11} = \alpha$ ,  $w_{12} = w_{21} = \beta$ ,  $w_{22} = \gamma$ . Тогда разностные уравнения, связывающие аллельные частоты в конце двух последовательных поколений, будут иметь вид

$$\begin{aligned} pw' &= pw_p + (\alpha - \beta)\pi, \\ qw' &= qw_q - (\beta - \gamma)\pi, \\ w_p &= \alpha p + \beta q, \quad w_q = \beta p + \gamma q, \\ w &= pw_p + qw_q + (\alpha + \gamma - 2\beta)\pi. \end{aligned} \quad (5.2)$$

Здесь, в отличие от непрерывной модели, динамика аллельной частоты уже зависит от показателя нарушения панмиксии, и поэтому для замыкания модели нам необходимо еще одно уравнение для  $\pi$ :

$$w^2\pi' = -(Ap^2q^2 + B\pi + A\pi^2), \quad (5.3)$$

$$A = h\alpha\gamma - H\beta^2, \quad B = h\alpha\gamma(p^2 + q^2) + 2H\beta^2pq.$$

В отсутствие давления отбора ( $\alpha = \beta = \gamma = 1$ ) из (5.2) и (5.3) мы получаем

$$p' = p, \quad (5.4)$$

$$\pi' = -\{(h - H)(p^2q^2 + \pi^2) + \pi[h(p^2 + q^2) + 2H\beta^2pq]\}.$$

Отсюда видно, что одно только нарушение панмиксии не меняет аллельных частот и они остаются непрерывными при переходе от поколения к поколению, так что  $p_n^+ = p_{n-1}^-$ ,  $q_n^+ = q_{n-1}^-$  — результат вполне естественный. Однако показатель нарушения панмиксии меняется и в отсутствие отбора.

Пусть теперь  $\pi = -p^2$ , т. е. система попала на нижнюю границу допустимой области. Тогда, полагая в (5.4)  $\pi = -p^2$ , мы получим  $\pi' - \pi = (1 + H)p^2$ . Аналогично, при  $\pi = -q^2$   $\pi' - \pi = (1 + H)q^2$  и при  $\pi = pq$   $\pi' - \pi = -(1 + h)pq$ . Отсюда следует, что система, попав на границу допустимой области, на следующем шаге может двигаться только вовнутрь нее.

Предположим, что система, находясь внутри  $\Omega_\xi$  на следующем шаге выходит из  $\Omega_\xi$ , т. е.  $\pi \in \Omega_\xi$ , а  $\pi' \notin \Omega_\xi$ . Пусть  $\pi' > pq$ ; тогда

$$pq < -(h - H)(p^2q^2 + \pi^2) - \pi[h(p^2 + q^2) + 2H\beta^2pq],$$

$$\max\{-p^2, -q^2\} < \pi < pq,$$

или

$$f(p, h, H) =$$

$$= pq + (h - H)(p^2q^2 + \pi^2) + \pi[h(p^2 + q^2) + 2H\beta^2pq] < 0. \quad (5.5)$$

Функция  $f$ , рассматриваемая как функция  $h$  и  $H$ , принимает минимальное значение в одном из углов прямоугольника  $\{-1 \leq h \leq h_{\max}; -1 \leq H \leq H_{\max}\}$  ( $f$  — линейная по  $h$  и  $H$ ). Подставляя соответствующие значения  $h$  и  $H$  в (5.5), мы получим, что это неравенство может иметь место, только если  $h_{\max} > 1$  или  $H_{\max} > 1$ . Аналогично доказывается, что система не может выйти из  $\Omega_\xi$ , если только

$h, H \in [-1, +1]$ . Тем самым мы получим верхнее ограничение для коэффициентов предпочтения  $h$  и  $H$ . Заметим, что эти ограничения аналогичны ограничениям, полученным в непрерывной модели.

Уравнение (5.3) имеет две стационарные точки, одна из которых неустойчива и лежит вне  $\Omega_\varepsilon$ , а вторая лежит внутри допустимой области и устойчива при

$$(1+h)^2(p-q)^2 + 4(1+h)(1+H)pq < 16.$$

Это неравенство всегда выполняется, если  $h, H \in [-1, +1]$ . Следовательно, при  $n \rightarrow \infty$   $\pi_n \rightarrow \pi^* \in \Omega_\varepsilon$ , т. е. в популяции всегда устанавливается равновесие по показателю нарушения панмиксии, а соотношение равновесных частот генотипов будет отлично от хардиевского  $1:2:1$ .

### § 6. Эволюция генетической структуры популяции при инбридинге. Дискретная модель

Рассмотрим частный случай модели (5.2), (5.3) при  $\alpha = \gamma = 1$ ,  $\beta = 1 + s$ ,  $-h = H = F$ ,  $F \in [0, 1]$ . Тогда

$$wp' = p + s(pq - \pi),$$

$$w^2\pi' = F\{[1 + (1+s)^2][p^2q^2 + \pi^2] + [(p^2 + q^2) - 2(1+s)^2pq]\pi\}, \quad (6.1)$$

$$w = 1 + 2s(pq - \pi), \quad q = 1 - p.$$

Эту систему удобнее рассматривать в переменных  $p$  и  $y = pq - \pi$ . Область их определения

$$\Omega = \{0 \leq p \leq 1; 0 \leq y \leq p, p \in [0, 1/2]\};$$

$$0 \leq y \leq q, q \in [0, 1/2]\}$$

изображена на рис. 24. Тогда вместо системы (6.1) мы будем иметь

$$wp' = p + sy,$$

$$w^2y' = (1-F)pq + (s+F)y + \{s^2 - F[1 + (1+s)^2]\}y^2, \quad (6.2)$$

$$w = 1 + 2sy.$$

Выясним характер и расположение стационарных точек системы (6.2). Очевидно, что имеются две точки типа

$p^* = y^* = 0$  и  $p^* = 1, y^* = 0$ , которые соответствуют «чистым» хардиевым состояниям с  $\pi^* = 0$ . Легко показать, что они устойчивы, если  $s < 0$  и  $F < 1$ , и неустойчивы, если  $s > 0$ .

И наконец, существует точка  $p^* = q^* = 1/2$ , которая соответствует состоянию полиморфизма. Значения  $y^*$  находятся из уравнения

$$4s^2 y^{*3} + Ay^{*2} + (1 - s - F)y^* - (1 - F)/4 = 0, \quad (6.3)$$

где  $A = 4s - (1 - F)s^2 + 2F(1 + s)$ . При этом должно быть выполнено условие  $y^* \in \Omega$ . Из анализа устойчивости этой стационарной точки следует, что при  $|1 + 2sy^*| > 1$  и при  $p_0$ , достаточно близких к  $1/2$ ,  $p_n \rightarrow 1/2$  при  $n \rightarrow \infty$ . Очевидно, для этого необходимо и достаточно, чтобы  $s > 0, y^* > 0$ .

Поскольку при  $s > 0$  и при любом  $y^* \neq 0$  в популяции устанавливается полиморфизм по генным частотам, то для получения качественной картины динамики показателя нарушения панмиксии  $\pi$  (или, что аналогично,  $y$ ) нам достаточно исследовать второе уравнение (6.2), в котором  $pq = 1/4$ . Перепишем это уравнение в виде

$$y' = \frac{1 - F}{4} + \frac{F(1 + s)y(1 - 2y)}{(1 + 2sy)^2} = f(y). \quad (6.4)$$

Конечно, используя стандартную технику анализа устойчивости стационарных точек в линейном приближении, можно определить области устойчивости  $y^*$  в пространстве параметров  $s$  и  $F$  и соответствующим образом интерпретировать эти результаты, но мы оставим эту задачу читателю. А в качестве наглядной иллюстрации характера динамического поведения этой системы мы приведем результаты решения уравнения (6.4) при  $F = 0,96$  (сильный инбридинг) и при двух значениях  $s$ :  $s_1 = 1/4$  (слабый отбор) и  $s_2 = 50$  (сильный отбор). Для решения мы используем графическую технику («лестницу Ламерея»). Соответствующие графики приведены на рис. 25, а, б. Из них видно, что при слабом отборе показатель нарушения панмиксии стремится к своему равновесному значению мо-

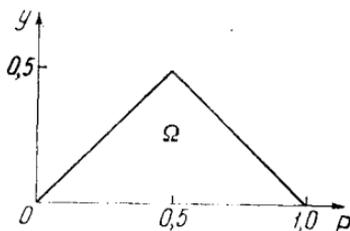


Рис. 24. Область определения  $\Omega$  переменных  $y$  и  $p$  в уравнении (6.2).

потошно; при сильном же отборе возникает колебательный режим, но колебания затухают. Заметим, что в обоих случаях равновесные частоты генотипов будут отличны от хардиевых.

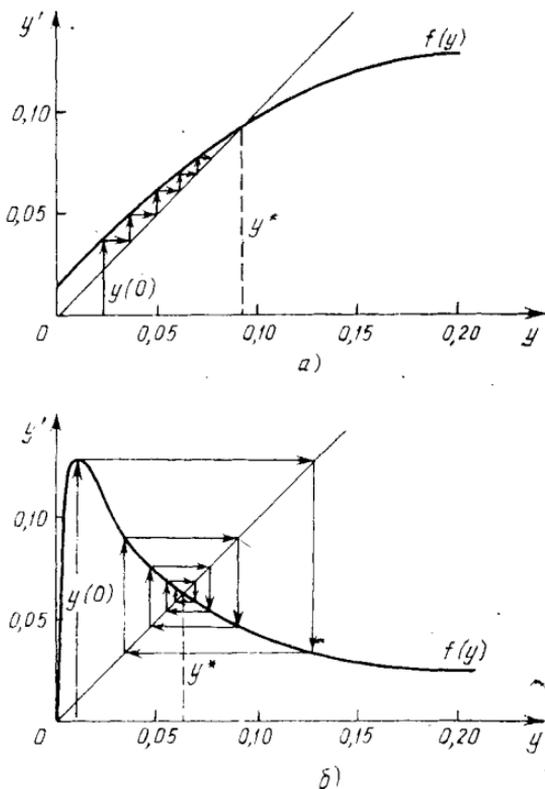


Рис. 25. Графическое решение уравнения (6.4).

Неизвестно, возможны ли здесь циклические решения или их в принципе не может быть? Может ли возникнуть здесь «хаос»? Было бы интересно провести подобное исследование — задача пока еще до конца не решена.

## § 7. Изоляция расстоянием и нарушение панмиксии

Выше (см. § 2.16) мы уже показывали, что если мы предполагаем существование панмиксии, то тем самым мы принимаем концепцию «гаметного резервуара», т. е. независимый выбор пары образующих новую зиготу гамет

из множества всех гамет родительской популяции. Но как только панмиксия нарушается, эта концепция уже не проходит, и нам приходится рассматривать взаимоотношения на уровне генотипов, что резко усложняет модель. Однако существует и некоторый промежуточный тип описания популяции с нарушенной панмиксией, когда мы по-прежнему принимаем концепцию «гаметного резервуара», но вероятность образования зиготы зависит от некоторой новой переменной — «расстояния» между родительскими гаметами.

Рассмотрим достаточно большую популяцию, наследование в которой определяется одним двухаллельным геном с аллелями  $A$  и  $a$ . Пусть нам задано некоторое множество  $X$  (дискретное или непрерывное) с элементами  $x$  и метрикой  $\rho$ , и пусть частота аллеля  $A$  определена на этом множестве и зависит от времени или от номера поколения как от параметра, так что  $p = p(x, t)$ . Например, в качестве  $X$  можно рассматривать множество генотипов, а метрику  $\rho$  ввести следующим образом. Перенумеруем генотипы:  $N\{AA\} = 0$ ,  $N\{Aa\} = 1$ ,  $N\{aa\} = 2$ ; тогда

$$\rho(AA, Aa) = |N\{AA\} - N\{Aa\}| = 1,$$

$$\rho(AA, aa) = |N\{AA\} - N\{aa\}| = 2$$

и т. д. Если мы теперь на этом множестве определим функцию  $p(x)$  — частоту аллеля  $A$ , то  $p(0)$  будет обозначать частоту аллеля  $A$  среди гомозигот  $AA$ ,  $p(1)$  — среди гетерозигот  $Aa$  и  $p(2)$  — среди гомозигот  $aa$ . Очевидно, что  $p(0) = 1$  и  $p(2) = 0$ ; поэтому существенной переменной модели является лишь  $p(1)$ , однако при описании системы скрещивания, отличающейся от панмиксии, будут использоваться и другие переменные.

Введение зависимости выбора отцовских и материнских гамет от некоторого расстояния  $\rho$  между ними нарушает требование независимого выбора — тем самым нарушается панмиксия. В качестве  $\rho$  может выступать географическое расстояние, некоторым образом введенное расстояние между гаметами различного происхождения и т. п.

Пусть теперь отцовская и материнская гаметы находятся в точках  $x$  и  $\xi$  ( $x, \xi \in X$ ). Представим процесс образования зиготы  $AA$  в точке  $x$  как одновременное осуществление следующих независимых событий: выбор гаметы  $A$  в точке  $x$  с вероятностью  $p(x, t)$ , выбор гаметы  $A$

в некоторой точке  $\xi$  с вероятностью  $p(\xi, t)$ , встреча гамет в точке  $x$  с вероятностью  $K(x, \xi, t)$ , не зависящей от того, какого типа гаметы выбраны в точках  $x$  и  $\xi$ . Тогда вероятность образования в точке  $x$  зиготы  $AA$  из гамет, одна из которых выбрана в этой же точке, а другая — в точке  $\xi$ , равна

$$u_{11}(x, \xi, t) = K(x, \xi, t)p(x, t)p(\xi, t).$$

Для того чтобы получить вероятность образования  $AA$  из гамет, выбранной в точке  $x$ , и из гамет, выбранной в любой другой точке  $\xi \in X$  (в том числе и  $\xi = x$ ), т. е. вероятность образования в точке  $x$  зиготы  $AA$ , необходимо проинтегрировать  $u_{11}(x, \xi, t)$  по всем  $\xi$ . Она равна

$$u_{11}(x, t) = p(x, t) \int_X K(x, \xi, t) p(\xi, t) d\xi. \quad (7.1)$$

Интеграл здесь берется по всему множеству  $X$ ; в том случае, если множество дискретно, то интеграл заменяется суммой. Очевидно, что функция  $K(x, \xi, t)$  должна удовлетворять условию нормировки:

$$\int_X K(x, \xi, t) d\xi = 1. \quad (7.2)$$

Аналогичные рассуждения можно привести и для процесса образования зигот  $Aa$  и  $aa$ . И окончательно

$$\begin{aligned} u_{11}(x, t) &= p(x, t) \int_X K(x, \xi, t) p(\xi, t) d\xi, \\ u_{12}(x, t) = u_{21}(x, t) &= \frac{1}{2} \left\{ p(x, t) \int_X K(x, \xi, t) q(\xi, t) d\xi + \right. \\ &\quad \left. + q(x, t) \int_X K(x, \xi, t) p(\xi, t) d\xi \right\}, \quad (7.3) \end{aligned}$$

$$u_{22}(x, t) = q(x, t) \int_X K(x, \xi, t) q(\xi, t) d\xi,$$

где  $q(x, t) = 1 - p(x, t)$ . Таким образом, если предположение о панмиксии не выполняется и задан некоторый закон, ограничивающий случайный и независимый выбор отцовской и материнской гамет, то частоты генотипов  $AA$ ,

$Aa$  и  $aa$  в потомстве определяются по частотам родительских гамет формулами (7.3). Эти формулы описывают правила наследования для случая, когда весьма жесткое требование панмиксии снято, и являются своеобразными аналогами хардиевых соотношений для непанмиктических популяций.

Если теперь с помощью мальтузианских коэффициентов  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$  ввести давление отбора и учесть очевидные соотношения  $p(x, t) = u_{11}(x, t) + u_{12}(x, t)$ ,  $q(x, t) = u_{21}(x, t) + u_{22}(x, t)$ , то уравнения непрерывной модели для генной частоты  $p(x, t)$  можно записать в виде

$$\partial p / \partial t = p(w_p - w) - \beta \delta / 2, \quad (7.4)$$

где

$$w_p = \alpha \varphi + \beta \psi, \quad \psi = \int_X K p(\xi, t) d\xi,$$

$$\psi = \int_X K q(\xi, t) d\xi, \quad w = \alpha p \varphi + \beta (p \psi + q \varphi) + \gamma q \psi,$$

$$\delta = p - \varphi.$$

Очевидно, что  $\varphi + \psi = 1$ .

Заметим, что это уравнение по форме напоминает полученные нами в предыдущей главе уравнения для двуполой популяции (см. § 5.2). Дело в том, что мы вполне могли рассмотреть двуполость и в рамках нашей модели; для этого достаточно считать  $X$  множеством, состоящим из двух элементов, так что  $p(x_1)$  определяет частоту аллеля  $A$  среди самцов, а  $p(x_2)$  — среди самок. Кроме того, специальным образом должна быть выбрана функция нарушения панмиксии  $K(x, \xi)$ :

$$K(x, \xi) = \begin{cases} 0 & \text{при } x = x_1, \quad \xi = x_1; \quad x = x_2, \quad \xi = x_2, \\ 1 & \text{при } x = x_1, \quad \xi = x_2; \quad x = x_2, \quad \xi = x_1. \end{cases}$$

Это означает, что вероятность встречи и образования зиготы у гамет  $x_1$  и  $x_1$  равна нулю (что естественно, поскольку эти гаметы — мужские). Аналогично и для женских гамет  $x_2$  и  $x_2$ . Но зато существует единичная вероятность встречи и образования зиготы у гамет  $x_1$  и  $x_2$ . Тогда, если положить  $p(x_1) = P$  и  $p(x_2) = p$ , то  $\varphi = P$ ,  $\psi = Q$  и из (7.4) мы сразу получаем уравнения (5.2.4), в которых  $\mu^* = 1$ , т. е. равновесное соотношение полов равно 1 : 1.

## § 8. Модели с конкретным заданием функции нарушения панмиксии

а) Пусть популяция распределена на некотором одномерном ареале — прямой  $x$  ( $-\infty \leq x \leq +\infty$ ). В качестве множества  $X$  мы будем рассматривать все точки этой прямой, так что  $x \in X$ . Естественно предположить, что вероятность встречи особей, расположенных в точках  $x$  и  $\xi$  ( $x, \xi \in X$ ), зависит от расстояния  $\rho = |x - \xi|$  между ними, причем эта вероятность максимальна при  $x = \xi$  и очень быстро убывает с ростом  $\rho$ . В качестве функции такого типа, удовлетворяющей условию нормировки (7.2), можно выбрать функцию плотности нормального распределения с некоторым  $\sigma \ll 1$ , характеризующим скорость убывания вероятности встречи с ростом  $|x - \xi|$ , так что

$$K(x, \xi) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma}} \exp \left\{ -\frac{(\xi - x)^2}{2\sigma^2} \right\}, \quad \int_{-\infty}^{\infty} K(x, \xi) d\xi = 1.$$

Тогда функцию  $\varphi(x, t)$  можно представить в виде

$$\begin{aligned} \varphi(x, t) &= \int_{-\infty}^{\infty} K(x, \xi) p(\xi, t) d\xi = \\ &= \int_{-\infty}^{\infty} K(x, \xi) \left[ p(x) + (\xi - x) \frac{\partial p}{\partial x} + \frac{1}{2} (\xi - x)^2 \frac{\partial^2 p}{\partial x^2} + \dots \right] d\xi = \\ &= p(x) + \frac{1}{2} \frac{\partial^2 p}{\partial x^2} \int_{-\infty}^{\infty} (\xi - x)^2 K(x, \xi) d\xi + \dots = \\ &= p(x) + \frac{\sigma^2}{2} \frac{\partial^2 p}{\partial x^2} + O(\sigma^4). \end{aligned}$$

Так как  $\sigma \ll 1$ , то мы можем пренебречь членами  $O(\sigma^4)$  и считать, что

$$\varphi(x, t) \simeq p(x) + \frac{\sigma^2}{2} \frac{\partial^2 p}{\partial x^2}. \quad (8.1)$$

Предположим также, что давление отбора мало, т. е.  $\alpha = 1 + s_1$ ,  $\beta = 1 + s_2$ ,  $\gamma = 1 + s_3$ , где  $s_1, s_2, s_3 \sim \sigma^2 \ll 1$ .

Тогда, подставляя (8.1) в (7.4) и пренебрегая членами порядка  $o(\sigma^2)$ , мы получим

$$\frac{\partial p}{\partial t} = \frac{\sigma^2}{4} \frac{\partial^2 p}{\partial x^2} + f(p), \quad (8.2)$$

$$f(p) = p(\widehat{w}_p - \widehat{w}), \quad \widehat{w}_p = \alpha p + \beta q, \quad \widehat{w} = \alpha p^2 + 2\beta pq + \gamma q^2.$$

Таким образом, мы получили модель генетической эволюции популяции, распределенной по пространству, в которой пространственный фактор приводит к нарушению панмиксии. Более подробно эта модель будет исследована в следующей главе.

б) Пусть наша популяция каким-либо образом разбита на  $r$  групп, каждая из которых может иметь свою генную частоту. Перенумеруем эти группы числами от 1 до  $r$ . Предположим, что вероятность встречи генотипа из группы  $i$  с генотипом из группы  $j$  и образования соответствующей зиготы в группе  $i$  зависит только от номеров групп и ни от чего более. Тогда наше множество  $X$  — конечное дискретное множество из  $r$  элементов и функция  $K(x, \xi)$  запишется в виде матрицы размера  $r \times r$  с элементами  $k_{ij}$ . Условие нормировки (7.2) есть условие стохастичности матрицы, т. е.

$$\sum_{j=1}^r k_{ij} = 1, \quad i = \overline{1, r},$$

а  $k_{ij}$  есть не что иное, как вероятности встречи выбранной из  $i$ -й группы гаметы с гаметой из группы  $j$  (при условии, что в этой группе гамета уже выбрана) в пределах  $i$ -й группы. Интегралы в соотношениях (7.3) в этом случае заменятся конечными суммами, а уравнения динамики генных частот  $p$  запишутся в виде

$$\begin{aligned} dp^i/dt &= p^i(w_p^i - w^i) - \beta \delta^i/2, \quad i = \overline{1, r}, \\ w_p^i &= \sum_{j=1}^r k_{ij}(\alpha p^j + \beta q^j), \\ w^i &= \sum_{j=1}^r k_{ij}[\alpha p^i p^j + \beta(p^i q^j + q^i p^j) + \gamma q^i q^j], \\ \delta^i &= p^i - \sum_{j=1}^m k_{ij} p^j. \end{aligned} \quad (8.3)$$

По сути дела, полученная нами модель — это уже не модель единой популяции, а система из  $r$  связанных миграцией популяций, в которой миграция, не влияя на их численности, изменяет лишь характер скрещивания, т. е. нарушает панмиксию в объединенной популяции. Поскольку здесь речь идет уже о миграции, то подробно эта модель будет изучаться в следующей главе.

в) Более сложная ситуация возникает в случае, когда вероятность встречи генотипов — функция  $K$  — зависит не только от  $x$  и  $\xi$ , но и от  $p(\xi, t)$  — концентрации генных частот или концентрации генотипов в соответствующих точках нашего пространства, так что  $K = K(x, \xi, p, t)$  и неизвестная функция может входить под знак интеграла нелинейным образом. Обычно это резко усложняет решение задачи.

## § 9. Библиография и комментарии

§ 1. Впервые понятие «системы скрещивания» было введено в работе:

Wright S. Systems of mating.— *Genetics*, 1921, 6, №№ 1, 2, p. 111—178.

Дальнейшее развитие этих идей (в особенности к «изоляции расстоянием») содержится в его же работах:

Wright S. Isolation by distance.— *Genetics*, 1943, 28, № 2, p. 114—138;

Wright S. Isolation by distance under diverse systems of mating.— *Genetics*, 1946, 31, № 1, p. 39—59.

§ 2. Впервые идея о введении коэффициентов предпочтения, характеризующих отклонения от панмиксии на уровне генотипов, а не гамет (т. е. отказ от концепции «гаметного резервуара»), была высказана в работе:

Haldane J. B. S. Inbreeding in Mendelian populations with special reference to human cousin marriage.— *Ann. Eugenics*, 1939, 9, p. 321—340.

Похожий метод был предложен также в статье:

Bennett J. H., Binet F. E. Association between Mendelian factors with mixed selfing and random mating.— *Heredity*, 1956, 10, № 1, p. 51—55.

Небольшое историческое отступление. Практически во всех первых моделях Фишера, Холдена, Райта и их последователей явно или неявно принималась концепция «гаметного резервуара». Успехи математической генетики в 20—30-х годах вполне оправдывали этот подход. Однако в конце 30-х годов все чаще и чаще начали раздаваться критические голоса. Наиболее серьезной была критика В. А. Ростицына (подробнее см. в работе:

Scudo F., Ziegler J. The Golden Age of Theoretical Ecology. 1923—1940.— Berlin: Springer-Verlag, 1978, p. 410—412), но предложенные им альтернативные модели вольтерровского типа

не получили в свое время широкого распространения, по-видимому, из-за чисто технических сложностей их исследования.

В последние годы все чаще и чаще появляются работы, в которых авторы отказываются от концепции «гаметного резервуара» и от описания на уровне гамет переходят к описанию на уровне зигот. Наиболее систематически это сделано в работах:

Свирижев Ю. М. Математические модели в популяционной генетике. Автореф. докт. дисс.— Пуццано, ИБФ АН СССР, 1972;

Каганова О. З., Корзухин М. Д. Опыт переформулировки уравнений математической генетики в переменных «числа зигот» (для двушолых популяций).— Пуццано, Препринт НИВЦ АН СССР, 1977.

§§ 3—6. В настоящее время существует несколько способов описания непанмиктических систем скрепления. Один из них — это так называемые «коэффициенты отклонения от панмиксии». Они вводятся следующим образом. Если при панмиксии связь между частотами зигот в последующем поколении и частотами гамет в предыдущем задается формулами Харди, то при нарушении панмиксии эту связь задают в виде

$$(u_{11})_n^+ = (v_{11}p^2)_{n-1}^-, \quad (u_{12})_n^+ = (v_{12}pq)_{n-1}^-, \quad (u_{22})_n^+ = (v_{22}q^2)_{n-1}^-,$$

где коэффициенты  $v_{11}$ ,  $v_{12}$  и  $v_{22}$  называются «коэффициентами отклонения от панмиксии». Предположение о непрерывности генных частот при переходе от поколения к поколению приводит нас к ограничению, налагаемому на эти коэффициенты:  $v_{11}p + v_{12}q = v_{12}p + v_{22}q = 1$ ,  $v_{11}$ ,  $v_{12}$ ,  $v_{22} \geq 0$ . Очевидно, что при  $v_{11} = v_{12} = v_{22}$  мы имеем панмиксию. Такое описание было впервые предложено в работе:

Bernstein F. Fortgesetzte Untersuchungen aus der Theorie der Blutgruppen.— Z. induct. Abst. Vererb., 1930, 56, № 4, p. 233—273.

Затем коэффициенты отклонения от панмиксии широко использовались в работах М. Кимуры и его сотрудников.

В 1922 г. С. Райтом в работе:

Wright S. Coefficients of inbreeding and relationship.— Amer. Nat., 1922; 56, p. 330—338,

было введено понятие коэффициента инбридинга, который есть не что иное, как коэффициент корреляции между двумя одинаковыми гаметами, образующими зиготу. Очевидно, что если между гаметами существует какая-то коррелятивная зависимость, то связь между частотами новых зигот и частотами гамет предыдущего поколения можно задать формулами (5.1), где  $\pi$  можно истолковать как величину ковариации между гаметами. С другой стороны, процесс выборки гамет из «гаметного резервуара» можно рассматривать как серию последовательных независимых испытаний с вероятностью успеха, равной частоте гаметы  $A$ . Каждая выборка есть одно такое испытание, поэтому дисперсия равна  $pq$ . А поскольку, по определению, коэффициент корреляции

$$F_w = \frac{\text{ковариация}}{\text{дисперсия}} = \frac{\pi}{pq}, \quad \text{то } \pi = F_w pq, \quad |F_w| \leq 1, \quad F_w \text{ носит на-}$$

звание *райтовского коэффициента инбридинга*, который, по сути дела, определяет вероятность встречи у одной особи двух аллелей, происходящих от общего предка. Сравнивая между собой коэффи-

коэффициенты отклонения от панмиксии и коэффициент инбридинга, легко получить, что

$$v_{12} = 1 - F_W, \quad v_{11} = 1 + F_W(q/p), \quad v_{22} = 1 + F_W(p/q).$$

Кроме райтовского коэффициента инбридинга достаточно широко используется предложенный Малекко коэффициент родства (*coefficient de parenté*)  $C_{XY}$ , который, по-видимому, более подходит для описания нарушения панмиксии, чем райтовский коэффициент  $F_W$ . Коэффициент  $C_{XY}$  определяется следующим образом: пусть особи  $X$  и  $Y$  имеют генотипы  $A_1A_2$  и  $A_3A_4$ . Через  $P\{A_1=A_2\}$  мы будем обозначать вероятность того события, что гены  $A_1$  и  $A_3$  одинаковы (например, происходят от одного и того же родителя). Аналогично и для других пар генов. Тогда

$$C_{XY} = \frac{1}{4} [P\{A_1 = A_3\} + P\{A_1 = A_4\} + P\{A_2 = A_3\} + P\{A_2 = A_4\}].$$

Подробнее о коэффициенте  $C_{XY}$  см. книгу:

Malécot G. Les mathématiques de l'hérédité.— Paris: Hermann et Cie, 1948.

С этой точки зрения коэффициент  $F_W$  определяется для одного индивидуума  $X$  с генотипом  $A_1A_2$  и он равен  $P\{A_1 = A_2\}$ . Сравнению этих двух коэффициентов и выяснению вопроса, в каких случаях нужно применять  $C_{XY}$  или  $F_W$ , посвящена статья:

Malécot G. Consanguinité panmictique et consanguinité systematique. (Coefficients de Wright et Malécot.) — Ann. Genet. et Select. Anim., 1969, 1, № 3, p. 237—242.

Многочисленные вопросы, связанные с математическими моделями различных схем близкородственных скрещиваний и инбридинга, хорошо освещены в книге:

Fisher R. A. The theory of inbreeding.— Edinburg: Oliver and Boyd, 1949.

Поскольку многие схемы инбридинга, понимаемого в райтовском смысле, могут быть записаны в терминах линейных соотношений (в отличие от панмиксии, где соотношения между частотами генотипов родителей и потомков существенно нелинейны), то здесь применима теория линейных преобразований, широко используемая Фишером, которому удалось получить ряд красивых результатов.

Существенное отличие как коэффициентов предпочтения  $v_{ij}$ , так и райтовского коэффициента инбридинга  $F_W$  от введенных нами величин  $\theta_{ij}$  и  $F$  (для которых мы выбрали те же названия) заключается, по сути дела, в принятии или непринятии концепции «гаметного резервуара». В этой концепции взаимоотношения на уровне генотипов переводятся во взаимоотношения на уровне гамет, так что корреляция между генотипами заменяется корреляцией между гаметами. Если справедливо утверждение, что корреляция между генотипами полностью определяет корреляцию между гаметами, то обратное утверждение, вообще говоря, неверно. В этой модели мы столкнулись с невозможностью записать ее только в генных частотах — мы были вынуждены или записать модель в частотах генотипов, или расширить фазовое пространство генных частот, введя еще одну переменную — показатель нарушения панмиксии. Но принятие концепции «гаметного резервуара» позволяет, до известной степени, спасти положение и записать модель только в генных частотах. Однако для этого мы

должны предположить, что либо  $v_{ij} = \text{const}$ , либо  $F_w = \text{const}$ . Не говоря уже о том, что эти предположения противоречат друг другу, мы не можем даже считать, что, например,  $F_w = \text{const}$ . В самом деле,  $F_w = \pi/(pq)$ , но, как можно видеть из результатов § 6, эта величина не остается неизменной в процессе эволюции популяции. Пытаются спасти положение, считая  $F_w$  явно зависящим от времени, однако это тоже паллиативное решение. По нашему мнению, единственный выход заключается в использовании предположенного в этой главе описания, в котором коэффициенты предпочтения имеют очень наглядный смысл и их действительно можно считать постоянными.

§ 7. Модель, где вероятность образования репродуктивной пары зависела от того, какой из двух популяций принадлежит выбранная особь, была предложена в уже цитированной работе Райта (1943), который, рассматривая миграцию между двумя популяциями, неявно предположил, что она приводит лишь к перераспределению вероятностей образования репродуктивных пар, не изменяя численностей отдельных подпопуляций. Вообще говоря, это не совсем верно, так как миграция существенно меняет и численности связанных потоком мигрантов популяций. Поэтому более правильно здесь говорить о нарушении панмиксии. Однако благодаря С. Райту появилось очень много «миграционных» моделей, которые на самом деле являются моделями популяций с нарушенной панмиксией.

Упомянем из них следующие:

Hanson W. D. Effects of partial isolation (distance), migration and different fitness requirement among environmental pockets upon steady state gene frequencies.— *Biometrics*, 1966, 22, № 3, p. 453—468;

Tallis G. M. A migration model.— *Biometrics*, 1966, 22, № 1, p. 17—25.

Обзор моделей и результатов анализа совместного действия мутаций и миграций содержится в главе VI книги:

Nagylaki T. Selection in One — and Two-Locus Systems.— Berlin: Springer-Verlag, 1977.

К сожалению, в вышецитированных работах это различие не всегда ясно проводится. Более подробно на этих вопросах мы остановимся в следующей главе.

Разнообразные случаи нарушения панмиксии в популяциях (в частности, когда первоначально единая популяция разделяется на две подпопуляции) проанализированы в статье:

Свирижев Ю. М. Нарушение панмиксии в популяциях.— *Генетика*, 1968, 4, № 12, с. 120—129.

§ 8. Уравнение (8.2) как описание процесса эволюции популяции, в которой особи с малой подвижностью распределены на линейном ареале, было предложено Р. Фишером в работе:

Fisher R. A. The wave of advance of advantageous genes.— *Ann. Eugen.*, 1937, 7, p. 355—3697.

Модель типа (8.3) была предложена и подробно исследована в работе:

Свирижев Ю. М. The systems of weakly connected populations.— *Studia biophysica*, 1968, 10, № 1, p. 25—30.

## ГЛАВА VII

### СИСТЕМЫ СВЯЗАННЫХ ПОПУЛЯЦИЙ. МИГРАЦИЯ

#### § 1. Введение

До сих пор мы рассматривали эволюцию популяций, которые занимали некоторый фиксированный однородный ареал, внутри которого осуществлялась та или иная степень панмиксии. Однако в реальной природе более распространена ситуация, когда популяции одного и того же вида занимают разные ареалы, так что картина расселения вида по пространству представляет собой некоторую мозаичную структуру. Сами ареалы не абсолютно отграничены друг от друга: между ними всегда существуют потоки мигрантов, меняющие как численности отдельных популяций, так и их генетическую структуру. Миграционные потоки объединяют первоначально изолированные популяции в единую систему — систему связанных популяций, эволюция которых может существенно отличаться от эволюции изолированной популяции.

#### § 2. Миграция между двумя популяциями различной численности

Рассмотрим две панмиктические популяции с численностями  $N_1$  и  $N_2$ , связанные между собой потоками мигрантов. Самое простое предположение о характере миграции — это пропорциональность миграционного потока  $M$  (числа особей, мигрировавших из первой популяции во вторую за единицу времени) разности численностей:

$$M = m(N_1 - N_2). \quad (2.1)$$

Здесь  $m$  — относительная интенсивность миграции.

Пусть эволюция численностей генотипических групп в каждой из популяций задается уравнениями

$$dN_j^i/dt = f_j^i(N_j^1, \dots, N_j^n), \quad i = \overline{1, n}; \quad j = 1, 2. \quad (2.2)$$

Тогда эволюция системы из двух связанных популяций будет описываться системой

$$dN_j^i/dt = f_j^i(N_j^1, \dots, N_j^n) + (-1)^j m(N_1^i - N_2^i), \quad (2.3)$$

$$i = \overline{1, n}; \quad j = 1, 2.$$

Рассмотрим случай, когда наследование в каждой популяции определяется одним и тем же двухаллельным геном с частотами аллелей  $A$ , равными  $p_1$  и  $p_2$  в первой и второй популяциях соответственно. Давление отбора, различное в разных ареалах, задается приспособленностями  $\{\alpha_j, \beta_j, \gamma_j\}$ ,  $j = 1, 2$ . Считается, что мигранты не воздействуют непосредственно на структуру скрещивающихся пар (обе популяции остаются панмиктичными), а лишь изменяют концентрацию тех или иных генотипов и общую численность популяций. Тогда вместо численностей генотипических групп можно взять численности аллеля  $A$  и уравнения (2.3) запишутся в виде (см. § 2.15)

$$\frac{dx_1}{dt} = \frac{x_1}{N_1} (\alpha_1 x_1 + \beta_1 y_1) - d_1(N_1) x_1 - m(x_1 - x_2),$$

$$\frac{dx_2}{dt} = \frac{x_2}{N_2} (\alpha_2 x_2 + \beta_2 y_2) - d_2(N_2) x_2 + m(x_1 - x_2),$$

$$\frac{dN_1}{dt} = \frac{1}{N_1} (\alpha_1 x_1^2 + 2\beta_1 x_1 y_1 + \gamma_1 y_1^2) -$$

$$- d_1(N_1) N_1 - m(N_1 - N_2), \quad (2.4)$$

$$\frac{dN_2}{dt} = \frac{1}{N_2} (\alpha_2 x_2^2 + 2\beta_2 x_2 y_2 + \gamma_2 y_2^2) -$$

$$- d_2(N_2) N_2 + m(N_1 - N_2).$$

Здесь  $x_1, y_1, x_2, y_2$  — численности аллелей  $A$  и  $a$  в первой и второй популяциях соответственно,  $x_1 + y_1 = N_1$ ,  $x_2 + y_2 = N_2$ . Функции  $d_j(N_j)$ ,  $j = 1, 2$ , описывают влияние внутривидовой недифференциальной конкуренции на общую смертность в каждой популяции. Естественно предположение, что с ростом общей численности смертность возрастает, т. е.  $d_j'(N_j) > 0$ . С помощью этих функций мы

учитываем влиянием не связанных с генетикой экологических факторов.

Переходя в (2.4) к частотам, мы получим

$$\begin{aligned} \frac{dp_1}{dt} &= p_1 (w_1^p - w_1) - \frac{mN_2}{N_1} (p_1 - p_2), \\ \frac{dp_2}{dt} &= p_2 (w_2^p - w_2) + \frac{mN_1}{N_2} (p_1 - p_2), \\ \frac{dN_1}{dt} &= N_1 [w_1 - d_1(N_1)] - m(N_1 - N_2), \\ \frac{dN_2}{dt} &= N_2 [w_2 - d_2(N_2)] + m(N_1 - N_2), \end{aligned} \quad (2.5)$$

где  $w_j^p = \alpha_j p_j + \beta_j q_j$ ,  $w_j = \alpha_j p_j^2 + 2\beta_j p_j q_j + \gamma_j q_j^2$ ,  $q_j = 1 - p_j$ ,  $j = 1, 2$ . Введем новую переменную  $\mu = N_1/N_2$  — соотношение численностей популяций. Тогда вместо (2.5) мы будем иметь

$$\begin{aligned} \frac{dp_1}{dt} &= p_1 (w_1^p - w_1) - \frac{m}{\mu} (p_1 - p_2), \\ \frac{dp_2}{dt} &= p_2 (w_2^p - w_2) + \mu m (p_1 - p_2), \\ \frac{d\mu}{dt} &= \mu \left[ w_1 - w_2 - d_1(N_1) + d_2 \left( \frac{N_1}{\mu} \right) \right] + m(1 - \mu^2), \\ \frac{dN_1}{dt} &= N_1 \left( w_1 - d_1(N_1) - m + \frac{m}{\mu} \right). \end{aligned} \quad (2.6)$$

Рассмотрим несколько частных задач для модели (2.6).

а) Пусть вторая популяция по численности намного превосходит первую, так что  $\mu$  мало. Тогда вместо (2.6) можно написать для членов порядка  $O(1/\mu)$ :

$$\frac{dp_1}{dt} \approx -\frac{m}{\mu} (p_1 - p_2), \quad \frac{dp_2}{dt} \approx 0, \quad \frac{d\mu}{dt} \approx m, \quad \frac{dN_1}{dt} \approx N_1 \frac{m}{\mu}. \quad (2.7)$$

Предположим, что вторая популяция содержит только аллели  $a$ , т. е.  $p_2 \approx 0$ . Интегрируя эти уравнения при начальных условиях  $p_1(0) = 1$ ,  $\mu(0)$ ,  $N_1(0)$ , получим

$$\begin{aligned} p_1(t) &\approx \frac{\mu(0)}{\mu(0) + mt}, \\ \mu(t) &\approx \mu(0) + mt, \quad N_1(t) \approx N_1(0) \left[ 1 + \frac{mt}{\mu(0)} \right]. \end{aligned}$$

Отсюда видно, что с течением времени миграция выравнивает генные составы популяций. Численности популяций также сначала имеют тенденцию к выравниванию ( $\mu$  и  $N_1$  растут), но дальнейший рост  $\mu$  и  $N_1$  нарушает наше предположение о их малости, так что сама модель становится неверной.

б) Пусть теперь интенсивность миграции мала ( $m \ll 1$ ). Кроме того, предположим, что  $d_1(N_1) = d_2(N_2) = d = \text{const}$ , т. е. смертность в обеих популяциях одинакова и не зависит от численности. Будем искать решение (2.6) в виде

$$\begin{aligned} p_1 &\approx p_1^0 + m p_1^1, & p_2 &\approx p_2^0 + m p_2^1, \\ \mu &\approx \mu^0 + m \mu^1, & N_1 &\approx N_1^0 + m N_1^1. \end{aligned} \quad (2.8)$$

Подставляя (2.8) в (2.6), приравнявая члены при одинаковых степенях  $m$  и пренебрегая членами порядка  $o(m)$ , получим

$$\begin{aligned} \frac{d p_j^0}{d t} &= f_j(p_j^0), & \frac{d \mu^0}{d t} &= \mu^0 (w_1^0 - w_2^0), \\ \frac{d N_1^0}{d t} &= N_1^0 (w_1^0 - d), & \frac{d p_j^1}{d t} &= \left( \frac{\partial f_j}{\partial p_j} \right) \Big|_{p_j^0} p_j^1 + \Phi_j^0, \end{aligned} \quad (2.9)$$

$$j = 1, 2,$$

$$\begin{aligned} \frac{d \mu^1}{d t} &= \mu^0 \left[ \left( \frac{\partial w_1}{\partial p_1} \right) \Big|_{p_1^0} p_1^1 - \left( \frac{\partial w_2}{\partial p_2} \right) \Big|_{p_2^0} p_2^1 \right] + \\ &+ [1 - (\mu^0)^2] + \mu^1 (w_1^0 - w_2^0), \end{aligned} \quad (2.10)$$

$$\frac{d N_1^1}{d t} = N_1^0 \left( \frac{\partial w_1}{\partial p_1} \right) \Big|_{p_1^0} p_1^1 + (w_1^0 - d) N_1^1 - \frac{1 - \mu^0}{\mu^0} N_1^1.$$

Здесь

$$f_j = p_j (w_j^p - w_j), \quad j = 1, 2; \quad \Phi_1^0 = -\frac{1}{\mu^0} (p_1^0 - p_2^0),$$

$$\Phi_2^0 = \mu^0 (p_1^0 - p_2^0), \quad w_j^0 = \alpha_j (p_j^0)^2 + 2\beta_j p_j^0 q_j^0 + \gamma_j (q_j^0)^2.$$

В уравнениях для переменных  $p_j^0, p_j^1, \mu^0$  не содержатся переменные  $N_1^0, N_1^1$ ; поэтому их можно рассматривать отдельно.

Уравнения нулевого приближения описывают динамику двух изолированных популяций. Пусть в каждой из них имеются устойчивые состояния равновесия  $\hat{p}_1^0$  и  $\hat{p}_2^0$  ( $\hat{p}_1^0 \neq \hat{p}_2^0$ ). Тогда, если  $w_1(\hat{p}_1^0) > w_2(\hat{p}_1^0)$ , то  $\mu_0(t) \rightarrow \infty$  при  $t \rightarrow \infty$ ; в противном случае  $\mu_0(t) \rightarrow 0$ . Пусть теперь эти популяции связаны слабым потоком мигрантов. Как следует из уравнений первого приближения (2.9), эти состояния не могут сохраниться, и генетическая структура системы связанных популяций стремится к одному из состояний, характерных для «доминирующей» популяции. В самом деле, пусть  $w_1(\hat{p}_1^0) > w_2(\hat{p}_1^0)$  и  $\hat{p}_1^0 > \hat{p}_2^0$ . Тогда  $\mu_0(t) \rightarrow \infty$  и при достаточно больших  $t$   $p_1^1 \approx (\partial f_1 / \partial p_1)|_{p_1^0} p_1^1$ ,  $p_2^1 \approx C \mu_0(t) \rightarrow \infty$  ( $C > 0$ ). При  $\hat{p}_1^0 < \hat{p}_2^0$   $p_2^1 \approx -C \mu_0(t) \rightarrow -\infty$ . А это означает, что, в то время как  $p_1^1 \rightarrow 0$  (из устойчивости  $\hat{p}_1^0$  следует  $(\partial f_1 / \partial p_1)|_{p_1^0} < 0$ ),  $p_2^1$  быстро возрастает (или убывает), так что разность между  $\hat{p}_1^0$  и  $p_2$  убывает. Можно доказать, что при этом  $p_2 \rightarrow \hat{p}_1^0$ . Аналогично, если  $w_1(\hat{p}_1^0) < w_2(\hat{p}_2^0)$ , то  $p_1 \rightarrow p_2^0$ .

Из вышеизложенного следует, что в системе связанных популяций популяция с большей средней приспособленностью («доминирующая») «навязывает» свою генную структуру всей системе.

Рассмотрим вырожденный случай, когда  $w_1(\hat{p}_1^0) = w_2(\hat{p}_2^0)$ , т. е. приспособленности изолированных популяций в состоянии устойчивого равновесия одинаковы. Тогда

$$\frac{d\mu_0}{dt} = 0, \quad \frac{d\mu_1}{dt} = \mu^0 \left[ \left( \frac{\partial w_1}{\partial p_1} \right) \Big|_{\hat{p}_1^0} p_1^1 - \left( \frac{\partial w_2}{\partial p_2} \right) \Big|_{\hat{p}_2^0} p_2^1 \right] + (1 - \mu_2^0). \quad (2.11)$$

Поведение решений системы первого приближения существенным образом зависит от выбора начального значения  $\mu^0$  — классическая ситуация вырожденной задачи. Более того, сам малый параметр  $m$  является в этом случае бифуркационным параметром. Все это приводит нас к необходимости более тщательного анализа подобной задачи.

### § 3. Миграция между популяциями, занимающими две одинаковые экологические ниши

Пусть обе популяции, связанные потоком мигрантов, находятся под одинаковым давлением отбора, так что  $\alpha_1 = \alpha_2$ ,  $\beta_1 = \beta_2$ ,  $\gamma_1 = \gamma_2$ ,  $d_1 = d_2$ . Другими словами, они занимают две одинаковые экологические ниши. Еще более упростим задачу, предположив, что  $\alpha_j = \gamma_j = 1$ ,  $\beta_j = 1 + s$ , т. е. давления отбора на гомозиготы одинаковы. Хотя смертности  $d_j(N_j)$  и могут зависеть от соответствующих численностей, но характер этой зависимости один и тот же для обеих популяций ( $d_j(N) = d(N)$ ).

Если популяции изолированы ( $m = 0$ ), то они могут находиться в одном из трех состояний:

$$\{p_j^* = 0, N_j^*(0)\}, \quad \{p_j^* = 1, N_j^*(1)\}, \quad \{p_j^* = 1/2, N_j^*(1/2)\}, \\ j = 1, 2.$$

Стационарные численности  $N_j^*$  есть положительные решения следующих уравнений:

$$d(N_j^*) = 1 \text{ для } N_j^*(0) \text{ и } N_j^*(1); \\ d(N_j^*) = 1 + s/2 \text{ для } N_j^*(1/2).$$

Пусть теперь  $m \neq 0$ . Учитывая все наши предположения, запишем (2.6) в виде

$$\frac{dp_1}{dt} = sp_1q_1(1 - 2p_1) - \frac{m}{\mu}(p_1 - p_2), \\ \frac{dp_2}{dt} = sp_2q_2(1 - 2p_2) + \mu m(p_1 - p_2), \\ \frac{d\mu}{dt} = \mu \left\{ \left[ d\left(\frac{N_1}{\mu}\right) - d(N_1) \right] + 2s(p_1q_1 - p_2q_2) \right\} + m(1 - \mu^2), \\ \frac{dN_1}{dt} = N_1 \left\{ 1 - m + \frac{m}{\mu} + 2sp_1q_1 - d(N_1) \right\}. \quad (3.1)$$

Будем искать стационарные точки системы (3.1), удовлетворяющие условию  $p_1^*q_1^* = p_2^*q_2^*$ . Поскольку  $w_j = 1 + 2sp_jq_j$ ,  $j = 1, 2$ , то это условие эквивалентно равенству  $w_1(p_1^*) = w_2(p_2^*)$ . Другими словами, мы предполагаем, что в равновесии приспособленности связанных популяций равны. Кроме того, будем считать, что и действительные экологических факторов в равновесии одинаково, т. е.  $d(N_1^*/\mu^*) = d(N_1^*)$ . Отсюда сразу следует, что  $\mu^* = 1$ ,

т. е. численности связанных популяций в равновесии одинаковы. Поскольку давление отбора в обеих нишах одинаково, а миграция пропорциональна разности численностей, то предположение о том, что стационарными точками этого типа и исчерпывается все их множество, звучит очень правдоподобно. Однако строгого доказательства этого утверждения нам получить не удалось.

Находя эти точки, мы получаем:

1.  $p_1^* = p_2^* = 0$ ,  $\mu^* = 1$ ,  $N_1^* = N_1^*(0)$ .
2.  $p_1^* = p_2^* = 1$ ,  $\mu^* = 1$ ,  $N_1^* = N_1^*(1)$ .
3.  $p_1^* = p_2^* = 1/2$ ,  $\mu^* = 1$ ,  $N_1^* = N_1^*(1/2)$ .
4.  $p_1^* = 1/2(1 + \sqrt{1 + 4\sigma})$ ,  $p_2^* = 1/2(1 - \sqrt{1 + 4\sigma})$ , (3.2)  
 $\mu^* = 1$ ,  $N_1^* = N_1^*(\sigma)$ .
5.  $p_1^* = 1/2(1 - \sqrt{1 + 4\sigma})$ ,  $p_2^* = 1/2(1 + \sqrt{1 + 4\sigma})$ ,  
 $\mu^* = 1$ ,  $N_1^* = N_1^*(\sigma)$ .

Здесь  $\sigma = m/s$ , а  $N_1^*(\sigma)$  есть положительный корень уравнения

$$d(N_1^*) = 1 - 2m. \quad (3.3)$$

Видно, что миграция приводит к появлению двух новых стационарных состояний (точки 4 и 5), которых не было в изолированных популяциях. Но поскольку  $p_1, p_2 \in [0, 1]$ , то эти состояния появляются только при  $\sigma < 0$  ( $s < 0$ ), т. е. когда в изолированных популяциях имеет место неустойчивый полиморфизм (так называемый «дизруптивный отбор»). С другой стороны, поскольку выражение под корнем должно быть положительно, то имеется нижняя граница для величины  $\sigma$ :  $\sigma > -1/4$ , или  $s < 4m$ . Так как для  $|s|$  есть естественное ограничение  $|s| \leq 1$  ( $\beta \geq 0$ ), то отсюда сразу следует необходимое условие существования этих равновесий:  $m < 1/4$ . Любопытно, что стационарные численности обеих популяций, находимые из уравнения (3.3), в отличие от случая изолированных популяций, не зависят от  $s$  и определяются только интенсивностью миграции. Из (3.3) вытекает еще одно ограничение на  $m$ :

$$m < (1 - d(0))/2. \quad (3.4)$$

Таким образом, можно сказать, что при достаточно слабой степени связности между популяциями (слабой интенсивности миграции) в условиях дизруптивного отбора в каждой из ниш в системе связанных популяций почти обязательно возникают два новых (по сравнению с изолированными популяциями) типа равновесия.

Исследуем устойчивость равновесий (3.2). Матрица линеаризованной системы имеет вид

$$\begin{pmatrix} sA_1 - m & m & a_{13} & 0 \\ m & sA_2 - m & -a_{13} & 0 \\ a_{31} & -a_{31} & -2m - b & 0 \\ a_{41} & a_{42} & a_{43} & -b \end{pmatrix}, \quad (3.5)$$

где

$$\begin{aligned} A_i &= [1 - 6p_i^* + 6(p_i^*)^2], \\ a_{13} &= m(p_1^* - p_2^*), \quad a_{31} = 2s(1 - p_1^*), \\ b &= d'(N_1^*)N_1^*. \end{aligned}$$

Одно из собственных значений этой матрицы:  $\lambda_4 = -d'(N_1^*)N_1^*$  всегда отрицательно, поскольку  $d'(N) > 0$ . Устойчивость стационарных точек 1, 2 и 3 определяется собственными значениями матриц

$$\begin{pmatrix} s - m & m \\ m & s - m \end{pmatrix} \text{ и } \begin{pmatrix} -s/2 - m & m \\ m & -s/2 - m \end{pmatrix},$$

так как  $\lambda_3 = -[2m + d'(N_1^*)N_1^*] < 0$ . Очевидно, что при  $s > 0$  точка 3 устойчива, а точки 1 и 2 неустойчивы. При  $s < 0$  обратная картина: устойчивы точки 1 и 2 и неустойчива точка 3.

Собственные значения матрицы (3.5) для точек 4 и 5 равны

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= s + 4m, \\ \lambda_{2,3} &= 1/2 [(s - mb) + 4m \mp \sqrt{(s + mb)^2 + 16m^2b}], \\ \lambda_4 &= -b, \quad b = d'(N_1^*)N_1^*. \end{aligned} \quad (3.6)$$

И окончательно точки 4 и 5 устойчивы, если

$$\text{а) } s < -4m, \quad \text{б) } (s + 6m)b < 2(s + 2m). \quad (3.7)$$

Поскольку (в силу условия а))  $s + 2m < 0$ , то для выполнения б) необходимо, чтобы  $s < -6m$ , т. е. область суще-

ствования устойчивого полиморфизма в пространстве параметров  $\{s, m\}$  еще более сужается.

Поскольку  $s < -6m$ , то величина  $|\sigma| = |m/s| < 1/6$ . При слабой миграции и достаточно сильном отборе  $|\sigma| \ll 1$ . Поэтому вместо условия б) из (3.7) можно приближенно записать, что

$$b > 2(1 + 4|\sigma|). \quad (3.8)$$

С другой стороны,

$$d'(N_1) N_1 \approx \frac{\Delta d}{\Delta N_1 / N_1},$$

откуда сразу следует, что для устойчивой дивергенции популяций кроме условия  $|s| > 6m$  (что всегда выполняется при слабой миграции и сильном отборе) нужно, чтобы в равновесии

$$\Delta d > (\Delta N_1 / N_1) 2(1 + 4|\sigma|). \quad (3.9)$$

Если еще более усилить неравенство (3.9), положив  $|\sigma| = 1/6$ , то

$$\Delta d > 3,4 \Delta N_1 / N_1. \quad (3.10)$$

Другими словами, одним из достаточных условий существования устойчивой дивергенции популяций является наличие сильного регулирования по численности, когда скорость увеличения конкурентной смертности значительно превосходит относительную скорость роста популяции.

В качестве конкретного примера рассмотрим так называемый «гиперболический» тип регулирования, когда  $d(N_1) = \gamma N^v$ ,  $\gamma, v > 0$ . При  $v = 1$  мы получаем логистический закон изменения численности популяции, широко используемый для описания процессов роста популяций в среде с ограниченными ресурсами.

Вычисляя  $d'(N_1^*)$  и  $N_1^*$ , мы получаем  $b = v(1 - 2m)$ . Подстановка в (3.7б) сразу дает нам нижнюю оценку для  $v$ :

$$v > 2(s + 2m)/(1 - 2m)(s + 6m), \quad (3.11)$$

или, при малых  $m$ ,

$$v > 2(1 + 2m + 4|\sigma|). \quad (3.12)$$

Например, для  $m = 0,1$  и  $s = -0,7$  из (3.11) следует, что  $v > 25$ , а для  $m = 0,01$  и  $s = -0,7$   $v > 2,17$ . Даже при очень малых  $m$  для устойчивой генетической дивергенции необходимо, чтобы  $v > 2$ . Логистический закон регулиро-

вания ( $\nu = 1$ ) не может обеспечить устойчивости миграционного полиморфизма. Следовательно, не каждый экологический механизм, регулирующий численность популяции, может обеспечить дивергентную эволюцию в системе двух связанных популяций — необходимо, чтобы этот механизм был достаточно сильным.

На рис. 26, а, б, в изображены проекции фазовых траекторий системы (3.1) на плоскость  $\mu = 1$ , рассматриваемых в окрестности стационарных точек (3.2), при различных соотношениях между  $s$  и  $t$ . При  $s > 0$  (рис. 26, а)

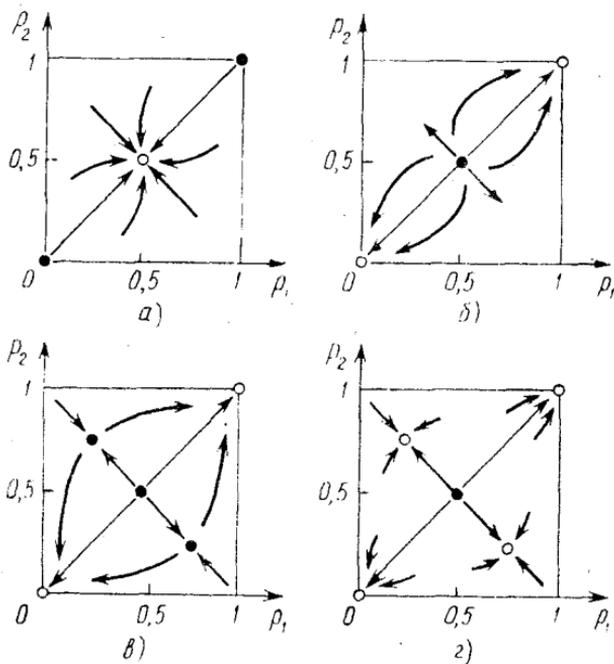


Рис. 26. Проекция фазовых портретов системы (3.1) на плоскость  $\mu = 1$ .

в квадрате  $p_1, p_2 \in [0, 1]$  существует только одна устойчивая точка  $p_1^* = p_2^* = 1/2$  и все траектории должны сходиться к этой точке. Другими словами, при стабилизирующем отборе в системе связанных популяций может существовать только одно состояние полиморфизма. При  $-4t < s < 0$  устойчивыми будут только «чистые» генетические состояния с  $p_1^* = p_2^* = 0$  и с  $p_1^* = p_2^* = 1$ ; точка  $p_1^* = p_2^* = 1/2$  неустойчива, а других стационарных состо-

яний не существует (рис. 26, б). Если же  $s < -4m$ , по условию (3.76) не выполнено, то устойчивыми по-прежнему будут только угловые точки, однако в квадрате появятся новые стационарные точки, которые являются седлами (рис. 26, в). И наконец, при  $s < -4m$  и при выполнении условия (3.76) точки 4 и 5 становятся устойчивыми узлами (рис. 26, г).

Последняя фазовая картина наводит на мысль, что в этом случае должны существовать еще какие-то стационарные точки типа седел, «усы» которых являются

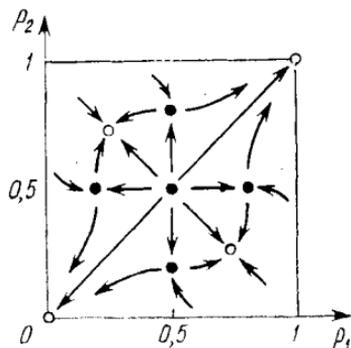


Рис. 27. Возможный фазовый портрет системы (3.1) (проекция на плоскость  $\mu = 1$ ) при  $s < -6m$ .

сепаратрисами, ограничивающими области притяжения устойчивых равновесий системы. Поскольку при  $\mu = 1$  этих точек нет, то они могут возникнуть только при  $\mu \neq 1$ . Лежать они будут на поверхности, симметричной относительно диагонали  $p_1 + p_2 = 1$ . Нам не удалось провести строгого анализа этой ситуации. Однако в пользу этого соображения говорят следующие рассуждения.

При достаточно малых  $m$  значения этих равновесий будут близки к единице. С другой стороны, уравнения для определения  $p_1^*$  и  $p_2^*$ , имеющие вид

$$\begin{aligned} sp_1^* q_1^* (1 - 2p_1^*) - \frac{m}{\mu^*} (p_1^* - p_2^*) &= 0, \\ sp_2^* q_2^* (1 - 2p_2^*) + \mu^* m (p_1^* - p_2^*) &= 0, \end{aligned} \quad (3.13)$$

непрерывно зависят от  $\mu^*$ , и при  $\mu^* \approx 1$  вместо (3.13) для нахождения значений  $p_1^*$ ,  $p_2^*$ , близких к настоящим, можно воспользоваться теми же уравнениями с  $\mu^* = 1$ .

Оказывается, что кроме решений типа (3.2) эта система имеет еще четыре решения вида:

$$\begin{aligned}
 1. \quad p_1^* &= 1/4(2 + \delta_1 + \delta_2), & p_2^* &= 1/4(2 - \delta_1 + \delta_2). \\
 2. \quad p_1^* &= 1/4(2 + \delta_1 - \delta_2), & p_2^* &= 1/4(2 - \delta_1 - \delta_2). \\
 3. \quad p_1^* &= 1/4(2 - \delta_1 + \delta_2), & p_2^* &= 1/4(2 + \delta_1 + \delta_2). \\
 4. \quad p_1^* &= 1/4(2 - \delta_1 - \delta_2), & p_2^* &= 1/4(2 + \delta_1 - \delta_2),
 \end{aligned} \tag{3.14}$$

где  $\delta_1 = \sqrt{1 - 2\sigma}$ ,  $\delta_2 = \sqrt{1 + 6\sigma}$ .

Видно, что эти точки существуют только при выполнении необходимого условия генетической дивергенции:  $s < -6m$ , причем они всегда неустойчивы (седла). Учитывая эти правдоподобные рассуждения, полную фазовую картину устойчивой генетической дивергенции (в проекции на плоскость  $\mu = 1$ ) можно, по-видимому, представить так, как это изображено на рис. 27.

#### § 4. О «быстрых» и «медленных» переменных в системе связанных популяций

Возвращаясь к системе (3.1), предположим, что как  $s$ , так и  $m$  малы, причем  $|s| \approx m$ . Тогда (3.1) можно представить в виде

$$\begin{aligned}
 dp_1/dt &= \varepsilon f_1(p_1, p_2, \mu), \\
 dp_2/dt &= \varepsilon f_2(p_1, p_2, \mu),
 \end{aligned} \tag{4.1}$$

$$d\mu/dt = \mu[d(N_1/\mu) - d(N_1)] + \varepsilon f_\mu(p_1, p_2, \mu),$$

$$dN_1/dt = N_1[1 - d(N_1)] + \varepsilon f_N(p_1, \mu),$$

где  $\varepsilon$  — малый параметр, а функции  $f_1$ ,  $f_2$ ,  $f_\mu$  и  $f_N$  аналитичны в области  $p_1, p_2 \in [0, 1]$ ,  $\mu > 0$ ,  $N_1 > 0$ . Так как  $\dot{p}_1, \dot{p}_2 \sim \varepsilon$ , а  $\dot{\mu}, \dot{N}_1 \sim 1$ , то можно сказать, что в системе двух связанных популяций при слабых отборе и миграции переменные, описывающие генетическую структуру, являются «медленными», а переменные, определяющие численности этих популяций (т. е. экологическую структуру) — «быстрыми». На временных отрезках  $[0, t] \sim 1$   $p_1(t) \approx p_1(0)$ ,  $p_2(t) \approx p_2(0)$ , а динамика переменных  $\mu$  и

$N_1$  описывается уравнениями (системой (4.1) при  $\varepsilon \rightarrow 0$ )

$$\begin{aligned} d\tilde{\mu}/dt &= \tilde{\mu} [d(\tilde{N}_1/\tilde{\mu}) - d(\tilde{N}_1)], \\ d\tilde{N}_1/dt &= \tilde{N}_1 [1 - d(\tilde{N}_1)]. \end{aligned} \quad (4.2)$$

Поскольку  $d(N) > 0$  при  $N > 0$  и  $d'(N) > 0$ , то эта система имеет единственное устойчивое равновесие  $\{\tilde{\mu}^* = 1, \tilde{N}_1^*\}$ , где  $\tilde{N}_1^*$  удовлетворяет уравнению  $d(\tilde{N}_1^*) = 1$ . Следовательно, траектории системы (4.1) достаточно быстро приходят в окрестность многообразия  $\{\tilde{\mu}^* = 1, \tilde{N}_1^*\}$ , и дальнейшая эволюция системы совершается в этой окрестности.

Оценим скорость прихода системы в окрестность. Для этого мы линеаризуем (4.2) и выпишем решение линеаризованной системы ( $C_\mu$  и  $C_N$  — некоторые константы, зависящие от начальных условий)

$$\begin{aligned} \tilde{\mu} &= 1 + C_\mu \exp\{-d'(\tilde{N}_1^*) \tilde{N}_1^* t\}, \\ \tilde{N}_1 &= \tilde{N}_1^* + C_N \exp\{-d'(\tilde{N}_1^*) \tilde{N}_1^* t\}. \end{aligned} \quad (4.3)$$

Отсюда видно, что чем больше величина  $d'(\tilde{N}_1^*) \tilde{N}_1^*$ , тем быстрее система приходит в окрестность данного многообразия. Например, при «гиперболическом» типе регулирования, когда  $d(N) = \gamma N^\nu$ ,  $\gamma, \nu > 0$ , этот показатель равен  $\nu$ , т. е., по сути дела, силе регулирования. Поэтому можно считать, что при сильном экологическом регулировании переход этот происходит достаточно быстро.

Поскольку дальнейшая эволюция системы будет происходить в основном за счет генетических механизмов, то для ее описания можно использовать только два первых уравнения системы (3.1), в которых  $\mu \equiv 1$ . Поэтому в дальнейшем мы будем часто считать (всегда оговаривая это), что в системах связанных популяций работают достаточно мощные экологические регулирующие механизмы, которые быстро приводят систему к некоторому экологическому равновесию, а слабые миграция и отбор не могут нарушить этого равновесия. Такое предположение позволяет нам использовать для описания эволюции только уравнения генных частот.

До сих пор мы рассматривали генные частоты в каждой из популяций. Введем теперь понятие *средней* частоты аллеля  $A$  в системе

$$x = (p_1 N_1 + p_2 N_2) / (N_1 + N_2) = (\mu p_1 + p_2) / (1 + \mu), \quad (4.4)$$

Средняя частота  $\pi$  представляет собой общую долю аллеля  $A$  в обеих популяциях. Вычисляя полную производную  $\pi$  по времени, получим

$$(1 + \mu) \frac{d\pi}{dt} = \mu (p_1 - p_2) [d(N_1/\mu) - d(N_1)] + \\ + s (\mu p_1 q_1 + p_2 q_2) (1 - 2\pi). \quad (4.5)$$

Отсюда видно, что ни одна траектория, лежащая в многообразии  $d(N_1/\mu) = d(N_1)$ , т. е.  $\mu = 1$ , не может пересечь поверхности  $\pi = 1/2$ , т. е. на ней  $\pi = 0$ . Поскольку  $\mu p_1 q_1 + p_2 q_2 > 0$ , то при  $s > 0$   $\text{sgn } \dot{\pi} = \text{sgn } (1 - 2\pi)$  и все траектории притягиваются к этой поверхности, а при  $s < 0$   $\text{sgn } \dot{\pi} = -\text{sgn } (1 - 2\pi)$  и все траектории «отталкиваются» от нее. Отсюда сразу следует, что прямая, определяемая пересечением плоскостей  $\mu = 1$  и  $p_1 + p_2 = 1$ , является сепаратрисой. При  $-4m < s < 0$  она разделяет области притяжения устойчивых равновесий  $p_1^* = p_2^* = 0$  и  $p_1^* = p_2^* = 1$  (см. рис. 26, б).

### § 5. Генетическая интерпретация.

#### Почему важна устойчивая дивергенция в системе связанных популяций

В изолированной популяции дизруптивный отбор (гетерозигота имеет пониженную по сравнению с обеими гомозиготами приспособленность) всегда приводит к элиминации одной из гамет. Следовательно, в этом случае возможна дивергенция изолированных популяций, когда в различных популяциях закрепляются разные формы. Однако в природе очень редко встречаются полностью изолированные популяции. Поэтому возникает естественный вопрос: что происходит в системе связанных хотя бы слабым потоком мигрантов популяций? Возможен ли в этой системе устойчивый полиморфизм?

Почему эта проблема очень важна в теории эволюции? Дело в том, что, согласно гипотезам об аллопатрическом видообразовании, в популяции с ограниченной панмиксией (например, нарушение панмиксии вследствие каких-либо изоляционных географических барьеров) даже при одинаковом отборе возможно возникновение устойчивой генетической дивергенции, приводящей к образованию новых видов.

С другой стороны, именно дизруптивный отбор, по-видимому, приводит к закреплению в разных популяциях различных гамет, гибриды которых менее жизнеспособны. Этот процесс можно рассматривать как начало возникновения репродуктивной изоляции. Как указывал Ф. Добжанский, особи, вступающие в скрещивание с непохожей на них формой, будут оставлять меньше потомства, чем особи, скрещивающиеся с себе подобными. Вероятность скрещивания определяется в конечном счете генотипами родительской пары, и поэтому возникает фактор отбора, направленный на закрепление репродуктивной изоляции. Таким образом, остается выяснить: возможна ли устойчивая дивергенция в системе связанных двусторонним потоком мигрантов популяции?

Наш анализ показал, что такая дивергенция возможна, но для этого одних генетических механизмов недостаточно — необходимо наличие сильного экологического механизма регулирования численности обеих популяций по зависящим от плотности факторам. Таким образом, экологические факторы существенно влияют на эволюционные процессы, и это еще один довод в пользу расширения и дополнения классических моделей популяционной генетики.

## § 6. Системы слабо связанных популяций

Рассмотрим естественное обобщение предыдущих моделей для двух популяций на случай  $r$  популяций. Предположим, что миграция слаба, а характерные для каждой популяции экологические механизмы, недифференцированно действуя на все генотипы, быстро приводят популяции к равновесию по численностям. Будем считать, что единственный эффект миграции — это нарушение локальной панмиксии внутри каждой популяции. В пользу этого предположения говорит тот факт, что обычно особи менее охотно вступают в скрещивание с «чужаками». Тогда для описания системы  $r$  популяций вполне подходит модель § 6.7, задаваемая уравнениями (8.3). Но здесь мы несколько изменим ее, предположив, что в каждой популяции действует свое давление отбора, характеризуемое коэффициентами  $\alpha_i$ ,  $\beta_i$  и  $\gamma_i$ ,  $i = 1, r$ . Учитывая, что

$$\sum_{j=1}^r k_{ij} = 1,$$

систему (6.8.2) можно переписать в виде

$$\begin{aligned} \frac{dp^i}{dt} = & p^i [w_p^i(0) - w^i(0)] - \\ & - \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^r k_{ij} \left\{ p^i [\alpha_i (p^i - p^j) + \beta_i (q^i - q^j) - \alpha_i p^i (p^i - p^j) - \right. \\ & \left. - \beta_i p^i (q^i - q^j) - \beta_i q^i (p^i - p^j) - \gamma_i q^i (q^i - q^j)] + \right. \\ & \left. + \frac{\beta_i}{2} (p^i - p^j) \right\}, \quad i = \overline{1, r}, \quad (6.1) \end{aligned}$$

$$w_p^i(0) = \alpha_i p^i + \beta_i q^i, \quad w^i(0) = \alpha_i (p^i)^2 + 2\beta_i p^i q^i + \gamma_i (q^i)^2.$$

Очевидно, что коэффициенты нарушения панмиксии  $k_{ij}$  тесно связаны с характеристиками миграционных потоков между популяциями; чем меньше  $k_{ij}$  ( $i \neq j$ ), тем менее интенсивна миграция, тем слабее связаны популяции. Пусть эта связь слаба, т. е.  $k_{ij}$  ( $i \neq j$ ) порядка  $\varepsilon \ll 1$ . Кроме того, предположим, что и отбор слаб, т. е.  $\alpha_i = 1 + \hat{\alpha}_i$ ,  $\beta_i = 1 + \hat{\beta}_i$ ,  $\gamma_i = 1 + \hat{\gamma}_i$ ,  $\hat{\alpha}_i, \hat{\beta}_i, \hat{\gamma}_i \sim \varepsilon \ll 1$ . (Заметим, что предположение о слабом отборе не противоречит предположению о существовании сильных экологических механизмов, действующих недифференцированно.) Тогда из (6.1) с точностью до членов  $o(\varepsilon)$  мы получим

$$\frac{dp^i}{dt} = p^i [w_p^i(0) - w^i(0)] - \frac{1}{2} \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^r k_{ij} (p^i - p^j), \quad i = \overline{1, r}. \quad (6.2)$$

Сравнивая (6.2) с (2.5), мы можем сказать, что величина  $k_{ij}/2$  определяет интенсивность миграции из  $i$ -й популяции в  $j$ -ю; поэтому естественно обозначить ее через  $m_{ij}$ .

Рассмотрим две ситуации: первая, когда все популяции находятся в одинаковых условиях, и вторая, когда в различных.

Если все популяции находятся в одинаковых условиях, то  $\alpha_i = \alpha$ ,  $\beta_i = \beta$  и  $\gamma_i = \gamma$  для всех  $i = \overline{1, r}$ . Следовательно, в отсутствие миграции равновесные состояния всех популяций одинаковы:  $(p_0^i)^* = p_0^*$ . Очевидно, что  $p_0^*$  будут равновесиями и для связанных популяций, т. е.  $(p^i)^* = p_0^*$  есть также и стационарное решение системы

(6.2). Конечно, возможно и появление дополнительных решений (как мы могли в этом убедиться на примере системы из двух популяций). Линеаризация (6.2) в окрестности этого состояния дает систему с матрицей  $\mathbf{A} = \mathbf{D}_r + \mathbf{M}_r$ , где  $\mathbf{D}_r$  — диагональная матрица с одинаковыми элементами

$$d_i = d = \left\{ \frac{\partial}{\partial p^i} [p^i [w_p^i(0) - w^i(0)]] \Big|_{p_0^*} \right\}, \quad i = \overline{1, r},$$

а  $\mathbf{M}_r$  — миграционная матрица с элементами

$$M^{ij} = m_{ij} \quad (i \neq j); \quad M^{ii} = - \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^r m_{ij}, \quad i, j = \overline{1, r}.$$

Пусть нам известны собственные числа  $\mu_k$ ,  $k = \overline{1, r}$ , матрицы  $\mathbf{M}_r$ . Так как  $\sum_{j=1}^r M^{ij} = 0$ , то среди них обязательно будет одно нулевое. С другой стороны, согласно одной из теорем теории матриц\*), собственные числа матрицы  $\mathbf{A}$  равны  $\lambda_i = \mu_i + d$ . Следовательно, если равновесие  $(p_0^i)^* = p_0^*$

изолированных популяций неустойчиво, то эта неустойчивость сохранится и в системе связанных популяций, поскольку одно из  $\lambda_i$  будет равно  $d > 0$ . Другими словами, миграция не оказывает стабилизирующего влияния на систему.

Если же изолированные равновесия были устойчивыми ( $d < 0$ ), то для ответа на вопрос об устойчивости этих равновесий в системе связанных популяций необходимо иметь информацию о других (ненулевых) собственных числах матрицы  $\mathbf{M}_r$ .

Рассмотрим один конкретный пример. Пусть ареалы, связанные миграцией, образуют «кольцевую» структуру (рис. 28), причем все интенсивности оди-

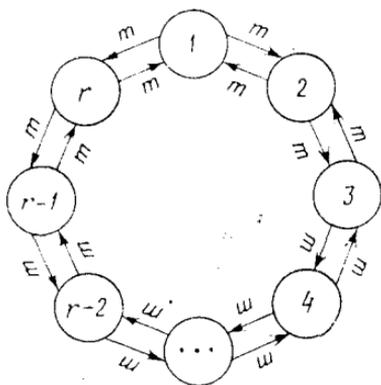


Рис. 28. Кольцевая структура системы  $r$  связанных миграцией популяций.

\*) См. Ланкастер П. Теория матриц. Пер. с англ.— М.: Наука, 1978, с. 237.

наковы и равны  $m$ . Тогда матрица  $M_r$  представляет собой циркулянт:

$$M_r = \begin{pmatrix} -2m & m & 0 & \dots & 0 & m \\ m & -2m & m & \dots & 0 & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ m & 0 & 0 & \dots & m & -2m \end{pmatrix},$$

собственные числа которого равны

$$\mu_i = -2m \left( 1 - \cos \frac{2\pi(i-1)}{r} \right), \quad i = \overline{1, r}.$$

За исключением одного числа  $\mu_1 = 0$ , все остальные  $\mu_i < 0$ . Следовательно, такой тип объединения изолированных популяций в систему не ухудшает устойчивости, и бывшие устойчивыми равновесия изолированных популяций остаются устойчивыми и в системе связанных популяций.

Пусть теперь изолированные популяции находятся в различных условиях и каждая из них имеет свои состояния равновесия  $(p_0^i)^*$ . Это могут быть либо «чистые» состояния с  $(p_0^i)^* = 0$  или  $(p_0^i)^* = 1$ , либо полиморфизмы  $(p_0^i)^* = (\beta_i - \gamma_i)/(2\beta_i - \gamma_i - \alpha_i)$ . Обозначим  $\max_{i,j,i \neq j} m_{ij} = \mu$  и, считая  $\mu$  малым параметром, будем искать решение (6.2) в виде ряда по степеням  $\mu$ :

$$p^i = p_0^i + \mu p_1^i + \dots \quad (6.3)$$

Подставляя (6.3) в (6.2) и приравнивая члены при одинаковых степенях  $\mu$ , получим:

$$\begin{aligned} \text{а) } \frac{dp_0^i}{dt} &= p_0^i [\tilde{w}_p^i(0) - \tilde{w}(0)], \\ \tilde{w}_p^i(0) &= \alpha_i p_0^i + \beta_i q_0^i, \\ \tilde{w}(0) &= \alpha_i (p_0^i)^2 + 2\beta_i p_0^i q_0^i + \gamma_i (q_0^i)^2, \\ & \quad i = \overline{1, r}; \end{aligned} \quad (6.4)$$

$$\begin{aligned} \text{б) } \frac{dp_1^i}{dt} &= d_i p_1^i + \sum_{j=1}^r M^{ij} p_0^j, \\ d_i &= \left\{ \frac{\partial f^i}{\partial p^i} \right\}_{(p_0^i)^*}, \quad f_i = p^i [w_p^i(0) - w^i(0)], \\ & \quad i = \overline{1, r}. \end{aligned} \quad (6.5)$$

Если уравнения нулевого приближения описывают динамику изолированных популяций, то уравнения первого приближения дают поправку, возникающую за счет миграции.

Пусть равновесия изолированных популяций устойчивы, следовательно,  $d_i < 0$  и  $p_0^i(t) \simeq (p_0^i)^* + c_0^i e^{-d_i t}$ , где  $c_0^i$  — некоторые константы. Решение (6.5) выписывается сразу:

$$p_1^i(t) = e^{d_i t} \left\{ \int_0^t \sum_{j=1}^r M^{ij} p_0^j(\tau) e^{-d_i \tau} d\tau + c_1^i \right\},$$

или, подставляя значение  $p_0^i(t)$  и интегрируя,

$$p_1^i(t) = c_1^i e^{d_i t} + \sum_{j=1}^r M^{ij} \left\{ \frac{(p_0^j)^*}{d_i} (e^{d_i t} - 1) + \frac{c_0^j}{d_j - d_i} (e^{d_j t} - e^{d_i t}) \right\}. \quad (6.6)$$

Отсюда видно, что если  $d_i \neq d_j$  и  $d_i < 0$ ,  $i = \overline{1, r}$ , то, при  $t \rightarrow \infty$

$$p_1^i(t) \rightarrow (p_1^i)^* = -\frac{1}{d_i} \sum_{j=1}^r M^{ij} (p_0^j)^*. \quad (6.7)$$

Таким образом, под влиянием миграции равновесия изолированных популяций смещаются на величину

$$(p_1^i)^* = -\frac{1}{d_i} \sum_{j=1}^r M^{ij} (p_0^j)^* = \frac{1}{d_i} \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^r m_{ij} [(p_0^i)^* - (p_0^j)^*], \quad (6.8)$$

причем, если изолированные равновесия были устойчивы, то устойчивыми будут и равновесия связанных популяций (при достаточно слабой степени связанности).

Пусть популяции пронумерованы так, что  $(p_0^1)^* > (p_0^2)^* > \dots > (p_0^r)^*$ . Тогда, как это следует из (6.8),  $(p_1^1)^* < 0$ ,  $(p_1^r)^* > 0$ , т. е. в системе слабо связанных популяций максимальное расстояние между двумя крайними стационарными состояниями меньше, чем в системе изолированных популяций.

Смещение стационарных состояний для слабо связанных популяций способствует возникновению новых полиморфных состояний, даже если изолированные популяции были «чистыми». Например, если  $(p_0^l)^* = 1$  и  $(p_0^r)^* = 0$ , то  $(p^l)^* < 1$  и  $(p^r)^* > 0$ , т. е. популяции стали полиморфными. Таким образом, в подобной системе связанных популяций происходит «стягивание» стационарных состояний к некоторому среднему состоянию, и тем самым уменьшается общая неоднородность системы. Система связанных популяций более однородна, более «упорядочена», чем система таких же, но изолированных популяций.

Необходимо отметить, что полученные результаты без каких-либо принципиальных затруднений могут быть распространены на более общие случаи (более общие правила наследования, множественные аллели и т. п.). Соответствующие пояснения можно найти в комментариях к этому параграфу.

### § 7. Популяции с непрерывным ареалом (пространственно распределенные популяции)

До сих пор мы рассматривали изолированные популяции, динамика которых была одинакова во всех точках их ареалов, либо системы связанных миграцией популяций, занимающих дискретные ареалы, в каждом из которых динамика популяции опять-таки не зависела от выбора места внутри ареала. Однако любая особь имеет свой радиус индивидуальной активности и перемещается в пространстве. Если этот радиус больше, чем расстояние между дискретными ареалами, то объединенную популяцию можно рассматривать как систему «точечных» популяций с миграцией между «точками». Если же радиусы индивидуальной активности малы по сравнению с характерным размером занимаемого популяцией ареала, то мы должны рассматривать модель пространственно распределенной популяции. В природе такой непрерывный тип заселения больших пространств особями одного вида встречается, по-видимому, не реже «локального».

Пусть в промежутке между рождением и размножением каждая особь  $i$ -го типа перемещается в случайном направлении (все направления равновероятны) на неко-

торое расстояние. Тогда, если  $\varphi_i(r)dr$  — вероятность перемещения на расстояние, лежащее между  $r$  и  $r + dr$ , то

$$\rho_i = \sqrt{\int_0^{\infty} r^2 \varphi_i(r) dr}$$

есть среднеквадратичное перемещение, которое обычно в биологии и называют радиусом индивидуальной активности, именно таким образом вычисляя его по данным наблюдений.

Если теперь динамика плотности численности  $N_i$   $i$ -го генотипа (или гена) в «точке» описывается уравнениями ( $x$  и  $y$  — пространственные координаты)

$$dN_i/dt = f_i(N_1, \dots, N_n, x, y), \quad i = \overline{1, n}, \quad (7.1)$$

то в пространстве приращение плотности за счет миграции и локального роста равно

$$\begin{aligned} \Delta N_i = & \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} N_i(x', y') \frac{\varphi_i(r)}{2\pi r} dx' dy' - \\ & - N_i(x, y) + f_i(N_1, \dots, N_n, x, y), \quad i = \overline{1, n}, \\ & r = \sqrt{(x - x')^2 + (y - y')^2}. \end{aligned}$$

Раскладывая  $N_i$  в ряд Тейлора по  $x - x'$  и  $y - y'$  и предполагая, что третьи моменты

$$\int_0^{\infty} |r^3| \varphi_i(r) dr \ll \rho_i^2,$$

можно ограничиться в этом разложении членами второго порядка. Тогда мы получим приближенные уравнения диффузионного типа для описания эволюции пространственно распределенной популяции:

$$\partial N_i / \partial t = D_i \Delta N_i + f_i(N_1, \dots, N_n, x, y), \quad i = \overline{1, n}. \quad (7.2)$$

Здесь  $\Delta = \partial^2 / \partial x^2 + \partial^2 / \partial y^2$ ,  $D_i = \rho_i^2 / 4$ .

Если предположить, что существует однородное по пространству стационарное решение (7.2), то оно должно удовлетворять уравнениям  $f_i(N_1^*, \dots, N_n^*) = 0$ ,  $i = \overline{1, n}$  ( $f_i$  не должны явно зависеть от  $x$  и  $y$ ). Предположим, что миграция отсутствует, т. е.  $D_i \equiv 0$ . Тогда проблема устойчивости этого равновесия в каждой точке пространства

(локальная устойчивость) связана с анализом собственных чисел матрицы  $\|a_{ij}\| = \left\| \frac{\partial f_i}{\partial N_j} \Big|_{N^*} \right\|$ . Именно с такими задачами мы имели до сих пор дело. Но кроме локальных временных возмущений существует большой класс пространственных возмущений. Рассмотрим возмущения вида

$$N_i = N_i^* + N_i^0 \cos(k_1 x + k_2 y + \theta) e^{\lambda D t}. \quad (7.3)$$

Решение, устойчивое локально, может быть при наличии миграции неустойчивым по отношению к возмущениям (7.3). В этом случае задача сводится к анализу собственных чисел матрицы  $\|a_{ij} - D_i k^2 \delta_{ij}\|$ , где  $k = \sqrt{k_1^2 + k_2^2}$  — волновое число пространственных возмущений,  $\delta_{ij}$  — символ Кронекера. И если при определенном значении  $k^*$  появится собственное число с положительной вещественной частью, то амплитуды всех возмущений с волновым числом  $k^*$  будут возрастать, т. е. возникнет типичное явление неустойчивости, которую мы будем называть *диффузионной*. Эта неустойчивость приводит к разрушению первоначально однородного по пространству распределения. Вполне возможно, что дальнейшее развитие этого процесса (роста амплитуды возмущений в некоторых точках пространственной периодической структуры) может привести к развалу генетически однородной популяции, устойчивой генетической дивергенции и к возникновению «пятнистого» генетического распределения на однородном ареале.

Пусть все генотипы имеют одинаковые характеристики подвижности, т. е.  $D_i = D$ . Тогда, если  $\lambda_i^A$  — собственные числа  $\|a_{ij}\|$ , а  $\lambda_i^D$  —  $\|a_{ij} - D k^2 \delta_{ij}\|$ , то  $\lambda_i^A = \lambda_i^D + D k^2$ . Отсюда сразу следует, что если все  $\text{Re } \lambda_i^A < 0$ , то и подавно  $\text{Re } \lambda_i^D < 0$ , т. е. если равновесие локально устойчиво, то миграция лишь повышает его устойчивость. Пусть теперь некоторое  $\lambda_p^A > 0$ , т. е. локальное равновесие неустойчиво. Однако это равновесие будет устойчиво к пространственным возмущениям с волновыми числами  $k^2 > (\max_i \text{Re } \lambda_i^A) / D$ . Такой тип устойчивости мы будем называть *диффузионной устойчивостью* или *миграционной стабилизацией*. Видно, что наиболее эффективно миграция

«гасит» короткопериодические пространственные возмущения.

Уже из этих рассуждений следует, что миграция приводит к принципиально новым эффектам при локальной неустойчивости, например, при дизруптивном отборе. Для более содержательного анализа рассмотрим пространственно распределенную популяцию, наследование в которой определяется одним двуаллельным геном, приспособленности гомозигот одинаковы, а гетерозигота имеет пониженную приспособленность. Численности регулируются экологическим механизмом, не зависящие от генетических факторов. Тогда локальные уравнения для численностей аллелей  $A$  и  $a$  (соответственно  $N_1$  и  $N_2$ ) запишутся при отсутствии доминантности в виде

$$\begin{aligned} dN_1/dt &= N_1 [1 + sN_2/N - d(N)] = f_1(N_1, N_2), \\ dN_2/dt &= N_2 [1 + sN_1/N - d(N)] = f_2(N_1, N_2), \\ N &= N_1 + N_2. \end{aligned} \quad (7.4)$$

Согласно нашим предположениям,  $\alpha = \gamma = 1$ ,  $\beta = 1 + s$ ,  $s < 0$ .

Для большей простоты и наглядности мы рассмотрим ограниченный одномерный ареал длины  $L$ , так что  $0 \leq x \leq L$ . Давления отбора одинаковы на всем ареале, т. е.  $s = \text{const}$ , радиус индивидуальной активности тоже одинаковы для всех генотипов и для всего ареала. Мы будем предполагать, что границы ареала представляют собой абсолютные изоляционные барьеры, т. е. ни одна особь не может пересечь их.

Учитывая все это, мы можем представить модель в виде следующей задачи: найти  $N_1(x, t)$  и  $N_2(x, t)$ , удовлетворяющие уравнениям

$$\partial N_i / \partial t = D \partial^2 N_i / \partial x^2 + f_i(N_1, N_2), \quad i = 1, 2, \quad (7.5)$$

граничным условиям

$$\partial N_i / \partial x = 0 \quad \text{для} \quad x = 0, L, \quad i = 1, 2 \quad (7.6)$$

и некоторым начальным условиям, конкретный вид которых будет ясен ниже.

Легко проверить, что величина  $n^* = N_1^* = N_2^* = \text{const}$ , где  $n^*$  есть корень уравнения  $d(2n^*) = 1 + s/2$ , является решением (7.5), удовлетворяющим (7.6). Если теперь вычислить собственные числа матрицы  $\|a_{ij}\|$  для этого случая

( $\lambda_1^A = -s/2$ ,  $\lambda_2^A = -2b$ ,  $b = d'(2n^*)n^*$ ), то очевидно, что равновесие локально неустойчиво ( $d'(2n^*) > 0$ , так как функция смертности должна возрасти с ростом численности). То, что в отсутствие миграции при пониженной приспособленности гетерозигот полиморфизм неустойчив — факт достаточно известный.

Пусть теперь миграция присутствует. Будем искать решение задачи в окрестности равновесия  $n^*$  в виде  $N_1(x, t) = n^* + N_1^0 \cos kxe^{\lambda_1^D t}$ ,  $N_2(x, t) = n^* + N_2^0 \cos kxe^{\lambda_2^D t}$ , где  $\lambda_1^D = -s/2 - k^2 D$ ,  $\lambda_2^D = -2b - k^2 D$ ;  $N_1^0$ ,  $N_2^0$  — некоторые константы, определяемые из начальных условий. Заметим, что такой выбор формы решения задает и класс начальных условий (этот класс достаточно широк). Из граничных условий (7.6) следует, что  $k = m\pi/L$ ,  $m = 0, 1, 2, \dots$

Если теперь выбрать  $k > \sqrt{|s|/(2D)}$ , то при  $t \rightarrow \infty$   $N_1(x, t) \rightarrow n^*$ ,  $N_2(x, t) \rightarrow n^*$  для любых значений  $k$ , удовлетворяющих этому неравенству, т. е. равновесие  $n^*$  становится устойчивым по отношению к определенному типу пространственных возмущений. Возникает эффект миграционной стабилизации равновесия — оно становится диффузионно устойчивым.

Так как  $k = m\pi/L$ , то условие диффузионной устойчивости можно записать в виде

$$L < m\pi \sqrt{2D/|s|} = m\pi\rho / \sqrt{2|s|}. \quad (7.7)$$

С другой стороны, форма начального возмущения задается выражениями  $N_i(x, 0) = n^* + N_i^0 \cos(m\pi x/L)$ . При  $m = 0$  мы получаем равномерное по всему ареалу возмущение. Так как  $L > 0$ , то из (7.7) следует, что при любой длине ареала равновесие  $n^*$  неустойчиво к этому типу возмущений. При  $m = 1, 2, \dots$  мы получаем неоднородные по пространству возмущения. Очевидно, что при  $L < \pi \sqrt{2D/|s|}$  все эти возмущения гасятся. Таким образом, величина  $L_{кр} = \pi \sqrt{2D/|s|} = \pi\rho / \sqrt{2|s|}$  определяет тот максимальный размер ареала, в котором миграция гасит все пространственно неоднородные возмущения.

Пусть теперь  $L_{кр} < L < 2\pi \sqrt{2D/|s|}$ . Здесь уже миграция не может погасить возмущения вида  $N^i(x, 0) = n^* + N_i^0 \cos(\pi x/L)$ , и их амплитуда начинает экспоненциально возрастать. Возникает эффект диффузионной не-

устойчивости, и на однородном ареале появляются участки с различным генным составом и с разной численностью. Однако более мелкомасштабные возмущения (высшие гармоники) по-прежнему гасятся миграцией (рис. 29, а). При дальнейшем увеличении ареала начинает возрастать

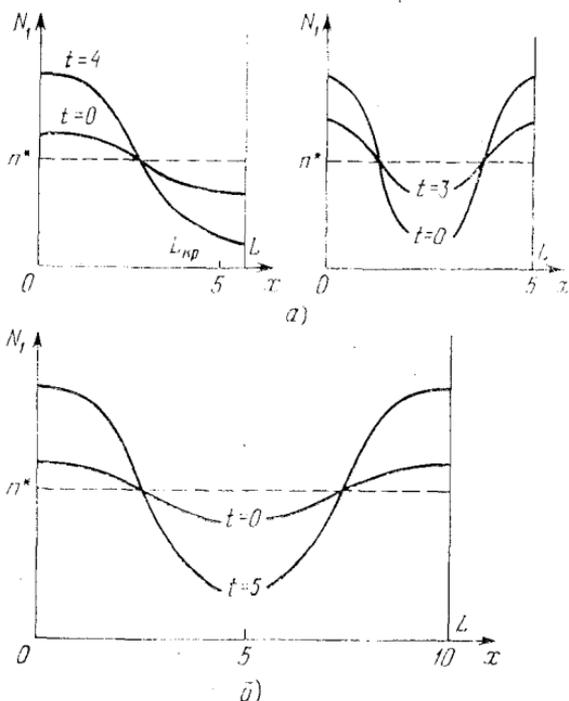


Рис. 29. Начальный этап возникновения пространственно неоднородной структуры при размерах ареала, отличающихся друг от друга и различных формах возмущений при  $\rho = 1$  и  $s = 0,25$ .

амплитуда высших гармоник, появляется «пятнистость» ареала (рис. 29, б).

Таким образом, миграция выступает в роли своеобразного фильтра, который пропускает и усиливает крупномасштабные пространственные возмущения и гасит возмущения мелкого масштаба. Ясно, что это может привести к возникновению «пятнистой» структуры, которая характеризуется разными численностями особей и концентрациями генов в различных точках экологически однородного ареала. Однако необходимо заметить, что явление диффузионной неустойчивости (устойчивости) описывает лишь начальный этап, пусковой механизм

возникновения пространственной неоднородности на однородном ареале. Что же касается ее закрепления и появления устойчивых пространственных структур, то линейный анализ такого типа не может дать ответа на этот вопрос. По сути дела, здесь мы имеем дело с ветвлением решений в точке бифуркации  $k_{кр} = \sqrt{|s|/(2D)}$ , и для анализа этой проблемы нужны другие методы (нелинейные). Можно, например, заранее сказать, что устойчивость этих структур будет существенно зависеть от типа экологического регулирования, т. е. от конкретного вида функции  $d(N)$ .

### § 8. «Генные» волны в пространственно распределенной популяции

Снова, как и в § 6, мы будем считать, что миграция слаба, не зависящие от генетических факторов экологические механизмы поддерживают на ареале одинаковую равновесную численность и единственным эффектом миграции является нарушение панмиксии. Тогда для описания генетической эволюции популяции, распределенной на бесконечном одномерном однородном ареале ( $-\infty < x < +\infty$ ), наследование в которой определяется одним двухаллельным геном, вполне подходит модель § 6.7 (уравнение (6.8.2)):

$$\begin{aligned} \partial p / \partial t &= (\sigma^2 / 4) \partial^2 p / \partial x^2 + p(w_p - w), \\ w_p &= \alpha p + \beta q, \quad w = \alpha p^2 + 2\beta pq + \gamma q^2, \quad \alpha, \beta, \gamma = \text{const.} \end{aligned} \quad (8.1)$$

Сравнивая эту модель с моделями предыдущего параграфа, мы видим, что характеристику нарушения панмиксии  $\sigma$  вполне можно отождествить с радиусом индивидуальной активности  $\rho$ .

Поэтому мы будем считать, что  $\sigma = \rho$ , а коэффициент диффузии  $D = \rho^2 / 4 = \sigma^2 / 4$ .

В классической работе А. Н. Колмогорова, И. Г. Петровского, Н. С. Пискунова \*) показано, что уравнение вида

$$\partial p / \partial t = D \partial^2 p / \partial x^2 + f(p),$$

---

\*) Колмогоров А. Н., Петровский И. Г., Пискунов Н. С. Исследование уравнения диффузии, соединенной с возращанием количества вещества, и его применение к одной биологической проблеме. — Бюллетень МГУ. Серия А. Математика и механика, 1937, 1, № 6, с. 1—16.

где  $p \in [0, 1]$ ;  $f(p)$  — непрерывная и нужное число раз дифференцируемая функция, удовлетворяющая, кроме того, условиям

$$f(0) = f(1) = 0; \quad f(p) > 0, \quad 0 < p < 1; \quad (8.2)$$

$$f'(0) = a > 0; \quad f'(p) < a, \quad 0 < p \leq 1,$$

имеет решение

$$p(x, t) = p(x + vt),$$

т. е. волну, перемещающуюся слева направо со скоростью  $v$ . При этом начальное распределение  $p(x; 0)$  должно иметь вид «ступеньки», т. е.  $p(x, 0) = 0$  при  $x < x^*$  и  $p(x, 0) = 1$  при  $x \geq x^*$ . Более того, при  $t \rightarrow \infty$  скорость движения фронта  $v$  стремится (снизу) к своему предельному значению  $v^* = 2\sqrt{aD}$ , а его форма — к предельной форме  $\hat{p}(x)$ , определяемой решением уравнения

$$v^* \hat{p}'/dx = D d^2 \hat{p}/dx^2 + f(\hat{p}), \quad (8.3)$$

обращающимся в нуль при  $x = -\infty$  и в единицу при  $x = +\infty$ . Такое решение всегда существует и единственно с точностью до преобразования  $x' = x + c$ , не меняющего форму волны. Используем эти результаты для уравнения (8.1). Проверим, при каких  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$   $f(p) = p(w_p - w)$  будет удовлетворять условиям (8.2). Не нарушая общности, положим  $\gamma = 1$ , и пусть  $\alpha = 1 + h$ ,  $\beta = 1 + s$ . Тогда

$$f(p) = p(1 - p)[s + (h - 2s)p], \quad (8.4)$$

$$f'(p) = s + 2(h - 3s)p - 3(h - 2s)p^2.$$

Условие, что  $f(p) = 0$  только в точках 0 и 1, есть  $h \geq s$ .  $f'(0) = s$ , следовательно,  $s > 0$ . И наконец, из условия  $f'(p) < s$  для  $0 < p \leq 1$  следует, что  $h \leq 3s$ . Таким образом, для выполнения ограничений (8.2) необходимо и достаточно, чтобы  $0 < s \leq h \leq 3s$ . В этом случае возникает «генная» волна, скорость распространения которой равна  $2\sqrt{sD}$  или  $\rho\sqrt{s}$ . Для возникновения этой волны необходимо и достаточно, чтобы приспособленность гомозиготы  $aa$  была меньше приспособленностей других генотипов ( $0 < s \leq h$  или  $\gamma = 1 < \min\{\alpha, \beta\}$ ), а приспособленность гомозиготы  $AA$  была больше (или по крайней мере не меньше) приспособленности гетерозиготы  $Aa$  ( $s \leq h$  или  $\alpha \geq \beta$ ). Однако различие в приспособленностях  $AA$  и

$Aa$  должно быть не слишком большим ( $h \leq 3s$  или  $\alpha \leq \leq 3\beta - 2$ ). Другими словами, для возникновения этой волны нужно, чтобы в популяции существовал положительный отбор в пользу аллеля  $A$ , но этот отбор не должен быть слишком сильным.

Что представляет из себя эта волна? Пусть в начальный момент уже существует обширная область, в которой концентрация аллеля  $A$  близка к единице. Вдоль границы этой области существует переходная полоса промежуточных концентраций, а за ее пределами концентрация близка к нулю. Из-за положительного отбора и миграции область с  $p \simeq 1$  будет расширяться, переходная полоса будет двигаться в сторону территорий с  $p \simeq 0$  со скоростью  $\rho \sqrt{vs}$ , в самой же полосе будут все время сохраняться промежуточные концентрации. Эту картину мы и называем «генной» волной. Любопытно, что скорость распространения этой волны зависит только от приспособленности гетерозиготы. Таким образом, если даже приспособленность гомозиготы  $AA$  велика по сравнению с  $Aa$  (но не слишком,  $\alpha \leq 3\beta - 2$ ), то при слабо выраженном селективном преимуществе гетерозиготы (по сравнению с  $aa$ ) скорость распространения волны будет малой.

В качестве примера рассмотрим ситуацию доминантного аллеля  $A$ . Тогда  $\alpha = \beta > 1$  и соответственно  $h = s > 0$ . В этом случае всегда будет существовать «генная волна», ширину переходной полосы которой можно оценить следующим образом. В уравнении (8.3) для формы волны сделаем замену переменных  $\xi = \sqrt{vs}x/\rho$ ; оно тогда запишется в безразмерном виде

$$d\hat{p}/d\xi = (1/4)d^2\hat{p}/d\xi^2 + \hat{p}(1 - \hat{p})^2 \quad (8.5)$$

с теми же граничными условиями. Отсюда ясно, что ширина переходной полосы пропорциональна величине  $L = \rho/\sqrt{vs}$ .

Приведем конкретный пример. Радиус индивидуальной активности для мух *Drosophila funebris*, вычисленный по данным наблюдений, равен  $\rho = 11$  м/поколение, а селективный коэффициент для нормальной гомозиготы и гетерозиготы по рецессивной мутации *scarlet* в условиях умеренных температур ( $\sim 24^\circ\text{C}$ )  $s = 0,064$ . Тогда  $v^* = 2,78$  м/поколение, а  $L = 43,5$  м.

На рис. 30 приведен график предельной формы волны, полученный интегрированием уравнения (8.5) при

$p(-\infty) = 0$  и  $p(+\infty) = 1$ . Из этого рисунка видно, что форма волны несимметрична, передний участок фронта растянут, а задний более крутой.

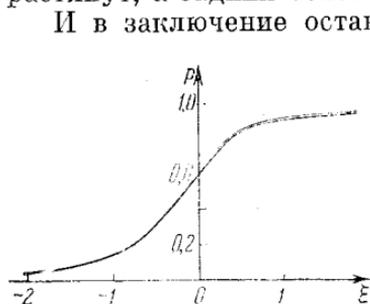


Рис. 30. График предельной формы волны при  $p(-\infty) = 0$  и  $p(+\infty) = 1$ .

т. е. не выполняется одно из условий Колмогорова — Петровского — Пискунова ( $f'(p) < f'(0)$  для  $0 < p \leq 1$ ). Численные эксперименты показывают, что и в этом случае возникает «генная» волна, однако скорость ее распространения  $v < v^* = \rho \sqrt{s}$ , причем  $v$  зависит не только от  $\rho$  и  $s$ , но и от  $h$ .

## § 9. Библиография и комментарии

Существует довольно много работ, где рассматриваются процессы миграции между популяциями. Модели обычно строятся следующим образом: популяция делится на подпопуляции, находящиеся под разными давлениями отбора и соединенные между собой потоком мигрантов. Мигранты изменяют численность различных генотипических групп, не нарушая панмиксии в подпопуляциях; тем самым за счет миграции меняется средняя приспособленность каждой из подпопуляций. Например, в работах:

Parsons P. A. Migrations as a factor in natural selection.— *Genetics*, 1963, **33**, № 3, p. 184—206;

Edwards A. W. Migration selection.— *Heredity*, 1963, **18**, № 1, p. 101—106,

были рассмотрены модели миграции между двумя популяциями с различными вероятностями мигрирования между ними. К сожалению, построение модели сразу в частотах генов, без предварительного рассмотрения модели в численностях, приводит к тому, что их модели не соответствуют их же биологической постановке. Полученные в этих работах устойчивые стационарные состояния на самом деле полуустойчивы в полном фазовом пространстве, включающем, кроме генных частот, еще и отношение численностей двух популяций.

В статье:

Malecot G. Evolution continuee des frequences d'un gene mendelien (dans le cas de migration homogene entre groupes d'effectif fini constant).—Ann. Inst. H. Poincare, 1965, 2, № 2, p. 137—150,

где предполагается одинаковая для всех групп вероятность миграции, эффект различных численностей подпопуляций учитывается своеобразным взвешиванием, пропорциональным их эффективным размерам.

Начиная с работы:

Levene H. Genetic equilibrium when more than one ecological niche is available.—Amer. Nat., 1953, 87, № 836, p. 331—333,

исследуются модели популяции, подразделенной на несколько связанных потоком мигрантов подпопуляций, каждая из которых существует в своей экологической нише (разным нишам соответствуют различные давления отбора). В статье:

Deakin M. A. B. Genetic polymorphism in a subdivided population.—Austr. J. Biol. Sci., 1968, 21, № 1, p. 165—168,

получены общие условия устойчивости полиморфизма в  $n$  нишах. Разная численность подпопуляций учитывалась взвешиванием вероятностей миграций, пропорциональным численностям подпопуляций. К сожалению, эти весовые коэффициенты предполагались постоянными, хотя (как это следует из прямого вывода уравнений, сделанного нами) они зависят от динамики самого процесса и являются существенно переменными. Чтобы все эти модели были правильными, необходимо предположить наличие какого-то дополнительного механизма (никак не фигурирующего в модели), который поддерживал бы постоянную численность подпопуляций.

Возможен и другой подход, когда предполагается, что эффекты миграции, не влияя на общие численности популяций, приводят лишь к нарушению панмиксии. Им мы широко пользуемся в этой главе.

§§ 2, 3. Различные схемы миграции и соответствующие им модели были исследованы в уже цитировавшейся работе:

Свирижев Ю. М. Математические модели в популяционной генетике.—Автореф. доктор. дисс.—Пушино, ИБФ АН СССР, 1972.

Исследованию математических моделей дивергентной эволюции популяций (в основном на примере двух популяций) посвящена книга:

Фрисман Е. Я., Шапиро А. П. Избранные математические модели дивергентной эволюции популяций.—М.: Наука, 1977.

Необходимо, однако, заметить, что в этой книге сделаны не совсем верные выводы о характере экологического регулирования, обеспечивающего дивергенцию популяций.

§ 5. Генетические аспекты миграции подробно рассмотрены в книге:

Dobzhansky T. Genetics and the origin of species.—N. Y.: Columbia Univ. Press, 1951.

§ 6. Здесь мы в основном следуем статье:

Svirezhev Ju. M. The systems of weakly connected populations.—Studia Biophysica, 1968, 10, № 1, p. 25—30.

Обобщения на более сложные случаи можно сделать, используя подход, изложенный в книге:

Свирежев Ю. М., Логофет Д. О. Устойчивость биологических сообществ.— М.: Наука, 1978, с. 291—317.

Для случая, когда популяции находятся в одинаковых условиях (одинаковых экологических нишах), обобщения легко получаются с использованием аппарата кронекеровских произведений. Если же экологические ниши различные, то наиболее эффективно работает метод малого параметра. Примером такого подхода (для дискретных моделей) могут служить работы:

Karlin S., McGregor J. Application of method of small parameters to multi-niche population genetic models.— *Theor. Pop. Biol.*, 1972, 3, № 2, p. 186—209;

Karlin S., McGregor J. Polymorphism for genetic and ecological systems with weak coupling.— *Theor. Pop. Biol.*, 1972, 3, № 2, p. 240—238.

§ 7. Понятие радиуса индивидуальной активности было введено в работе:

Тимофеев-Ресовский Н. В., Свирежев Ю. М. О противоположных давлениях отбора на генотип и на признак у мутации, сцепленной с полом.— *Проблемы кибернетики*.— М.: Наука, 1967, вып. 18, с. 155—170.

При выводе уравнений динамики популяции на непрерывном ареале мы следовали методу, изложенному в уже цитировавшейся работе А. Н. Колмогорова, И. Г. Петровского и Н. С. Пискунова.

Относительно различных аспектов возникновения диффузионной неустойчивости в популяционных системах см. книгу Свирежева и Логофета, с. 317—328.

§ 8. Впервые задача о динамике концентраций аллелей в пространстве и времени под действием отбора и миграции была рассмотрена почти одновременно в работах А. Н. Колмогорова, И. Г. Петровского, Н. С. Пискунова и Р. Фишера:

Fisher R. A. The wave of advance of advantageous genes.— *Ann. of Eugenics*, 1937, 7, p. 355—369.

Необходимо заметить, что Фишером не было дано полного решения задачи, тогда как работа А. Н. Колмогорова, И. Г. Петровского, Н. С. Пискунова содержала полное и математически строгое исследование этой проблемы. К сожалению, зарубежные авторы, не знакомые с этой работой, по-прежнему в качестве задач для исследования указывают те вопросы, на которые в ней дан полный ответ. Примером может служить гл. IX в целом хорошей книги:

Моран П. Статистические процессы эволюционной теории.— М.: Наука, 1973.

В более поздних работах Дж. Холдена и Р. Фишера:

Haldane J. B. S. The theory of cline.— *J. Genetics*, 1948, 48, p. 277—284;

Fisher R. A. Gene frequencies in a cline determined by selection and diffusion.— *Biometrics*, 1950, 6, № 3, p. 353—361,

были рассмотрены случаи, когда отборы различны в разных частях одномерного ареала. Дж. Холденом, например, было показано, что, когда отбор в разных частях благоприятствует разным аллелям, на таком ареале возможна генетическая дивергенция. В обеих работах подробно анализируются условия, при которых диффузионное описание законно в популяционных задачах, и выясняется биологический смысл коэффициента диффузии.

Дальнейшее обобщение этих задач дается в работе:

Montroull E. W. On nonlinear processes involving population growth and diffusion.— J. Appl. Probab., 1967, 4, № 2, p. 281—290.

Интересная попытка получить генетическую дивергенцию популяции в диффузионной модели популяции на непрерывном однопородном ареале была сделана в работе:

Базыкин А. Д. О действии дизруптивного отбора на пространственно протяженную популяцию.— Проблемы эволюции, 1970, 2, с. 215—225.

Многочисленные задачи, связанные с приложением уравнений нелинейной диффузии к биологическим (в основном к экологическим) проблемам, можно найти в книге:

Fife P. C. Mathematical Aspects of Reacting and Diffusing Systems.— Berlin: Springer-Verlag, 1979.

В настоящий момент эта книга является наиболее систематичным изложением проблем нелинейной диффузии.

Любопытно, что когда мы имеем ситуацию неустойчивого полиморфизма, то может существовать устойчивая «генная» волна. Но в отличие от волны типа Колмогорова — Петровского — Пискунова, когда существует непрерывный спектр волновых скоростей, ограниченный снизу значением  $v^* = 2\sqrt{Df'(0)}$  (другое дело, что устойчивой является лишь волна с  $v = v^*$ ), здесь скорость волны определяется единственным образом. Подробнее об этом см.:

Канель Я. И. О поведении решений задачи Коши при неограниченном возрастании времени для квазилинейных уравнений, встречающихся в теории горения.— ДАН СССР, 1960, 132, № 2, с. 268—271.

Исследуемая в этой работе задача теории горения аналогична задаче популяционной генетики.

## ГЛАВА VIII

### ДИНАМИКА ПОПУЛЯЦИИ В МЕНЯЮЩЕЙСЯ СРЕДЕ

#### § 1. Введение

До сих пор во всех рассмотренных нами моделях мы предполагали, что среда, в которой эволюционирует популяция, постоянна. Поскольку единственными характеристиками воздействия среды в наших моделях являются коэффициенты относительной жизнеспособности, то мы считали их не зависящими ни от времени (внешняя среда постоянна во времени), ни от генных частот. Последнее требование подразумевает отсутствие так называемой «генотипической среды»; при этом давление отбора не зависит от концентраций тех или иных генотипов в популяции. В противном случае популяция, эволюционируя, формирует свою «генотипическую среду», а поскольку давление отбора зависит от генных частот, то «генотипическая среда» в свою очередь определяет дальнейшую динамику популяции. Возникновение такой обратной связи может привести к самым неожиданным эффектам, например, к замене устойчивого состояния таким же, но неустойчивым.

Рассмотрение различных типов этой зависимости приводит нас к множеству интересных задач, которые мы, однако, оставим за пределами этой книги. нас будут в основном интересовать только такие случаи, когда коэффициенты относительной жизнеспособности или явно зависят от времени (являются, например, периодическими функциями с периодом, определяемым сезонными климатическими изменениями), или зависят от общей численности популяции. С последней ситуацией мы уже встречались в предыдущей главе; здесь же мы рассмотрим и другие варианты зависимостей.

## § 2. Сезонные колебания коэффициентов относительной жизнеспособности. Дискретная модель

Пусть в достаточно большой панмиктической популяции с одним двухаллельным геном приспособленности генотипов периодически изменяются от поколения к поколению (поколения не перекрываются), так что, например, для генотипа  $AA$

$$\alpha_0 = \alpha_2 = \alpha_4 = \dots, \quad \alpha_1 = \alpha_3 = \alpha_5 = \dots, \quad \alpha_0 \neq \alpha_1. \quad (2.1)$$

Аналогичные соотношения справедливы и для двух других приспособленностей. Тем самым предполагается, что длительности сезонов совпадают с длительностью поколений и при смене поколений меняются и сезоны.

В этом случае уравнения динамики популяции можно записать в виде

$$p_n = \frac{p_{n-1} [(\alpha_{n-1} - \beta_{n-1}) p_{n-1} + \beta_{n-1}]}{w_{n-1}} = f_{n-1},$$

$$p_{n+1} = \frac{p_n [(\alpha_n - \beta_n) p_n + \beta_n]}{w_n} = f_n, \quad n = 1, 3, 5, \dots, \quad (2.2)$$

$$w_k = (\alpha_k - 2\beta_k + \gamma_k) p_k^2 + 2(\beta_k - \gamma_k) p_k + \gamma_k,$$

$$k = 0, 1, 2, \dots$$

Эти уравнения будем решать графически, с помощью «диаграммы Ламерся» (см. § 6.6). Введем следующие обозначения:

$$\frac{p [(\alpha_0 - \beta_0) p + \beta_0]}{(\alpha_0 - 2\beta_0 + \gamma_0) p^2 + 2(\beta_0 - \gamma_0) p + \gamma_0} = f(p),$$

$$\frac{p [(\alpha_1 - \beta_1) p + \beta_1]}{(\alpha_1 - 2\beta_1 + \gamma_1) p^2 + 2(\beta_1 - \gamma_1) p + \gamma_1} = F(p).$$

Решение будем строить в координатах  $\{p, p'\}$ , соответствующих значениям генных частот в двух последовательных поколениях. Через  $\bar{F}(p)$  обозначим функцию  $p = \bar{F}(p')$ , симметричную  $F(p)$  относительно прямой  $p' = p$ .

Рассмотрим следующие варианты соотношений между функциями  $f(p)$  и  $\bar{F}(p)$ :

а) Пусть  $f(p)$  и  $\bar{F}(p)$  внутри единичного квадрата пересекаются один раз в точке  $p^*$ , причем

$$f(p) > \bar{F}(p) \quad \text{при } p \in (0, p^*),$$

$$f(p) < \bar{F}(p) \quad \text{при } p \in (p^*, 1). \quad (2.3)$$

Решение (2.2) строится так, как показано на рис. 31, а, на котором изображены решения системы (2.2) для случая, когда выполняются соотношения (2.3) и, кроме того,  $\alpha_0 > \beta_0 > \gamma_0$ ,  $\alpha_1 < \beta_1 < \gamma_1$ . Из рис. 31, а видно, что решение носит колебательный характер, и можно показать, что существует предельный цикл  $(A_1 A_2 A_3 A_4)$  с полупериодом, равным длине поколения. Если теперь на плоскости  $\{p, p'\}$  начертить графики функций  $f(p)$  и  $F(p)$ , то способом, изображенным на рис. 31, б, можно найти одну из оггибающих полного решения (последовательность  $p_0, p_2, p_4, \dots$  вместо  $p_0, p_1, p_2, \dots$ ). Подобный способ позволяет быстрее найти предельные состояния системы (2.2), но при этом необходимо помнить, что нетривиальным предельным точкам в этом случае реально соответствуют предельные циклы (циклу  $A_1 A_2 A_3 A_4$  соответствует точка  $Q$ ). Появление предельного цикла вызвано, во-первых, тем, что направление отбора в разных сезонах различно: в начальном сезоне отбор благоприятствует аллелю  $A$ , в следующем — аллелю  $a$ , и, во-вторых, резкой несимметрией действия отбора, благодаря чему кривые  $f(p)$  и  $F(p)$  пересекаются. Подобная ситуация может возникнуть, например, когда одна из гомозигот и гетерозигота гораздо жизнеспособнее другой гомозиготы, причем в разные сезоны большей жизнеспособностью обладают различные гомозиготы. Как легко видеть из рис. 31, б, при  $\alpha_0 > \beta_0 > \gamma_0$  и  $\alpha_1 < \beta_1 < \gamma_1$  для этого достаточно, чтобы  $f'(0) > F'(0)$  и  $f'(1) > F'(1)$ . Так как  $F'(p) = 1/f'(p)$  (из симметрии относительно прямой  $p' = p$ ), то отсюда сразу следует, что приспособленности генотипов должны удовлетворять неравенствам  $\beta_0 \beta_1 \geq \gamma_0 \gamma_1$ ,  $\beta_0 \beta_1 > \alpha_0 \alpha_1$ . Если теперь определить  $\bar{\alpha}$ ,  $\bar{\beta}$ ,  $\bar{\gamma}$  как средние геометрические —  $\bar{\alpha} = \sqrt{\alpha_0 \alpha_1}$ ,  $\bar{\beta} = \sqrt{\beta_0 \beta_1}$ ,  $\bar{\gamma} = \sqrt{\gamma_0 \gamma_1}$ , то условие существования предельного цикла запишется в виде  $\bar{\beta} > \max[\bar{\alpha}, \bar{\gamma}]$ , формально совпадающем с условием существования полиморфизма в стационарной среде.

б) Пусть  $f(p)$  и  $F(p)$  внутри единичного квадрата пересекаются один раз, причем

$$\begin{aligned} f(p) < F(p) & \text{ при } p \in (0, p^*), \\ f(p) > F(p) & \text{ при } p \in (p^*, 1). \end{aligned} \quad (2.4)$$

Подобная ситуация может возникнуть так же, как и в предыдущем случае, при резкой несимметрии отбора, но

здесь одна из гомозигот гораздо жизнеспособнее другой гомозиготы и гетерозиготы, причем в различные сезоны

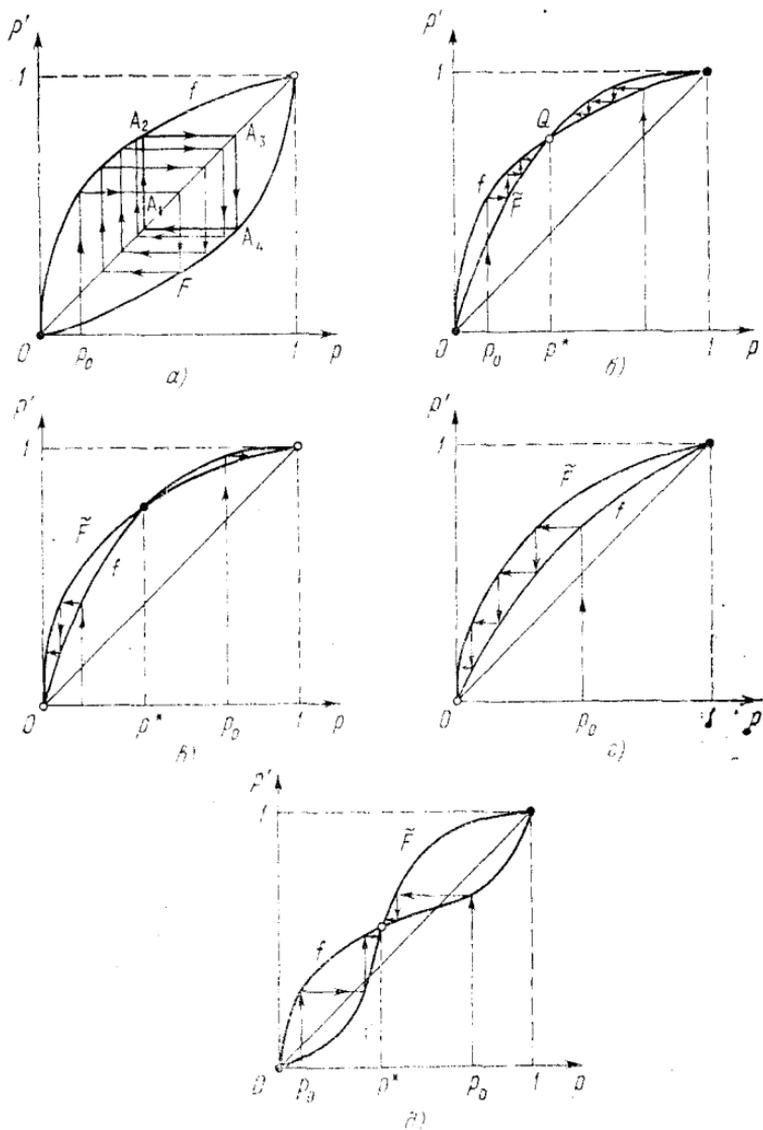


Рис. 31.

большей жизнеспособностью обладают разные гомозиготы. В этой ситуации, в зависимости от начального значения генной частоты, популяция будет стремиться либо

к состоянию  $p_{\infty} = 0$ , либо к  $p_{\infty} = 1$  (рис. 31, в). Предельных циклов здесь не существует.

в) Пусть

$$f(p) < F(p) \quad \text{при} \quad p \in (0, 1). \quad (2.5)$$

Это означает, что, во-первых, направление отбора в разных сезонах различно: в начальном сезоне отбор благоприятствует аллелю  $A$ , в следующем — аллелю  $a$ , затем ситуация периодически повторяется; во-вторых, преимущество аллеля  $a$  более сильно выражено и отбор в соответствующие сезоны в большей степени благоприятствует аллелю  $a$ . В этом случае популяция стремится к тривияльному состоянию  $p_{\infty} = 0$  (рис. 31, г).

г) Пусть выполнены неравенства (2.3), но при этом при поддержании постоянных условий в популяции мог бы достигаться полиморфизм. И в этом случае, так же как и в случае а), в популяции существует предельный цикл (рис. 31, д).

Условия (2.3) являются необходимыми и достаточными условиями существования своеобразного типа полиморфизма, возникающего при сезонных изменениях внешних условий; причем, если бы условия были постоянными, то происходило бы вытеснение либо аллеля  $A$ , либо аллеля  $a$ . Здесь возникновение полиморфизма обусловлено именно периодической сменой внешних условий.

### § 3. Полиморфизм в популяциях *Adalia bipunctata*

Примером полиморфизма, обязанного своим существованием противоположно направленным давлениям отбора зимой и летом на две генетически различающиеся формы, может служить полиморфизм в популяции божьей коровки — *Adalia bipunctata*. Эта популяция содержит красные и черные формы, которые наследуются по типу простого моногибридного расщепления, наследование в популяции определяется одним двухаллельным геном  $A$ ,  $a$ , причем аллель  $A$  (черная окраска) доминирует. Различие в давлениях отбора определяется разной относительной жизнеспособностью черной и красной форм в разные сезоны года. Черные формы обладают преимуществом (видимо, более интенсивным размножением) в течение летнего вегетационного периода, а красные лучше перезимовывают.

Периодическое изменение во времени коэффициентов относительной жизнеспособности обуславливает возникно-

вание любопытного состояния полиморфизма (теоретически предсказанного нами в предыдущем параграфе), связанного с возникновением вынужденных колебаний в системе. Такой тип полиморфизма назовем адаптационным.

Более чем десятилетние наблюдения над одной и той же природной популяцией *Adalia bipunctata* позволили определить величины коэффициентов относительной жизнеспособности различных форм в разные сезоны года и построить траекторию популяции, описывающую изменение ее генетического состава под действием разнонаправленных давлений отбора. Поскольку аллель *A* доминирует, то можно предположить, что относительная жизнеспособность гомозиготы *AA* равна относительной жизнеспособности гетерозиготы *Aa*. За вегетационный период адалия обычно дает три поколения, причем перезимовывает в основном третье поколение. Будем считать, что на два летних поколения действует одно давление отбора, а на зимующее — другое; тогда можно считать приспособленности генотипов периодическими функциями с периодом в 1 год. Значения вычисленных по данным наблюдений приспособленностей приведены в таблице.

Зимние сезоны	$\alpha=\beta;$ $\gamma=1$	Летние сезоны	$\alpha=\beta=$ $=1; \gamma$	Зимние сезоны	$\alpha=\beta;$ $\gamma=1$	Летние сезоны	$\alpha=\beta=$ $=1; \gamma$
1	0,38	I	0,415	7	0,51	VII	0,66
2	0,32	II	0,78	8	0,605	VIII	0,74
4	0,34	IV	0,47	9	0,545	IX	0,85
5	0,26	V	0,40	10	0,50	X	0,61
6	0,29	VI	0,775	11	0,56	XI	0,55

Используя эти значения, для получения более наглядной картины внутривидового полиморфизма у *Adalia bipunctata* мы построим фазовую траекторию динамической системы, описывающей изменение частоты гена *A* в популяции под действием разнонаправленного давления отбора (рис. 32). Римскими цифрами обозначены летние сезоны, арабскими — зимние; пунктиром — пропущенный фазовый цикл зимнего сезона III и летнего сезона 3, по которым отсутствуют опытные данные.

Из фазовой картины видно, что система совершает колебания с годовым периодом вокруг некоторого медленно дрейфующего центра, смещение которого, по-видимому, происходит в результате изменения среднегодовых климатических условий; поскольку климатические усло-

вия имеют некоторую периодичность, то можно считать, что и дрейф центра происходит вокруг некоторого положения равновесия, и, следовательно, можно предположить,

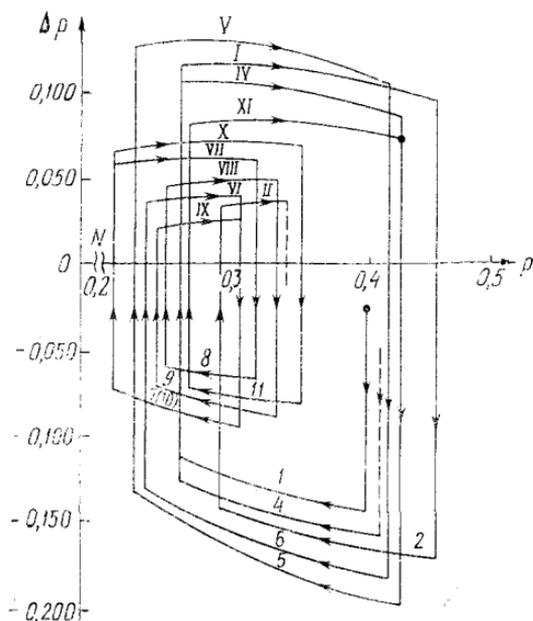


Рис. 32. Фазовый портрет популяции *Adalia bipunctata*.

что подобное состояние полиморфизма устойчиво. С другой стороны, в данном конкретном случае

$$f(p) = \frac{p}{1 + \lambda q^2}, \quad q = 1 - p, \quad \lambda = \frac{1 - \alpha}{\alpha};$$

$$F(p) = \frac{p(1 - \delta q^2)}{(1 - \delta q^2)^2 - \delta q^2(1 - \delta q^2)}, \quad q = 1 - p, \quad \delta = 1 - \gamma$$

(поскольку за лето происходит смена двух поколений). Непосредственной проверкой убеждаемся, что неравенства (2.3) выполняются почти всегда. Отсюда следует, что наше предположение об устойчивости полиморфизма в популяциях *Adalia bipunctata* правильно.

Если прежде полиморфизм у нас обычно связывался с некоторой устойчивой стационарной точкой системы, то в данном случае мы связываем полиморфизм с существованием устойчивого предельного цикла, а полиморфное состояние определяется целой областью. Если бы внешние условия среды были константными, то система была

бы полиморфически неустойчивой (устойчивые состояния:  $p^* = 0$  или  $p^* = 1$ ). Но сезонное изменение условий среды обеспечивает существование устойчивого полиморфного состояния. Можно сказать, что внутривидуэволюционный полиморфизм у *Adalia bipunctata* обеспечивается разной приспособленностью различных генотипов к внешним условиям в зимние и летние сезоны года и поэтому может быть назван «адаптационным полиморфизмом».

#### § 4. Среда, меняющаяся во времени. Непрерывная модель

Самая простая модель нестационарной среды — это явно зависящие от времени приспособленности генотипов. Рассмотрим непрерывную модель для популяции, наследование в которой определяется одним геном с множественными аллелями (см. § 4.1):

$$dp_i/dt = p_i(w_i - w),$$

$$w_i = \sum_j \omega_{ij} p_j, \quad w = \sum_{i,j} p_i w_i, \quad i, j = \overline{1, n}, \quad (4.1)$$

где приспособленности  $w_{ij} = w_{ij}(t)$ . Предположим, что  $w_{ij}(t) = w_{ij}^0 + \omega_{ij}(t)$ , где  $w_{ij}^0$  — постоянные. Тогда систему (4.1) можно записать в виде

$$dp_i/dt = F_i(p_1, \dots, p_n) + R_i(p_1, \dots, p_n, t), \quad (4.2)$$

где

$$F_i = p_i \left( \sum_j w_{ij}^0 p_j - \sum_{i,j} w_{ij}^0 p_i p_j \right),$$

$$R_i = p_i \left( \sum_j \omega_{ij}(t) p_j - \sum_{i,j} \omega_{ij}(t) p_i p_j \right).$$

Пусть  $\omega_{ij}(t) \equiv 0$ . В этом случае в популяции существуют состояния равновесия  $\{p_i^*; i = \overline{1, n}\}$ , устойчивость (асимптотическая) которых определяется видом матрицы  $\|w_{ij}^0\|$  (см. § 4.7). Предположим, что некоторое равновесие  $\{p_i^*; i = \overline{1, n}\}$  асимптотически устойчиво при  $\omega_{ij}(t) \equiv 0$ . Тогда, в силу теоремы об устойчивости при постоянно действующих возмущениях\*), это равновесие будет устойчиво и при  $\omega_{ij}(t) \neq 0$ , но для этого  $|R_i|$ , а следовательно, и

\*) Малкин И. Г. Теория устойчивости движения. — М.: Наука, 1966, с. 301.

$|\omega_{ij}(t)|$  должны быть достаточно малы. Другими словами, при  $|\omega_{ij}(t)| \ll w_{ij}^0$  траектория системы (4.1), попав в достаточно малую окрестность равновесия, там и останется. При этом вовсе не обязательно, что если  $\omega_{ij}(t) \rightarrow 0$  при  $t \rightarrow \infty$ , то и  $p_i(t) \rightarrow p_i^*$ ,  $i = \overline{1, n}$ .

Однако, если на  $\omega_{ij}(t)$  наложено дополнительное ограничение

$$\int_0^{\infty} \|\Omega\| dt < \infty, \quad (4.3)$$

где  $\|\Omega\|$  — норма матрицы  $\|\omega_{ij}(t)\|$ , то  $p_i(t) \rightarrow p_i^*$  при  $t \rightarrow \infty$ . Это утверждение легко доказывается, если применить к (4.1) соответствующие теоремы из книги Р. Беллмана\*). Естественно, что при этом предполагается асимптотическая устойчивость состояний равновесия  $p_i^*; i = \overline{1, n}$  при  $\omega_{ij} \equiv 0$ .

И окончательно мы всегда можем утверждать, что если какое-то состояние равновесия в популяции, находящейся в стационарной среде, устойчиво (асимптотически), то оно будет устойчивым и в переменной среде, если только возмущения, вносимые временной вариабельностью среды, не слишком велики. Конечно, здесь уже не приходится говорить об асимптотической устойчивости, однако при выполнении условия (4.3) устойчивость будет асимптотической. Например, если  $w_{ij}(t) = w_{ij}^0 + c_{ij} \exp\{-\lambda_{ij}t\}$ , где  $w_{ij}^0$ ,  $c_{ij}$ ,  $\lambda_{ij}$  — постоянны, и  $\lambda_{ij} > 0$ , то при  $t \rightarrow \infty$   $p_i(t) \rightarrow p_i^*$ ,  $i, j = \overline{1, n}$ , где  $\{p_i^*; i = \overline{1, n}\}$  есть устойчивое равновесие для системы  $p_i = F_i(p_1, \dots, p_n)$ , т. е. для популяции, находящейся в стационарной среде.

## § 5. Влияние изменений в общей численности популяции на ее генетическую динамику

В очень многих случаях величины давлений отбора, характеризующиеся значениями коэффициентов приспособленности генотипов, зависят от общей численности популяции, которая в весьма значительной степени определяет интенсивность конкурентных взаимодействий при заданных условиях внешней среды.

---

\*) Беллман Р. Теория устойчивости решений дифференциальных уравнений. Пер. с англ.— М.: ИЛ, 1954, с. 103.

Рассмотрим самую простую модель — популяцию, наследование в которой определяется одним двухаллельным геном (см. § 3.5):

$$\begin{aligned} dp/dt &= p(1-p)(\lambda - \delta p), \\ dN/dt &= N[w - d(N)], \end{aligned} \quad (5.1)$$

где

$$\delta = 2\beta - \alpha - \gamma, \quad \lambda = \beta - \gamma, \quad w = \gamma + 2\lambda p - \delta p^2.$$

Наиболее простое предположение о виде функции  $d(N)$  — это линейная зависимость:  $d(N) = \mu N$ . В § 3.5 было показано, что при  $t \rightarrow \infty$   $N(t) \rightarrow w(p^*)/\mu = N^*$ , причем  $N^*$  — максимально возможное равновесное значение общей численности. Очевидно, что величина  $\mu$  определяет «емкость» среды для данной популяции, поэтому вполне естественно предположить, что приспособленности зависят от этого параметра и тем самым динамика общей численности будет влиять на динамику генетической структуры. Кроме того, мы будем предполагать и прямую зависимость приспособленностей от общей численности.

Пусть «емкость» среды меняется периодически около некоторого среднего состояния  $\mu^*$ , так что

$$\mu(t) = \mu^* + m \sin \omega t, \quad m \ll \mu^*, \quad (5.2)$$

и предположим, что  $\alpha(N, \mu)$ ,  $\beta(N, \mu)$  и  $\gamma(N, \mu)$  в окрестности равновесия  $\{N^*, \mu^*\}$  могут быть разложены в ряд. Ограничиваясь первыми членами разложения, получим

$$\begin{aligned} \alpha &= \alpha^* + K_\alpha(N - N^*) + m_\alpha(\mu - \mu^*), \\ \beta &= \beta^* + K_\beta(N - N^*) + m_\beta(\mu - \mu^*), \\ \gamma &= \gamma^* + K_\gamma(N - N^*) + m_\gamma(\mu - \mu^*). \end{aligned} \quad (5.3)$$

Линеаризуя (5.1) в окрестности равновесия  $\{p^*, N^*, \mu^*\}$  и учитывая (5.2) и (5.3), мы получим систему из двух неоднородных линейных уравнений, исследование которых не представляет принципиальных трудностей, однако очень громоздко. Поэтому мы сделаем следующие упрощающие предположения. Пусть  $\alpha \equiv 1$ ,  $\beta = \beta^* = \text{const} > 1$ ,  $\gamma^* = 1$ ,  $m_\gamma = 0$ . Это означает, что ни один из коэффициентов приспособленности не зависит явно от  $\mu$  и лишь один коэффициент —  $\gamma$  — зависит от общей численности популяции. Тогда

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \Delta p + P_p \Delta p &= Q_p, \\ \frac{d}{dt} \Delta N + P_N \Delta N &= R_N \sin \omega t, \end{aligned} \quad (5.4)$$

где

$$\begin{aligned}\Delta p &= p - p^*, \quad \Delta N = N - N^*, \\ P_p &= \frac{1}{2}(\beta^* - 1), \quad P_N = \frac{\beta^* + 1}{8\mu^*}(4\mu^* - K_\gamma), \\ Q_p &= -\frac{1}{8}K_\gamma\Delta N, \quad R_N = -\frac{m(\beta^* + 1)^2}{4(\mu^*)^2}.\end{aligned}$$

Нас будет интересовать поведение решения (5.4) при  $t \rightarrow \infty$ . При  $K_\gamma < 4\mu^*$   $P_N > 0$  и  $P_p > 0$  (так как  $\beta^* > 1$ ). Тогда при достаточно больших  $t$

$$\Delta p \simeq \frac{mK_\gamma(\beta^* + 1)^2}{32\mu^* \sqrt{(P_N^2 + \omega^2)(P_p^2 + \omega^2)}} \sin[\omega t - (\varphi_N + \varphi_p)], \quad (5.5)$$

$$\Delta N \simeq -\frac{m(\beta^* + 1)^2}{4\mu^* \sqrt{P_N^2 + \omega^2}} \sin(\omega t - \varphi_N),$$

$$\operatorname{tg} \varphi_N = \omega/P_N, \quad \operatorname{tg} \varphi_p = \omega/P_p.$$

Из формул (5.5) видно, что периодические колебания «емкости» среды вызывают периодические колебания как общей численности, так и генной частоты. Однако эти колебания происходят со сдвигом фазы, причем сдвиг в колебаниях генной частоты происходит в большей степени, чем в колебаниях численности, что видно из решения. Если в колебаниях численности величина сдвига зависит как от равновесных значений коэффициентов жизнеспособности и «емкости» среды, так и от характера зависимости коэффициентов от общей численности (в данном случае — от  $K_\gamma$ ), то величина сдвига в колебаниях генной частоты зависит только от равновесных значений коэффициентов относительной жизнеспособности.

Если коэффициент  $\gamma$  меняется таким образом, что  $\gamma \leq 1$ , то  $K_\gamma \leq 0$  и неравенство  $K_\gamma < 4\mu^*$  всегда выполняется. Это означает, что если необходимое и достаточное условие полиморфизма в стационарной среде —  $\beta > \max\{\alpha, \gamma\}$  — выполняется для любых  $N$ , то колебания вокруг этого состояния, вызванные малыми периодическими возмущениями «емкости» среды, останутся малыми. Само неравенство  $\beta(N) > \max\{\alpha(N), \gamma(N)\}$  является достаточным условием устойчивости полиморфизма по отношению к периодическим возмущениям внешней среды (конечно, здесь неявно предполагается, что коэффициент  $\gamma$

монотонно убывает — или по крайней мере не возрастает — с ростом  $N$ ).

Появление своеобразного запаздывания в колебаниях численности и, в большей степени, в колебаниях генной частоты можно интерпретировать таким образом, что генная структура является более инерционной характеристикой популяции, чем ее численность. На возмущения внешней среды популяция в первую очередь реагирует изменением численности, и лишь затем изменяется генный состав популяции.

### § 6. Влияние периодических изменений коэффициентов относительной жизнеспособности на общую численность популяции

В этом параграфе мы рассмотрим непрерывную модель, в которой учитывается периодическое изменение коэффициентов приспособленности и влияние этих колебаний на общую численность популяции. Пусть

$$\begin{aligned}\alpha &= \alpha^* + A \sin \omega t, & A \ll \alpha^*, \\ \beta &= \beta^* + B \sin \omega t, & B \ll \beta^*, \\ \gamma &= \gamma^* + \Gamma \sin \omega t, & \Gamma \ll \gamma^*, \\ \mu &= \text{const}, & \beta^* > \max \{ \alpha^*, \gamma^* \}.\end{aligned}\tag{6.1}$$

Система уравнений (5.1), линеаризованная около стационарного состояния  $\{p^* = (\beta^* - \gamma^*) / (2\beta^* - \alpha^* - \gamma^*), N^* = w^* / \mu\}$ , имеет вид

$$\begin{aligned}\frac{d}{dt} \Delta p + P_p \Delta p &= R_p \sin \omega t, \\ \frac{d}{dt} \Delta N + P_N \Delta N &= R_N \sin \omega t,\end{aligned}\tag{6.2}$$

где

$$P_p = \frac{(\beta^* - \alpha^*)(\beta^* - \gamma^*)}{2\beta^* - \alpha^* - \gamma^*}, \quad P_N = \frac{(\beta^*)^2 - \alpha^* \gamma^*}{2\beta^* - \alpha^* - \gamma^*},$$

$$R_p = P_p \frac{A(\beta^* - \gamma^*) + B(\gamma^* - \alpha^*) + \Gamma(\alpha^* - \beta^*)}{(2\beta^* - \alpha^* - \gamma^*)^2},$$

$$R_N = P_N \frac{A(\beta^* - \gamma^*)^2 + 2B(\beta^* - \alpha^*)(\beta^* - \gamma^*) + \Gamma(\beta^* - \alpha^*)^2}{(2\beta^* - \alpha^* - \gamma^*)^2}.$$

В данном случае всегда  $P_p, P_N > 0$ , поскольку мы предположили, что в стационарных условиях в популяции

существует устойчивый полиморфизм. Тогда при  $t \rightarrow \infty$

$$\begin{aligned} \Delta p &\simeq R_p \sin(\omega t - \varphi_p) / \sqrt{P_p^2 + \omega^2}, \\ \Delta N &\simeq R_N \sin(\omega t - \varphi_N) / \sqrt{P_N^2 + \omega^2}, \\ \operatorname{tg} \varphi_p &= \omega / P_p, \operatorname{tg} \varphi_N = \omega / P_N. \end{aligned} \quad (6.3)$$

Легко показать, что при  $\beta^* > \max\{\alpha^*, \gamma^*\}$   $P_p < P_N$ , откуда сразу следует, что  $\varphi_p > \varphi_N$ . Это означает, что и в случае, когда изменения среды вызывают в первую очередь изменения параметров, определяемых генетической структурой особей (коэффициентов приспособленности), и затем через них уже изменение общей численности популяции, сдвиг в колебаниях генной частоты больше, чем в колебаниях численности. Другими словами, и в этом случае генная структура популяции является более инерционной ее характеристикой, чем общая численность.

## § 7. Меняющаяся среда. Адаптация и адаптивность

В § 3 этой главы был описан случай адапционного полиморфизма в популяции одного вида божьих коровок — *Adalia bipunctata*, обусловленный разной степенью приспособленности черной и красной форм этих жуков в различные сезоны года. На основании экспериментальных данных были вычислены коэффициенты относительной жизнеспособности черной и красной форм в зимние и летние сезоны года. Поскольку в этих опытах подсчитывалась также частота этих форм в популяции, то мы можем построить график, показывающий, как изменялась средняя приспособленность популяции в продолжение всего времени наблюдения.

Чтобы иметь возможность для сравнения, нормировку коэффициентов приспособленности мы производили следующим образом: за единицу принимался коэффициент, соответствующий максимально жизнеспособному генотипу — тогда приспособленности остальных генотипов были меньше (или равны) единицы. Нетрудно видеть, что в этом случае максимальное значение средней приспособленности популяции равно единице. На рис. 33 приведен график изменения средней приспособленности популяции *Adalia bipunctata*, построенный по результатам наблюдений. Из рисунка видно, что средняя приспособленность  $w$  в течение одного сезона возрастает до тех пор, пока

сохраняются условия, характерные для данного сезона. Рассмотрим, например, два последовательных сезона: зимний сезон 1 и летний сезон I. Начиная с  $p = 0,40$ , частота аллеля  $A$  уменьшается, поскольку при этом

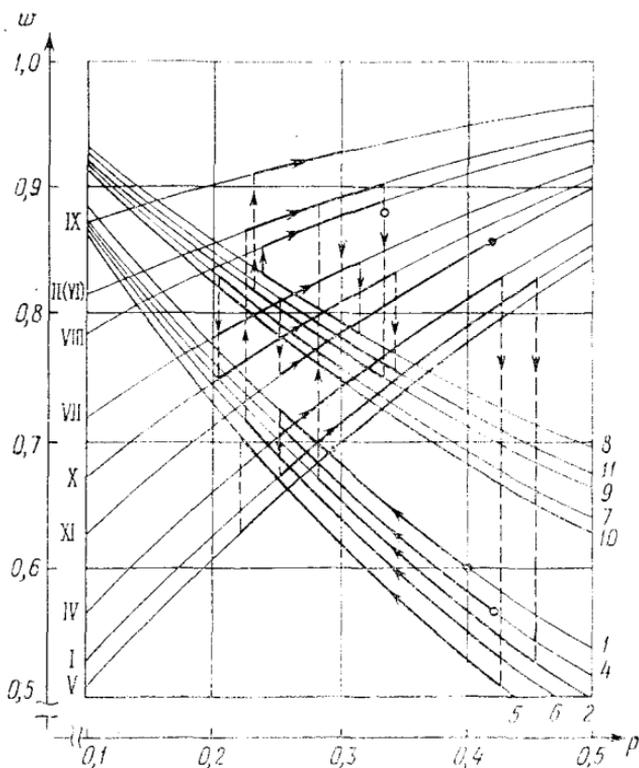


Рис. 33. Изменение средней приспособленности в различные сезоны года для популяции *Adalia bipunctata* (1—11 — зимние сезоны, I—XI — летние).

увеличивается величина  $w$ , вычисленная для условий зимнего сезона. Все происходит в полном согласии с фундаментальной теоремой Фишера. Однако к концу зимнего сезона, при  $p = 0,254$ , происходит смена внешних условий — наступает летний сезон. Дальнейшее движение в сторону уменьшения  $p$  приводит уже к уменьшению средней приспособленности, вычисленной для летнего сезона. Популяции «выгоднее» теперь двигаться в сторону увеличения  $p$ , что она и делает, опять-таки в полном согласии с теоремой Фишера. Локальность этого принципа обеспечивает быструю перестройку поведения по-

пуляции при смене внешних условий. Естественно, при этом предполагается, что смена условий происходит не слишком часто (по крайней мере не чаще, чем один раз за поколение, — при более частой смене не будет успевать срабатывать генетический механизм). Аналогичная картина наблюдается и для всех остальных последовательных сезонов.

Любопытно отметить, что колебания системы происходят на довольно узком участке, расположенном вокруг точек пересечения графиков  $w$ , вычисленных для различных сезонов. Напрашивается предположение, что при изменении внешних условий популяция стремится занять некоторое среднее положение, при котором ее средняя приспособленность не является максимальной для одних сезонных условий, но достаточно велика для других условий. К сожалению, мы располагаем слишком малым количеством экспериментальных данных, чтобы делать какие-либо определенные выводы. Но кое-что можно сказать уже сейчас.

Анализируя экспериментальные данные, на основании которых построен график рис. 33, мы выскажем в качестве гипотезы следующий принцип: *если популяция обитает в среде, подверженной сезонным колебаниям, причем каждому сезону соответствует своя функция средней приспособленности ( $w_1$  и  $w_2$ ), то под давлением отбора популяция стремится занять такое положение, при котором величина  $\delta w = |w_1 - w_2|$  минимальна, совершая в дальнейшем малые колебания вокруг этого положения.*

В данном случае популяция является своеобразной следящей системой, инерционность которой определяется ее генетическим разнообразием — чем меньше генная дисперсия популяции, тем большей инерционностью обладает популяция, рассматриваемая как следящая система.

И наконец, мы проанализируем на нашем примере содержание терминов «адаптивность» и «адаптация». Обычно под «адаптивностью» системы понимается некоторая мера ее возможностей приспособливаться к меняющимся условиям среды. Под «адаптацией» же понимается как сам процесс приспособления системы к заданным условиям среды, так и степень ее приспособленности к этим условиям. В нашем случае вполне естественно за меру приспособленности популяции, за меру ее «адаптации», принять величину ее средней приспособленности. Ясно, что популяция максимально «адаптирована» к заданным

условиям тогда, когда ее средняя приспособленность, вычисленная для этих условий, максимальна. Но в этом состоянии генетическое разнообразие популяции минимально, популяция меньше всего готова к изменению внешних условий и, следовательно, ее «адаптивность» минимальна. Поэтому в качестве меры «адаптивности» популяции естественно выбрать величину ее генной дисперсии (или какую-либо другую, более подходящую меру генетического разнообразия популяции). Отсюда сразу видно, что термины «адаптивность» и «адаптация» выражают прямо противоположные понятия: при максимальной величине «адаптации» популяции ее «адаптивность» минимальна. По-видимому, в реальных популяциях должны существовать какие-то механизмы, обеспечивающие популяции некоторый запас «адаптивности». Такими механизмами могут служить, например, более сложные законы наследования (полигибридное расщепление, кроссинговер), в силу которых на систему налагаются некоторые ограничения, не позволяющие нашей системе (популяции) достигать положения с максимальной степенью «адаптации» и за счет этого сохраняющие ей некоторый запас «адаптивности».

## § 8. Библиография и комментарии

§ 1. Примером того, что учет зависимости коэффициентов относительной жизнеспособности от генных частот может привести к интересным и даже парадоксальным результатам, может служить работа:

Sacks J. M. A stable equilibrium with minimum average fitness.— *Genetics*, 1967, 56, № 4, p. 705—708.

Из многочисленных работ, в которых исследовались модели с различными типами зависимостей приспособленностей генотипов от генных частот, можно выделить следующие:

Lewontin R. C. A general method for investigating the equilibrium of a gene frequency in a population.— *Genetics*, 1958, 43, № 4, p. 419—439;

Clarke B., O'Donald P. Frequency-dependent selection.— *Heredity*, 1964, 19, № 2, p. 201—206.

Различным аспектам поведения популяции как в пространственно неоднородной, так и в неоднородной по времени средах посвящена книга:

Levins R. *Evolution in changing environments*.— Princeton: Princeton Univ. Press, 1968,

в которой собраны многочисленные статьи этого автора, появляющиеся в период с 1958 по 1968 гг. в самых различных журналах. Автор предложил использовать для усредненного описания популяции в неоднородной среде так называемую «адаптивную функцию» (некоторый аналог фишеровской средней приспособленности).

сти). «Адаптивная функция»  $A$  должна монотонно возрастать с ростом всех  $w_j$  ( $w_j$  — средняя приспособленность популяции в  $j$ -й экологической нише) и достигать максимума в состоянии равновесия. Если вероятность реализации  $j$ -й ниши в  $m$ -м поколении

равна  $\pi_j^m$ ,  $P_{ij}^m$  — частота генотипа  $\{i\}$  в  $j$ -й нише в  $m$ -м поколении,  $\alpha_{ij}$  — приспособленность генотипа  $\{i\}$  в  $j$ -й нише, то адаптивная функция выбирается в виде

$$A = \exp \left\{ \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{1}{n} \sum_{m=1}^n \ln \left( \sum_j \pi_j^m \sum_i \alpha_{ij} P_{ij}^m \right) \right\}.$$

По сути дела, Левинсом выдвинут принцип, по которому популяция в неоднородной среде стремится к некоторому состоянию, в котором максимизируются усредненные характеристики ее реакции на среду. Другими словами, популяция «строит» внутри себя некоторую усредненную модель среды, и дальнейшее ее поведение определяется именно этой усредненной моделью.

Несмотря на внешнее изящество и наглядность такой концепции, она вызывает некоторые возражения. В частности, описанные в § 3 этой главы наблюдения показывают, что популяция «отслеживает» сезонные изменения среды как система, практически лишенная памяти, — каждый раз при изменении внешних условий популяция начинает «подстраиваться» под новые условия, вне зависимости от того, какие условия были перед этим. Результатом подобного поведения являются циклы. В то же время вполне правдоподобно предположение, что в популяции действуют какие-то усредняющие механизмы. Специально проведенные эксперименты, изложенные в работе:

Радченко Л. А., Свирижев Ю. М. Динамика популяций в меняющейся среде. Эксперименты с модельными популяциями *Drosophila melanogaster*. — Журнал общей биологии, 1972, 33, № 5, с. 555—561.

не дали возможности выбрать одну из двух конкурирующих гипотез: выбор той или иной стратегии поведения в значительной степени зависел от внешних условий (трофической среды).

§ 2. Модели, где коэффициенты относительной жизнеспособности периодически меняются во времени, были рассмотрены в работе:

Haldane J. B. S., Jayakar S. D. Polymorphism due to selection of varying direction. — J. Genet., 1963, 58, № 2, p. 237—242.

Способ рассуждения аналогичен концепции Левинса. Остановимся на нем более подробно.

Пусть нам задана панмиктическая популяция с тремя генотипами  $AA$ ,  $Aa$  и  $aa$ , приспособленности которых в двух одинаково часто встречающихся состояниях среды равны: 1)  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  и 2)  $\gamma$ ,  $\beta$ ,  $\alpha$ . Средняя приспособленность популяции в этом случае равна среднему геометрическому приспособленностей  $w_1$  и  $w_2$ , определенных для каждого состояния отдельно. Находя максимум функции

$$w = \sqrt{w_1 w_2} = \sqrt{(a\rho^2 + 2\beta\rho q + \gamma q^2)(\gamma\rho^2 + 2\beta\rho q + aq^2)},$$

мы видим, что он достигается при  $p^* = 1/2$ , если

$$\beta > 2\sqrt{\alpha\gamma} - 1/2(\alpha + \gamma). \quad (8.1)$$

Отсюда делается вывод, что если условие (8.1) выполнено, то в популяции может существовать полиморфизм.

В этом рассуждении есть одно слабое место — неявно предполагается, что и в этом случае теорема Фишера справедлива, но очевидно, что подобное предположение нуждается в доказательстве. Кроме того, из такого рассуждения не следует, что полиморфизм в популяции будет несколько необычным — определяемым циклом, а не стационарной точкой. Заметим в заключение, что полученные нами условия существования такого полиморфизма носят более общий характер.

§ 3. Подробное описание наблюдений и анализ поведения популяции *Adalia bipunctata* содержится в статье;

Тимофеев-Ресовский Н. В., Свирежев Ю. М. Об адапционном полиморфизме в популяциях *Adalia bipunctata*.— Проблемы кибернетики, 1966, 16, с. 137—146.

§ 4. Экспериментальное и теоретическое рассмотрение эволюции популяции в нестационарной (ненериодической) среде содержится в работах:

Svirezhev Yu. M. Establishment of heterozygotic polymorphism in non-stationary population.— D. Inform. Serv., 1968, 49, p. 196—197;

Свирежев Ю. М., Тимофеев-Ресовский Н. В. Установление гетерозиготного полиморфизма в нестационарных популяциях.— Генетика, 1969, 5, № 1, с. 154—158.

§ 5. В работе:

MacArthur R. H. Some generalized theorems of natural selection.— Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1962, 48, № 11, p. 1893—1898,

теорема Фишера была рассмотрена для случая, когда коэффициенты относительной жизнеспособности зависят от общей численности популяции. Было показано, что в этом случае производная средней приспособленности во времени может иметь любой знак. Однако каких-либо специальных уравнений для численности в этой работе не рассматривалось и неявно предполагалось (как это обычно делается в частотных моделях), что численность изменяется экспоненциально.

§ 7. Подробное обсуждение понятий «адаптация» и «адаптивность» содержится в работе:

Timoféeff-Ressovsky N. W., Svirezhev Yu. M. Populationsgenetik und optimisierungsprozesse.— Biol. Zbl., 1972, 91, № 1, p. 3—15.

## ГЛАВА IX ПОЛИЛОКУСНЫЕ МОДЕЛИ

### § 1. Дискретная двулокусная модель сегрегации-рекомбинации и ее непрерывная аппроксимация

Рассмотрим особенности динамики генетического состава диплоидной популяции в отношении нескольких аутосомных локусов. Состояние популяции будем описывать частотами всевозможных типов гамет в пространстве  $\Sigma$ . Размерность  $\Sigma$  резко возрастает с увеличением числа локусов. Если различать гаметы по генному составу в отношении  $i$ -го локуса с  $n_i$  аллелями, то размерность  $\Sigma$  равна  $n_i - 1$ . Для двух локусов с  $n_i$  и  $n_j$  аллелями она равна  $n_i n_j - 1$ , при различении гамет по  $l$  локусам размерность  $\Sigma$  равна  $\prod_{i=1}^l n_i - 1$ , где  $n_i$  — количество аллелей  $i$ -го локуса. Так, при минимальном количестве аллелей каждого полиморфного локуса, равном двум, размерность  $\Sigma$  превышает  $10^3$  для случая десяти локусов, что указывает на сложность исследования полилокусных систем. Геном же изучаемых организмов содержит число локусов, на порядок превышающее десять. Например, по литературным данным ферменты и белки у дрозофилы кодируются по умеренным оценкам примерно 40 000 генами, из которых около одной трети полиморфны. У человека количество генов порядка  $10^7$  и полиморфность весьма высока, так что изучение систем на уровне всего генома встречает фактически непреодолимые трудности хотя бы из-за размерности задачи.

Изменения частот гамет в полилокусных системах происходят в результате всех факторов, учитываемых в однолокусных моделях, плюс описанный ранее (см. § 1.6) про-

процесс рекомбинации для сцепленных (принадлежащих одной хромосоме — одной группе сцепления) локусов и независимой сегрегации в случае нескольких хромосом. Во время мейоза члены разных пар гомологичных хромосом независимо расходятся (сегрегируют) по дочерним клеткам. В итоге гамета с вероятностью  $1/2$  получает любой из двух аллелей родителя по каждому локусу, причем события расхождения негомологичных хромосом независимы. Поэтому вероятность появления гаметы, несущей, например,  $k$  произвольных несцепленных генов генотипа родителя, равна  $(1/2)^k$ .

Пусть отбор, миграция, мутации и прочие систематические факторы отсутствуют. Будем различать гаметы по генному составу в отношении одного (скажем,  $j$ -го) локуса. Это означает, что в полной  $l$ -локусной системе мы объединяем все гаметы, несущие один и тот же аллель  $j$ -го локуса, в одну. Частоту  $i$ -й  $l$ -локусной гаметы обозначим через  $p_i = p_{i_1 i_2 \dots i_l}$  ( $i_j$  обозначает номер аллеля  $j$ -го локуса в  $i$ -й гамете, поэтому индексация неупорядочена: например,  $i = i_1 i_2 \dots i_l = i_2 i_1 \dots i_l$ ), а (маргинальную) частоту однолокусной гаметы (несущей тот же аллель  $j$ -го локуса, что и  $i$ -я  $l$ -локусная гамета) — через  $p_{i_j}$ . Значение  $p_{i_j}$  представляет собой концентрацию  $i_j$ -го аллеля  $j$ -го локуса в популяции. Векторный индекс  $i$  пробегает всевозможные значения, если индексы  $i_j$  изменяются от 1 до  $n_j$ ,  $j = \overline{1, l}$ . Очевидно, что процессы рекомбинации и сегрегации приводят лишь к «перетасовке» сочетаний  $i_j$ -го аллеля с генами других локусов и на концентрацию этого аллеля не оказывают влияния. Отсюда следует, что при отсутствии отбора концентрации всех аллелей всех локусов постоянны в ряду поколений.

Если предположить, что скрещивание в популяции случайно, то справедливо более сильное утверждение (известный нам уже закон Харди — Вайнберга): при отсутствии систематических факторов в бесконечной панмиктической диплоидной популяции с неперекрывающимися поколениями частоты аллелей аутосомного локуса постоянны, а частоты генотипов при любых начальных значениях, начиная со следующего поколения, равны произведениям концентраций слагающих их аллелей. Это позволяет описывать состояние однолокусной популяции вектором частот аллелей, с помощью которого легко выражаются частоты генотипов.

При анализе генетического состава диплоидной популяции в отношении двух аутосомных локусов обобщение соотношений Харди — Вайнберга, связывающих частоты аллелей и генотипов, состоит в утверждении о независимом сочетании в генотипах аллелей всех локусов. Поскольку при случайном скрещивании из независимости сочетаний аллелей разных локусов в гаметах следует случайность их комбинаций в генотипах, при анализе соотношений Харди — Вайнберга можно работать в привычном фазовом пространстве частот гамет  $\Sigma$ . В двулокусной ситуации из независимости сочетаний аллелей каждого локуса не вытекает случайность межлокусных комбинаций. Новым здесь оказывается то, что соотношения Харди — Вайнберга не достигаются за одно поколение (более того, за конечное число поколений) и являются лишь предельными.

Обозначим концентрацию двулокусной гаметы, несущей (для определенности) аллели первого и второго локусов  $i$ -й  $l$ -локусной гаметы, через  $p_{i_1 i_2}$ . В полной  $l$ -локусной системе ей соответствует сумма частот всех  $l$ -локусных гамет, обладающих рассматриваемыми аллелями. Пусть  $r(1|2)$  есть вероятность рекомбинации (обмена участками хромосом, содержащими первый и второй локусы, в результате кроссинговера) для сцепленных локусов или вероятность расхождения в мейозе хромосом с первым и вторым локусами по разным дочерним клеткам. Математически оба случая описываются параметром  $r(1|2)$ , называемым *коэффициентом рекомбинации*. Хотя местоположения сцепленных локусов линейно упорядочены, в наших дальнейших рассуждениях условимся, что номера локусов никак не связаны с их положениями в хромосомах и, как и прежде, индексы гамет являются неупорядоченными, т. е.  $\mathbf{i} = (i_1, i_2) = (i_2, i_1)$ .

Уравнения динамики в модели с дискретным временем выводятся следующим образом. Очевидно, при условии отсутствия рекомбинации-сегрегации концентрации гамет остаются неизменными. Вероятность этого события равна  $1 - r(1|2)$ , получаемый вклад в следующем поколении в концентрацию рассматриваемой гаметы при этом равен  $[1 - r(1|2)] p_{i_1 i_2}$ . Рекомбинации также приводят к появлению гамет рассматриваемого типа, например, в результате кроссинговера между любыми двумя гаметами, одна из которых несет  $i_1$ -й аллель, а другая —  $i_2$ -й. Маргиналь-

ные (суммарные) концентрации этих (однолокусных) гамет были ранее обозначены через  $p_{i_1}$  и  $p_{i_2}$  соответственно (и, как показано выше, постоянны во времени). Вероятность рекомбинации равна  $r(1|2)$ , вероятность встречи гамет с  $i_1$ -м и  $i_2$ -м аллелями при панмиксии равна  $2p_{i_1}p_{i_2}$ . Отсюда при событии рекомбинации-сегрегации вклад в концентрацию  $p_{i_1i_2}$  в следующем поколении будет равен  $r(1|2)p_{i_1}p_{i_2}$ . В целом, обозначая штрихом значения частот, относящиеся к следующему поколению, получаем

$$p'_{i_1i_2} = [1 - r(1|2)]p_{i_1i_2} + r(1|2)p_{i_1}p_{i_2} =$$

$$= p_{i_1i_2} - r(1|2)(p_{i_1i_2} - p_{i_1}p_{i_2}), \quad (1.1)$$

$$i_1 = \overline{1, n_1}; \quad i_2 = \overline{1, n_2}.$$

Заметим, что уравнения для концентраций различных гамет (отличающихся хотя бы по одному аллелю) разделяются, и, в сущности, мы имеем дело не с системой, а с отдельными уравнениями.

Поскольку ранее было показано постоянство концентраций аллелей  $p_{i_1}$  и  $p_{i_2}$ , то (1.1) представляет собой линейное разностное уравнение. Если бы мы расписали значения  $p_{i_1}$  и  $p_{i_2}$  через концентрации двулокусных гамет, то правая часть (уже системы уравнений) для (1.1) представляла бы квадратичную функцию концентраций двулокусных гамет.

Как известно, решение (1.1) легко найти. Вычтем из обеих частей уравнения константу  $p_{i_1}p_{i_2}$ :

$$(p_{i_1i_2} - p_{i_1}p_{i_2})' = [1 - r(1|2)](p_{i_1i_2} - p_{i_1}p_{i_2}). \quad (1.2)$$

Положим

$$D_{i_1i_2} = p_{i_1i_2} - p_{i_1}p_{i_2}. \quad (1.3)$$

Тогда

$$D_{i_1i_2}(t) = [1 - r(1|2)]^t D_{i_1i_2}(0), \quad (1.4)$$

$$p_{i_1i_2}(t) = p_{i_1}p_{i_2} + [1 - r(1|2)]^t D_{i_1i_2}(0). \quad (1.5)$$

Из (1.5) видно, что если вероятность рекомбинации  $r(1|2)$  больше нуля, то частоты двулокусных гамет сходятся к (не зависящим от  $r(1|2)$ ) равновесным значениям, равным произведениям частот входящих в гаметы аллелей

(т. е. удовлетворяющим соотношениям Харди — Вайнберга). Это позволяет рассматривать  $D_{i_1 i_2}$ , согласно (1.3), как меру неравновесности состояния популяции. При достижении в пределе равновесия  $D_{i_1 i_2}$  обращается в нуль. За показателем  $D_{i_1 i_2}$  закрепилось не очень удачное название *коэффициента неравновесности по сцеплению* (*coefficient of linkage disequilibrium*). В действительности  $D_{i_1 i_2}$  характеризует неравновесность как для сцепленных, так и несцепленных локусов и изменяется во времени по одному и тому же экспоненциальному закону (с показателем  $r(1/2)$ ) в обоих случаях. Часто несцепленные локусы называют независимыми (отражая независимое расхождение негомологичных хромосом в мейозе), однако поведение коэффициента  $D_{i_1 i_2}$  (который можно рассматривать как ковариацию качественных признаков наличия-отсутствия рассматриваемых аллелей в гамете) показывает, что сочетания аллелей различных несцепленных локусов в гаметах коррелируют (при отсутствии равновесия), как и в случае сцепления.

При отсутствии рекомбинации-сегрегации, когда коэффициент  $r(1/2)$  равен нулю, из (1.1) следует, что частоты гамет постоянны, как и в однолокусном случае. Если при этом рассматривать различные типы гамет в качестве аллелей, то получаем ситуацию, эквивалентную уже изучаемой однолокусной. Поэтому далее будем полагать, что такое *жесткое сцепление* для любой пары локусов отсутствует.

Коэффициенты неравновесности  $D_{i_1 i_2}$  определяются, согласно (1.3), для каждого из типов гамет. Однако не все они независимы (например, как легко видеть, сумма  $D_{i_1 i_2}$  по первому или второму индексу равна нулю). В частности, если рассматривать два диаллельных локуса, то коэффициенты неравновесностей у различных гамет могут отличаться лишь знаком. Действительно, для локусов с множественными аллелями концентрации последних можно выразить через частоты гамет следующим образом:  $p_{i_1} = \sum p_{i_1 \cdot} = p_{i_1 i_2} + p_{i_1 \bar{i}_2}$  (аналогично,  $p_{i_2}$ ). Здесь точкой обозначен индекс, по которому производится суммирование,  $p_{i_1 \bar{i}_2} = \sum_{h, h \neq i_2} p_{i_1 h}$  — маргинальная концентрация гаметы, содержащей  $i_1$ -й и не содержащей  $i_2$ -й аллели первого

и второго локусов соответственно. Тогда (1.3) можно переписать так:

$$\begin{aligned} D_{i_1 i_2} &= p_{i_1 i_2} - (p_{i_1 i_2} + p_{i_1 \bar{i}_2})(p_{i_1 i_2} + p_{\bar{i}_1 i_2}) = \\ &= p_{i_1 i_2} (1 - p_{i_1 i_2} - p_{\bar{i}_1 i_2} - p_{i_1 \bar{i}_2}) - p_{i_1 \bar{i}_2} p_{\bar{i}_1 i_2} = \quad (1.6) \\ &= p_{i_1 i_2} p_{\bar{i}_1 \bar{i}_2} - p_{i_1 \bar{i}_2} p_{\bar{i}_1 i_2}. \end{aligned}$$

Легко проверить, что  $-D_{\bar{i}_1 \bar{i}_2} = -D_{\bar{i}_1 i_2} = D_{i_1 \bar{i}_2} = D_{i_1 i_2}$ .

Если оба локуса диаллельны, то  $i_1$  и  $\bar{i}_1$  ( $i_2$  и  $\bar{i}_2$ ) представляют собой индексы двух возможных аллелей соответствующих локусов (и, очевидно, дополнительная черта над индексом, например  $\bar{i}_1$ , означает индекс  $i_1$ ). Гаметы с любыми индексами, отличающимися от  $i_1 i_2$ , получаются в этом случае соответствующей расстановкой черточек над индексами  $i_1 i_2$ , что может привести лишь к смене знака  $D_{i_1 i_2}$ . Поэтому, если обозначить через  $D$  значение  $D_{i_1 i_2}$ , то система (1.1) примет широко известную форму записи:

$$\begin{aligned} p'_{11} &= p_{11} - r(1|2)D, & p'_{12} &= p_{12} + r(1|2)D, \\ p'_{21} &= p_{21} + r(1|2)D, & p'_{22} &= p_{22} - r(1|2)D, \end{aligned} \quad (1.7)$$

$$D = p_{11}p_{22} - p_{12}p_{21}.$$

Таким образом, формально объединяя аллели одного локуса для получения диаллельной системы, мы получаем такой же вид уравнения относительно объединенных частот, как если бы локус действительно был диаллельным.

В случае множественных аллелей концентрация, например,  $p_{\bar{i}_1 \bar{i}_2}$  относится к объединению гамет, не содержащих  $i_1$ -й и  $i_2$ -й аллели первого и второго локусов соответственно:  $p_{\bar{i}_1 \bar{i}_2} = \sum_{m_1 \neq i_1, m_2 \neq i_2} p_{m_1 m_2}$ . Если по аналогии с (1.6) ввести коэффициент неравновесности для пары гамет  $\{i_1 i_2, j_1 j_2\}$  по формуле

$$D_{(i_1 i_2)(j_1 j_2)} = p_{i_1 i_2} p_{j_1 j_2} - p_{i_1 j_2} p_{j_1 i_2}, \quad (1.8)$$

совпадающий с обычным (1.6) при диаллельных локусах, то для множественных аллелей имеем

$$D_{i_1 i_2} = \sum_{j_1, j_2} D_{(i_1 i_2)(j_1 j_2)} = p_{i_1 i_2} - p_{i_1} p_{i_2}. \quad (1.9)$$

В модели с дискретным временем изменения частот гамет описываются разностными уравнениями. Возникает вопрос — когда эти разностные уравнения можно аппроксимировать дифференциальными? Если в качестве единицы времени взять длительность поколения ( $\Delta t = 1$ ), то (1.1) можно переписать следующим образом:

$$\Delta p_{i_1 i_2} = -r(1|2)(p_{i_1 i_2} - p_{i_1} p_{i_2}) \Delta t, \quad (1.10)$$

$$i_1 = \overline{1, n_1}; \quad i_2 = \overline{1, n_2}.$$

Введем новый масштаб времени, полагая, что  $\tau = r(1|2)t$ . При малых значениях коэффициента рекомбинации  $r(1|2)$  длительность жизни поколения в новой единице времени весьма мала и процесс изменения частот гамет в этом масштабе можно приближенно рассматривать как непрерывный, проходящий через точки, соответствующие скачкам времени  $\Delta \tau = r(1|2)\Delta t = r(1|2)$  (поскольку  $\Delta t = 1$ ). При  $r(1|2) \rightarrow 0$   $\Delta \tau \rightarrow 0$  из (1.10) получаем

$$\frac{\Delta p_{i_1 i_2}}{\Delta \tau} \xrightarrow{r(1|2) \rightarrow 0} \frac{dp_{i_1 i_2}}{d\tau} = p_{i_1 i_2} - p_{i_1} p_{i_2}. \quad (1.11)$$

Если дискретный процесс описывать ломаной, соединяющей значения  $p_{i_1 i_2}$  в точках, кратных  $\Delta \tau$ , то она является ломаной Эйлера для интегральной кривой уравнения (1.11) и, как известно, сходится к последней при слабых ограничениях на функцию  $\Delta p_{i_1 i_2}$  при  $\Delta \tau \rightarrow 0$ . В этом смысле непрерывная модель (1.11) аппроксимирует дискретную (1.1). В прежнем масштабе времени имеем

$$\frac{dp_{i_1 i_2}}{dt} = -r(1|2)(p_{i_1 i_2} - p_{i_1} p_{i_2}) = -rD_{i_1 i_2}, \quad (1.12)$$

$$i_1 = \overline{1, n_1}; \quad i_2 = \overline{1, n_2}.$$

Система (1.10) распадается, решение каждого линейного (напомним, что  $p_{i_1}$  и  $p_{i_2}$  — константы) дифференциального уравнения имеет вид

$$p_{i_1 i_2}(t) = p_{i_1} p_{i_2} + \exp\{-r(1|2)t\} D_{i_1 i_2}(0), \quad (1.13)$$

и независимое сочетание аллелей в гаметах достигается лишь асимптотически. Для коэффициента неравновесности получаем

$$D_{i_1 i_2}(t) = \exp\{-r(1|2)t\} D_{i_1 i_2}(0). \quad (1.14)$$

Таким образом, решения в непрерывной модели получаются из решений для дискретной замены  $[1 - r(1/2)]^t$  на  $\exp\{-r(1/2)t\}$ .

Заметим, что для не малых значений коэффициента рекомбинации в общем случае аппроксимация разностных уравнений дифференциальными некорректна. Однако вблизи положений равновесия приращения  $\Delta p_{i_1 i_2}$  малы и сходными с приведенными выше рассуждениями можно показать близость решений разностной и дифференциальной схем в окрестности равновесия. Другой путь демонстрации этой близости изложен в § 2.17. Поэтому в общем случае аппроксимация (4.12) удовлетворительна, начиная с некоторого момента времени  $t_0$ , когда значения  $D_{i_1 i_2}$  становятся малыми. Поскольку  $D_{i_1 i_2} = 0$  является асимптотически устойчивым равновесием как (4.1), так и (4.12), то аппроксимация (4.12) применима для любых  $t > t_0$ . Качественная картина динамики  $p_{i_1 i_2}$  и  $D_{i_1 i_2}$  в дискретном времени отражается решением дифференциального уравнения (4.12) на произвольном временном промежутке.

## § 2. Непрерывные одно- и двулокусные модели без отбора. Уравнения для численностей и частот, быстрые и медленные переменные

Уравнение типа (4.12) можно получить непосредственно из непрерывной модели, простейший вариант которой предполагает отсутствие возрастной и половой структур и непрерывность процессов рождения-смертности, как это принято во многих экологических построениях. Такая модель имеет характерные особенности, отличающие ее от ситуации с неперекрывающимися поколениями (и от ее непрерывной аппроксимации). Специфические черты рассматриваемой (изначально непрерывной) модели отчетливо проявляются уже в однолокусном случае.

Для вывода уравнения обратимся сначала к динамике численностей  $N_{ij}$  генотипов  $A_i A_j$ . Из соображений удобства будем отличать их от генотипов  $A_j A_i$ . При отсутствии отбора интенсивность смертности  $m$  будет одной и той же для всех генотипов. В коэффициент интенсивности  $m$  можно включить зависимость смертности от численности популяции  $N$ , генетической структуры  $\mathbf{p}$  и времени, отражающую регулирование численности (плотности) эколо-

гическими и прочими (негенетическими) факторами. Регулирование численности может достигаться различными способами — изменением смертности или рождаемости, а также одновременно и тем и другим. В дальнейшем мы будем полагать, что регулирование достигается путем зависимости интенсивности смертности от численности и структуры популяций в времени  $t$ , описываемой функцией  $m(N, \mathbf{p}, t)$ , тогда как интенсивность рождаемости  $b$  равна константе. Количество особей с генотипами  $A_i A_j$  равно  $N p_{ij}$ , где  $p_{ij}$  — концентрация рассматриваемого генотипа в популяции. Скрещивание в популяции предполагается случайным. Это означает, что каждая из  $N p_{ij}$  особей с генотипом  $A_i A_j$  скрещивается с особью, имеющей генотип  $A_k A_l$ , с вероятностью  $p_{kl}$ . Поэтому численность пар  $\{A_i A_j, A_k A_l\}$  равна  $N p_{ij} p_{kl}$ , плодовитость пары не зависит от генотипов партнеров и равна  $b$ .

В этой эколого-генетической ситуации динамика численностей генотипов описывается обыкновенным дифференциальным уравнением

$$\frac{dN_{ij}}{dt} = bN \sum_{k,l} p_{ik} p_{jl} - m(N, \mathbf{p}, t) N p_{ij}. \quad (2.1)$$

Отсюда для изменения численности популяции получаем уравнение, не зависящее от генетической структуры:

$$dN/dt = N[b - m(N, \mathbf{p}, t)]. \quad (2.2)$$

Пользуясь соотношением  $\dot{p}_{ij} = (\dot{N}_{ij}/N) = \dot{N}_{ij}/N - p_{ij}\dot{N}/N$ , получаем уравнения для концентраций генотипов:

$$\begin{aligned} dp_{ij}/dt &= b p_i p_j - m(N, \mathbf{p}, t) p_{ij} - p_{ij} [b - m(N, \mathbf{p}, t)] = \\ &= b(p_i p_j - p_{ij}), \quad i, j = \overline{1, n}. \end{aligned} \quad (2.3)$$

Уравнения (2.2), (2.3) описывают динамику численности и генетической структуры популяции, причем они отделяются. Поэтому изменение генетической структуры в простейшем случае можно изучать изолированно, абстрагируясь от экологических факторов (что тем не менее не означает безграничного возрастания или убывания численности, характерного для модели с постоянными скоростями рождаемости-смертности, также приводящей к уравнениям (2.3)). При этом численность может достигать некоторого уровня насыщения, например, по типу  $S$ -образной кривой.

В (2.3) фигурируют концентрации аллелей  $p_i$  и  $p_j$ :  
 $p_i = \sum_j p_{ij}$ ,  $p_j = \sum_i p_{ij}$ . Суммируя (2.3) по  $j$  и  $i$ , получаем

$$dp_i/dt = dp_j/dt = 0, \quad i, j = \overline{1, n}. \quad (2.4)$$

Известным решением (2.3), (2.4) будет

$$p_{ij}(t) = p_i p_j + [p_{ij}(0) - p_i p_j] e^{-bt}, \quad (2.5)$$

причем показатель неравновесности сочетаний однолокусных гамет (аллелей) в генотипах  $D_{ij}^1 = p_{ij} - p_i p_j$  изменяется во времени очень просто:

$$D_{ij}^1(t) = p_{ij}(t) - p_i p_j = D_{ij}^1(0) e^{-bt}. \quad (2.6)$$

Таким образом, уже в однолокусном случае отчетливо видно выявленное еще П. Мораном следующее характерное свойство непрерывной модели: в ней не выполняется закон Харди — Вайнберга. Лишь при достижении равновесия концентрации генотипов равны произведениям частот слагающих их гамет. Нарушение случайности сочетаний гамет объясняется постепенностью вымирания особей: хотя частоты генотипов новорожденных удовлетворяют закону Харди — Вайнберга, в общей популяции (взрослых особей и новорожденных) закон может не выполняться.

Заметим, однако, что при больших значениях  $b$  хардиево соотношение практически достигается очень быстро, что позволяет надеяться на возможность выделения быстрых переменных (быстрого времени) в более сложных ситуациях. Подчеркнем, что большое значение  $b$  еще не означает быстрый рост популяции, так как на смертность  $m$  мы не накладываем никаких ограничений.

Теперь рассмотрим двулокусный случай. Обозначим численности и концентрации генотипов  $A_{i_1} B_{i_2} A_{j_1} B_{j_2}$ , образованных гаметами  $A_{i_1} B_{i_2}$  и  $A_{j_1} B_{j_2}$ , через  $N_{(i_1 i_2)(j_1 j_2)}$  и  $P_{(i_1 i_2)(j_1 j_2)}$  соответственно, а через  $r = r(1|2)$  — коэффициент рекомбинации между локусами. Уравнения динамики численностей генотипов выводятся следующим образом. За время  $\Delta t$  в популяции размера  $N$  умирает часть особей типа  $A_{i_1} B_{i_2} A_{j_1} B_{j_2}$ , равная  $m(N, p, t) N P_{(i_1 i_2)(j_1 j_2)} \Delta t + o(\Delta t)$ . В то же время в размножении (с точностью до  $o(\Delta t)$ ) участвует  $N \Delta t$  особей (из которых  $N P_{(i_1 i_2)(j_1 j_2)} \Delta t$  имеют

генотип  $A_{i_1} B_{i_2} A_{j_1} B_{j_2}$ ). При размножении каждая особь дает рекомбинированные и нерекомбинированные гаметы в соотношении  $r$  к  $1 - r$ , плодовитость всех пар равна  $b$ , численность пары с двумя конкретными генотипами равна произведению  $N$  на частоты этих генотипов и на  $\Delta t$  (с точностью до  $o(\Delta t)$ ). Устремляя  $\Delta t$  к нулю, получаем следующее дифференциальное уравнение:

$$\begin{aligned} \frac{dN_{(i_1 i_2)(j_1 j_2)}}{dt} = & bN \left[ (1 - r)^2 \sum P_{(i_1 i_2)(\dots)} P_{(j_1 j_2)(\dots)} + \right. \\ & + r^2 \sum P_{(i_1 \cdot)(i_2 \cdot)} P_{(j_1 \cdot)(j_2 \cdot)} + r(1 - r) \sum P_{(i_1 i_2)(\dots)} P_{(j_1 \cdot)(j_2 \cdot)} + \\ & \left. + r(1 - r) \sum P_{(i_1 \cdot)(i_2 \cdot)} P_{(j_1 j_2)(\dots)} \right] - m(N, \mathbf{p}, t) N_{(i_1 i_2)(j_1 j_2)} = \\ & = bN \left[ (1 - r) \sum P_{(i_1 i_2)(\dots)} + \right. \\ & \left. + r \sum P_{(i_1 \cdot)(i_2 \cdot)} \right] \left[ (1 - r) \sum P_{(j_1 j_2)(\dots)} + r \sum P_{(j_1 \cdot)(j_2 \cdot)} \right] - \\ & - m(N, \mathbf{p}, t) N P_{(i_1 i_2)(j_1 j_2)}. \quad (2.7) \end{aligned}$$

Здесь точками обозначены индексы, по которым производится суммирование. Переходя, как и ранее, к численности популяции и частотам генотипов, получим систему

$$\frac{dN}{dt} = N [b - m(N, \mathbf{p}, t)], \quad (2.8)$$

$$\begin{aligned} \frac{dP_{(i_1 i_2)(j_1 j_2)}}{dt} = & \\ = & b \left[ \sum P_{(i_1 i_2)(\dots)} - r \sum (P_{(i_1 i_2)(\dots)} - P_{(i_1 \cdot)(i_2 \cdot)}) \right] \times \\ & \times \left[ \sum P_{(j_1 j_2)(\dots)} - r \sum (P_{(j_1 j_2)(\dots)} - P_{(j_1 \cdot)(j_2 \cdot)}) \right] - b p_{ij}, \\ & i_1, j_1 = \overline{1, n_1}; \quad i_2, j_2 = \overline{1, n_2}. \end{aligned}$$

Как и прежде, уравнения для динамики генетической структуры отделяются от уравнения для численности, и их можно исследовать изолированно. Однако они слишком громоздки для изучения. Поэтому перейдем к новым переменным:  $P_i = P_{i_1 i_2}$  — концентрациям гамет  $A_{i_1} B_{i_2}$ ,  $D^1_{(i_1 i_2)(j_1 j_2)}$  — показателям случайности сочетаний гамет в генотипах, аналогичным однолокусным  $D^1_{ij}$ , и  $y_{i_1 i_2}$  — кон-

центрациям генотипов, содержащих аллель  $A_{i_1}$  в одной гамете, а  $B_{i_2}$  — в другой:

$$\begin{aligned}
 P_{i_1 i_2} &= \sum P_{(i_1 i_2)(\dots)}, \quad y_{i_1 i_2} = \sum P_{(i_1 \cdot)(\cdot i_2)}, \\
 D_{(i_1 i_2)(j_1 j_2)}^1 &= P_{(i_1 i_2)(j_1 j_2)} - P_{i_1 i_2} P_{j_1 j_2}, \\
 i_k, j_k &= \overline{1, n_k}; \quad k = 1, 2.
 \end{aligned} \tag{2.9}$$

Далее предположим, что  $b \gg r$  (что, вообще говоря, не означает тесного сцепления или быстрого роста популяции). Для простоты запишем, без ограничения общности,  $br \sim \sim r \sim \epsilon \ll 1$ . Тогда, суммируя соответствующим образом уравнения относительно  $P_{(i_1 i_2)(j_1 j_2)}$  в (2.8) и выделяя при записи производной  $D_{(i_1 i_2)(j_1 j_2)}^1$  в члене с множителем  $(1-r)^2$  единицу и  $O(r)$ , получим следующую систему уравнений:

$$\begin{aligned}
 dp_{i_1 i_2} / dt &= br (y_{i_1 i_2} - p_{i_1 i_2}) = O(\epsilon), \\
 dD_{(i_1 i_2)(j_1 j_2)}^1 / dt &= -b D_{(i_1 i_2)(j_1 j_2)}^1 + O(\epsilon), \\
 dy_{i_1 i_2} / dt &= b (p_{i_1} p_{i_2} - y_{i_1 i_2}) + O(\epsilon), \\
 i_1, j_1 &= \overline{1, n_1}; \quad i_2, j_2 = \overline{1, n_2},
 \end{aligned} \tag{2.10}$$

где  $p_{i_1}$  и  $p_{i_2}$  — концентрации  $i_1$ -го аллеля первого и  $i_2$ -го аллеля второго локусов соответственно.

Из (2.10) видно, что переменные  $P_{i_1 i_2}$  являются «медленными», а  $D_{(i_1 i_2)(j_1 j_2)}^1$  и  $y_{i_1 i_2}$  — «быстрыми», поскольку  $b \gg r$ . Грубо говоря, эволюция  $p_{i_1 i_2}$  происходит практически при равновесных значениях быстрых переменных, динамика которых описывается уравнениями, получаемыми из (2.10) при  $\epsilon \rightarrow 0$ :

$$\begin{aligned}
 dD_{(i_1 i_2)(j_1 j_2)}^1 / dt &= -b D_{(i_1 i_2)(j_1 j_2)}^1, \\
 dy_{i_1 i_2} / dt &= -b (p_{i_1} p_{i_2} - y_{i_1 i_2}), \\
 i_1, j_1 &= \overline{1, n_1}; \quad i_2, j_2 = \overline{1, n_2}.
 \end{aligned} \tag{2.11}$$

В (2.11) медленные переменные  $p_{i_1 i_2}$  «заморожены» и рассматриваются как параметры, определяющие равновесия быстрых.

Глобально устойчивыми равновесиями (2.11) будут  $D_{(i_1 i_2)(j_1 j_2)}^1 = 0$  и  $y_{i_1 i_2} = p_{i_1} p_{i_2}$ . Отсюда, согласно теореме Тихонова, на конечном промежутке времени динамика  $p_{i_1 i_2}$  аппроксимируется решением уравнения

$$\begin{aligned} dp_{i_1 i_2} / dt &= br (p_{i_1} p_{i_2} - p_{i_1 i_2}) = -br D_{i_1 i_2}, \\ i_1 &= \overline{1, n_1}; \quad i_2 = \overline{1, n_2}, \end{aligned} \quad (2.12)$$

где  $D_{i_1 i_2}$  — коэффициент неравновесности по сцеплению (1.3).

Формально это уравнение совпадает с (1.12), лишь вместо  $r$  стоит произведение  $br$ . Кроме того, при выводе (2.12), в отличие от (1.12), не требуется, чтобы система находилась вблизи равновесия или чтобы  $r$  было мало (нужно лишь выполнение неравенства  $b \gg r$ ).

Далее мы неоднократно будем пользоваться уравнениями для медленных переменных (частот гамет  $p_i$ ), которые в более сложных ситуациях (например, с учетом влияния отбора) не решаются явно, в отличие от (2.12). В таких случаях нас будут интересовать равновесия  $p_i$  и их устойчивость, т. е. предельное поведение концентраций гамет при  $t \rightarrow \infty$ . Поэтому важно знать, корректна ли аппроксимация (2.12) на полубесконечном промежутке времени  $0 \leq t < \infty$ . Будем использовать традиционные векторные обозначения:  $\mathbf{z}$  — для быстрых переменных ( $\mathbf{D}_{i_j}^1, \mathbf{y}_i$ ) с соответствующей правой частью (2.10).  $\mathbf{F}$  и  $\mathbf{y}$  — для медленных переменных  $\mathbf{p}_i$  с правой частью  $\epsilon \mathbf{f}$ . Тогда условия корректности аппроксимации динамики медленных переменных уравнением (2.12) в нашем случае имеют следующий вид: собственные числа  $\rho_i$  матрицы

$$\| \mathbf{f}_y \| - \| \mathbf{f}_z \| \| \mathbf{F}_z \|^{-1} \| \mathbf{F}_y \| \quad (2.13)$$

(при  $\mathbf{y}(t)$ , определяемом из (2.12), и  $\mathbf{z}(\mathbf{y}(t))$ , определяемом как асимптотически устойчивое равновесие (2.11)) должны удовлетворять неравенству  $\operatorname{Re} \rho_i \leq \kappa < 0$ ,  $t \in [T, \infty)$ . Здесь  $T$  — как угодно большое, но фиксированное число.

В случае системы (2.10) условие на матрицу (2.13) легко проверяется, так как соответствующие производные образуют блочные матрицы с нулевыми и диагональными блоками констант с точностью до пренебрежимо малых добавок.

Решение (2.12):  $p_{i_1 i_2}(t) = p_{i_1} p_{i_2} + \exp\{-b t\} D_{i_1 i_2}(0)$  и  $p_{i_1 i_2}(t) \rightarrow p_{i_1} p_{i_2}$  при  $t \rightarrow \infty$ , т. е. асимптотически сочетания аллелей в гаметах независимы. Таким образом, в пределе выполняется случайность сочетаний гамет в генотипах и аллелей в гаметах, т. е. справедлив закон Харди — Вайнберга в отношении двух локусов. При этом имеет место следующая иерархия (соответствующая ситуации в модели с дискретным временем): сначала (и очень быстро) достигаются хардиевы соотношения (точнее говоря, близкие к ним квазиравновесные соотношения) по каждому локусу в отдельности. Это происходит благодаря большой интенсивности процессов рождаемости, приводящих при панмиксии к случайному слиянию гамет в генотипах новорожденных. Поэтому довольно быстро «обновленная» популяция становится квазихардиевой по сочетаниям гамет. Далее, как и при аппроксимации дискретной модели, процессы рекомбинации-сегрегации в «медленном» времени «перетасовывают» аллели разных локусов в гаметах и приводит к случайному объединению аллелей в них, т. е. к закону Харди — Вайнберга по двум локусам одновременно. Возможность определения динамики частот генотипов по частотам гамет позволяет по-прежнему рассматривать в качестве пространства генетических состояний популяции пространство частот гамет  $\Sigma$ .

### § 3. Формализация описания рекомбинации-сегрегации в полилокусной системе с дискретным временем. Уравнения динамики, равновесия

В качественном отношении ситуация в полилокусной системе сходна с двулокусной: равновесия характеризуются независимыми сочетаниями аллелей в гаметах, траектории сходятся к ним с экспоненциальной скоростью, все траектории, начинающиеся из состояний с одинаковыми частотами аллелей, имеют один и тот же предел.

Явный вид зависимостей концентраций гамет от времени определяется характером рекомбинаций, детерминруемых в общем случае одишарными, двойными, тройными и т. д. кроссинговерами и количеством групп сцепления, приводящими к довольно сложным обменам генами между гаметами в мейозе. Описать эти обмены для множества  $L = \{1, 2, \dots, l\}$  локусов, как известно, можно с помощью всевозможных разбиений  $L$  на два класса  $U$  и  $V$ .

Если осуществилось разбиение  $U|V$ , то после обмена гаметы содержат  $U$  локусов одной из родительских гамет и  $V$  локусов другой. Разные гаметы содержат  $U$  локусов от разных родительских гамет, поэтому разбиение  $U|V$  следует рассматривать как неупорядоченное. На множестве разбиений вероятности кроссинговеров и группы сцепления задают *распределение сцепления* — некоторое распределение вероятностей  $\{r(U|V)\}$ :

$$r(U|V) \geq 0, \sum_{U|V} r(U|V) = 1. \quad (3.1)$$

Среди  $\{r(U|V)\}$  выделим элемент  $r(\emptyset|L)$ , соответствующий отсутствию обмена генами:

$$r(\emptyset|L) = 1 - \sum_{U|V, U \neq \emptyset, L} r(U|V) = 1 - R(L),$$

где

$$R(L) = \sum_{U|V, U \neq \emptyset, L} r(U|V) \quad (3.2)$$

есть «параметр неразбиения» множества  $L$  локусов.

Очевидно, рассмотренная выше вероятность рекомбинации  $r(1|2)$  для первого и второго локусов индуцируется  $l$ -локусным распределением сцепления и равна сумме  $r(U|V)$  по всем разбиениям  $U|V$  таким, что первый локус принадлежит множеству  $U$ , а второй —  $V$ . Вообще, как легко проверить, если различать гаметы в отношении некоторого подмножества  $L$  локусов, то индуцированное на нем распределение сцепления вновь будет распределением вероятностей (чем мы уже воспользовались при анализе двулокусной ситуации).

Предположим, что распределение сцепления таково, что возможны только  $U|V$ -обмены локусами. Тогда  $i$ -я гамета может появиться в результате  $U|V$ -обмена между  $l$ -локусными гаметами, одна из которых содержит аллели  $U$ , а вторая  $V$  локусов  $i$ -й гаметы, в остальном их генетический состав произволен. Концентрации таких  $U$ - и  $V$ -локусных гамет (объединяющих все  $l$ -локусные гаметы, несущие аллели  $U$  и  $V$  локусов  $i$ -й гаметы) обозначим через  $p_{iU}$  и  $p_{iV}$  соответственно. Уравнения динамики в этом случае будут таковы:

$$\begin{aligned} p_i' &= [1 - r(U|V)] p_i + r(U|V) p_{iU} p_{iV} = \\ &= p_i - r(U|V) (p_i - p_{iU} p_{iV}) = p_i - r(U|V) D_{i,U|V}. \end{aligned}$$

Видно, что уравнения совпадают с двулокусными (1.1), если всевозможные  $U$ - и  $V$ -локусные гаметы рассматривать, как аллели двух локусов с коэффициентом рекомбинации  $r(U|V)$ . Поэтому в пределе при  $t \rightarrow \infty$  сочетания «аллелей» множеств  $U$  и  $V$  локусов в  $l$ -локусных гаметах независимы, а коэффициент неравновесности  $D_{i,U|V}$  экспоненциально сходится к нулю.

В общем случае надо учитывать одновременно все типы обменов. Например, с помощью распределения сцепления уравнения динамики для случая различения гамет по трем, скажем, первым локусам можно записать в следующем виде:

$$p_{i_1 i_2 i_3}(t+1) = [1 - R(1, 2, 3)] p_{i_1 i_2 i_3}(t) + \\ + r(1|2, 3) p_{i_1}(t) p_{i_2 i_3}(t) + r(2|1, 3) p_{i_2}(t) p_{i_1 i_3}(t) + \\ + r(3|1, 2) p_{i_3}(t) p_{i_1 i_2}(t), \quad (3.3)$$

$$i_1 = \overline{1, n_1}; i_2 = \overline{1, n_2}; i_3 = \overline{1, n_3}.$$

Если вспомнить, что  $p_{ij}$  — константы, а концентрации двулокусных гамет как функции времени известны из (1.5), то видно, что система (3.3) распадается на отдельные линейные неоднородные уравнения. Подстановка (1.5) в (3.3) дает (ограничимся явной записью, например, слагаемого с  $p_{i_2 i_3}$ , остальные выглядят аналогично)

$$p_{i_1 i_2 i_3}(t+1) = [1 - R(1, 2, 3)] p_{i_1 i_2 i_3}(t) + \\ + r(1|2, 3) \left[ p_{i_1} p_{i_2} p_{i_3} + p_{i_1} D_{i_2 i_3}(0) (1 - r(1|2))^t \right] + \dots \quad (3.4)$$

В полной записи (3.4) в степень  $t$  возводятся вероятности неразбиения кроссинговером различных подмножеств по два локуса множества всех трех локусов. Решение линейного неоднородного разностного уравнения вида

$$y(t+1) = ay(t) + b + cd^t \quad (3.5)$$

выглядит, как известно, следующим образом:

$$y(t) = a^t y(0) + b \frac{1 - a^t}{1 - a} + c \sum_{n=0}^{t-1} a^{t-1-n} d^n = \\ = \frac{b}{1 - a} + c \frac{d^t}{d - a} + \left[ y(0) - \frac{b}{1 - a} - \frac{c}{d - a} \right] a^t. \quad (3.6)$$

В нашем случае  $a = 1 - R(1, 2, 3)$ ,  $b = \left[ \sum_{i..} r(\cdot | \cdot) \right] \times \times p_{i_1} p_{i_2} p_{i_3} = R(1, 2, 3) p_{i_1} p_{i_2} p_{i_3}$ ,  $c$  и  $d$  принимают три значения в соответствии с типом кроссинговера. Например, для разбиения  $1|2, 3$   $c = r(1|2, 3) p_{i_1} D_{i_2 i_3}(0)$ , вероятность неразбиения кроссинговером двух (2 и 3) локусов  $d = 1 - r(2|3) = 1 - r(2|1, 3) - r(3|1, 2) = 1 - R(1, 2, 3) + r(1|2, 3)$ , откуда  $d - a = r(1|2, 3)$ . Каждому из трех значений ( $c, d$ ) в решении (3.4) соответствует слагаемое типа фигурирующего в (3.6), откуда

$$p_{i_1 i_2 i_3}(t) = p_{i_1} p_{i_2} p_{i_3} + \sum_{i..} p_{i..}(0) [1 - R(\cdot)]^t + \\ + \left[ p_{i_1 i_2 i_3}(0) - p_{i_1} p_{i_2} p_{i_3} - \sum_{i..} p_{i..}(0) \right] [1 - R(1, 2, 3)]^t, \quad (3.7)$$

Здесь и выше суммирование производится по всем разбиениям  $i..$  тройки локусов на один и два,  $p$  — концентрация соответствующего аллеля одного (в разбиении) локуса,  $D_{i..}(0)$  — начальное значение коэффициента неравновесности данных аллелей двух других локусов,  $R(\cdot) = r(\cdot | \cdot)$  — коэффициент рекомбинации (и одновременно параметр неразбиения) этих локусов,  $R(1, 2, 3)$  — параметр неразбиения всей тройки, а  $1 - R(\cdot)$  — вероятность неразбиения кроссинговером соответствующего множества.

Из (1.5) и (3.7) видно, что частоты гамет как функции времени представляют собой сумму константы с линейной комбинацией степеней вероятностей неразбиения различных подмножеств рассматриваемого множества локусов. Константа равна произведению (начальных) частот составляющих гаметы аллелей. Отсюда следует экспоненциальная сходимость частот гамет к равновесным значениям, характеризуемым независимыми сочетаниями аллелей при любом (не жестком) распределении сцепления.

Заметим, что если некоторое подмножество локусов  $K$  принадлежит подмножеству  $M$ , то справедливо неравенство  $R(K) \leq R(M)$ . Действительно, поскольку  $R(K)$  равно сумме вероятностей всевозможных (не содержащих пустое подмножество) разбиений рассматриваемого множества, то каждому слагаемому соответствует равный вклад в  $R(M)$ , но в этот параметр входит, кроме того, например,  $r(K|M \setminus K) \geq 0$ . Поэтому асимптотическая скорость дости-

жения равновесия равна значению наибольшего из параметров неразбиения различных пар локусов.

Осуществленные нами переходы в анализе поведения частот гамет от одного к двум и далее трем локусам наталкивают на мысль о применении индукции, как это было сделано с помощью генетических алгебр Ю. И. Любичем, полностью решившим задачу явного определения динамики частот гамет в полилокусной дискретной модели.

Предположим, что частоты гамет, классифицируемых по произвольному подмножеству  $K \subset L$  локусов, представимы как функции времени  $t$  в виде суммы константы (равной произведению частот аллелей, входящих в  $K$ -локусную гамету) с линейной комбинацией всевозможных произведений вероятностей неразбиения кроссинговером различных непересекающихся подмножеств  $K$ , возведенных в степень  $t$ . Очевидно, концентрация  $p_i = p_{i_1 \dots i_l}$   $i$ -й  $l$ -локусной гаметы среди всех гамет, не подвергнувшихся обмену, не меняется (этому событию соответствует параметр  $R(L)$ ). Если же рекомбинация и сегрегация разобьют  $L$  на подмножества  $U$  и  $V$ , то  $i$ -я гамета может появиться в результате  $U|V$ -обмена между  $U$ - и  $V$ -локусными гаметами (содержащими подмножества  $U$  и  $V$  генов  $i$ -й гаметы соответственно, а в остальном, как  $l$ -локусную гамету, произвольных), концентрации которых были обозначены через  $p_{i_U}$  и  $p_{i_V}$ . При случайном скрещивании вероятность такого события равна  $r(U|V)p_{i_U}p_{i_V}$ . Поэтому уравнения динамики имеют следующий вид:

$$p'_{i_1 \dots i_l} = [1 - R(L)] p_{i_1 \dots i_l} + \sum_{U|V, U \neq \emptyset, L} r(U|V) p_{i_U} p_{i_V},$$

$$i_1 = \overline{1, n_1}; \dots; i_l = \overline{1, n_l}. \quad (3.8)$$

Систему (3.8) для частот  $l$ -локусных гамет можно перешать, учитывая равенство  $R(L) = \sum_{U|V, U \neq \emptyset, L} r(U|V)$ :

$$p'_{i_1 \dots i_l} = p_{i_1 \dots i_l} - \sum_{U|V, U \neq \emptyset, L} r(U|V) D_{i, U|V},$$

$$i_1 = \overline{1, n_1}; \dots; i_l = \overline{1, n_l}, \quad (3.9)$$

где коэффициент  $U|V$ -неравновесности есть

$$D_{i, U|V} = p_i - p_{i_U} p_{i_V}. \quad (3.10)$$

Если возможен только один тип  $U|V$ -обмена, то (3.9) соответствует двулокусной ситуации, общий случай получается как бы суммированием «двулокусных».

Так же, как в двулокусном случае,  $U|V$ -неравновесность (3.10) можно переписать, по аналогии с (1.6), через концентрации  $l$ -локусных гамет (напомним, что индексация неупорядочена, т. е.  $p_i = p_{i_U i_V} = p_{i_V i_U}$ ):

$$D_{i,U|V} = p_i p_{\bar{i}} - p_{i_U \bar{i}_V} p_{\bar{i}_U i_V}, \quad (3.11)$$

где по-прежнему черта над индексом, например  $\bar{i}_U$ , означает, что он не принимает значений  $i_U$  среди  $U$  локусов. Фактически это значит, что индексируется объединение гамет:  $p_{i_U \bar{i}_V} = \sum_{j_V, j_V \neq i_V} p_{i_U j_V}$ . Продолжая аналогию с двулокусной ситуацией, введем  $U|V$ -коэффициенты неравновесности для пары гамет  $\{i, j\}$ :

$$D_{i,j,U|V} = p_i p_j - p_{i_U j_V} p_{i_V j_U}. \quad (3.12)$$

Тогда

$$D_{i,U|V} = \sum_j D_{i,j,U|V} = p_i - p_{i_U} p_{i_V}. \quad (3.12a)$$

Заметим, что суммирование уравнений (3.8) по какому-либо собственному подмножеству значений индекса  $i_j$ ,  $j \in L$  (что соответствует формальному объединению подмножества аллелей  $j$ -го локуса ( $j$  может быть и векторным индексом, обозначая номера ряда локусов) в один), приводит к уравнениям того же вида относительно частот гамет с объединенными аллелями. Аналогичную картину мы наблюдали в двулокусном случае — см. (1.6), (1.7). Суммируя уравнения (3.8) по всем индексам  $i_2 \dots i_l$ , получим, что  $p_{i_1} = p_i$ ; суммируя по индексам  $i_3 \dots i_l$ , придем к уравнениям для двулокусных гамет, и т. д. Таким образом, можно было бы сначала записать систему для  $l$ -локусных гамет, а затем из нее получать уравнения для  $k$ -локусного случая ( $k < l$ ).

Если расписать значения  $p_{i_U}$  и  $p_{i_V}$  через суммы концентраций  $l$ -локусных гамет, то правая часть (3.8) будет представлять собой квадратичную функцию этих частот. При подстановке же известных, по предположению индукции, значений  $p_{i_U}$  и  $p_{i_V}$ , как функций времени, система (3.8) распадается на отдельные линейные неоднородные уравнения.

Решение этих уравнений можно записать в виде

$$\begin{aligned}
 p_i(t) = & [1 - R(L)]^t p_i(0) + \sum_{U|V, U \neq \emptyset, L} r(U|V) \sum_{n=0}^{t-1} [1 - \\
 & - R(L)]^{t-1-n} p_{i_U}(n) p_{i_V}(n) = [1 - R(L)]^t \left\{ p_i(0) + \right. \\
 & \left. + \sum_{U|V, U \neq \emptyset, L} \frac{r(U|V)}{1 - R(L)} \sum_{n=0}^{t-1} p_{i_U}(n) p_{i_V}(n) [1 - R(L)]^{-n} \right\}. \quad (3.13)
 \end{aligned}$$

Константа в произведении  $p_{i_U} p_{i_V}$  для любого разбиения  $U|V$  равна произведению констант в разложении  $p_{i_U}$  и  $p_{i_V}$ , равному, по предположению индукции,

$$\left( \prod_{i_j \in U} p_{i_j} \right) \left( \prod_{i_k \in V} p_{i_k} \right) = \prod_{j=1}^l p_{i_j},$$

т. е. произведению входящих в  $i$ -ю  $l$ -локусную гамету аллелей. Коэффициент при нем будет равен  $r(U|V)$ . Суммируя по всем разбиениям  $U|V$  и учитывая, что  $\sum_{U|V, U \neq \emptyset, L} r(U|V) = R(L)$ , после суммирования по  $n$  получаем константу в разложении  $p_i(t)$ , равную произведению концентраций входящих в гамету аллелей.

По предположению индукции, в разложение  $p_{i_U}(n)$  входит, кроме константы, линейная комбинация всевозможных произведений вероятностей неразбиения различных непересекающихся подмножеств  $U$  в степени  $n$ . При умножении ее на разложение  $p_{i_V}(n)$  мы вновь получим линейную комбинацию произведения вероятностей неразбиения  $\{1 - R(K_i)\}$  непересекающихся подмножеств  $\{K_i\}$  уже всего множества  $L$  в степени  $n$ :  $\lambda_{K_1 | \dots | K_s}^n = \prod_{j=1}^s [1 - R(K_j)]^n$ . Подстановка различных  $\lambda_{K_1 | \dots | K_s}$  в (3.13) дает (опуская константы) слагаемые типа

$$\begin{aligned}
 [1 - R(L)]^{t-1} \sum_{n=0}^{t-1} \{ \lambda_{K_1 | \dots | K_s} / [1 - R(L)] \}^n = \\
 = [1 - R(L)]^t / [ \lambda_{K_1 | \dots | K_s} - 1 + R(L) ] - \\
 - \lambda_{K_1 | \dots | K_s}^t / [ \lambda_{K_1 | \dots | K_s} - R(L) ].
 \end{aligned}$$

Поэтому выражение (3.13) зависимости концентраций  $l$ -локусных гамет от времени можно записать как

$$p_i(t) = \prod_{j=1}^l p_{ij} + \sum_{K_1 | \dots | K_s} C_{K_1 | \dots | K_s} \prod_{j=1}^s [1 - R(K_j)]^t, \quad (3.14)$$

где константы  $C_{K_1 | \dots | K_s}$  зависят только от начального состояния и распределения сцепления.

Явный вид констант  $C_{K_1 | \dots | K_s}$  (довольно громоздких), полученный Ю. И. Любичем, можно определить по индукции, однако мы этого делать не будем, ограничиваясь результатом (3.14). Заметим только, что возможен еще такой «вырожденный» случай (устранить который можно малым шеделением параметров распределения сцепления), когда  $1 - R(L)$  совпадает с каким-либо значением  $\lambda_{K_1 | \dots | K_s}$ . Тогда в разложении  $p_i(t)$  будет фигурировать член, содержащий произведение типа  $t[1 - R(L)]^t$ . Если подобная ситуация встречалась и ранее, то появится произведение многочлена от  $t$  на  $[1 - R(L)]^t$ .

Итак, для любого нежесткого распределения сцепления частоты гамет в невырожденном случае экспоненциально сходятся к равновесным значениям, характеризуемым случайным сочетанием аллелей в гаметах. Многообразие равновесных состояний не зависит от распределения сцепления. Его размерность гораздо меньше, чем у пространства частот гамет  $\Sigma$ , и равна общему числу аллелей без числа локусов.

Рассматривая вопрос об аппроксимации разностных уравнений динамики частот полилокусных гамет дифференциальными, перепишем (3.8), принимая в качестве единицы времени длительность поколения ( $\Delta t = 1$ ), в следующем виде:

$$\Delta p_{i_1 \dots i_l} = \frac{1}{n} \left[ \sum_{U|V, U \neq \emptyset, L} r(U|V) D_{i, U|V} \right] \Delta t, \quad (3.15)$$

$$i_1 = \overline{1, n_1}; \dots; i_l = \overline{1, n_l}.$$

Проводя рассуждения, аналогичные сделанным при анализе двулокусной ситуации, получим, что вблизи положений равновесия или при малых значениях параметров распределения сцепления  $r(U|V)$  уравнения (3.15) аппроксими-

мируются дифференциальными

$$\frac{dp_{i_1 \dots i_l}}{dt} = - \sum_{U|V, U \neq Z, L} r(U|V) D_{i_1, U|V}, \quad (3.16)$$

$$i_1 = \overline{1}, \overline{n_1}; \dots; i_l = \overline{1}, \overline{n_l},$$

если время измерять в поколениях.

Вид решения (3.16) определяется по индукции, как и в схеме с разностными уравнениями, и отличается от (3.14) заменой  $[1 - R(K_i)]^t$  на  $\exp\{-R(K_i)t\}$ , а частоты гамет по-прежнему равновесны тогда и только тогда, когда они равны произведениям слагающих их аллелей.

#### § 4. Модель рекомбинации-сегрегации в полилокусной системе с непрерывным временем

Если рассматривать не непрерывную аппроксимацию дискретной модели, а популяцию без возрастной структуры с одновременно идущими процессами размножения и смертности, как это делается в экологических моделях, то мы также получим уравнения типа (3.14). Сначала заметим, что при гипотезе панмиксии уравнения динамики численностей генотипов (ср. с (2.7)) записываются так:

$$\begin{aligned} \frac{dN_{ij}}{dt} = & bN \left\{ [1 - R(L)] \sum p_i + \right. \\ & \left. + \sum_{U|V, U \neq Z, L} r(U|V) \sum p_{(i_U)(i_V)} \right\} \left\{ [1 - R(L)] \sum p_j + \right. \\ & \left. + \sum_{U|V, U \neq Z, L} r(U|V) \sum p_{(j_U)(j_V)} \right\} - m(N, p, t) N p_{ij}, \end{aligned} \quad (4.1)$$

$$i_1, j_1 = \overline{1}, \overline{n_1}; \dots; i_l, j_l = \overline{1}, \overline{n_l}.$$

Здесь точками обозначены (векторные) индексы, по которым производится суммирование. Уравнения для численности  $N$  и частот  $p_{ij}$  генотипов, учитывая равенство  $R(L) = \sum_{U|V, U \neq Z, L} r(U|V)$ , выглядят так:

$$\begin{aligned} \frac{dN}{dt} = & N [b - m(N, p, t)], \\ \frac{dp_{ij}}{dt} = & b \left[ \sum p_i - \sum_{U|V, U \neq Z, L} r(U|V) \sum (p_i - p_{(i_U)(i_V)}) \right] \times \\ & \times \left[ \sum p_j - \sum_{U|V, U \neq Z, L} r(U|V) \sum (p_j - p_{(j_U)(j_V)}) \right] - b p_{ij}, \end{aligned} \quad (4.2)$$

$$i_1, j_1 = \overline{1}, \overline{n_1}; \dots; i_l, j_l = \overline{1}, \overline{n_l}.$$

Уравнения для частот не зависят от численности, однако они слишком сложны. Поэтому перейдем к новым переменным: частотам гамет  $p_i$  с аллелями  $A_{ij}$ ,  $j = \overline{1, l}$ , показателям неслучайности сочетаний гамет  $D_{ij}^1$  в генотипах  $\{i, j\}$  и концентрациям  $y_{i_U i_V}$  генотипов, содержащих аллели  $A_{ij}$ ,  $j \in U$ , в одной гамете, а аллели  $A_{ik}$ ,  $k \in V$ , — в другой:

$$\begin{aligned} p_i &= \sum p_{i\cdot}, \quad y_{i_U i_V} = \sum p_{(i_U)(i_V)}, \\ D_{ij}^1 &= p_{ij} - \sum p_{i\cdot} \sum p_{j\cdot} = p_{ij} - p_i p_j, \end{aligned} \quad (4.3)$$

где суммирование в выражении для  $y_{i_U i_V}$  производится по всевозможным «хвостам» гамет. Предполагая, что

$$b \gg \max_{U|V, U \neq \emptyset, L} r(U|V) = r,$$

запишем, без ограничения общности,  $r(U|V) \sim \varepsilon$  для всех нетривиальных разбиений  $U|V$ . Суммируя соответствующим образом уравнения (4.2), получаем при условии  $br \sim \varepsilon$ :

$$\begin{aligned} \frac{dp_i}{dt} &= b \sum_{U|V, U \neq \emptyset, L} r(U|V) (y_{i_U i_V} - p_i) = O(\varepsilon), \\ \frac{dy_{i_U i_V}}{dt} &= b (p_{i_U} p_{i_V} - y_{i_U i_V}) + O(\varepsilon), \\ \frac{dD_{ij}^1}{dt} &= -b D_{ij}^1 + O(\varepsilon), \end{aligned} \quad (4.4)$$

$$i = i_1 \dots i_l; \quad j = j_1 \dots j_l; \quad i_k, j_k = \overline{1, n_k}; \quad k = \overline{1, l},$$

где  $p_{i_U}$  и  $p_{i_V}$  — концентрации отвечающих  $i$   $U$ - и  $V$ -локусных гамет.

Согласно (4.4) переменные  $p_i$  являются «медленными», а остальные — «быстрыми». При «замороженных» медленных переменных глобально устойчивыми равновесиями быстрых при  $\varepsilon \rightarrow 0$  будут  $D_{ij}^1 = 0$  и  $y_{i_U i_V} = p_{i_U} p_{i_V}$ , что означает случайность сочетаний гамет и подмножеств аллелей в генотипах в полном соответствии с двулокусной ситуацией § 2. Согласно теореме Тихонова, на конечном промежутке времени динамика  $p_i$  аппроксимируется решением первого уравнения (4.4), в котором полагаем,

что  $y_{i_U|V} = p_{i_U} p_{i_V}$

$$\frac{dp_{i_1 \dots i_l}}{dt} = -b \sum_{U|V, U \neq \emptyset, L} r(U|V) D_{i, U|V}, \quad (4.5)$$

$$i_1 = \overline{1, n_1}; \dots; i_l = \overline{1, n_l},$$

где  $D_{i, U|V} = p_i - p_{i_U} p_{i_V}$  уже определялись в (3.10) при анализе дискретной модели.

Если опустить сомножитель  $b$ , то уравнение (4.5) совпадает с уравнением непрерывной аппроксимации дискретной модели (3.16), но при выводе мы не делали обременительного предположения о сильном сцеплении, исключая, например, такие биологически важные ситуации, когда некоторые из рассматриваемых локусов несцеплены, или о близости состояния к положению равновесия.

Суммируя уравнения (4.5) по индексам  $i_2, \dots, i_l$ , получаем, что  $p_{i_1} = 0$ , т. е. частоты аллелей постоянны. Если брать сумму по всем индексам, кроме двух первых, то получим уравнение (2.12) для частоты двулокусной гаметы, которое является линейным при известных (из предыдущего шага) значениях  $p_{i_1}$  и  $p_{i_2}$ . Предположим теперь, что концентрации  $U$ - и  $V$ -локусных гамет равны сумме константы (равной произведению частот аллелей  $U(V)$  локусов рассматриваемой гаметы) с линейной комбинацией экспонент, показатели которых равны произведениям времени на всевозможные суммы параметров неразбиения непересекающихся подмножеств  $U(V)$  локусов. Тогда аналогичное разложение справедливо в грубом случае и для  $l$ -локусных гамет.

Действительно, при подстановке  $p_{i_U}$  и  $p_{i_V}$ , как функций времени, система (4.5) распадается на отдельные линейные неоднородные уравнения.

Решение этих уравнений можно записать в виде

$$p_i(t) = e^{-bR(L)t} \times$$

$$\times \left[ \sum_{U|V, U \neq \emptyset, L} r(U|V) \int_0^t p_{i_U}(s) p_{i_V}(s) e^{bR(L)s} ds + p_i(0) \right].$$

Константа в произведении  $p_{i_U} p_{i_V}$  для любого разбиения

$U|V$ , очевидно, равна произведению входящих в  $i$ -ю  $l$ -кусную гамету аллелей. Коэффициент при нем будет равен  $r(U|V)$ . Суммируя по всем разбиениям  $U|V$  и учитывая, что  $\sum_{U|V, U \neq \emptyset, L} r(U|V) = R(L)$ , после интегрирования получаем константу в разложении  $p_i$ , равную, как и ожидалось, произведению концентраций входящих в рассматриваемую гамету аллелей.

При перемножении линейной комбинации экспонент в разложении  $p_{iU}$  (с показателями, равными произведениям времени на всевозможные суммы параметров  $R$  неразбиения различных непересекающихся подмножеств  $U$ ) на  $P_{iU}$  мы вновь получаем линейную комбинацию экспонент. Поэтому после интегрирования в разложения частот  $l$ -кусных гамет экспоненты войдут с показателями, определяемыми суммами параметров неразбиения непересекающихся подмножеств уже всех  $L$  локусов, как и предполагалось индукцией. Отсюда асимптотическое поведение в непрерывной модели отличается от динамики в дискретном случае заменой вероятностей неразбиения подмножеств  $K_i$  множества  $L$ , т. е.  $1 - R(K_i)$ , на  $\exp\{-bR(K_i)\}$  в соответствующем решении.

Для системы (4.5) можно найти различные функции, монотонно изменяющиеся на траекториях. Простейший из них является двулокусный коэффициент неравновесности по сцеплению (4.3), относительная скорость изменения которого постоянна. Можно построить аналогичные функции, зависящие от частот трехлокусных гамет и т. д., выглядящие весьма сложно уже для небольшого числа локусов. Поэтому динамику генетической структуры популяции лучше отражает более простая и легко интерпретируемая характеристика, какой является энтропия, монотонно увеличивающаяся с течением времени. Хотя скорость ее изменения и не постоянна, она привлекательна тем, что определяет статистическое разнообразие генетического состава популяции. В более общей ситуации монотонность изменений энтропии отмечена Л. А. Куном и Ю. И. Любичем. Энтропия распределения частот гамет определяется как

$$H = - \sum_i p_i \ln p_i. \quad (4.6)$$

Дифференцируя  $H$  по времени и рассматривая все частоты

$\{p_i\}$  как независимые, получим, с учетом (4.5);

$$\begin{aligned} \frac{dH}{dt} &= - \sum_i (1 + \ln p_i) b \cdot \sum_{U|V, U \neq \emptyset, L} r(U|V) (p_i - p_{iU} p_{iV}) = \\ &= - b \cdot \sum_{U|V, U \neq \emptyset, L} r(U|V) \left[ \sum_i p_i \ln p_i - \sum_i p_{iU} p_{iV} \ln p_i \right] \geq 0. \end{aligned} \quad (4.7)$$

Здесь мы опустили единицу у  $1 + \ln p_i$  (поскольку сумма по  $i$  правых частей (4.5) равна нулю в силу тождества  $\sum_i p_i \equiv 1$ ) и учли, что для двух распределений  $\{p_i\}, \{q_i = p_{iU} p_{iV}\}$  значение  $-\sum_i q_i \ln p_i$  максимально при  $p_i = q_i$ .

В пределе сочетания аллелей различных локусов в гаметах независимы и (максимальная) энтропия частот гавет будет равна сумме аллельных энтропий по каждому локусу:

$$H = \sum_{k=1}^l \sum_{i_k=1}^{n_k} p_{i_k} \ln p_{i_k},$$

где  $p_{i_k}$  — концентрация  $i$ -го аллеля  $k$ -го локуса.

### § 5. Аддитивность взаимодействия отбора и рекомбинации-сегрегации в полилокусных моделях, описываемых дифференциальными уравнениями

Отбор и процессы рекомбинации-сегрегации происходят на различных этапах жизненного цикла. Поэтому в модели, описываемой дифференциальными уравнениями, скорость изменения частот гавет в результате совместного действия этих факторов равна сумме скоростей, соответствующих влиянию каждого фактора в отдельности. Например, если рассматривать непрерывный вариант как аппроксимацию дискретного, то следует предполагать малое влияние отбора и рекомбинаций за поколение. Пусть приращение вектора частот гавет  $\mathbf{p}$  под действием отбора описывается функцией  $\Delta_o(\mathbf{p}) = \epsilon \mathbf{f}_o(\mathbf{p})$  (или  $\epsilon \mathbf{f}_o(\mathbf{p}) \Delta t$ , если длительность поколения  $\Delta t$  взять в качестве единицы времени), а под действием рекомбинации —  $\Delta_R(\mathbf{p}) = \epsilon \mathbf{f}_R(\mathbf{p}) \Delta t$ . Тогда разностное уравнение динамики вектора частот га-

мет имеет следующий вид (штрих означает, что величина относится к следующему поколению):

$$\begin{aligned} \mathbf{p}' &= \mathbf{p} + \varepsilon \mathbf{f}_w(\mathbf{p})\Delta t + \varepsilon \mathbf{f}_R[\mathbf{p} + \varepsilon \mathbf{f}_w(\mathbf{p})\Delta t]\Delta t = \\ &= \mathbf{p} + \varepsilon \mathbf{f}_w(\mathbf{p})\Delta t + \varepsilon \mathbf{f}_R(\mathbf{p})\Delta t + o(\varepsilon^2 \Delta t^2). \end{aligned} \quad (5.1)$$

Вводя, как и ранее, новый масштаб времени  $\tau = \varepsilon t$ , получим, что продолжительность жизни поколения в новой единице весьма мала, процесс изменения частот гамет в этом времени приближенно можно рассматривать как непрерывный и при  $\varepsilon \rightarrow 0$  из (5.1) получаем, предполагая функции  $\mathbf{f}$  достаточно хорошими, что

$$d\mathbf{p}/d\tau = \mathbf{f}_w(\mathbf{p}) + \mathbf{f}_R(\mathbf{p}). \quad (5.2)$$

Точно к такому же уравнению мы пришли бы, если рекомбинация предшествовала бы отбору. Поэтому в модели с непрерывным временем порядок действия факторов не имеет значения и в функции  $\mathbf{f}_w(\mathbf{f}_R)$  не входят параметры, определяющие сегрегацию (отбор). В масштабе, где единицей времени является поколение, непрерывная аппроксимация (5.2) принимает традиционный вид:

$$d\mathbf{p}/dt = \Delta_w(\mathbf{p}) + \Delta_R(\mathbf{p}). \quad (5.3)$$

Малость смещений  $\Delta(\mathbf{p})$ , используемая при выводе аппроксимации (5.3), можно биологически интерпретировать слабостью отбора и тесным сцеплением или близостью состояний к положению равновесия.

Уравнение типа (5.3) можно получить и непосредственно из непрерывной модели, рассматриваемый вариант которой подразумевает отсутствие возрастной структуры (например, предполагая ее быструю квазистабильзацию) и одновременность процессов рождения и гибели. Грубо говоря, эти предположения означают, что мы изучаем процесс в такой временной шкале, где длительность поколения и влияние за этот промежуток времени на генетическую структуру динамики возрастного распределения, рождаемости и смертности малы, что сближает модель с дискретным вариантом.

Динамика генетической структуры без учета возраста определяется отбором и рекомбинацией-сегрегацией. Вообще говоря, процессы рекомбинации-сегрегации сочетаются во времени с одним из компонентов отбора — дифференциальной плодовитостью. Учет дифференциальной плодовитости даже при анализе генетической структуры

популяции на уровне одного локуса приводит (за исключением простейших случаев мультипликативного и аддитивного влияния особей скрещивающейся пары на ее плодовитость) к более сложным, чем классические, уравнениям динамики. Вот почему далее мы, в сущности, ограничимся анализом одного компонента отбора, а именно — отбора по жизнеспособности. Формально эту ситуацию можно интерпретировать как такую плодовитость скрещивающихся пар, которая не зависит от генетической конституции особей.

В этом случае уравнения динамики численностей генотипов имеют вид

$$dN_{ij}/dt = -m_{ij}(N, \mathbf{p}, t)N_{ij} + b\tilde{f}_{ij,R}(N), \quad (5.4)$$

где функция  $f_{ij,R}$  отражает скорость изменения численности  $(i, j)$ -го генотипа (она фигурирует в уравнении (4.1)) в результате рекомбинации-сегрегации, а  $m_{ij}(N, \mathbf{p}, t)$  — в результате (дифференциальной) смертности. Если перейти к частотам генотипов  $\mathbf{p}$ , то в векторной форме

$$d\mathbf{p}/dt = \mathbf{f}_w + b\tilde{\mathbf{f}}_R, \quad (5.5)$$

где функция  $\mathbf{f}_w$  отражает влияние дифференциальной смертности (отбора), как если бы формально изучалась однолокусная структура (рекомбинация отсутствовала), а функция  $\tilde{\mathbf{f}}_R$  соответствует влиянию рекомбинации (при отсутствии отбора и смертности вообще). В итоге, как и при аппроксимации дискретной модели, производные концентрации генотипов равны сумме скоростей изменений концентраций из-за отбора и процессов рекомбинации-сегрегации (в отдельности) как функций (одного и того же) текущего значения концентраций  $\mathbf{p}$ .

Для получения явного вида функций, фигурирующих в правой части уравнений (5.2), (5.3), схема изложения будет следующей. Сначала рассмотрим дискретную модель популяции с неперекрывающимися поколениями, для которой выпишем функции  $\Delta_w(\mathbf{p})$  и  $\Delta_R(\mathbf{p})$  (для многолокусной ситуации). Затем в предположении слабости отбора (различия приспособленностей порядка  $\epsilon$ ) и тесного сцепления ( $r(U|V)$  порядка  $\epsilon$ ) модифицируем функции  $\Delta_w$  и  $\Delta_R$ , записывая их с точностью до членов порядка  $o(\epsilon)$ , и приведем дифференциальные уравнения, аппроксимирующие динамику в дискретной модели. Для (изпа-

чала) непрерывной модели перейдем от уравнений для генотипов к уравнениям для гамет. При этом характерным отличием от непрерывной аппроксимации случая с неперекрывающимися поколениями будет нарушение случайности сочетаний гамет в генотипах. Однако в предположении слабости влияния систематических факторов быстро достигается квазипанмиктическая ситуация с близким к случайному характером слияния гамет. При этом асимптотически уравнения динамики для частот гамет, в сущности, совпадают с уравнениями непрерывной аппроксимации дискретной модели.

### § 6. Описание отбора зигот и гамет в модели с дискретным временем и ее непрерывной аппроксимации

При отсутствии рекомбинации полилокусная модель формально укладывается в рамки уравнений, описывающих однолокусную ситуацию, где роль аллелей играют полилокусные гаметы. В дискретном случае частоты таких «аллелей»  $p_i$  удовлетворяют разностному уравнению (см. § 2.16)

$$\Delta p_i = p_i \sum_j p_j w_{ij} / \sum_{i,j} p_i p_j w_{ij} - p_i = p_i \frac{w_i - w}{w}, \quad (6.1)$$

где  $w_i$  — приспособленность  $i$ -го аллеля, а  $w$  — средняя приспособленность популяции.

Уравнения (6.1) обычно анализируются в предположении равенства приспособленностей  $w_{ij}$  неотрицательным константам. В этом случае средняя приспособленность равна отношению численностей популяции в смежных поколениях, т. е. играет важную роль в эволюции популяции.

Обратим внимание на то, что уравнения (6.1) не изменятся, если все  $w_{ij}$  умножить на одну и ту же функцию (например, от численности популяции, частот аллелей и времени), т. е. сделать приспособленности переменными. Поэтому из (6.1)  $w$  определяется лишь с точностью до множителя (хотя по численностям аллелей находится однозначно). Этот множитель может отражать (например, когда он зависит лишь от размера популяции по одной из формул, приведенных в работе Мэя и Остера) педифференциальное давление внешних факторов, не зависящее от генетической структуры.

Для такого рода переменных приспособленностей уравнения для общей численности популяции и частот аллелей отделяются. Динамику последних можно изучать изолированно, абстрагируясь от экологических факторов. При этом для изменения численности популяции можно строить модели, согласующиеся с экспериментальными данными, где отсутствует экспоненциальный безграничный или затухающий рост (характерный для модели с постоянными приспособленностями), а также модели с экзотическим, например, хаотическим поведением численности.

В то же время для анализа генетической структуры остаются верны относительно простые уравнения (6.1), где приспособленности можно считать константами. Этим, возможно, объясняется столь распространенный изолированный анализ динамики генетической структуры, так как в простейшем случае ее допустимо изучать независимо от экологических воздействий на численность популяции.

Таким образом, если рассматривать уравнения (6.1) как часть более реалистических моделей, учитывающих экологические воздействия, то среднюю приспособленность, определяемую в предположении равенства приспособленностей генотипов константам, уже нельзя интерпретировать как отношение размеров популяции в соседних поколениях. Однако по-прежнему она влияет на скорость роста численности — при прочих равных условиях скорость прямо пропорциональна средней приспособленности.

Коэффициенты приспособленности  $w_i$  в (6.1) предполагаются симметричными. Результаты по изучению динамики и статике частот аллелей и связанных с ними популяционных характеристик существенно используют симметрию приспособленностей. Одним из выводов этих исследований является следующий: под действием отбора при случайном скрещивании средняя приспособленность популяции возрастает (фундаментальная теорема естественного отбора Фишера). С использованием выражения для скорости возрастания средней приспособленности показано, что при любых постоянных неотрицательных значениях  $w_i$  популяция приходит к состоянию равновесия — важный для популяционной генетики вывод.

Введение, помимо отбора генотипов, фактора отбора гамет с помощью коэффициентов  $v_i$ , отражающих интен-

сивность элиминации аллелей  $i$ -го типа, приводит к соотношениям для частот аллелей типа (6.1), но (теперь уже обобщенные) коэффициенты приспособленностей будут в общем случае несимметричными. Оказалось, что при этом и поведение ряда популяционных характеристик станет иным. Например, средняя приспособленность уже не обязана возрастать с течением времени. Условия устойчивости положений равновесия также выглядят иначе, т. е. требуются дополнительные усилия для анализа этой модели.

Покажем, что выбором момента времени, в который рассматриваются генные частоты в популяции, схему с отбором гамет можно свести к обычному симметричному случаю.

Если  $p_i$  — частоты аллелей в начале поколения, то при случайном скрещивании численности генотипов  $\{ij\}$  в этот момент пропорциональны (с учетом порядка аллелей)  $p_i p_j$ . В результате действия отбора генотипов, задаваемого коэффициентами приспособленностей  $w_{ij}$  ( $w_{ij} = w_{ji}$ ), в конце поколения генотипические численности уже будут пропорциональны  $p_i p_j w_{ij}$ . Далее следует учитывать (плодовитость предполагаем недифференциальной) процессы сегрегации и дифференциального переживания гамет. Пусть интенсивность изменения частот аллелей в результате отбора гамет можно описать коэффициентами  $v_i$ , пропорционально которым изменяются численности аллелей. Тогда, как показал В. А. Ратнер,

$$p'_i = \sum_j p_i p_j w_{ij} v_i / \sum_{i,j} p_i p_j w_{ij} v_i = p_i \sum_j p_j G_{ij} / G,$$

или

$$p_{n+1} = \mathbf{D}(p_n) \mathbf{VW} p_n / (\mathbf{e}, \mathbf{D}(p_n) \mathbf{VW} p_n). \quad (6.1a)$$

Здесь нижняя формула записана в векторно-матричном виде;  $G_{ij} = w_{ij} v_i$ ,  $G = \sum_{i,j} p_i p_j w_{ij} v_i = (\mathbf{e}, \mathbf{D}(p) \mathbf{VW} p)$  названа обобщенной приспособленностью и играет в (6.1a) роль нормировочного множителя, чтобы сумма новых частот аллелей равнялась единице;  $\mathbf{D}(p)$  и  $\mathbf{V}$  — диагональные матрицы с элементами  $p_i$  и  $v_i$  на диагоналях соответственно;  $p$  — вектор частот аллелей с координатами  $p_i$ ;  $\mathbf{W}$  — матрица приспособленностей  $w_{ij}$ ;  $\mathbf{e}$  — вектор с единичными координатами; индекс  $n$  — номер поколения.

Напомним, что в (6.1a) в качестве основных характеристик генетической структуры были взяты частоты ал-

делей  $p_i$  в популяции в начале поколения, т. е. до действия отбора. Можно в качестве основных характеристик генетической структуры взять частоты аллелей (которые обозначим через  $x_i$ ) в популяции после действия отбора. Процесс менделевской сегрегации при образовании однолокусных гамет не изменяет частоты  $x_i$ , а под действием отбора гамет они станут пропорциональны  $x_i v_i$ . Далее следует процесс случайного скрещивания, частоты генотипов  $\{ij\}$  станут пропорциональны  $x_i v_i x_j v_j$  в начале следующего поколения, а после действия отбора —  $x_i v_i x_j v_j w_{ij}$ . Поэтому

$$x'_i = \sum_j x_i x_j v_i w_{ij} v_j / \sum_{i,j} x_i x_j v_i w_{ij} v_j.$$

Таким образом, для динамики  $x_i$  ситуация эквивалентна обычному случаю без отбора гамет, если приспособленности генотипов  $\{ij\}$  положить равными  $v_i w_{ij} v_j$  и симметричными.

Справедливость сделанных выводов можно подтвердить формальным доказательством, которое опирается лишь на уравнение (6.1а), не обращаясь к генетическим механизмам, использовавшимся при его выводе. Тем самым подобного рода зависимости можно сводить к изученным независимо от конкретной природы рассматриваемых явлений и возможности интерпретации переменных  $x_i$ .

Сделаем замену переменных (ее генетический смысл состоит в обратном переходе от начала следующего поколения к частотам аллелей в конце предыдущего ( $n$ -го)):

$$\mathbf{x}_n = \mathbf{V}^{-1} \mathbf{p}_{n+1} / (\mathbf{e}, \mathbf{V}^{-1} \mathbf{p}_{n+1}). \quad (6.2)$$

Из уравнения (6.2) следует, что  $\mathbf{p}_{n+1}$  удовлетворяет равенству

$$\mathbf{p}_{n+1} = (\mathbf{e}, \mathbf{V}^{-1} \mathbf{p}_{n+1}) \mathbf{V} \mathbf{x}_n. \quad (6.2а)$$

Обратное преобразование имеет вид

$$\mathbf{p}_{n+1} = \mathbf{V} \mathbf{x}_n / (\mathbf{e}, \mathbf{V} \mathbf{x}_n). \quad (6.2б)$$

Подставим в (6.1а) значение  $\mathbf{p}_{n+1}$  в форме (6.2а), а значение  $\mathbf{p}_n$  в форме (6.2б):

$$(\mathbf{e}, \mathbf{V}^{-1} \mathbf{p}_{n+1}) \mathbf{V} \mathbf{x}_n = \frac{1}{(\mathbf{e}, \mathbf{D}(\mathbf{p}_n) \mathbf{V} \mathbf{W} \mathbf{p}_n)} \frac{\mathbf{D}(\mathbf{V} \mathbf{x}_n)}{(\mathbf{e}, \mathbf{V} \mathbf{x}_n)} \mathbf{V} \mathbf{W} \frac{\mathbf{V} \mathbf{x}_n}{(\mathbf{e}, \mathbf{V} \mathbf{x}_n)}. \quad (6.3)$$

Заметим, что  $\mathbf{D}(\mathbf{V}\mathbf{x}) = \mathbf{V}\mathbf{D}(\mathbf{x})$ . Скалярное произведение, фигурирующее в уравнении (6.3) в виде сомножителя слева, можно переписать, подставляя значения  $\mathbf{p}_{n+1}$  из (6.1а) и заменяя  $\mathbf{p}_n$  в соответствии с (6.2б):

$$\begin{aligned} (\mathbf{e}, \mathbf{V}^{-1}\mathbf{p}_{n+1}) &= \frac{1}{(\mathbf{e}, \mathbf{D}(\mathbf{p}_n) \mathbf{V}\mathbf{W}\mathbf{p}_n)} \times \\ &\times \left( \mathbf{e}, \mathbf{V}^{-1} \frac{\mathbf{V}\mathbf{D}(\mathbf{x}_{n-1})}{(\mathbf{e}, \mathbf{V}\mathbf{x}_{n-1})} \mathbf{V}\mathbf{W} \frac{\mathbf{V}\mathbf{x}_{n-1}}{(\mathbf{e}, \mathbf{V}\mathbf{x}_{n-1})} \right) \dots \\ &= \frac{(\mathbf{e}, \mathbf{D}(\mathbf{x}_{n-1}) \mathbf{V}\mathbf{W}\mathbf{V}\mathbf{x}_{n-1})}{(\mathbf{e}, \mathbf{V}\mathbf{x}_{n-1})^2 (\mathbf{e}, \mathbf{D}(\mathbf{p}_n) \mathbf{V}\mathbf{W}\mathbf{p}_n)}. \end{aligned} \quad (6.4)$$

Здесь нижний индекс у  $\mathbf{p}$  и  $\mathbf{x}$  обозначает номер поколения. Предполагается, что все  $v_i \neq 0$ , поэтому матрица  $\mathbf{V}$  невырождена. Умножив обе части уравнения (6.3) на  $\mathbf{V}^{-1}$  слева и разделив на обе части (6.4), получим

$$\mathbf{x}_n = \frac{\mathbf{D}(\mathbf{x}_{n-1}) \mathbf{V}\mathbf{W}\mathbf{V}\mathbf{x}_{n-1}}{(\mathbf{e}, \mathbf{D}(\mathbf{x}_{n-1}) \mathbf{V}\mathbf{W}\mathbf{V}\mathbf{x}_{n-1})}. \quad (6.5)$$

Уравнение (6.5) полностью соответствует динамике генных частот  $\mathbf{x}$  с симметричной матрицей приспособленностей  $\mathbf{V}\mathbf{W}\mathbf{V}$ . Все результаты, известные для этого случая, можно переписать в терминах  $\mathbf{p}$ , пользуясь заменой (6.2). В частности, с течением времени на траекториях не убывает функция  $F = (\mathbf{x}, \mathbf{V}\mathbf{W}\mathbf{V}\mathbf{x})$ , имеющая биологический смысл средней приспособленности популяции на стадии после действия отбора, или, в переменных  $\mathbf{p}$  (пользуясь (6.2)),

$$F = \frac{(\mathbf{p}, \mathbf{W}\mathbf{p})}{(\mathbf{e}, \mathbf{V}^{-1}\mathbf{p})^2} = \sum_{i,j} p_i p_j w_{ij} \left/ \left( \sum_i \frac{p_i}{v_i} \right)^2 \right.$$

Она определяет адаптивную топографию системы (6.1а), достигает максимума (который обозначим через  $F^*$ ) в устойчивой стационарной точке системы, и для исследования устойчивости в качестве функции Ляпунова можно взять функцию  $F^* - F(\mathbf{p})$ .

Доказательство монотонности  $F$  в дискретном случае громоздко. Приведем простое доказательство при аппроксимации разностной схемы (6.1а) системой обыкновенных

дифференциальных уравнений. Пусть

$$w_i = \sum_j p_j w_{ij}, \quad w = \sum_{i,j} p_i p_j w_{ij},$$

$$G = \sum_i \sum_j p_i p_j v_i w_{ij}.$$

Тогда

$$dp_i/dt = p_i(v_i w_i - G), \quad i = 1, 2, \dots \quad (6.6)$$

Здесь индекс  $i$  относится к номеру аллеля. Далее,

$$\frac{\partial F}{\partial p_i} = \frac{\partial}{\partial p_i} \left[ w \left| \left( \sum_j \frac{p_j}{v_j} \right)^2 \right. \right] = \frac{2w_i}{\left( \sum_j p_j/v_j \right)^2} - \frac{2w}{v_i \left( \sum_j p_j/v_j \right)^3},$$

$$\frac{dF}{dt} = \sum_i \frac{\partial}{\partial p_i} F \frac{d}{dt} p_i = \frac{2}{\left( \sum_j p_j/v_j \right)^2} \sum_i p_i w_i (v_i w_i - G) -$$

$$- \frac{2w}{\left( \sum_j p_j/v_j \right)^3} \sum_i \frac{p_i}{v_i} (v_i w_i - G) =$$

$$= \frac{2}{\left( \sum_j p_j/v_j \right)^2} \left[ \sum_i p_i v_i w_i^2 - \frac{w^2}{\sum_j p_j/v_j} \right].$$

Очевидно, что знак  $dF/dt$  совпадает со знаком выражения в квадратных скобках. Заметим, что по неравенству Коши — Буняковского

$$w^2 = \left( \sum_j p_j w_j \right)^2 =$$

$$= \left[ \sum_j \sqrt{p_j/v_j} \sqrt{p_j v_j w_j} \right]^2 \leq \left( \sum_j \frac{p_j}{v_j} \right) \left( \sum_j p_j v_j w_j^2 \right). \quad (6.7)$$

Поэтому  $dF/dt \geq 0$ . Равенство в уравнении (6.7) достигается на пропорциональных векторах, т. е. когда  $\sqrt{p_j v_j w_j} = \alpha \sqrt{p_j/v_j}$ ,  $j = 1, 2, \dots$ . Отсюда для любого  $j$  выполняется равенство  $v_j w_j = \alpha$ . Значит,  $\alpha = G$ . Из уравнения (6.6) следует, что если  $v_j w_j = G$ , то  $\dot{p}_j = 0$ . Таким образом,  $F$  монотонно возрастает на траекториях (6.6) и постоянна лишь в точках покоя этой системы.

Обоснуем использованную в (6.6) аппроксимацию разностного уравнения дифференциальным. Она, как уже неоднократно упоминалось, корректна, например, при слабом влиянии систематических факторов (в данном случае отбора генотипов и гамет). Поэтому запишем коэффици-

енты обобщенных приспособленностей в виде (напоминаем, что все  $G_{ij}$  можно писать с точностью до умножения на одну и ту же величину)  $G_{ij} = 1 - \varepsilon g_{ij}$ . Тогда из (6.1а) следует

$$\Delta p_i = p_i \frac{1 - \varepsilon \sum_j p_j g_{ij} - 1 + \varepsilon \sum_{i,j} p_i p_j g_{ij}}{1 - \varepsilon \sum_{i,j} p_i p_j g_{ij}} = \\ = \varepsilon p_i (g - g_i) (1 + \varepsilon g) + o(\varepsilon) = \varepsilon p_i (g - g_i) + o(\varepsilon).$$

Здесь  $g_i$  и  $g$  — приспособленности  $i$ -го аллеля и популяции, определенные по коэффициентам «приспособленности»  $g_{ij}$ . Поскольку  $\varepsilon(g - g_i) = G_i - G = v_i w_i - G$ , то, пренебрегая членом  $o(\varepsilon)$ , согласно (5.3) имеем

$$dp_i/dt = p_i(v_i w_i - G_i), \quad i = 1, 2, \dots,$$

т. е. уравнение (6.6).

Если же мы аппроксимируем систему (6.1), предполагая, что  $w_{ij} = 1 - m_{ij}$ ,  $m_{ij} \sim \varepsilon$ , то соответствующим уравнением будет

$$dp_i/dt = p_i(w_i - w) = p_i(m - m_i), \\ w_{ij} = w_j, \quad i, j = 1, 2, \dots \quad (6.8)$$

Далее мы увидим, что коэффициенты  $m_{ij}$  аналогичны мальтузианским параметрам приспособленностей в моделях с непрерывным временем.

Иногда при аппроксимации разностной схемы дифференциальной в выражении  $\Delta_w$  не делается предельный переход по  $\varepsilon$  с точностью до  $o(\varepsilon)$ . Тогда вместо (6.6) используют уравнения

$$dp_i/dt = p_i(G_i - G)/G, \quad i = 1, 2, \dots \quad (6.9)$$

Правые части (6.6) и (6.9) асимптотически при  $\varepsilon \rightarrow 0$  эквивалентны. Поэтому для заданной величины временного интервала можно, выбирая достаточно малое  $\varepsilon$ , сделать различия между решениями (6.9) и (6.6) на рассматриваемом временном промежутке при одинаковых начальных условиях меньше наперед заданной величины. Взяв время достаточно большим, чтобы, например, решение (6.9) было близко к положению равновесия, предполагаемого некритическим (скажем, полиморфным и асимптотически устойчивым), получаем близость к равновесию и решения (6.6). Далее, систему (6.6) можно представить себе как

слабое возмущение (6.9), и при некоторых технических предположениях решение возмущенной системы сходится к асимптотически устойчивому равновесию, близкому к равновесию для (6.9). Эти наводящие соображения говорят о том, что для грубого случая асимптотические аппроксимации (6.6) и (6.9) приводят к близким результатам.

Заметим, что аппроксимировать разностную систему (6.1а) можно иначе. При использовании (6.6) и (6.9) были сделаны предположения о слабости различий между обобщенными приспособленностями  $G_{ij}$ . Если допустить, что интенсивности отбора зигот и гамет одного порядка малости и на каждой стадии жизненного цикла возможна аппроксимация дифференциальными уравнениями, то можно записать  $w_{ij} = 1 - m_{ij}$ ,  $v_i = 1 - s_i$ , где  $m_{ij} \sim s_i \sim \epsilon \ll 1$ . Тогда  $G_{ij} = v_i w_{ij} = 1 - m_{ij} - s_i + o(\epsilon)$ . Пренебрегая в этом выражении членом  $o(\epsilon)$ , получим следующую систему дифференциальных уравнений, аппроксимирующую разностную схему (6.1а):

$$\begin{aligned} dp_i/dt &= p_i(m - m_i) + p_i(s - s_i), & i = 1, 2, \dots, \\ s &= \sum_i p_i s_i. \end{aligned} \quad (6.10)$$

Такой подход к записи уравнений, описывающих изменения частот гамет в последовательности жизненных стадий, соответствует суммированию правых частей уравнений динамики на каждой стадии в отдельности как функций одного из того же (текущего) значения концентраций гамет.

Уже эти примеры показывают, что малые приращения  $\Delta p_i$  (необходимое условие при использовании дифференциальной аппроксимации) могут быть записаны различными (но асимптотически близкими между собой) способами. Анализ получаемых таким образом систем дифференциальных уравнений приводит к сходным результатам для грубых случаев.

Подводя итоги, можно сказать, что при использовании обыкновенных дифференциальных уравнений для аппроксимации динамики модели с неперекрывающимися поколениями можно ограничиться (в том числе и при отборе гамет) анализом ситуации с симметричными коэффициентами приспособленностей. При анализе полилокусной модели действие отбора на концентрации гамет можно

описывать функцией  $\Delta_w(\mathbf{p})$  из разностных уравнений, записываемой с точностью до  $o(\varepsilon)$  (где  $\varepsilon$  — порядок разлн-чий между приспособленностями) следующим образом:

$$(\Delta_w)_i \approx p_i(w_i - w), \quad i = 1, 2, \dots \quad (6.11)$$

Как указывалось выше, эта же функция описывает действие отбора в одноклусном случае.

### § 7. Уравнения динамики при учете совместного действия отбора и рекомбинации-сегрегации в моделях с дискретным и непрерывным временем

В  $l$ -локусном случае с учетом процессов сегрегации-рекомбинации и отбора дифференциальные уравнения, аппроксимирующие разностные, имеют, согласно (3.16) и § 5, следующий вид:

$$\begin{aligned} \frac{dp_i}{dt} &= \frac{dp_{i_1 \dots i_l}}{dt} = p_i(w_i - w) - \sum_{U|V, U \neq \emptyset, L} r(U|V) D_{i, U|V} = \\ &= p_i(m - m_i) - \sum_{U|V, U \neq \emptyset, L} r(U|V) D_{i, U|V}, \quad (7.1) \\ i_1 &= \overline{1, n_1}; \dots; i_l = \overline{1, n_l}. \end{aligned}$$

Здесь член из-за отбора записан согласно уравнению (6.8), коэффициенты  $r(U|V)$  предполагаются малыми, в коэффициенты неравновесности  $D_{i, U|V}$  (и вообще в сумму по разбиениям  $U|V$ , отражающую влияние рекомбинации-сегрегации) не входят параметры приспособленностей  $w_{i_j}$ .

В дискретном случае уравнения получаются сложнее. Поскольку процессы рекомбинации-сегрегации действуют на частоты гамет, уже изменившиеся в результате отбора, здесь невозможно разделить приращения концентраций на члены, соответствующие отбору и перекомбинации состава гамет таким образом, чтобы параметры, определяющие селекцию, не входили в рекомбинационное приращение:

$$\begin{aligned} p'_i &= p'_{i_1 \dots i_l} = \frac{1}{w} \left[ \sum_j (1 - R) w_{i_j} p_j + \right. \\ &\quad \left. + \sum_{U|V, U \neq \emptyset, L} r(U|V) \sum_j w_{(i_U j_V)(i_V j_U)} p_{i_U j_V} p_{i_V j_U} \right], \quad (7.2) \\ i_1 &= \overline{1, n_1}; \dots; i_l = \overline{1, n_l}. \end{aligned}$$

Здесь  $w$  есть средняя приспособленность, определяемая, как в однолокусном случае:  $w = \sum_{i,j} p_i p_j w_{ij}$ . Если приспособленность  $i$ -й гаметы выразить формулой

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

и расписать, как и ранее,  $R$  в виде суммы по  $U|V$  коэффициентов  $r(U|V)$ , то (6.14) можно переписать в виде

$$\Delta p_{i_1 \dots i_l} = \Delta p_i = p_i \frac{w_i - w}{w} - \frac{1}{w} \sum_{U|V, U \neq L, L} r(U|V) D_{i, U|V}^w, \quad (7.3)$$

$$i_1 = \overline{1, n_1}; \dots; i_l = \overline{1, n_l}.$$

Здесь первый член справа не зависит от распределения сцепления и соответствует формально однолокусной динамике под действием отбора. Коэффициенты  $D_{i, U|V}^w$  сложнее определенных в (3.10) коэффициентов  $U|V$ -неравновесности по сцеплению, фигурирующих в аппроксимациях (4.5), (7.1):

$$D_{i, U|V}^w = \sum_j (w_{ij} p_i p_j - w_{(iUjV)(iVjU)} p_{iUjV} p_{iVjU}). \quad (7.4)$$

При равенстве всех коэффициентов приспособленностей  $w_{ij}$  одной и той же константе, скажем, единице,  $D_{i, U|V}^w$  совпадает с показателем неравновесности  $D_{i, U|V}$ , определенным при отсутствии отбора в (3.10). Рассмотрим связь выражений  $D_{i, U|V}^w$  и  $D_{i, U|V}$  в случае отбора. Предположим, что приспособленности образованных разными гаметами одинаковых генотипов совпадают, т. е. в последней формуле (7.4)  $w_{ij} = w_{(iUjV)(iVjU)}$  для любых разбиений  $U|V$   $l$ -локусов. Исключения из этого правила встречаются при анализе на молекулярном уровне, когда отличаются геницистроны, кодирующие один и тот же продукт. Вынося за знак суммы  $w_{ij}$ , получаем

$$D_{i, U|V}^w = \sum_j w_{ij} D_{i, U|V}, \quad (7.5)$$

где коэффициенты  $D_{i, U|V}$  определены в (3.12). Сравнение (7.5) и (3.12а) показывает, что если  $U|V$ -неравновесность  $D_{i, U|V}$  определяется суммированием коэффициентов пар-

ных  $U|V$ -неравновесностей  $D_{ij,U|V}$ , то при наличии отбора  $D_{i,U|V}^w$  получается суммированием парных коэффициентов с весами  $w_{ij}$ .

Заметим, что не все коэффициенты  $D_{i,U|V}^w$  независимы. В частном случае отбора по двум параллельным локусам в уравнения динамики частот гамет входит лишь один параметр неравновесности. Если через  $D = D(\mathbf{p})$  обозначить  $D_{11} = p_{11}p_{22} - p_{12}p_{21}$  (остальные значения  $D_{ij}$  согласно (1.6) могут отличаться от  $D_{11}$  лишь знаком), то система (7.3) в этом случае запишется в привычном виде, впервые предложенном Р. Левонтином и К. Коджиной:

$$\begin{aligned} \Delta p_{11} &= p_{11} \frac{w_{11} - w}{w} - \frac{1}{w} w_{(11)(22)} D, \\ \Delta p_{12} &= p_{12} \frac{w_{12} - w}{w} + \frac{1}{w} w_{(11)(22)} D, \\ \Delta p_{21} &= p_{21} \frac{w_{21} - w}{w} + \frac{1}{w} w_{(11)(22)} D, \\ \Delta p_{22} &= p_{22} \frac{w_{22} - w}{w} - \frac{1}{w} w_{(11)(22)} D. \end{aligned} \tag{7.6}$$

Теперь рассмотрим, как выглядят функции, описывающие действие отбора и рекомбинации-сегрегации в модели с непрерывным временем. Здесь, даже при отсутствии отбора (см. § 2), состояние популяции в общем случае задается численностями (концентрациями) генотипов, а не гамет, что резко увеличивает размерность рассматриваемых задач. Сначала напомним уравнение в численностях. Предположим, что интенсивность смертности зависит от генотипа особи  $\{ij\}$ , общей численности популяции  $N$ , генетической структуры — вектора частот генотипов  $\mathbf{p}$  и времени  $t$  по формуле

$$m_{ij}(N, \mathbf{p}, t) = m_{ij} + \varphi(N, \mathbf{p}, t),$$

где коэффициенты  $m_{ij}$  — константы. Плодовитость всех пар предполагаем постоянной и равной константе  $b$ . С учетом процессов рекомбинации уравнение динамики численностей генотипов кистицынского типа в  $l$ -локусном случае с  $n_k$  аллелями  $k$ -го локуса (см. § 4) принимает сле-

дующий вид:

$$\begin{aligned} \frac{dN_{ij}}{dt} = N \left\{ - [m_{ij} + \varphi(N, \mathbf{p}, t)] p_{ij} + b \left[ (1 - R) \sum_i p_i + \right. \right. \\ \left. \left. + \sum_{U|V, U \neq \emptyset, L} r(U|V) \sum p_{(i_U \cdot)(i_V \cdot)} \right] \left[ (1 - R) \sum_j p_j + \right. \right. \\ \left. \left. + \sum_{U|V, U \neq \emptyset, L} r(U|V) \sum p_{(j_U \cdot)(j_V \cdot)} \right] \right\}, \\ i_1, j_1 = \overline{1, n_1}; \dots; i_l, j_l = \overline{1, n_l}. \end{aligned} \quad (7.7)$$

Здесь точками обозначены (векторные) индексы, по которым производится суммирование,  $p_i$  — концентрация генотипа, образованного гаметами, одна из которых имеет индекс  $i$ , а другая обозначена точкой. Индекс  $(i_U \cdot)(i_V \cdot)$  означает, что одна гамета генотипа содержит аллели  $U$  локусов, а другая  $V$  локусов  $i$ -й гаметы, точки относятся к индексам «хвостов» гамет.

От уравнений в численностях генотипов перейдем к системе относительно частот генотипов и общего размера популяции  $N$ , как это было сделано в § 4:

$$\begin{aligned} \frac{dN}{t} = N \{ b - [m + \varphi(N, \mathbf{p}, t)] \}, \\ \frac{dp_{ij}}{dt} = p_{ij} (\bar{m} - m_{ij}) + \\ + b \left[ \sum p_i - \sum_{U|V, U \neq \emptyset, L} r(U|V) \sum (p_i - p_{(i_U \cdot)(i_V \cdot)}) \right] \times \\ \times \left[ \sum p_j - \sum_{U|V, U \neq \emptyset, L} r(U|V) \sum (p_j - p_{(j_U \cdot)(j_V \cdot)}) \right] - b p_{ij}, \\ i_1, j_1 = \overline{1, n_1}; \dots; i_l, j_l = \overline{1, n_l}. \end{aligned}$$

Здесь  $\bar{m} = \sum_{i,j} p_{ij} m_{ij}$ . Из (7.8) видно, что, выбирая соответствующим образом функцию  $\varphi(N, \mathbf{p}, t)$ , отражающую регуляцию популяции через плотностно-зависимые ( $N$ ), конкурентные ( $\mathbf{p}$ ) и временные ( $t$ ), например, сезонные или эпохальные факторы, можно добиться реалистичного характера изменения численности популяции. При этом уравнения для частот генотипов отделяются и их можно исследовать независимо от уравнения для численности  $N$ . Однако они слишком громоздки для изучения, поэтому попытаемся упростить анализ, перейдя к новым перемен-

ным, соответствующим замене (4.3). Пусть, как и ранее,  $p_i = \sum p_{i\cdot}$  — частота  $i$ -й гаметы в генотипах особей популяции;  $y_{i_U i_V}$  — концентрация генотипа, образованного гаметами, одна из которых содержит аллели  $U$ , а другая  $V$  локусов  $i$ -й гаметы;  $D_{ij}^1 = p_{ij} - \sum p_{i\cdot} \sum p_{\cdot j}$  — показатель неслучайности сочетаний гамет в генотипах.

Предположим, что

$$b \gg \max \left\{ r = \max_{U|V, U \neq \emptyset, L} r(U|V), \max_{i,j,k,l} \{ |m_{ij} - m_{kl}| \} \right\},$$

т. е. процессы рождаемости, приводящие к случайному сочетанию гамет в генотипах новорожденных, протекают существенно быстрее процессов рекомбинации и отбора, изменяющих концентрацию гамет и отсюда, вообще говоря, нарушающих закон Харди — Вайнберга во всей популяции. Без ограничения общности запишем  $r(U|V) \sim \varepsilon$  для всех нетривиальных разбиений  $U|V$ ,  $m_{ij} - m_{kl} \sim \varepsilon$ . В новых переменных уравнения динамики принимают следующий вид:

$$\begin{aligned} \frac{dp_i}{dt} = p_i \bar{m} - \sum_j p_{ij} m_{ij} + \\ + b \sum_{U|V, U \neq \emptyset, L} r(U|V) (y_{i_U i_V} - p_i), \end{aligned} \quad (7.9)$$

$$\frac{dD_{ij}^1}{dt} = -b D_{ij}^1 + O(\varepsilon),$$

$$\frac{dy_{i_U i_V}}{dt} = b (p_{i_U} p_{i_V} - y_{i_U i_V}) + O(\varepsilon),$$

$$i = i_1, \dots, i_l, j = j_1, \dots, j_l; \quad i_k, j_k = \overline{1, n_k}; \quad k = \overline{1, l},$$

где  $p_{i_U}$  и  $p_{i_V}$  — концентрации отвечающих  $i$   $U$ - и  $V$ -локусных гамет в генотипах особей популяции. Обратим внимание на следующие отличия первого уравнения (7.9) от дифференциальной аппроксимации дискретной модели (7.1). Прежде всего, функция средней приспособленности  $\bar{m}$  определяется с помощью частот генотипов, а не гамет, а роль  $p_i m_i$  играет  $\sum_j p_{ij} m_{ij}$ . Кроме того, вместо  $D_{i, U|V}$  стоят разности  $p_i - y_{i_U i_V}$ , и уравнения для частот гамет не замкнуты. Заметим, что различия исчезают, если сочетания гамет в генотипах случайны.

Обратим внимание, что в силу сделанных предположений  $p_i \bar{m} - \sum_j p_{ij} m_{ij} = O(\varepsilon)$ , откуда (при  $br \sim \varepsilon$ )  $p_i = O(\varepsilon)$ , т. е. частоты гамет являются «медленными» переменными. При «замороженных» переменных  $\{p_i\}$  и  $\varepsilon \rightarrow 0$ , как и § 4, из любого начального состояния  $D_{ij}^1$  и  $y_{i_U i_V}$  сходятся к нулю и  $p_{i_U} p_{i_V}$  соответственно. Используя теорему Тихонова, аппроксимируем поведение  $p_i$  на конечном интервале времени уравнением, предполагающим, что  $y_{i_U i_V} = p_{i_U} p_{i_V}$  и  $p_{ij} = p_i p_j$ :

$$\begin{aligned} \frac{dp_{i_1 \dots i_l}}{dt} &= \frac{dp_i}{dt} = \\ &= p_i (m - m_i) - b \sum_{U|V, U \neq \emptyset, L} r(U|V) D_{i_U, i_V}, \quad (7.10) \\ i_1 &= \overline{1, n_1}; \dots; i_l = \overline{1, n_l}. \end{aligned}$$

Уравнение (7.10) с точностью до множителя  $b$  при коэффициентах неравновесности совпадает с дифференциальной аппроксимацией (7.1) модели с неперекрывающимися поколениями. Коэффициенты  $m_{ij}$  непрерывной модели называют мальтузианскими параметрами. Они соответствуют  $1 - w_{ij}$ , где  $w_{ij}$  — приспособленности генотипов в дискретном случае. В дальнейшем мы будем применять наиболее часто используемые обозначения  $w_{ij}$ , не конкретизируя, какая именно модель — с перекрывающимися или неперекрывающимися поколениями — имеется в виду, и полагать интенсивность плодовитости  $b$  в записи уравнения (7.10) равной единице.

### § 8. Сравнение динамики в однолокусных и полилокусных системах при наличии отбора

Согласно результатам § 7, при анализе полилокусных систем нужно исследовать уравнения (7.1) (или фактически эквивалентные им (7.10)). Если все коэффициенты рекомбинации  $r(U|V)$  равны нулю, то (7.1) превращаются в уравнения динамики для однолокусного случая. Когда же все  $w_{ij}$  равны одной и той же константе, (7.1) определяют эволюцию полилокусной системы под действием процессов рекомбинации и сегрегации, изучать которую можно на уровне одного, двух и т. д. локусов, пользуясь

(маргинальными) частотами гамет  $p_{i_U}$ . Маргинальные частоты получаются в результате суммирования концентраций всех  $l$ -локусных гамет, содержащих одни и те же аллели рассматриваемого множества локусов  $U$  (т. е. неразличения генетического состава по остальным локусам).

При совместном действии рекомбинации-сегрегации и отбора в общем случае, к сожалению, необходимо проводить анализ сразу на уровне всех  $l$  локусов, поскольку уравнения для  $k$ -локусных гамет ( $k < l$ ) получаются незамкнутыми из-за действия отбора, а из-за сегрегации-рекомбинации нельзя рассматривать отбор на «однолокусном» уровне. Эти особенности резко усложняют анализ по сравнению со случаем одного локуса (где мы и так были вынуждены ограничиться в основном исследованием положений равновесия и их устойчивости).

Равновесия системы (7.1) находятся из уравнений

$$p_i (w_i - w) = \sum_{U|V, U \neq \emptyset, L} r(U|V) D_{i, U|V},$$

$$i_1 = \overline{1, n_1}; \dots; i_l = \overline{1, n_l}, \quad (8.1)$$

решение которых представляет собой трудную задачу. Она значительно упрощается, когда правые части (8.1) равны нулю. В этом случае единственно возможное положение полиморфного равновесия удовлетворяет (так же, как и частоты множественных аллелей одного локуса) равенству

$$p = \|w_{ij}\|^{-1} e / (e, \|w_{ij}\|^{-1} e), \quad e^T = (1, 1, \dots, 1), \quad (8.2)$$

если матрица приспособленностей  $\|w_{ij}\|$  невырождена.

Когда хоть один из коэффициентов неравновесности отличается от нуля, необходимо исследовать уравнение (8.1) (или (7.3) для модели с неперекрывающимися поколениями). Общих результатов для такой ситуации мало.

Для рассматриваемой нами модели, как указывает Р. Левонтин, число возможных полиморфных по всем локусам равновесий резко возрастает с увеличением числа локусов. Если для двулокусных систем их возможно семь, то у трехлокусных уже 193, четырехлокусных 63 775, наконец, у пятилокусных 4 294 321 453.

Заметим, что если правые части (8.1) равны нулю, то, помимо простоты явного выражения равновесия (8.2), они привлекательны также тем, что определяются частотами генов. Равновесная концентрация  $i$ -й гаметы в этом слу-

чае равна произведению частот слагающих ее аллелей, поскольку согласно результатам § 3 данное равенство необходимо и достаточно для того, чтобы правые части системы (8.1) обратились в нуль. Такие равновесия будем называть равновесиями Харди — Вайнберга. Очевидно, для матриц приспособленностей не специального вида подобный характер равновесий является скорее исключением, чем правилом. Действительно, в пространстве частот гамет  $\Sigma$  хардиевы равновесия должны принадлежать некоторой гиперповерхности существенно меньшей размерности (определяемой числом типов аллелей, а не гамет), на которую попадает точка  $\mathbf{p}$ , определяемая выражением (8.2), что резко ограничивает допустимый набор приспособленностей генотипов.

Очевидно, что в хардиевых равновесиях средняя приспособленность популяции  $w$  принимает стационарные значения. Однако даже в них нет существующей в однолокусной ситуации однозначной связи между устойчивостью по Ляпунову для системы (7.1) и характером поверхности функции средней приспособленности. В общем случае, как заметил Р. Левонтин, максимум  $w$  достигается лишь при жестком сцеплении (эквивалентном однолокусной ситуации). Например, если максимуму соответствует равновесное положение полиморфизма  $\mathbf{p}^*$ , то введение произвольного распределения сцепления не может привести к увеличению равновесной средней приспособленности. Действительно, если при этом появится какое-либо новое положение равновесия  $\tilde{\mathbf{p}}$ , отличное от  $\mathbf{p}^*$ , то в нем средняя приспособленность будет меньше (так как максимум во внутренней точке  $\Sigma$  единствен и является глобальным); если же  $\tilde{\mathbf{p}} = \mathbf{p}^*$ , то средняя приспособленность не увеличится. Когда мы рассматриваем граничное равновесие, то оно является локальным максимумом  $w$  в  $\bar{\Sigma}$ . Введение уже не произвольного, а достаточно тесного сцепления слабо изменит положение равновесия, т. е. соответствующая ему средняя приспособленность будет не больше прежней.

Вообще, при анализе полилокусных систем трудно указать какие-либо общие закономерности динамики и статики, кроме «отрицательных», т. е. не совпадающих с закономерностями в однолокусном случае. Например, в полилокусной ситуации, как правило, уже нет не только простой связи между характером функции средней при-

способностями и свойствами положений равновесия, но и не имеет места монотонное увеличение средней приспособленности вдоль траекторий системы (7.1). Взяв в качестве начального полиморфного положения точку  $\mathbf{p}^*$  максимума  $w$  и выбрав такие приспособленности и распределение сцепления, чтобы  $\mathbf{p}^*$  не была равновесной, получим убывание средней приспособленности в течение некоторого времени.

Исследование устойчивости равновесий, определяемых из (8.1), вызывает дополнительные трудности. Зависимость числа равновесных положений и их устойчивости от распределения сцепления достаточно сложна уже для очень простой двулокусной диаллельной модели со сверхдоминантностью по каждому локусу. В случае мультипликативных приспособленностей, как показали с использованием численных методов С. Карлин и М. Фельдман, существуют равновесия с положительным и отрицательным значениями коэффициента неравновесности по сцеплению, а также хардиево. При малых значениях коэффициента рекомбинации  $r$  последнее неустойчиво, а остальные локально устойчивы. При увеличении  $r$  до некоторого значения  $r_0$  происходит слияние одного из равновесий с хардиевым, которое становится локально устойчивым. Дальнейшее увеличение  $r$  от  $r_0$  до некоторого  $r^*$  характеризуется локальной устойчивостью двух типов равновесий: с  $D = 0$  и с  $D \neq 0$ . При  $r = r^*$  единственным глобально устойчивым равновесием будет хардиево. Поэтому трудно указать какие-либо общие закономерности поведения полилокусных систем, сходные с однолокусными. Так уже на примере двух локусов можно убедиться, что генетический состав популяции при постоянных неотрицательных приспособленностях не обязательно приходит к состоянию равновесия, как это имеет место в однолокусном случае. Известны ситуации, когда траектории сходятся к предельному циклу.

Тем не менее в популяции при определенных соотношениях между приспособленностями и параметрами сцепления довольно быстро достигается ситуация, названная М. Кимурой квазиравновесием по сцеплению. В этом положении, проанализированном для двулокусного диаллельного случая, имеет место близкое к константе отклонение от случайного сочетания аллелей разных локусов в гаметах, а средняя приспособленность популяции монотонно возрастает, т. е. выполняется фундаментальная

теорема Фишера и принцип адаптивной топографии Райта.

Доказательство этих фактов, не являясь полностью строгим математически, хорошо подтверждается численными экспериментами. Для гаплоидного случая приложимость концепции квазиравновесия по сцеплению предполагает, что коэффициент рекомбинации  $r$  существенно больше коэффициента эпистаза, по Фишеру,  $E$ , равного  $w_{11} - w_{12} - w_{21} + w_{22}$ , где  $w_{ij}$  — приспособленность  $\{ij\}$ -го двулокусного гаплоидного генотипа (индексация соответствует типам гамет при диплоидности). В диплоидном случае требуется малость всех коэффициентов эпистаза  $E_i = w_{i1} - w_{i2} - w_{i3} - w_{i4}$ ,  $i = 1, 4$ . При выполнении этих условий значение показателя неравновесности  $z = p_{11}p_{22} / p_{12}p_{21}$  быстро достигает квазистационарного значения, близкого к единице. Далее требуется, чтобы в начальный момент частоты генов не были почти равновесными, так что динамика концентраций хромосом в процессе достижения квазистационарного значения  $z$  оставляет место для их дальнейшего изменения. После достижения такого квазиравновесного состояния наступает наиболее интересный период динамики, в течение которого значение  $z$  практически постоянно, а изменение частот генов таково, что приспособленность популяции возрастает, как мы это видели в однолокусном случае. Кроме того, имеется связь между стационарными точками поверхности средней приспособленности и равновесиями уравнений динамики: они совпадают, если рассматривать приспособленность популяции при условии равенства  $z$  равновесному значению (и обычного требования равенства суммы концентраций гамет единице). Подчеркнем, что если приведенное соотношение между коэффициентами эпистаза и параметром рекомбинации не выполняется, то динамика может заметно отличаться от рассмотренной.

Более общую ситуацию с произвольным количеством локусов и любым числом аллелей в каждом из них, ограничиваясь несколькими искусственными параметрами рекомбинации, соответствующими одной группе сцепления и отсутствию кратных кроссинговеров (т. е. разрывы хроматиды в мейозе происходят только в одной (но не в одной и той же) точке), рассматривал С. Шашахани. На основании качественного анализа с помощью римановой метрики модели случайного слияния гамет со слабым отбором

были отмечены следующие характерные черты поведения популяции. Если  $r = \min_i \{r_i\} \gg 0$ , где  $r_i$  — коэффициент рекомбинации, соответствующий обмену участками хромосомы до  $i$ -го локуса включительно и после него, то траектории системы с отбором, которую можно рассматривать как малое возмущение системы, эволюционирующей лишь в результате рекомбинаций, экспоненциально сходятся к поверхности квазиравновесия по сцеплению. Эта поверхность близка к равновесной в отсутствие отбора. На поверхности равновесий, соответствующей возмущенной системе, скорость изменения коэффициентов неравновесности имеет порядок  $o(1/r^2)$ . Стационарные точки при этом хорошо аппроксимируются точками с равновесием по сцеплению.

Увеличение средней приспособленности на конечном интервале времени в модели с двумя параллельными локусами, сходной с рассмотренной в предыдущем параграфе, отметил Ф. Хоппенстедт. Им были выделены быстрые и медленные переменные для ситуации, когда параметр рекомбинации  $r$  существенно меньше слабой интенсивности отбора  $\varepsilon$ :  $1 \gg \varepsilon \gg r > 0$ , и указано на применимость этого подхода к анализу случая свободного сцепления  $r \in (0, 1/2)$  и  $0 \leq \varepsilon \leq 1$ . Сходными методами исследовались влияние слабого отбора на соотношения Харди — Вайнберга, неравновесность по сцеплению и поведение средней приспособленности в работах Т. Нагилки.

### § 9. Аддитивная модель отбора в полилокусной системе

Результаты предыдущего параграфа показывают сложность поведения полилокусных систем по сравнению со случаем отбора по одному локусу. Однако в некоторых частных ситуациях анализ равновесий и их устойчивости в полилокусной системе определяется однолокусными характеристиками. Примером такого случая является отбор с аддитивными приспособленностями генотипов. Приспособленности называются аддитивными, если для любых  $i, j$  выполняется равенство

$$w_{ij} = \sum_{k=1}^l w_{i_k j_k}, \quad w_{i_k j_k} = w_{j_k i_k} \geq 0, \quad k = \overline{1, l}. \quad (9.1)$$

Константы  $w_{i_k j_k}$  можно назвать приспособленностями ге-

нотипов  $k$ -го локуса. Это определение разумно, потому что маргинальная приспособленность генотипов  $\{i_k j_k\}$ , соответствующая различению  $l$ -локусных генотипов только по  $k$ -му локусу, будет при случайном сочетании гамет равна

$$\begin{aligned} \bar{w}_{i_k j_k} &= \frac{1}{p_{i_k} p_{j_k}} \sum_{\substack{m: m_k = i_k \\ n: n_k = j_k}} \left( \sum_l w_{m_l n_l} \right) p_m p_n = \\ &= w_{i_k j_k} + \frac{1}{p_{i_k} p_{j_k}} \sum_{l, l \neq k} \left[ \sum_{m_l, n_l} w_{m_l n_l} p_{i_k m_l} p_{j_k n_l} \right]. \quad (9.2) \end{aligned}$$

Если  $w_l$  — средняя приспособленность популяции по  $l$ -му локусу (с приспособленностями однолокусных генотипов  $w_{i_l j_l}$ ), то при независимых сочетаниях аллелей в гаметах (когда  $p_{i_k m_l} = p_{i_k} p_{m_l}$ ) (9.2) дает равенство  $\bar{w}_{i_k j_k} = w_{i_k j_k} + \sum_{l, l \neq k} w_l$ . Таким образом, в этом случае все маргинальные приспособленности генотипов  $k$ -го локуса отличаются от  $w_{i_k j_k}$  на одну и ту же функцию, которая сокращается в разности  $w_l - w$ . Поэтому  $w_{i_k j_k}$  можно считать приспособленностями генотипов  $k$ -го локуса.

Следовательно, если популяция с аддитивным отбором находится в равновесии по сцеплению, то изменения частот аллелей по каждому локусу независимы и определяются своими матрицами приспособленностей. С другой стороны, когда популяция равновесна по концентрациям аллелей, но не по концентрациям гамет, члены из-за отбора в уравнениях динамики обращаются в нуль, поскольку приспособленности зависят лишь от (равновесных) частот аллелей и  $w_i = w$ . Поэтому динамика концентраций гамет при этом совпадает с динамикой без отбора под действием процессов рекомбинации-сегрегации и, хотя частоты аллелей постоянны, энтропия распределения концентраций гамет растет, пока не достигается независимость сочетаний аллелей разных локусов.

В общем случае неравновесности частот и гамет, и аллелей динамика усложняется и поведение даже нейтральных локусов связано с поведением локусов, сцепленных с ними. Однако и здесь при любом характере аддитивного отбора имеются некоторые общие закономерности динамики, например, средняя приспособленность популяции не убывает с течением времени. Для доказатель-

ства заметим, что приспособленности гамет  $w_i$  и средняя приспособленность  $w$ , как легко видеть из (9.1), зависят не от частот гамет, а лишь от частот аллелей:

$$w_i = \sum_j p_j w_{ij} = \sum_{k,j} p_j w_{ik} j_k = \sum_{k,j_k} p_{j_k} w_{ik} j_k = \sum_k w_{ik},$$

$$w = \sum_{i,j} p_i p_j w_{ij} = \sum_{k,i,j} p_i p_j w_{ik} j_k = \sum_k w_k. \quad (9.3)$$

Отсюда ясно, что, суммируя уравнения (7.4) по всем индексам, соответствующим гаметам с аллелем  $k$ -го локуса с номером  $i_k$ , мы получим производную концентрацию  $p_{i_k}$ , которая не зависит от распределения сцепления, поскольку сумма членов из-за процессов рекомбинации-сегрегации дает нуль, а члены из-за отбора не зависят от этих процессов (заметим, однако, что  $\dot{p}_{i_k} \neq p_{i_k}(w_{i_k} - w_k)$  при неравновесности по сцеплению). Следовательно, и производная средней приспособленности не зависит от распределения сцепления. Поэтому формально распределение можно рассматривать как жесткое, что соответствует однолокусной ситуации. При этом, как известно, производная средней приспособленности больше нуля, если популяция неравновесна (по частотам аллелей). Таким образом, данная схема рассуждений, предложенная В. Юэнсом, приводит к следующему выводу: в случае аддитивного отбора для любого распределения сцепления средняя приспособленность неравновесной популяции монотонно не убывает. Скорость изменения средней приспособленности, как известно, будет равна дисперсии приспособленностей гамет:

$$\frac{dw}{dt} = \sum_i \frac{\partial w}{\partial p_i} \frac{dp_i}{dt} = \sum_i 2w_i \left[ p_i (w_i - w) + \right.$$

$$\left. + \sum_{U|V, U \neq \emptyset, L} r(U|V) D_{i,U|V} \right] = 2 \sum_i p_i (w_i - w)^2, \quad (9.4)$$

формально совпадая со скоростью (4.3.1) в однолокусном случае. Здесь мы учли, что из сомножителя  $2w_i$  можно вычесть  $2w$  (поскольку  $\sum_i \dot{p}_i$  тождественно равна нулю), а сумму по разбиениям  $U|V$  можно опустить. Для справедливости последнего достаточно показать, что  $\sum_i w_i D_{i,U|V}$  для любого  $U|V$  равна нулю. В силу аддитив-

ности отбора  $w_i = w_{i_U} + w_{i_V}$ . Здесь  $w_{i_U}$  — средняя приспособленность  $U$ -локусной гаметы с концентрацией  $P_{i_U}$  (содержащей те же аллели  $U$  локусов, что и гамета с номером  $i$ ), определяемая приспособленностями  $w_{i_k j_k}$ ,  $k \in U$ . По (3.10)  $D_{i,U|V} = P_i - P_{i_U} P_{i_V}$ , поэтому сумма  $D_{i,U|V}$  по всевозможным индексам  $i_U$  (или  $i_V$ ) равна нулю. В итоге

$$\sum_i w_i D_{i,U|V} = \sum_{i_U} w_{i_U} \sum_{i_V} D_{i,U|V} + \sum_{i_V} w_{i_V} \sum_{i_U} D_{i,U|V} = 0$$

и (9.4) справедливо.

Теперь займемся изучением равновесий и их устойчивости. Прежде всего заметим, что если концентрации аллелей  $p_{i_k}^*$  равновесны по отношению к однолокусному отбору с приспособленностями  $w_{i_k j_k}$ , то концентрации гамет  $p_i^* = \prod_k p_{i_k}^*$  равновесны в полилокусной системе.

Более того, если  $p_{i_k}^*$  локально (глобально) устойчивы по отношению к  $w_{i_k j_k}$ , то концентрации полилокусных гамет  $p_i^*$  также локально (глобально) устойчивы. Доказательство этих фактов для состояния  $\{p_i^*\}$ , как известно, вытекает из равенств  $w_i^* = w^*$  для любых  $i$  (что следует из соотношений  $w_{i_k}^* = w_k^*$  и (9.3)) и хардиевой структуры концентраций  $p_i^*$ , в силу чего сегрегационно-рекомбинационные члены равны нулю. Поэтому  $p_i^* = 0$ . Свойства устойчивости следуют из соответствующего характера сходимости частот аллелей каждого локуса к значениям  $p_{i_k}^*$  (поскольку в равновесии средняя приспособленность, грубо говоря, достигает локального (глобального) максимума, значит, концентрации гамет при этом определяют частоты аллелей  $p_{i_k}^*$ ). При фиксированных (равновесных) значениях  $p_{i_k}^*$  динамика частот гамет не зависит от приспособленностей (см. § 4), равновесное состояние единственно и является хардиевым, т. е.  $p_i^* = \prod_k p_{i_k}^*$ .

До сих пор мы исключали из рассмотрения такие структурно неустойчивые (негрубые) ситуации, когда качественная картина динамики меняется при малых шевелениях параметров, например, предполагали, что

стационарные точки функции  $w$  изолированы. Обычная схема рассуждений, оправдывающая исключение негрубых случаев, примерно следующая. Поскольку задача моделей состоит в их использовании при анализе природных явлений, а характер этих явлений точно не бывает задан, то параметры обычно известны лишь приблизительно, например, из соответствующих экспериментов. Как правило, окончательное суждение о ценности модели опирается на ее способность к предсказанию. В условиях неточно заданных параметров негрубая модель может предсказывать поведение, качественно отличающееся от реального, т. е. ценность ее в этом смысле невелика.

Данное рассуждение слишком общо, чтобы безоговорочно принимать его при анализе любых природных явлений. Применительно к рассматриваемым нами генетическим процессам формально негрубыми явлениями будут такие широко распространенные ситуации, как доминантность и рецессивность аллелей на уровне одного локуса, рецессивный эпистаз, доминантная супрессия, комплементарность и др. на уровне двух локусов и т. д. Поэтому априори неочевидна изолированность стационарных точек функции средней приспособленности в случае множественных аллелей или в полилокусной ситуации.

Монотонность поведения средней приспособленности  $w$  в неравновесной одлокусной популяции с множественными аллелями гарантирует отсутствие циклов (поскольку на замкнутых траекториях  $w$  изменялась бы циклически) при любых симметричных матрицах  $\|w_{ij}\|$ ,  $w_{ij} \geq 0$ .

В случае конечного числа положений равновесия каждая траектория сходится, т. е. существует предел  $\mathbf{p}(t)$  при  $t \rightarrow \infty$ . При этом фазовое пространство  $\Sigma$  можно подразделить на области притяжения локальных максимумов средней приспособленности, как следует из теории Ляпунова. Другое дело, если имеется континуум равновесий (например, когда матрица приспособленностей вырождена) — сходимость траектории к одной точке неочевидна. Однако и для этого случая Ю. И. Любич с соавторами доказали сходимость к равновесию в более сложной модели с перекрывающимися поколениями, используя монотонность поведения средней приспособленности популяции  $w$  в результате действия отбора.

Приведем простое доказательство сходимости в модели с непрерывным временем. Определим норму вектора

как  $\|\mathbf{p}\| = \sum_i |p_i|$ . Тогда по неравенству Коши — Буняковского имеем

$$\begin{aligned} \left\| \frac{d\mathbf{p}}{dt} \right\| &= \sum_i \sqrt{p_i} (\sqrt{p_i} |w_i - w|) \leq \\ &\leq \left( \sum_i p_i \right) \left[ \sum_i p_i (w_i - w)^2 \right] = \frac{1}{2} \frac{dw}{dt}. \end{aligned} \quad (9.5)$$

Отсюда легко показать существование предела приращения концентрации за неограниченный промежуток времени; при этом

$$\|\Delta \mathbf{p}\| \leq \int_t^\infty \left\| \frac{d\mathbf{p}}{dt} \right\| dt \leq \frac{1}{2} \int_t^\infty \frac{dw}{dt} dt = \frac{1}{2} [w^* - w(t)] \xrightarrow{t \rightarrow \infty} 0, \quad (9.6)$$

поскольку  $w(t)$  стремится, в силу монотонности, к предельному значению  $w^*$ . Это означает, что любая траектория  $\mathbf{p}(t)$  имеет лишь одну предельную точку. Действительно, если предположить противное, например существование двух предельных точек, то их можно окружить непересекающимися окрестностями радиуса  $\delta/3$ , где  $\delta$  — расстояние между точками. Выберем  $t = T$  столь большим, чтобы норма приращения вектора концентраций была меньше  $\delta/3$ . Тогда, если при некотором  $t > T$   $\mathbf{p}(t)$  принадлежит одной из построенных окрестностей, то  $\mathbf{p}$  навсегда остается в ней и другая точка не может быть предельной. В силу единственности предельной точки, к ней сходится траектория  $\mathbf{p}(t)$ .

В случае аддитивного характера отбора в полилокусной модели с неперекрывающимися поколениями аналогичный результат о сходимости доказан Л. А. Куном и Ю. И. Любичем. Сначала авторы, используя монотонность поведения  $w$ , показали, как и в однолокусном случае, сходимость на траектории частот генов. При этом на предельном множестве траектории  $\Omega$  средняя приспособленность популяции постоянна и совпадает (для гамет с ненулевой концентрацией) с приспособленностями гамет. Доказательство сходимости концентраций гамет следует из поведения траектории на  $\Omega$ . Оказывается, что при этом энтропия растет, достигая единственного максимума при случайном сочетании аллелей разных локусов в гаметах. Точка максимума и является пределом траектории.

В модели с непрерывным временем качественная картина динамики такая же и соответствующие результаты получаются из анализа дифференциальных уравнений. Заметим прежде всего, что норма скорости изменения частот генов из-за действия отбора допускает, как и в дискретной модели, оценку, сходную с однолокусной. Если просуммировать уравнения динамики по всем гаметам, содержащим, скажем, аллель  $k$ -го локуса  $i$ -й гаметы, то получим производную концентрации этого аллеля  $p_{i_k}$ :

$$\frac{dp_{i_k}}{dt} = \sum_{j: j_k=i_k} p_j (w_j - w).$$

Здесь мы учли, что сумма членов, содержащих  $D_{j,v|v}$ , равна нулю. Очевидно, норма вектора производных частот аллелей  $k$ -го локуса не превосходит  $\sum_j p_j |w_j - w|$ , откуда по (9.4)—(9.6) следует сходимость частот аллелей. При постоянных же частотах аллелей эволюция концентраций полилокусных гамет протекает, как при отсутствии отбора, т. е. согласно § 4 каждая траектория сходится.

### § 10. Мультипликативная и аддитивно-мультипликативная модели отбора

Рассмотрим теперь модель с мультипликативными приспособленностями, определяемую требованиями

$$w_{ij} = \prod_k w_{i_k j_k}. \quad (10.1)$$

Биологически эти требования оправданы, например, в случае, когда действие различных генов проявляется в разных возрастах. Тогда вероятность выживания к моменту репродукции равна произведению вероятностей выживания на соответствующих возрастных интервалах разбиения времени достижения этого момента.

Заметим, что если рассматривать модель с непрерывным временем как аппроксимацию модели с перекрывающимися поколениями, то при мультипликативности приспособленностей возможны различные формы записи  $w_{ij}$ . Например, если предположить, что  $w_{i_k j_k}$  отличаются между собой для каждого локуса на  $O(\epsilon)$ , т. е. имеем слабый отбор, интенсивность которого имеет один порядок

по локусам, то разумно воспользоваться изученной ранее аддитивной схемой  $w_{1j} = \sum_k w_{i_k j_k}$ , поскольку разность  $w_i - w$  определяется ею с точностью до  $o(\varepsilon)$ . Когда интенсивность отбора по разным локусам имеет не один и тот же порядок, приспособленности будут аддитивно-мультипликативными.

Константы  $w_{i_k j_k}$  в (10.1) можно назвать приспособленностями генотипов  $k$ -го локуса, потому что динамика состояния популяции в отношении этого локуса определяется приспособленностями  $w_{i_k j_k}$ , если достигнуто хардиёво равновесие по сцеплению. Концентрация гаметы  $p_i$  в таком случае равна  $\prod_k p_{i_k}$ , а приспособленности гаметы и популяции определяются как

$$\begin{aligned} w_i &= \sum_j p_j w_{1j} = \sum_{k, j_k} \prod_m p_{j_m} w_{i_m j_m} = \prod_m w_{i_m}, \\ w &= \sum_i p_i w_i = \sum_{k, i_k} \prod_m p_{i_m} w_{i_m} = \prod_m w_m, \end{aligned} \quad (10.2)$$

где  $w_{i_m}$  и  $w_m$  — приспособленности аллеля  $\{i_m\}$  и однолокусной популяции с коэффициентами выживаемости  $w_{i_m j_m}$ .

Отсюда следует, что производная концентрации, скажем, аллеля  $k$ -го локуса  $i$ -й гаметы  $p_{i_k}$  (получаемая суммированием уравнений динамики по гаметам, содержащим этот аллель) будет равна

$$\frac{dp_{i_k}}{dt} = \left( \prod_{m, m \neq k} w_m \right) p_{i_k} (w_{i_k} - w_k). \quad (10.3)$$

Здесь мы учли, что сумма рекомбинационно-сегрегационных членов равна нулю. Заметим, что уравнение (10.3) отличается от однолокусного уравнения динамики под действием отбора с приспособленностями  $w_{i_k j_k}$  лишь множителем  $\prod_{m, m \neq k} w_m$  (одним и тем же для всех аллелей  $k$ -го локуса). Если все  $w_m > a > 0$  для любого момента времени, то траектории (10.3) совпадают в фазовом пространстве с траекториями соответствующей однолокусной популяции, оправдывая название коэффициентов  $w_{i_k j_k}$  приспособленностями генотипов  $k$ -го локуса. В модели с перекрывающимися поколениями множитель

$\prod_{n, n \neq k} w_n$  сокращается и уравнения частот аллелей по каждому локусу в плотности совпадают с уравнениями динамики однолокусного отбора.

Теперь займемся изучением равновесий Харди — Вайнберга и их устойчивости, следуя результатам С. Карлина и У. Либермана, модифицируя их для модели с непрерывным временем. Очевидно, состояние популяции с концентрациями гамет  $p_i^* = \prod_k p_{i_k}^*$  является равновесным, если частоты аллелей  $p_{i_k}^*$  стационарны по отношению к отбору в однолокусной популяции с приспособленностями генотипов  $w_{i_k j_k}$ . Это следует из равенства  $w_{i_k}^* = w_k^*$  и (10.3).

Что касается устойчивости состояния  $\{p_i^*\}$ , то здесь анализ сложнее, чем в случае аддитивного отбора. Будем изучать устойчивость по первому приближению, линеаризуя уравнения динамики вблизи состояния  $\{p_i^*\}$ . Рассмотрим лишь грубые случаи, когда матрица линеаризованной системы невырождена. Прежде всего заметим, что матрицу приспособленностей  $\|w_{ij}\|$  можно записать в виде кронекеровского произведения однолокусных матриц приспособленностей:

$$\|w_{ij}\| = \|w_{i_1 j_1}\| \otimes \|w_{i_2 j_2}\| \otimes \dots \otimes \|w_{i_l j_l}\|. \quad (10.4)$$

Напомним определение и свойства кронекеровских произведений. Для двух квадратных матриц  $A_1 = \|a_{ij}\|$  и  $A_2$  размерностей  $n_1 \times n_1$  и  $n_2 \times n_2$  соответственно кронекеровское произведение  $A_1 \times A_2$  определяется по формуле

$$A_1 \otimes A_2 = \left\| \begin{array}{cccc} a_{11}A_2 & a_{12}A_2 & \dots & a_{1n_1}A_2 \\ a_{21}A_2 & a_{22}A_2 & \dots & a_{2n_1}A_2 \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ a_{n_1 1}A_2 & a_{n_1 2}A_2 & \dots & a_{n_1 n_1}A_2 \end{array} \right\|. \quad (10.5)$$

Легко проверить непосредственно, что если  $\lambda_{i_1}$  и  $e_{i_1}$  — собственные числа и векторы матрицы  $A_1$ , а  $\lambda_{i_2}$  и  $e_{i_2}$  — матрицы  $A_2$ , то собственные числа и векторы  $A_1 \otimes A_2$  равны  $\lambda_{i_1} \lambda_{i_2}$  и  $e_{i_1} \otimes e_{i_2}$  соответственно,  $i_1 = \overline{1, n_1}$ ;  $i_2 = \overline{1, n_2}$ . Кронекеровское произведение нескольких матриц  $\{A_k\}$  будем обозначать символом  $\prod_k \otimes A_k$ . Для случая

нескольких матриц  $\{A_k\}$  справедливо следующее представление собственных чисел и векторов их кронекеровского произведения:

$$\lambda_i = \prod_k \lambda_{ki}, \quad e_i = \prod_k \otimes e_{ki}, \quad i_k = \overline{1, n_k}. \quad (10.6)$$

Справедливо также равенство  $(A_1 \otimes A_2)(B_1 \otimes B_2) = (A_1 B_1) \otimes (A_2 B_2)$ , которое обобщается на случай большего количества сомножителей следующим образом. Если существуют произведения  $A_k B_k$ , то

$$\left( \prod_k \otimes A_k \right) \left( \prod_k \otimes B_k \right) = \prod_k \otimes A_k B_k. \quad (10.7)$$

Формула (10.7) получается в результате последовательного применения указанного свойства попарных произведений при записи левой части (10.7) в виде

$$(A_1 \otimes \tilde{A}_2)(B_1 \otimes \tilde{B}_2) = A_1 B_1 \otimes \tilde{A}_2 \tilde{B}_2,$$

где  $\tilde{A}_2 = \prod_{k>1} \otimes A_k$ ,  $\tilde{B}_2 = \prod_{k>1} \otimes B_k$ .

Свойство (10.7) справедливо не только для квадратных матриц, если существуют произведения  $A_k B_k$ . В частности, когда  $A_k^T$  — вектор-строка, а  $B_k$  — вектор-столбец, то произведения  $A_k^T B_k$  и  $\left( \prod_k \otimes A_k^T \right) \left( \prod_k \otimes B_k \right)$  являются скалярными, а кронекеровское произведение скаляров будет обычным умножением. Поэтому (10.7) в этом случае принимает вид

$$\left( \prod_k \otimes A_k, \prod_k \otimes B_k \right) = \prod_k (A_k, B_k). \quad (10.8)$$

Если хотя бы одна из пар векторов  $A_k, B_k$  ортогональна, то ортогональны и  $\prod_k \otimes A_k$ , и  $\prod_k \otimes B_k$ , чем мы и воспользуемся в дальнейшем.

Напомним, что уравнения динамики полилокусной системы с отбором имеют вид

$$\begin{aligned} \frac{dp_{i_1 \dots i_l}}{dt} &= \frac{dp_i}{dt} = \\ &= p_i (w_i - w) - \sum_{U|V, U \neq \emptyset, L} r(U|V) (p_i - p_{i_U} p_{i_V}). \end{aligned} \quad (10.9)$$

При исследовании устойчивости положения равновесия  $\mathbf{p}^* = \left\{ \mathbf{p}_i^* = \prod_k p_{i_k}^* \right\} = \prod_k \otimes \mathbf{p}_k^*$  предположим, что по каждому локусу состояние полиморфизма  $\mathbf{p}_k^* = \{p_{i_k}^*\}$  асимптотически устойчиво. Линеаризуем (10.9) вблизи точки  $\mathbf{p}^*$ . При этом отдельно рассмотрим компоненты линеаризованной системы, соответствующие членам (10.9) из-за отбора и рекомбинации-сегрегации.

Сначала займемся отбором. В векторно-матричном виде, записывая состояние популяции  $\mathbf{p}$  как  $\mathbf{p}^* + \Delta$ , влияние отбора определяется выражением, соответствующим однолокусному случаю, где роль аллелей играют  $l$ -локусные гаметы, т. е. вклад в  $\Delta$  отбора равен

$$D(\mathbf{p}^* + \Delta) \|w_{ij}\| (\mathbf{p}^* + \Delta) - w(\mathbf{p}^* + \Delta) (\mathbf{p}^* + \Delta). \quad (10.10)$$

Здесь  $\mathbf{D}(\mathbf{p})$  — диагональная матрица с координатами вектора  $\mathbf{p}$  на диагонали,  $w(\mathbf{p}^* + \Delta) = w^* + 2(\Delta, \|w_{ij}\| \mathbf{p}^*) + (\Delta, \|w_{ij}\| \Delta)$ ,  $\mathbf{D}(\mathbf{p}^*) \|w_{ij}\| \mathbf{p}^* - w^* \mathbf{p}^* = 0$  в силу равновесности  $\mathbf{p}^*$ ,  $w^* = w(\mathbf{p}^*)$ . Приращение концентраций гамет  $\Delta$  удовлетворяет соотношению

$$(\Delta, \mathbf{e}) = 0, \quad \mathbf{e} = (1, 1, \dots, 1)^T, \quad (10.11)$$

поскольку суммы координат векторов  $\mathbf{p}^* + \Delta$  и  $\mathbf{p}^*$  равны единице, откуда сумма координат  $\Delta$  должна быть равной нулю. Опуская члены второго порядка по координатам  $\Delta$ , получим компоненту линеаризованной системы, соответствующую отбору:

$$\mathbf{D}(\mathbf{p}^*) \|w_{ij}\| \Delta + \mathbf{D}(\Delta) \|w_{ij}\| \mathbf{p}^* - w^* \Delta = \mathbf{D}(\mathbf{p}^*) \|w_{ij}\| \Delta. \quad (10.12)$$

Здесь мы учли, что  $\mathbf{D}(\Delta) \|w_{ij}\| \mathbf{p}^* = \mathbf{D}(\Delta) w^* \mathbf{e} = w^* \Delta$ ,  $(\Delta, \|w_{ij}\| \mathbf{p}^*) = w^* (\Delta, \mathbf{e}) = 0$  согласно (10.11).

В силу (10.4) матрицу  $\mathbf{D}(\mathbf{p}^*) \|w_{ij}\|$  можно записать, используя свойства кронекеровских произведений (10.7), в виде

$$\left[ \prod_k \otimes \mathbf{D}(\mathbf{p}_k^*) \right] \left[ \prod_k \otimes \|w_{i_k j_k}\| \right] = \prod_k \otimes \mathbf{D}(\mathbf{p}_k^*) \|w_{i_k j_k}\|. \quad (10.13)$$

Далее нам потребуется знание свойств матриц  $\mathbf{D}(\mathbf{p}_k^*) \|w_{i_k j_k}\|$  (соответствующих однолокусной линеаризации и вытекающих из предположения об асимптотической устойчивости однолокусных полиморфизмов  $\Gamma_k^*$ ). В общем

случае собственные числа этих матриц должны иметь отрицательные вещественные части. У нас, как известно, собственные числа вещественны, поскольку матрица  $\mathbf{D}(\mathbf{p}_k^*) \|w_{i_k j_k}\|$  подобна симметричной  $\mathbf{D}(\sqrt{\mathbf{p}_k^*}) \|w_{i_k j_k}\| \mathbf{D}(\sqrt{\mathbf{p}_k^*})$  (и, следовательно, подобна диагональной), получаемой умножением ее слева и справа на  $\mathbf{D}^{-1}(\sqrt{\mathbf{p}_k^*})$  и  $\mathbf{D}(\sqrt{\mathbf{p}_k^*})$  соответственно,  $(\sqrt{\mathbf{p}_k^*})^T = \{\sqrt{p_{i_k}^*}\}$ . Однако требование отрицательности всех собственных чисел слишком сильно, поскольку мы рассматриваем не всевозможные приращения  $\Delta$ , а лишь принадлежащие, согласно (10.11), подпространству, ортогональному вектору  $\mathbf{e}^T = (1, 1, \dots, 1)$ . Заметим, что вектор  $\mathbf{e}^T$  является левым собственным вектором  $\mathbf{D}(\mathbf{p}_k^*) \|w_{i_k j_k}\|$  с собственным числом  $\lambda_{k1} = w_k^* > 0$ , поскольку  $\mathbf{e}^T \mathbf{D}(\mathbf{p}_k^*) = (\mathbf{p}_k^*)^T, (\mathbf{p}_k^*)^T \|w_{i_k j_k}\| = w_k^* \mathbf{e}^T$ , где  $w_k^*$  — средняя приспособленность по  $k$ -му локусу в положении равновесия  $\mathbf{p}_k^*$ . Поэтому, как известно, все правые собственные векторы с собственными числами, отличными от  $w_k^*$ , ортогональны  $\mathbf{e}$ . По этим векторам разлагается произвольное приращение концентраций  $\Delta$ , удовлетворяющее (10.11). Следовательно, остальные собственные числа матрицы  $\mathbf{D}(\mathbf{p}_k^*) \|w_{i_k j_k}\|$  отрицательны в силу грубости модели и асимптотической устойчивости равновесия  $\mathbf{p}_k^*$ . Правым собственным вектором, отвечающим  $w_k^*$ , как известно, будет  $\mathbf{p}_k^*$ , что легко проверить непосредственно. Очевидно,  $\mathbf{p}_k^*$  не удовлетворяет (10.11). В итоге в асимптотически устойчивом положении равновесия матрица  $\mathbf{D}(\mathbf{p}_k^*) \|w_{i_k j_k}\|$  должна иметь одно положительное собственное число  $\lambda_{k1} = w_k^*$  и  $n_k - 1$  отрицательных  $\lambda_{ki}$  (с собственными векторами  $\mathbf{e}_{ki}$ , ортогональными  $\mathbf{e}$ ). Согласно свойствам кронекеровских произведений отсюда следует, что матрица (10.13) имеет положительное собственное число  $w^* = \prod_k w_k^*$ , остальные собственные числа равны  $\prod_k \lambda_{k i_k}$  (где  $i_k = 1, n_k$ , но не все  $i_k$  равны единице одновременно) и могут быть как положительными, так и отрицательными. Отвечающие им собственные векторы ортогональны вектору  $\mathbf{e}$  соответствующей размерности, который можно представить в виде кронекеровского произведения  $l$  векторов  $\mathbf{e}^k$  размерности  $n_k$ . Отсюда согласно

(10.8)  $\left(\prod_k \otimes e^k, \prod_k \otimes e_{hi_k}\right) = \prod_k (e^k, e_{hi_k}) = 0$ , поскольку хотя бы одно значение  $i_k \neq 1$ , и для этого локуса  $(e^k, e_{hi_k}) = 0$  по доказанному выше свойству однолокусных систем.

Теперь займемся компонентой системы (10.9), соответствующей действию рекомбинации-сегрегации,  $i$ -я координата которой равна соответствующему вкладу в  $\Delta_i$  —

$$\sum_{U|V, U \neq \emptyset, L} r(U|V) \left[ p_i^* + \Delta_i - (p_{iU}^* + \Delta_{iU}) (p_{iV}^* + \Delta_{iV}) \right].$$

В силу харди-вайпберговской структуры частот гамет  $p_i^* - p_{iU}^* p_{iV}^* = 0$  для всех  $i, U|V$ , откуда линейризованную систему можно записать как

$$- \sum_{U|V, U \neq \emptyset, L} r(U|V) (\Delta_i - \Delta_{iU} p_{iV}^* - p_{iU}^* \Delta_{iV}). \quad (10.14)$$

В таком виде неясно, какова матрица линейризованной системы. Выясним, как выглядит  $\Delta_{iU}$  в терминах  $\Delta$ . Очевидно,  $\Delta_{iU}$  равно сумме тех координат  $\Delta$ , которые соответствуют гаметам, несущим те же аллели  $\{i_k, k \in U\}$  множества  $U$  локусов, что и  $i$ -я гамета. Поэтому  $\Delta_{iU}$  можно представить в виде скалярного произведения некоторого вектора  $\mathbf{d}_i(U)$  из нулей и единиц с вектором  $\Delta$ . Координаты последнего удобно расположить в порядке, соответствующем последовательности координат вектора  $\mathbf{\Gamma} = \prod_k \otimes (A_1^k, A_2^k, \dots, A_{n_k}^k)^T$ , где  $n_k$  — количество аллелей  $k$ -го локуса. Очевидно,  $i$ -я координата вектора  $\mathbf{\Gamma}$  представляет запись состава  $i$ -й гаметы  $A_{i_1}^1, A_{i_2}^2, \dots, A_{i_l}^l$ ;  $\{A_{i_k}^k\}$  — символы аллелей;  $i_k$  равно номеру аллеля  $k$ -го локуса, содержащегося в гамете  $\prod_k A_{i_k}^k$  (имеющей векторный номер  $\mathbf{i} = (i_1, i_2, \dots, i_l)$ ).

Наша задача состоит в построении вектора  $\mathbf{d}_i(U)$ . Очевидно,  $j$ -я координата  $\mathbf{d}_i(U)$  должна быть единицей — равняться единице, если  $j_k = i_k$  для всех  $k \in U$ , и нулю в противном случае. Будем строить  $\mathbf{d}_i(U)$  в виде кронекеровского произведения векторов с нулевыми и единичными координатами таким образом, чтобы в итоге координаты  $\mathbf{d}_i(U)$  включали произведение индикаторов наличия-отсутствия соответствующих аллелей. Определим

для  $k$ -го локуса вектор  $\mathbf{d}_{i_k}$  размерности  $n_k$  как такой вектор, у которого на месте координаты с номером  $i_k$  стоит единица, а остальные — нули. Положим, что  $\mathbf{d}_i^{h(U)} = \mathbf{d}_{i_k}$  при  $k(U) = 0$  и  $\mathbf{d}_i^{h(U)} = \mathbf{e}$  (размерности  $n_k$ ) при  $k(U) = 1$ , а  $k(U) = 1$  при  $k \in U$  и  $k(U) = 0$  при  $k \notin U$ . Тогда непосредственно проверяется, что  $\mathbf{d}_i(U)$  определяется по формуле

$$\mathbf{d}_i(U) = \prod_k \otimes \mathbf{d}_i^{1-k(U)}. \quad (10.15)$$

Действительно, структура  $\mathbf{d}_i(U)$  аналогична структуре вектора  $\Gamma$ , но символы аллелей равны нулю или единице для множества локусов  $U$  и единице для всех остальных локусов. Таким образом, произведение подобных символов удовлетворяет требованиям, предъявляемым к координатам  $\mathbf{d}_i(U)$ .

Если записать линеаризованную систему, соответствующую рекомбинации-сегрегации, в матричном виде, то для фиксированного разбиения  $U|V$  матрица  $\mathbf{L}_U$ , связывающая  $\Delta_U$  с  $\Delta$ , состоит из строк  $\mathbf{d}_i(U)$ . Это означает, что, положив для матрицы из единиц  $\mathbf{I}_k = \mathbf{e}\mathbf{e}^T$  размерности  $n_k \times n_k$ , что  $\mathbf{I}_k^{h(U)} = \mathbf{E}_k$  (единичной матрице) при  $k(U) = 0$  и  $\mathbf{I}_k^{h(U)} = \mathbf{I}_k$  при  $k(U) = 1$ , получим

$$\Delta_U = \left[ \prod_k \otimes \mathbf{I}_k^{1-h(U)} \right] \Delta = \mathbf{L}_U \Delta. \quad (10.16)$$

Справедливость этого представления следует из того, что  $i$ -я строка матрицы  $\mathbf{L}_U$  (которой можно сопоставить индекс  $(i_1, i_2, \dots, i_l)$ ) представима, как можно проверить, в виде кронекеровского произведения  $\prod_k \otimes \mathbf{e}_{i_k}$ , где  $\mathbf{e}_{i_k}$  —  $i$ -я строка матрицы  $\mathbf{I}_k^{1-h(U)}$ . Остается заметить, что  $\mathbf{e}_{i_k} = \mathbf{d}_i^{1-h(U)}$ , т. е. согласно (10.15)  $i$ -я строка  $\mathbf{L}_U$  равна  $\mathbf{d}_i(U)$ .

Наконец, заметим, что вектор-столбец  $\Delta_{i_U} p_{i_V}^*$  можно записать, используя (10.16) и (10.7), как

$$\begin{aligned} \mathbf{D} \left[ \prod_k \otimes (\mathbf{p}_k^*)^{1-k(U)} \right] \left( \prod_k \otimes \mathbf{I}_k^{1-k(U)} \right) \Delta = \\ = \left\{ \prod_k \otimes \mathbf{D} [(\mathbf{p}_k^*)^{1-k(U)}] \mathbf{I}_k^{1-k(U)} \right\} \Delta, \end{aligned} \quad (10.17)$$

поскольку  $p_{iV}^* = \prod_k (p_{ik}^*)^{1-h(U)}$ , возведение вектора в степень следует понимать как покоординатную операцию. Правыми собственными векторами матрицы  $\mathbf{D}(p_k^*) \mathbf{I}_k$  будут векторы, ортогональные  $\mathbf{e}$ , размерности  $n_k$  с собственными числами  $\mu_{ki} = 0$ ,  $i > 1$ . Единственным ее ненулевым собственным числом будет  $\mu_{k1} = 1$  с собственным вектором  $\mathbf{p}_k^*$ . Поэтому у матрицы в (10.17) при всех  $U$  есть ненулевое собственное число — единица с собственным вектором  $\prod_k \otimes \mathbf{p}_k^*$ , очевидно, не удовлетворяющим требованиям (10.11) на  $\Delta$ . Остальные собственные векторы ортогональны  $\mathbf{e}$  и отвечают собственным числам нуль или единица.

Таким образом, мы нашли матрицу линейаризованной системы, соответствующую слагаемому  $\Delta_{iU} p_{iV}^*$  в (10.14) при произвольном фиксированном разбиении  $U|V$ . Для нее вектор приращений концентраций гамет  $\Delta$  разложим по собственным векторам, ортогональным  $\mathbf{e}$ . Следовательно, и при суммировании по  $U|V$  получим матрицу  $\mathbf{L}$  с тем же свойством. Отметим аналогию в записи сумм по  $U|V$  членов  $\Delta_{iU} p_{iV}^*$  и  $p_{iU}^* \Delta_{iV}$  — все существующие различия между ними состоят лишь в перестановке индексов  $U$  и  $V$ . Поэтому собственные векторы сумм по  $U|V$  соответствующих матриц преобразований одинаковы, а собственные числа линейаризации (10.14), влияющие на динамику  $\Delta$ , равны с точностью до знака

$$\mu_{i_1 \dots i_l} = \sum_{U|V, U=\emptyset, L} r(U|V) \left( 1 - \prod_k \mu_{ki}^{1-h(U)} - \prod_k \mu_{ki}^{1-h(V)} \right), \quad (10.18)$$

где не все  $i_k$  равны 1 одновременно. Поскольку в (10.18) выражения в скобках неотрицательны, собственные числа линейаризованной системы с учетом отбора и рекомбинаций меньше, чем собственные числа матрицы (10.13), на  $\mu_{i_1 \dots i_l}$ , т. е. процессы рекомбинации-сегрегации способствуют устойчивости харди-вайнберговского равновесия.

При  $R = 0$ , т. е. при жестком сцеплении, харди-вайнберговское равновесие  $\prod_k \otimes \mathbf{p}_k^*$  полилокусной системы с мультипликативными приспособленностями неустойчиво, поскольку среди собственных чисел матрицы (10.13) есть положительные. Лишь при достаточно большой ин-

тенсивности процессов рекомбинации-сегрегации, выражаемой параметрами  $r$ ,  $\prod_k \otimes p_k^*$  становится устойчивым.

Точный критерий устойчивости имеет вид

$$\prod_k \lambda_{k i_k} - \mu_{i_1 \dots i_l} < 0, \quad k = \overline{1, l}; \quad i_k = \overline{1, n_k}, \quad (10.19)$$

где  $\lambda_{k i_k}$  —  $i_k$ -е собственное число матрицы линеаризованной системы для отбора по  $k$ -му локусу, причем не все  $i_k$  равны единице.

В начале этого параграфа мы упомянули, что при отборе разной интенсивности по отдельным локусам разумна аддитивно-мультипликативная модель приспособленностей, также рассмотренная С. Карлиным и У. Либрманом для случая неперекрывающихся поколений. Для модели с непрерывным временем соответствующие результаты модифицируются следующим образом.

Прежде всего заметим, что если некоторый локус нейтрален, то соответствующая ему матрица приспособленностей, фигурирующая в кронекеровском произведении (10.4), будет равна  $ee^T = I$ . Поэтому, если отбор по каким-либо двум локусам аддитивен, то приспособленность генотипа равна сумме приспособленностей, получающихся в предположении нейтральности сначала одного локуса, а затем другого. Соответственно, в кронекеровское произведение (10.4) сначала подставляем матрицу  $I$  соответствующей размерности вместо одной из однолокусных матриц приспособленностей, а потом вместо другой и складываем. Общий случай неэпистатического отбора определен упомянутыми авторами следующим образом. Вводятся всевозможные векторы  $\eta$  из нулей и единиц размерности  $l$  ( $l$  — число локусов) и матрица  $l$ -локусных приспособленностей полагается равной

$$\|w_{ij}\| = \sum_{\eta} c(\eta) \prod_k \otimes \|w_{i_k j_k}\|^{\eta_k} \quad (10.20)$$

с условием, что  $\|w_{i_k j_k}\|^0 = I_k$ ,  $\|w_{i_k j_k}\|^1 = \|w_{i_k j_k}\|$ . Здесь  $c(\eta)$  — некоторые произвольным образом выбираемые коэффициенты с единственным ограничением — положительностью результирующих значений  $w_{ij}$ . Очевидно, для каждого  $\eta$  получается комбинация нейтрально-мультипликативного взаимодействия локусов, аддитивность следует из суммирования по  $\eta$ .

При сделанных ранее предположениях о характере равновесия  $p^*$  матрица линеаризованной системы для

действия отбора имеет вид

$$\sum_{\eta} c(\eta) \prod_k \otimes D(p_k^*) \|w_{i_k j_k}\|^{\eta_k}. \quad (10.21)$$

Для каждого слагаемого собственные векторы, определяющие устойчивость к возмущениям  $\Delta$  состояния  $p^*$ , одни и те же (ортогональны  $e$ ), а их собственные числа имеют вид  $\prod_k [\lambda_{k i_k}^{\eta_k} \mu_{k i_k}^{1-\eta_k}]$ ,  $k = \overline{1, l}$ ;  $i_k = \overline{1, n_k}$ , причем не все  $i_k$  равны единице одновременно. Здесь через  $\mu_{k i_k}$  обозначены собственные числа  $D(p_k^*) I_k$ ,  $\mu_{k 1} = 1$ ,  $\mu_{k i_k} = 0$  при  $i_k > 1$ . Поэтому критерием устойчивости полиморфного харди-вайнберговского равновесия  $p^*$  с координатами, соответствующими однолокусным равновесиям по отношению к отбору с матрицами приспособленностей  $\|w_{i_k j_k}\|$ , будет требование

$$\sum_{\eta} c(\eta) \prod_k [\lambda_{k i_k}^{\eta_k} \mu_{k i_k}^{1-\eta_k}] - \mu_{i_1 \dots i_l} < 0, \quad k = \overline{1, l}; \quad i_k = \overline{1, n_k}, \quad (10.22)$$

где слева не все  $i_k$  равны единице одновременно.

## § 11. Библиография и комментарии

§§ 1, 2. Динамика генетического состава в одно- и двулокусных моделях при отсутствии отбора хорошо известна. Дискретная модель изложена, например, в монографии:

Моран П. Статистические процессы эволюционной теории.— М.: Наука, 1973.

Там же показана экспоненциальная сходимость к равновесию Харди—Вайнберга в однолокусной (частотной) модели с непрерывным временем, а также изложен анализ трехлокусной дискретной модели.

Анализ систем дифференциальных уравнений с быстрыми и медленными переменными на конечном промежутке времени изложен в книге:

Васильева А. Б., Бутузов В. Ф. Асимптотические разложения решений сингулярно возмущенных уравнений.— М.: Наука, 1973.

Условия применимости этих асимптотических разложений на полубесконечном промежутке времени даны в работе:

Бутузов В. Ф. Асимптотические формулы для решения системы дифференциальных уравнений с малым параметром при производной на полубесконечном промежутке ( $0 \leq t < \infty$ ).— Вестник МГУ, 1963, № 4, с. 3—14.

§§ 3, 4. Формализация описания рекомбинации-сегрегации следуют работе Ю. И. Любича, полностью решившего задачу явного определения зависимости состояния полилокусной популяции от времени в дискретной модели с произвольным распределением сцепления, используя технику генетических алгебр:

Любич Ю. И. Основные понятия и теоремы эволюционной генетики свободных популяций.— УМН, 1971, 26, вып. 5 (161), с. 51—116.

Характер равновесия и сходимость к нему в полилокусной системе с дискретным временем без отбора анализируется с помощью доказательства возрастания в процессе эволюции энтропии распределения частот гамет в работе:

Кун Л. А., Любич Ю. И. *H*-теорема и сходимость к равновесию для свободных полилокусных популяций.— Кибернетика, 1980, № 2, с. 137—138.

Аналогичное поведение энтропии в более общей ситуации с отбором при достижении траекторией постоянства, на котором средняя приспособленность популяции постоянна, используется для доказательства сходимости траектории в статье:

Кун Л. А., Любич Ю. И. Сходимость к равновесию в полилокусной полиаллельной популяции при аддитивном отборе.— Проблемы передачи информации, 1980, 16, вып. 2, с. 92—102.

§§ 5, 6. Изложение материала § 6 следует заметке:

Пасеков В. П. К анализу популяционно-генетической модели отбора с учетом дифференциальной выживаемости гамет.— Генетика, 1979, 15, № 1, с. 77—83.

Модель отбора зигот и гамет с несимметричными обобщенными приспособленностями введена в работе:

Ратнер В. Л. Уравнения динамики менделевских популяций и концепция обобщенных приспособленностей.— Сборник трудов по агрономической физике, вып. 30.— М.: Гидрометиздат, 1971, с. 131—141.

Зависящие от плотности скорости роста численности популяции, приводящие к хаотическим режимам, представлены в работе: May R. M., Oster G. F. Bifurcation and dynamical complexity in simple ecological models.— American Naturalist, 1976, 110, № 974, p. 573—599.

Сходимость траектории однолокусной популяции, находящейся под действием отбора, без предположений о невырожденности матрицы приспособленностей доказана в работе:

Любич Ю. И., Майстровский Г. Д., Ольховский Ю. Г. Сходимость к равновесию под действием отбора в однолокусной аутосомной популяции.— Проблемы передачи информации, 1980, 16, вып. 1, с. 93—104.

§ 7. Уравнения для двулокусной диллельной модели получены впервые в работе:

Lewontin R. C., Kojima R. The evolutionary dynamics of complex polymorphisms.— Evolution, 1960, 14, № 4, p. 458—472.

Общий случай дан, например, в работе:

Grow J. F., Kimura M. An Introduction to Population Genetics Theory.— N. Y.: Harper and Row, 1970,

и в статье:

Кун Л. А., Любич Ю. И. Сходимость к равновесию в полилокусной полиаллельной популяции при аддитивном отборе.— Проблемы передачи информации, 1980, 16, вып. 2, с. 92—102.

Уравнения для частот гамет в модели с непрерывным временем приводятся в цитированной монографии Дж. Кроу и М. Кимуры, где предполагается (неочевидная из биологических сообра-

жений) случайность сочетаний гамет в генотипах при панмиксии и перекрывании поколений.

Сходная с предложенной нами моделью с непрерывным временем дана для частного случая — двулокусной диаллельной системы — в работе:

Hoppensteadt F. C. A slow selection analysis of two locus, two allele traits.— *Theor. Pop. Biol.*, 1976, 9, № 1, p. 68—81.

Ее отличия состоят в предположении зависимости от генотипов не только (констант) интенсивности смертности, но и рождаемости (последняя определяется только генотипом самки). Выделение быстрых и медленных переменных позволило автору значительно упростить анализ модели на конечном временном интервале.

Аналогичный подход развивается в статье:

Nagylaki T. The evolution of one — and two-locus systems.— *Genetics*, 1976, 83, № 3, p. 583—600.

§ 8. Факт максимизации средней приспособленности при жестком сцеплении показан в работе:

Lewontin R. C. The effect of genetic linkage on the mean fitness of a population.— *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1971, 68, № 5, p. 984—986.

Сложный характер зависимости от степени сцепления поведения в простейшей двулокусной диаллельной (со сверхдоминантностью) модели мультипликативных приспособленностей выявлен с применением численных методов в статье:

Karlin S., Feldman M. W. Simultaneous stability of  $D=0$  and  $D\neq 0$  for multiplicative viabilities at two loci.— *Genetics*, 1978, 90, № 3, 813—825.

Концепция квазиравновесия по сцеплению введена в работе: Kimura M. Attainment of quasi linkage equilibrium when gene frequencies are changing by natural selection.— *Genetics*, 1965, 52, № 5, p. 875—890.

Различные аспекты этого подхода, его развитие и обобщения рассматриваются в работах:

Shahshahani S. A new mathematical framework for the study of linkage and selection.— *Memoirs of the American Mathematical Society*, 1979, 17, № 211, p. 1—34;

Hoppensteadt F. C. A slow selection analysis of two locus, two allele traits.— *Theor. Pop. Biol.*, 1976, 9, № 1, p. 68—81; Nagylaki T. The evolution of one — and two-locus systems.— *Genetics*, 1976, 83, № 3, p. 583—600.

§ 9. Доказательство монотонности изменения средней приспособленности при аддитивном отборе дано в работе:

Ewens W. J. A generalized fundamental theorem of natural selection.— *Genetics*, 1969, 63, № 2, p. 531—537.

Сходимость траектории при аддитивности приспособленностей в полилокусной системе и неизолированности стационарных точек для случая одного локуса доказана для дискретной модели в цитированных выше работах Ю. И. Любича с соавторами.

§ 10. Результаты этого параграфа представляют собой модификацию доказательств в дискретной модели, представленных в статье:

Karlin S., Liberman U. Representation of nonepistatic selection models and analysis of multilocus Hardy — Weinberg equilibrium configurations.— *J. Math. Biol.*, 1979, 7, № 4, p. 353—374.

# ЧАСТЬ II

## СТОХАСТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ ГЕНЕТИКИ

---

### ГЛАВА X

#### ДИФFUЗИОННЫЕ МОДЕЛИ ПОПУЛЯЦИОННОЙ ГЕНЕТИКИ

##### § 1. Типы случайных процессов, используемых в моделях популяционной генетики

Детерминистский анализ популяционно-генетических моделей не охватывает таких существенных в жизни популяции моментов, как случайные влияния различных факторов эволюции. Между тем стохастические (вероятностные) модели в популяционной генетике возникают совершенно естественно, не являясь отражением экологических ситуаций.

Дело в том, что все природные популяции имеют конечную величину. Описывая динамику их генетической структуры, следует учитывать случайный характер размножения и выживания особей и менделевской сегрегации, присущие самой природе процесса смены поколений. Поэтому во всякую модель конечной популяции в принципе следует вводить вероятностные механизмы, отражающие эти моменты. Такое же требование возникает при учете случайного характера давления среды, например, в результате флуктуаций направления или интенсивности отбора и т. д.

Применяемые в этих случаях стохастические модели позволяют более полно описать изменения популяционных характеристик с учетом как всех детерминистских факторов, так и случайных моментов. Кроме того, с их помощью можно выявить качественно новые стороны поведения популяции. Случайные эффекты могут существенным образом изменить выводы из детерминистских моделей, а представление о том, что детерминистский анализ отражает поведение средних характеристик популяции, далеко не всегда оправдано.

Так, например, детерминистский подход к традиционной задаче определения условий существования генетического полиморфизма при действии отбора позволяет найти соотношения между приспособленностями генотипов, гарантирующие наличие генетической гетерогенности в популяции (см. гл. IV ч. I). Стохастический анализ этой проблемы приводит к выводу о том, что конечная популяция рано или поздно приходит в одно из полностью гомозиготных состояний, т. е. время существования полиморфизма при любых приспособленностях будет ограничено (см. § 5).

Вместе с тем знание особенностей поведения в детерминистской модели в ряде случаев дает полезную информацию о поведении траекторий в стохастическом варианте. Предположим, что в детерминистской версии поведение траекторий в  $n$ -мерном пространстве определяется некоторой автономной системой обыкновенных дифференциальных уравнений. Вероятностное обобщение можно получить за счет введения в модель малых случайных возмущений диффузионного типа.

Оказывается, что если возмущения достаточно малы, то, рассматривая вместо исходной системы довольно близкую к ней, можно делать выводы о поведении траекторий вероятностной модели. На малых промежутках времени движение в основном происходит вдоль детерминистской траектории, характеризуясь гауссовскими отклонениями от нее.

При малых возмущениях характер положений равновесия модифицированной детерминистской системы определяет существенные черты поведения траекторий в вероятностной модели.

В случае, когда правая часть модифицированной (модификация появляется из-за отличия матрицы коэффициентов диффузии от единичной см. (12.11.7)) детерминистской системы представляет собой градиент некоторой функции (потенциала), поведение решений системы довольно наглядно — движение происходит в направлении, перпендикулярном поверхностям уровня потенциала. При этом минимумах поверхности функции-потенциала соответствуют точки устойчивого равновесия, а максимумам — неустойчивого. Траекторию системы можно представить себе как траекторию шарика, катящегося под действием сил тяжести по потенциальной поверхности (см. § 12.12). Оказывается, что если в стохастическом

варианте модели существует стационарное (неизменяемое во времени) распределение вероятности, то оно интуитивно понятным образом связано с характером поверхности потенциала. Положение популяции как бы «размазывается» вокруг устойчивых состояний равновесия детерминистской модели, минимумы плотности вероятности достигаются в точках неустойчивого равновесия. При этом происходит концентрация вероятности в устойчивых равновесных состояниях и она выражена тем больше, чем выше здесь «пик» поверхности потенциала (см. § 12.11).

Если устойчивое равновесие детерминистской модели единственно, а стохастический вариант допускает стационарное распределение, то можно показать, что, устремляя к 0 величину случайных возмущений, мы получим картину «стягивания» стационарного распределения к равновесной точке.

Стохастические модели изменения состояний популяции будем описывать с помощью случайных процессов. Нередко в генетике разумно считать, что поведение популяции при условии ее настоящего состояния не зависит от того, каким образом это состояние было достигнуто (т. е. при фиксированном настоящем будущее не зависит от прошлого). Такие случайные процессы называются марковскими.

Генетическое разнообразие ограниченной популяции может быть чрезвычайно велико, но, разумеется, конечно. Оно определяется генотипами слагающих популяцию индивидуумов и изменяется дискретно при событиях рождения-гибели. Поэтому соответствующий процесс изменения генетических состояний популяции будет марковской цепью с дискретным или непрерывным временем.

Генетическую структуру популяции можно описывать частотами генов, гамет и генотипов. В силу дискретности особей и дискретной природы гена она дискретна. Однако, если размер популяции не слишком мал, то частоты приближенно можно рассматривать как непрерывные переменные. При этом их изменения за единицу времени (например, за поколение или в каком-либо другом масштабе) в характерных для эволюции ситуациях с большой вероятностью незначительны. Поэтому будем аппроксимировать дискретный случайный процесс изменений генетической структуры марковским процессом в непрерывном времени с непрерывными траекториями. Такие процессы называются диффузионными.

## § 2. Основные задачи, возникающие при анализе стохастических моделей

В ряде широко распространенных случаев состояние популяции достаточно описывать частотами генов или гамет  $p_i$ , через которые выражаются частоты генотипов, характеризующие генетическую структуру. Так как сумма частот всегда равна единице, то в качестве пространства состояний получаем симплекс  $\bar{\Sigma}$ , выбросив, например, последнюю частоту как зависимую переменную:

$$\{\bar{\Sigma}: p_i \geq 0, \sum_i p_i \leq 1\} \quad (2.1)$$

с внутреннейстью  $\Sigma$ :

$$\{\Sigma: p_i > 0, \sum_i p_i < 1\}. \quad (2.2)$$

Точки симплекса будем обозначать буквой  $\mathbf{p}$ , если они относятся к начальному состоянию процесса, и другими буквами (чаще всего буквой  $\mathbf{x}$ ), если они обозначают текущие состояния. Будем называть координаты точки  $\mathbf{p} = (p_1, p_2, \dots)$  пространственными, или фазовыми переменными. Границами симплекса являются гиперплоскости, на которых одна из координат обращается в нуль. Заметим, что эти грани в свою очередь являются симплексами типа (2.1), но меньшей на единицу размерности.

Траектория, начинающаяся в некоторой точке  $\mathbf{p} = (p_1, p_2, \dots) \in \Sigma$  в момент  $t_0$  (в дальнейшем, без ограничения общности, будем полагать, что  $t_0 = 0$ ), в момент времени  $t$  может находиться в различных областях пространства с определенными вероятностями.

Пусть  $\mathbf{x}$  обозначает текущее состояние популяции. Важной задачей является определение плотности вероятности  $f(\mathbf{p}, \mathbf{x}, t)$  пребывания популяции в момент  $t$  в состоянии  $\mathbf{x}$ , если начальным состоянием было  $\mathbf{p}$ . Знание плотности вероятности позволяет решить все описываемые ниже задачи, хотя иногда это достигается чрезмерно громоздким способом.

В некоторых моделях существует невырожденный предел  $f(\mathbf{p}, \mathbf{x}, t)$  при  $t \rightarrow \infty$ , называемый *стационарной плотностью*. Определение стационарного распределения (аналога равновесия в детерминистской модели) представляет собой существенную (и более простую, чем отыскание  $f(\mathbf{p}, \mathbf{x}, t)$ ) задачу анализа стохастической модели.

Если изучается процесс с поглощением, когда при достижении траекторией точки границы она перестает интересоваться нас и больше не рассматривается (например, при достижении гомозиготного состояния при отсутствии мутаций и миграций популяция навсегда остается в нем), то представляет интерес определение следующих характеристик процесса. Прежде всего, важно знать вероятности поглощения на различных участках границы (т. е. вероятности выхода траектории на эти участки). Например, если состояние популяции описывать частотой  $x$  некоторого аллеля двухаллельного локуса, то выход траектории в точку  $x=0$  соответствует утере этого аллеля, а в точку  $x=1$  — его фиксации.

Затем желательно найти среднее время поглощения, например достижения гомозиготности в описанном выше примере. Для более полной характеристики процесса необходимо знание более высоких моментов времени поглощения — дисперсии, третьего и четвертого моментов, характеризующих асимметрию и эксцесс кривой распределения времени поглощения, наконец, производящей функции этого распределения.

Часть этих задач связана с определением математических ожиданий функционалов на траекториях процесса следующего вида. Пусть  $\tau(\omega)$  обозначает случайный момент выхода из некоторой области (например, внутренности пространства состояний  $\Sigma$ ) для траектории  $\omega$ ;  $u(x_t)$  — функция «штрафа» на текущих состояниях процесса  $x_t$ ;  $h(x_\tau)$  — «штраф», зависящий от точки выхода  $x_{\tau(\omega)}$  на границу области. Тогда средняя «плата» за траекторию, включая момент выхода, представляет собой математическое ожидание функционала вида

$$\int_0^{\tau(\omega)} u[x_t(\omega)] dt + h[x_{\tau(\omega)}]. \quad (2.3)$$

Известно, что при действии отбора на локус, в котором один из двух аллелей имеет селективное преимущество  $s$  перед другим, функция  $u(x) = s(1-x)$  определяет долю от общего размера популяции, отмечаемую отбором (генетическая смертность), и соответственно величину репродуктивного эксцесса для сохранения размера популяции. Если положить  $h(x) = 0$ , то математическое ожидание (2.3) с  $u(x) = s(1-x)$  определяет сред-

ную величину элиминации в процессе достижения популяцией гомозиготности.

Иногда знания среднего значения функционала недостаточно и нужно определять моменты высшего порядка.

Заметим, что все эти задачи не обязательно ставить на всем пространстве состояний  $\Sigma$ . Если нас интересуют рассматриваемые выше характеристики процесса до момента выхода из области  $D \subset \Sigma$ , то соответствующие уравнения не изменятся (в  $D$  процесс ведет себя так же, как и в  $\Sigma$ ), но граничные условия могут измениться.

### § 3. Прямое и обратное уравнения Колмогорова

Настоящий параграф посвящен описанию уравнений для решения ряда рассмотренных выше задач. Строгое изложение этих вопросов довольно громоздко и предъявляет повышенные требования к математической подготовке читателя. В то же время понимания того, почему используются те или иные уравнения, можно достичь гораздо проще, пользуясь эвристическими рассуждениями.

С этой целью рассмотрим простую модель дискретной диффузии  $x(t)$ . Определим процесс  $x(t)$  по формуле

$$\begin{aligned} x(t + \delta) &= x(t) + M[x(t)]\delta + \sigma[x(t)]\xi_\delta(t + \delta), \\ x(0) &= p. \end{aligned} \quad (3.1)$$

Здесь  $\delta$  — промежуток времени между последовательными изменениями состояний,  $M(x)$  и  $\sigma(x)$  — неслучайные функции,  $\xi_\delta(0)$ ,  $\xi_\delta(\delta)$ ,  $\xi_\delta(2\delta) \dots$  — независимые в совокупности случайные величины, для которых при любом  $\delta > 0$

$$\begin{aligned} E\{\xi_\delta(t)\} &= 0, \quad E\{\xi_\delta^2(t)\} = \delta, \\ E\{\xi_\delta^m(t)\} &= o(\delta), \quad m > 2. \end{aligned} \quad (3.2)$$

Обозначим через  $\Delta_t x$  разность  $x(t + \delta) - x(t)$ . Определенный таким образом процесс будет марковским, причем коэффициенты  $M$  и  $V = \sigma^2 \geq 0$  имеют ясный вероятностный смысл:

$$\begin{aligned} M[x(t)]\delta &= E\{\Delta_t x | x(t)\}, \\ V[x(t)]\delta &= E\{[\Delta_t x - M(x(t))\delta]^2 | x(t)\} = \\ &= E\{(\Delta_t x)^2 | x(t)\} + o(\delta), \\ E\{(\Delta_t x)^m | x(t)\} &= o(\delta). \end{aligned} \quad (3.3)$$

Отсюда видно, что  $V = \sigma^2$  и  $M$  представляют собой дисперсию и среднее значение приращения процесса за единицу времени и называются *коэффициентами диффузии и сноса* соответственно. В дальнейшем будем предполагать, что функции  $M$  и  $V$  ограничены, обладают достаточной гладкостью, причем  $V$  не обращается в нуль внутри  $\Sigma$ .

Определим значение *производящего оператора*  $\mathcal{A}_\delta$  процесса (3.1) на некоторой функции  $u(x)$  на состояниях процесса следующим образом:

$$(\mathcal{A}_\delta u)[x(t)] = \frac{1}{\delta} E \{u[x(t + \delta)] - u[x(t)]\}. \quad (3.4)$$

Таким образом, функции  $u(x)$  оператор  $\mathcal{A}_\delta$  ставит в соответствие функцию, равную среднему приращению  $u(x)$  на траекториях процесса за единицу времени. В область определения оператора  $\mathcal{A}_\delta$  входят все функции  $u$ , для которых математическое ожидание (3.4) конечно. Устремим  $\delta$  к нулю. В пределе время изменяется непрерывно, можно полагать, что и сам процесс сходится к предельному с непрерывными траекториями, соответствующий предел производящего оператора  $\mathcal{A}_\delta$  обозначим через  $\mathcal{A}$ .

Приведем эвристическое обоснование предельного перехода для оператора  $\mathcal{A}_\delta$ . Предположим, что  $u(x)$  — достаточно гладкая функция:

$$\begin{aligned} E \{u[x(t + \delta)] - u[x(t)]\} &= \\ &= E \left\{ \Delta_t x \frac{du}{dx} + \frac{1}{2} (\Delta_t x)^2 \frac{d^2 u}{dx^2} + o(\Delta_t x)^2 \right\} = \\ &= \delta \left\{ M[x(t)] \frac{du}{dx} + \frac{1}{2} V[x(t)] \frac{d^2 u}{dx^2} \right\} + o(\delta). \end{aligned}$$

Разделив обе части на  $\delta$  и переходя к пределу при  $\delta \rightarrow 0$ , получим

$$\mathcal{A}u = M(x) \frac{du}{dx} + \frac{1}{2} V(x) \frac{d^2 u}{dx^2}. \quad (3.5)$$

В детерминистском случае для дифференциального уравнения  $dx/dt = M(x)$ , очевидно,  $\mathcal{A}u = M(x) du/dx$ .

Если определить оператор  $T_t$  на функции  $u$  как оператор усреднения  $u$  на состояниях процесса

$$(T_t u)(p) = E\{u(x_t) | x_0 = p\}, \quad (3.6)$$

то, очевидно,  $T_0 u = u$ , т. е.  $T_0$  — тождественный оператор.

С помощью  $T_t$  производящий оператор  $\mathcal{A}$  можно записать в виде

$$\mathcal{A} = \lim_{\tau \rightarrow 0} \frac{1}{\tau} (T_\tau - T_0) = M(p) \frac{d}{dp} + \frac{1}{2} V(p) \frac{d^2}{dp^2}. \quad (3.7)$$

Область определения оператора  $\mathcal{A}$  состоит из таких функций  $u$ , для которых существует конечный предел  $\lim_{\tau \rightarrow 0} \frac{1}{\tau} E \{u(x_\tau) - u(p)\}$ . В соответствии с изложенным выше дважды непрерывно дифференцируемые функции (со второй производной, удовлетворяющей условию Липшица) принадлежат области определения  $\mathcal{A}$ . В дальнейшем в области определения  $\mathcal{A}$  будем рассматривать лишь ограниченные дважды непрерывно дифференцируемые функции.

Напомним, что в силу марковости плотность вероятности  $f(p, x, t)$  пребывания процесса в состоянии  $x$  в момент  $t$ , когда начальным состоянием было  $p$ , удовлетворяет уравнению Колмогорова — Чепмена

$$f(p, x, t + \tau) = \int f(p, y, \tau) f(y, x, t) dy. \quad (3.8)$$

Здесь интегрирование производится по всему пространству состояний. Уравнение отражает тот простой факт, что для достижения состояния  $x$  в момент  $t + \tau$  траектория может в момент  $\tau$  пройти через одно из состояний  $y$  с плотностью вероятности  $f(p, y, \tau)$ , а затем из  $y$  попасть в  $x$  за время  $t$  (независимо от того, каким путем траектория попала в состояние  $y$ ) с плотностью  $f(y, x, t)$ .

Из (3.8) следует, что если задана функция на состояниях процесса  $u(x)$ , то

$$\begin{aligned} (T_{t+\tau}u)(p) &= \int f(p, y, \tau) \left[ \int f(y, x, t) u(x) dx \right] dy = \\ &= \int f(p, y, \tau) (T_t u)(y) dy = (T_\tau T_t u)(p). \end{aligned}$$

Аналогично получаем, что

$$(T_{t+\tau}u)(p) = (T_t T_\tau u)(p),$$

т. е. для операторов можно записать

$$T_{t+\tau} = T_t T_\tau = T_\tau T_t. \quad (3.9)$$

Учитывая (3.9), получим

$$\lim_{\tau \rightarrow 0} \frac{1}{\tau} (T_{t+\tau} - T_t) = \begin{cases} \lim_{\tau \rightarrow 0} \frac{1}{\tau} (T_\tau - T_0) T_t = \mathcal{A} T_t \\ \lim_{\tau \rightarrow 0} \frac{1}{\tau} T_t (T_\tau - T_0) = T_t \mathcal{A}. \end{cases} \quad (3.10)$$

Это означает, что для математических ожиданий

$$U(t, p) = (T_t u)(p) = E\{u(x_t) | x(0) = p\}$$

выполняется дифференциальное уравнение

$$\frac{\partial U}{\partial t} = \mathcal{A}U = \left[ M(p) \frac{\partial}{\partial p} + \frac{1}{2} V(p) \frac{\partial^2}{\partial p^2} \right] U, \quad (3.11)$$

$$U(0, p) = u(p).$$

Поскольку усреднение функции  $u$  может только повысить гладкость, то функция  $U$  будет дважды непрерывно дифференцируема.

Уравнение (3.11) называется *обратным (или вторым) уравнением Колмогорова*.

В (3.11) независимая переменная обозначена через  $p$ , подчеркивая, что математическое ожидание  $U$  является функцией начального состояния  $p$ .

В качестве функции  $u$  можно взять ступеньку единичной высоты над интервалом  $(a, b) \subset (0, 1)$  (которая является пределом гладких «ступенек»). Тогда ее математическое ожидание представляет собой вероятность пребывания процесса в  $(a, b)$ . Таким образом, вероятности попадания процесса в заданный интервал удовлетворяют уравнению (3.11).

Если рассматривать плотность вероятности  $f(p, x, t)$  как функцию времени и начального состояния  $p$ , то для нее также выполняется уравнение (3.11). Действительно, плотность  $f(p, x, t)$  можно полагать равной математическому ожиданию дельта-функции:  $g(x) = \delta(x - y)$ .

Дельта-функция определяется условием

$$\int \delta(x - y) h(x) dx = h(y),$$

где интегрирование производится по любому промежутку, содержащему точку  $y$ ;  $h(x)$  — произвольная функция, непрерывная в точке  $y$ .

Очевидно, что

$$E \{ \delta(x_t - y) | x_0 = p \} = \int \delta(x_t - y) f(p, x, t) dy = f(p, y, t), \\ f(p, y, 0) = \delta(y - p).$$

Если  $g(x) = \delta(x - y)$  и при попадании в *границную* точку  $y$  процесс навсегда остается в ней, то уравнение (3.11) определяет вероятность поглощения в зависимости от времени и начального состояния.

Итак, для изучения изменения во времени математических ожиданий функций на состояниях процесса, как показано выше, можно использовать оператор  $\mathcal{A}$ . Важной задачей является также исследование эволюции во времени распределений вероятности в пространстве состояний. Пусть  $v(x)$  — плотность распределения в начальный момент времени. Тогда в момент  $t$  она определяется как

$$v(x, t) = \int f(p, x, t) v(p) dp. \quad (3.12)$$

Занищем  $v(x, t)$  иначе, используя уравнение Колмогорова — Ченмена (3.8):

$$v(x, t) = \int \int f(p, y, s) v(p) f(y, x, t - s) dp dy = \\ = \int v(y, s) f(y, x, t - s) dy.$$

Дифференцируя обе части этого равенства по  $s$  и учитывая (3.11), получим

$$0 = \int \left[ \frac{\partial}{\partial s} v(y, s) f(y, x, t - s) - v(y, s) \mathcal{A} f(y, x, t - s) \right] dy.$$

Расширим значение  $\mathcal{A}$  и проинтегрируем дважды по частям последнее слагаемое, предполагая, что члены, соответствующие значениям *моявляющихся* функций на границах всего пространства состояний, обращаются в нуль. В результате получим, что

$$\int \left[ \frac{\partial}{\partial s} v(y, s) - \mathcal{A}^* v(y, s) \right] f(y, x, t - s) dy = 0. \quad (3.13)$$

Здесь

$$\mathcal{A}^* v = - \frac{\partial}{\partial y} [M(y) v(y, s)] + \frac{1}{2} \frac{\partial^2}{\partial y^2} [V(y) v(y, s)]. \quad (3.14)$$

Учитывая неотрицательность, получим, что для почти всех  $y$

$$\partial v(y, s)/\partial s = (\mathcal{A}^*v)(y, s). \quad (3.15)$$

В частности, если в качестве  $v(x)$  взять  $\delta(x - p)$ , то уравнению (3.15) (называемому *прямым уравнением Колмогорова*) удовлетворяет плотность  $f(p, x, t)$  — фундаментальное решение (3.15).

Заметим, что прямое уравнение Колмогорова для  $f(p, x, t)$  можно записать иначе. Определим  $P(p, x, t)$  по формуле

$$P(p, x, t) = M(x) f(p, x, t) - \frac{1}{2} \frac{\partial}{\partial x} [V(x) f(p, x, t)]. \quad (3.16)$$

Тогда (3.15) с учетом (3.14) переписывается в виде

$$\partial f(p, x, t)/\partial t = -\partial P(p, x, t)/\partial x. \quad (3.17)$$

Пусть  $I = (a, b) \subset (0, 1)$ ,  $F(p, I, t)$  — вероятность того, что значения процесса (выходящего из точки  $p$ ) в момент времени  $t$  принадлежат интервалу  $I$ . Тогда

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} F(p, I, t) &= \int_a^b \frac{\partial}{\partial t} f(p, x, t) dx = - \int_a^b \frac{\partial}{\partial x} P(p, x, t) dx = \\ &= P(p, a, t) - P(p, b, t) \end{aligned} \quad (3.18)$$

и  $P(p, x, t)$  можно интерпретировать как *поток вероятности*. Разность значений потока через левую и правую границы интервала  $I$  определяет скорость изменения вероятности пребывания процесса в  $I$ .

Если изучается процесс с поглощающими границами  $a = 0$  и  $b = 1$ , то поток в их направлении приводит к тому, что с течением времени вся вероятностная масса «вытечет» через границы. Вероятности  $U_0(p, t)$  и  $U_1(p, t)$  выхода траекторий через левую и правую границы соответственно связаны с потоком дифференциальными уравнениями

$$dU_0(p, t)/dt = -P(p, 0, t), \quad (3.19)$$

$$dU_1(p, t)/dt = P(p, 1, t). \quad (3.20)$$

#### § 4. Диффузионная аппроксимация моделей Райта — Фишера и Морана

Переход от дискретной диффузии (3.1) к диффузионному процессу, эвристически обоснованный выше, можно связать с широко применяемой в популяционной гене-

тике моделью с непрерывающимися поколениями Райта — Фишера.

Модель предполагает, что изменения частот гамет в течение жизни поколения под действием различных эволюционных факторов можно описать детерминистски. Генетический состав нового поколения определяется размножением, описываемым случайным выбором с возвращением гамет индивидуумов предыдущего поколения. Количество выбранных гамет соответствует размеру популяции  $N$ . Допущение о схеме выбора гамет с возвращением оправдано тем обстоятельством, что количество фактически или потенциально воспроизводимых индивидуумами в течение жизни половых клеток чрезвычайно велико и «затраты» гамет на каждого потомка практически не влияют на вероятности последующих «извлечений» гамет.

В простейшем случае гаплоидной популяции постоянного размера  $N$ , рассматриваемой в отношении одного локуса с двумя аллелями  $A$  и  $a$ , генетический состав популяции можно описывать концентрацией, например, аллеля  $A$ . Пусть в начале поколения она была равна  $p$ . Под действием детерминистских факторов к концу поколения концентрация  $A$  будет равна  $\tilde{p}$ . Запишем ее приращение  $M(p) = \tilde{p} - p$  в виде  $m_N(p)/N$ . Далее осуществляется размножение и в начале следующего поколения количество аллелей  $A$  будет определяться  $N$  испытаниями Бернулли, в каждом из которых вероятность появления аллеля  $A$  равна  $\tilde{p}$ . Поэтому дисперсия количества аллелей  $A$  в следующем поколении равна  $N\tilde{p}(1 - \tilde{p})$ . Если рассматривать не количество, а долю аллелей среди  $N$  членов популяции, то это значение следует разделить на  $N^2$  и дисперсия частоты аллеля  $A$  будет равна  $\tilde{p}(1 - \tilde{p})/N$ .

При этом процесс изменения генной частоты можно описать дискретной моделью диффузии, полагая, что в новом масштабе единица времени равна  $N$  поколениям. Кроме того, заметим, что  $\tilde{p} - p = O(1/N)$ , откуда  $\tilde{p}(1 - \tilde{p})/N = p(1 - p)/N + O(1/N^2)$ . За поколение время возрастает на величину  $\delta = 1/N$  новой единицы времени, поэтому

$$x\left(t + \frac{1}{N}\right) = x(t) + m_N[x(t)]\frac{1}{N} + \sqrt{x(t)[1 - x(t)] + O(1/N)}\frac{\xi_N(t + 1/N)}{\sqrt{N}}. \quad (4.1)$$

Здесь  $\xi_N(t + 1/N)$  — случайная величина с нулевой средней и единичной дисперсией, получающаяся в результате нормировки биномиальной случайной величины с параметрами  $N$  и  $\tilde{x}(t)$ . Моменты  $\xi_N$  порядка выше второго будут равны  $o(1/N)$ . Значения  $\xi_N$  при различных  $N$  некоррелированы. Устремляя  $N$  к бесконечности, получаем, что  $\xi_N$  асимптотически нормально распределены и независимы (в силу некоррелированности). Предположим, что  $m_N(x)$  при этом сходится к функции  $m(x)$ , член  $O(1/N)$  не оказывает влияния на предельное поведение процесса (4.1), а  $m_N(x)$  можно заменить на  $m(x)$ . Поэтому в пределе получается диффузионный процесс с коэффициентами диффузии и сноса, равными  $x(1-x)$  и  $m(x)$  соответственно. Если  $N$  достаточно велико, то дискретный процесс (4.1) можно аппроксимировать диффузионным. При единице времени, равной поколению, коэффициенты диффузии и сноса в этой аппроксимации будут равны  $x(1-x)/N \geq 0$  и  $m_N(x)/N = M(x)$  соответственно.

Аналогично обосновывается переход к диффузионному процессу и для модели с перекрывающимися поколениями Морана. В ее простейшем варианте рассматривается гаплоидная популяция постоянного размера  $N$  с двумя аллелями  $A$  и  $a$ . В единицу времени происходит одно событие рождения-гибели. Вероятность гибели аллелей  $A$  или  $a$  пропорциональна их концентрации в популяции. Событие рождения можно интерпретировать как результат выбора одной гаметы из гаметофонда, сформированного к моменту, предшествующему гибели.

Концентрация гамет в гаметофонде отражает популяционные процессы (отбора, миграций и т. д.), сдвигающие состояние популяции (описываемое, например, концентрацией  $x$  аллеля  $A$ ) из точки  $x$  (характеризующей популяцию в предыдущий момент рождения) в точку  $\tilde{x}$ . Получаемое приращение запишем в виде  $M(x) = \tilde{x} - x = m_N(x)/N^2$ . Выбор гамет соответствует одному испытанию Бернулли с вероятностью рождения  $A$ , равной  $\tilde{x}$ . В результате рождения состояние популяции может измениться лишь на  $\pm 1/N$ , т. е. для больших  $N$  весьма незначительно. Дисперсия случайного приращения  $\tilde{x}$  равна  $\tilde{x}(1-\tilde{x})/N^2$ .

Переходя к новой единице времени, соответствующей  $1/N^2$  событиям рождения-гибели, и устремляя  $N$  к бесконечности, получим (с помощью аналогичных приведенным выше рассуждениям) в пределе диффузионный про-

песс. Его коэффициент диффузии равен  $x(1-x)$ , а коэффициент сноса —  $m(x)$ .

Поэтому диффузионная аппроксимация для моделей Райта — Фишера и Морана при учете одних и тех же факторов изменения генетической структуры одинакова (в соответствующей временной шкале). Аналогично делается переход к диффузии и в модели Морана с непрерывным временем, когда вероятность события рождения-гибели в любом временном интервале  $(t, t+dt)$  равна  $N\lambda dt + o(dt)$ . В пределе при  $N \rightarrow \infty$  получаем тот же самый диффузионный процесс, что и выше, но время измеряется единицей, состоящей из  $N^2$  событий рождения-гибели, а не в единицах непрерывного процесса.

В дальнейшем интерпретация выводов диффузионного подхода будет предполагать аппроксимацию модели Райта — Фишера, хотя в соответствующей шкале времени они верны и для модели Морана при перекрывающихся поколениях.

Если рассматривать не гаплоидную, а диплоидную популяцию, то при гипотезе случайного скрещивания в модели Райта — Фишера смена поколений эквивалентна выбору не  $N$ , а  $2N$  гамет из родительского поколения. Поэтому в диффузионной аппроксимации коэффициент диффузии будет равен  $x(1-x)/2N$ . Часто предпосылки модели, приводящие к схеме случайного выбора гамет, могут нарушаться. Если дисперсия генных частот за некоторый промежуток времени при этом представима в виде  $x(1-x)/2N_e$  и более высокие моменты имеют порядок  $o(1/N_e)$ , где  $N_e$  может отличаться от размера популяции  $N$ , то в формулу коэффициента диффузии вместо  $N$  следует ставить  $N_e$ . Величина  $N_e$  называется дисперсионным эффективным размером (variance effective number) популяции. Например, из наблюдений над природными популяциями известно, что многие из них подвержены довольно регулярным и значительным колебаниям численности. Если  $k$  есть период колебаний, то разумно в качестве новой единицы времени взять  $2k$  поколений. Дисперсия генной частоты за это время приближенно

равна 
$$\left( \sum_{i=1}^h \frac{1}{2N_i} \right) x(1-x) = \frac{x(1-x)}{2N_e}$$
, где  $N_i$  — размер популяции на  $i$ -й стадии цикла.

Поэтому эффективный размер будет равен средней гармонической детерминистски меняющихся размеров популяции в те-

чение цикла. Когда численность популяции, направление и интенсивность систематических факторов, изменяющих генетическую структуру, варьируют случайно, следует учитывать соотношение их изменчивости, автокорреляцию в ряду поколений. Если вклад моментов выше второго в дисперсию и в смещение генных частот за выбранный промежуток времени пренебрежимо мал, то предельный диффузионный процесс может иметь коэффициенты сноса, зависящие от автокорреляции и среднего смещения (например, из-за вариабельности интенсивности отбора) частот генов, как и коэффициенты диффузии.

Далее мы не будем делать различий в обозначениях для размера популяции и ее эффективного размера, подразумевая, что необходимые коррекции произведены и символ  $N$  относится к дисперсионному эффективному размеру.

Отметим также, что сходимость к одномерному диффузионному процессу имеет место и для двулопной популяции, состояние которой, вообще говоря, определяется численностями и частотами аллелей отдельно для самцов и самок, т. е. поведение средних генных концентраций не является макровским.

## § 5. Классификация границ в диффузионных моделях

Характерной особенностью генетических моделей является обращение коэффициента диффузии в нуль (*сингулярность*) на границах интервала  $(0, 1)$ . При этом граничная точка может быть *достижима* (с ненулевой вероятностью за конечное время) из интервала  $(0, 1)$ , из нее достижима всякая точка внутри  $(0, 1)$ , но граница непроходима паружу. Такая точка будет *отражающей* границей. Достижимая граничная точка может быть такова, что при попадании в нее траектория «поглощается» и навсегда остается там. Из такой точки нельзя попасть внутрь  $(0, 1)$ , и она называется *захватывающей* границей. Если же граница недостижима изнутри, но из нее достижимы точки интервала, то она называется *выпускающей*.

Что касается *недостижимой* (с положительной вероятностью за конечное время) границей  $x_T$ , то она может быть *притягивающей*, т. е. для любого  $\varepsilon > 0$  существует

такое  $\delta > 0$ , что

$$P \left\{ \lim_{t \rightarrow \infty} x_t = x_T \right\} > 1 - \varepsilon$$

для всех начальных точек  $p$  из  $(0, 1)$ , отстоящих от  $x_T$  не более чем на  $\delta$ . Недостижимая граница  $x_T$  называется *отталкивающей*, если из любого промежутка внутри  $[0, 1]$ , содержащего  $x_T$ , траектория выходит за конечное время с вероятностью единица через границу, противоположную  $x_T$ .

Поведение процесса в граничных точках определяется его коэффициентами. Для анализа границ вводятся функции

$$R_1(x) = \exp \left\{ - \int_p^x \frac{2M(y)}{V(y)} dy \right\}, \quad (5.1)$$

$$R_2(x) = \frac{1}{V(x)R_1(x)}, \quad R_3(x) = R_1(x) \int_p^x R_2(y) dy.$$

Если интеграл от функции  $R_1$  в окрестности рассматриваемой граничной точки равен  $+\infty$ , то она является отталкивающей границей. В противном случае рассматривается поведение  $R_3$ : когда в окрестности границы интеграл от  $R_3$  равен  $+\infty$ , граница является притягивающей.

Если и  $R_1$  и  $R_3$  интегрируемы, а интеграл от  $R_2$  в окрестности границы равен  $+\infty$ , то граница является захватывающей. В противном случае она будет выпускающей.

Аналитическим условием существования стационарного распределения является интегрируемость функции  $R_2$ .

В генетических моделях коэффициент диффузии  $V(x) = x(1-x)/(2N)$  положителен в интервале  $(0, 1)$  и обращается в нуль на его границах, причем его производная  $V'(x)$  на левой границе положительна, а на правой отрицательна. Снос может менять знак в  $(0, 1)$ , но на левой границе он неотрицателен, а на правой неположителен. Благодаря этим особенностям проверка характера границ значительно упрощается.

Например, пусть снос обращается в нуль на границе  $x_T = 0$ . Тогда эта граница является захватывающей. Действительно, при малых  $y$

$$V(y) \sim V(0) + V'(0)y = V'(0)y,$$

$$M(y) = M(0) + M'(0)y = M'(0)y.$$

Поэтому для малых  $x$  функции  $R_i(x)$  можно аппроксимировать с точностью до  $o(x)$  следующими выражениями:

$$R_1(x) \sim \exp \left\{ -\frac{2M'(0)}{V'(0)} x \right\} \sim 1 - \frac{2M'(0)}{V'(0)} x,$$

$$R_2(x) \sim \left[ 1 + \frac{2M'(0)}{V'(0)} x \right] / V'(0) x,$$

$$R_3(x) \sim \left[ 1 - \frac{2M'(0)}{V'(0)} x \right] \left[ \frac{\ln x}{V'(0)} + \frac{2M'(0)}{V'(0)} x \right].$$

Поэтому в окрестности границы  $x_\Gamma = 0$  функции  $R_1$  и  $R_3$  интегрируемы, а  $R_2$  неинтегрируема. Следовательно, эта граница является захватывающей. Аналогичный характер имеет граница  $x_\Gamma = 1$ , если  $M(1) = 0$  — для доказательства можно аппроксимировать функции  $R_i$  вблизи  $x_\Gamma = 1$ , но проще заменой переменных  $z = 1 - x$  свести этот случай к уже изученному, переводя границу в начало координат. Полученный результат свидетельствует о том, что при любой форме отбора с постоянными приспособленностями в популяции достигается генетическая однородность. Действительно, отбор оказывает влияние на генетическую структуру, когда есть из чего выбирать; поэтому в гомозиготных популяциях коэффициент сноса равен нулю.

Другим важным случаем являются такие генетические ситуации, когда значения сноса на границах направлены внутрь интервала  $(0, 1)$ . Например, снос будет направлен внутрь, если мигранты заносят в популяцию аллели различных типов или отсутствующий аллель появляется в результате мутаций. При этом существует стационарная плотность распределения вероятности генных частот в популяции, аналитическим условием наличия которой является интегрируемость функции  $R_2$ . Проверим ее интегрируемость в окрестности границы  $x_\Gamma = 0$  (проверка интегрируемости в окрестности  $x_\Gamma = 1$  производится аналогично). Так как  $M(0) > 0$ , то при малых  $x$

$$R_1(x) \sim \exp \left\{ -\frac{2M(0)}{V'(0)} \ln x \right\} = x^{-2M(0)/V'(0)},$$

$$R_2(x) \sim x^{2M(0)/V'(0)} / [V'(0)x].$$

Поскольку знак  $V'(0)$  совпадает со знаком  $M(0)$ , то

$M(0)/V'(0) > 0$  и функция  $K_2$  в окрестности нуля интегрируема.

В связи с сингулярностью граничных точек граничные условия для уравнений Колмогорова не произвольны. Если за конечное время процесс не выходит с ненулевой вероятностью на границу, то ее наличие никак не сказывается на поведении процесса. Поэтому граничные условия для определения фундаментального решения задавать не нужно. Поскольку в генетических ситуациях невозможны скачкообразные переходы, то на захватывающей границе может быть лишь поглощение. В этом случае граничные условия также не задаются.

Уравнение Колмогорова не обязательно рассматривать на всем пространстве состояний. Если изучать поведение процесса на  $(a, b) \subset (0, 1)$ , то границы уже не будут сингулярны и к уравнениям дописываются соответствующие граничные условия. Например, можно исследовать задачу о времени первого достижения точки  $a \in (0, p)$ , исходя из точки  $p$ . Для этого следует рассматривать процесс на промежутке  $(a, 1)$ , причем граница  $a$  должна быть поглощающей — тогда распределение времени выхода через  $a$  совпадает с распределением времени первого достижения  $a$ . Достигнув  $a$ , траектория не может вернуться внутрь  $(0, 1)$ , поэтому граничное условие принимает вид  $f(a, x, t) = 0$ . Если исследовать условную вероятность достижения траекторией границы  $a$ , не проходя через точку  $b > p$ , то следует рассматривать вероятность выхода через  $a$  для траектории процесса на  $(a, b)$ , у которого обе границы являются поглощающими.

## § 6. Многомерные диффузионные модели

При анализе модели со многими аллелями или в других ситуациях, когда состояние популяции является векторной величиной, случайные изменения этого вектора будут аппроксимироваться уже многомерным диффузионным процессом. В этом случае коэффициенты вектора сноса  $M^T(x) = (M_1(x), M_2(x), \dots)$  определяют средние значения приращений координат в единицу времени, а элементы матрицы диффузии  $\|V_{ij}(x)\|$  равны средним значениям произведений (или ковариациям) приращений различных пар координат. Поэтому за малый промежуток

времени  $\delta t$  приращения координат  $\Delta x$  удовлетворяют

$$\begin{aligned} E\{\Delta x_i\} &= M_i(x) + o(\delta t), \\ E\{\Delta x_i \Delta x_j\} &= V_{ij}(x) \delta t + o(\delta t), \\ E\{\Delta x_i^n \Delta x_j^m\} &= o(\delta t), \quad n + m \geq 3. \end{aligned} \quad (6.1)$$

В генетических приложениях  $M_i(x)$  равно приращению  $i$ -й координаты в единицу времени под действием детерминистских сил, а  $V_{ij}(x)$  — ковариации случайных приращений  $i$ -й и  $j$ -й координат в единицу времени (для предельного перехода безразлично, что брать — ковариации или смешанные моменты).

Коэффициенты  $V_{ij}(x)$  образуют матрицу диффузии  $\|V_{ij}\|$ . Если в одномерном случае коэффициент диффузии был неотрицательным, то многомерный аналог этого заключается в требовании неотрицательной определенности матрицы диффузии  $\|V_{ij}\|$ . В соответствии с полиномиальным характером выбора гамет при смене поколений в модели Райта — Фишера (когда состояние диплоидной популяции определяется частотами гамет  $\{x_i\}$ ) при диффузионной аппроксимации элементы матрицы диффузии имеют вид

$$V_{ij}(x) = x_i(\delta_{ij} - x_j)/(2N). \quad (6.2)$$

Здесь  $N$  — дисперсионный эффективный размер,  $\delta_{ij}$  — символ Кронекера.

Как и в одномерном случае, диффузионный процесс будет сингулярным, поскольку матрица с коэффициентами (6.2) вырождается на границах (где одна из координат  $x_i$  обращается в нуль), если за состояние популяции взять какие-либо концентрации гамет без одной.

Операторы  $\mathcal{A}$  и  $\mathcal{A}^*$ , соответствующие обратному и прямому уравнениям Колмогорова, имеют вид

$$\mathcal{A} = \frac{1}{2} \sum_{i,j} V_{ij}(p) \frac{\partial^2}{\partial p_i \partial p_j} + \sum_i M_i(p) \frac{\partial}{\partial p_i}, \quad (6.3)$$

$$\mathcal{A}^* = \frac{1}{2} \sum_{i,j} \frac{\partial^2}{\partial x_i \partial x_j} [V_{ij}(x) \dots] - \sum_i \frac{\partial}{\partial x_i} [M_i(x) \dots], \quad (6.4)$$

и плотность  $f(p, x, t)$  удовлетворяет прямому и обратно-

му уравнениям Колмогорова

$$\begin{aligned}\frac{\partial}{\partial t} f(\mathbf{p}, \mathbf{x}, t) &= \mathcal{A}^* f(\mathbf{p}, \mathbf{x}, t), \\ \frac{\partial}{\partial t} f(\mathbf{p}, \mathbf{x}, t) &= \mathcal{A} f(\mathbf{p}, \mathbf{x}, t).\end{aligned}\quad (6.5)$$

Прямое уравнение  $\partial f / \partial t = \mathcal{A}^* f$  можно записать в виде

$$\frac{\partial}{\partial t} f(\mathbf{p}, \mathbf{x}, t) = - \sum_i \frac{\partial}{\partial x_i} P_i(\mathbf{p}, \mathbf{x}, t), \quad (6.6)$$

где

$$P_i(\mathbf{p}, \mathbf{x}, t) = M_i(\mathbf{x}) f(\mathbf{p}, \mathbf{x}, t) - \frac{1}{2} \sum_i \frac{\partial}{\partial x_i} [V_{ij}(x) f(\mathbf{p}, \mathbf{x}, t)]. \quad (6.7)$$

Пусть дана область  $D \subset \Sigma$ ;  $\Gamma(D)$  — ее граница;  $F(\mathbf{p}, D, t)$  — вероятность пребывания процесса (выходящего из точки  $\mathbf{p}$ ) в области  $D$  в момент  $t$ . Тогда, очевидно,

$$\frac{\partial}{\partial t} F(\mathbf{p}, \mathbf{x}, t) = - \int_D \sum_i \frac{\partial}{\partial x_i} P_i(\mathbf{p}, \mathbf{x}, t) d\mathbf{x}. \quad (6.8)$$

По формуле Гаусса — Остроградского

$$\int_D \sum_i \frac{\partial}{\partial x_i} P_i(\mathbf{p}, \mathbf{x}, t) d\mathbf{x} = \int_{\Gamma(D)} (\mathbf{P}, \mathbf{n}) dS, \quad (6.9)$$

где вектор  $\mathbf{P}$  равен  $(P_1, P_2, \dots)$ ;  $\mathbf{n}$  — вектор внешней нормали к границе области  $D$ ;  $(\mathbf{P}, \mathbf{n})$  — их скалярное произведение; правая часть (6.9) представляет собой поверхностный интеграл первого рода.

Как хорошо известно, вектор  $\mathbf{P}$  имеет вполне определенную интерпретацию — в данном случае это поток вероятности. Его  $i$ -я компонента  $P_i(\mathbf{p}, \mathbf{x}, t)$  равна потоку вероятности через точку  $\mathbf{x}$  в направлении  $i$ -й оси координат. Таким образом, равенства (6.8), (6.9) показывают, что изменение вероятности пребывания в некоторой области определяется потоком через ее поверхность. В одномерном случае (6.8), (6.9) редуцируются к (3.18).

В случае неоднородного диффузионного процесса коэффициенты сноса и диффузии не случайно зависят не только от пространственных координат, но и от времени. Плотность вероятности  $f(\mathbf{s}, \mathbf{p}, \mathbf{x}, t)$  переходов из состоя-

ния  $p$  в момент  $s$  в состояние  $x$  в момент  $t$  удовлетворяет уравнениям Колмогорова

$$-\partial f/\partial s_i = \mathcal{A}f; \quad \partial f/\partial t_i = \mathcal{A}^*f,$$

где вид операторов  $\mathcal{A}$  и  $\mathcal{A}^*$  такой же, как и в однородном случае (6.3), (6.4), но коэффициенты еще зависят от времени.

## § 7. Решение уравнений Колмогорова методом Фурье. Преобразования диффузионных процессов. Стационарная плотность

Прямое и обратное уравнения Колмогорова (6.5) являются уравнениями в частных производных параболического типа. Для их решения можно использовать стандартный метод разделения переменных — метод Фурье. При этом предполагается, что, например, в одномерном случае прямому уравнению (3.15) удовлетворяет функция, представляемая в виде произведения  $X(x)T(t)$ . Подставляя его в (3.15) и группируя члены, содержащие функцию  $T$  и ее производные слева, а  $X$  с производными — справа, и разделив обе части на  $X(x)T(t)$ , получаем равенство, одна часть которого зависит только от  $x$ , а другая — от  $t$ . Это возможно лишь, когда выражения справа и слева равны одной и той же константе  $\lambda$ , называемой собственным значением. Уравнение для  $T$  имеет очень простой вид:

$$(1/T) \cdot dT/dt = \lambda, \quad (7.1)$$

откуда  $T(t) = e^{\lambda t}$ . Для  $X$  получаем обыкновенное дифференциальное уравнение, которое имеет решение (называемое собственной функцией) при некоторых значениях  $\lambda$ , обычно в дискретных точках  $\lambda_n$  ( $\lambda_n \leq 0$ ), образующих монотонно убывающую последовательность — спектр. Спектр может быть и непрерывным. Решение, например, для плотности распределения вероятности  $f(p, x, t)$  записывается в виде ряда (или интеграла при непрерывном спектре):

$$f(p, x, t) = \sum_{n=1}^{\infty} X(x, A_n, B_n, \lambda_n) e^{\lambda_n t}, \quad (7.2)$$

где  $A_n$ ,  $B_n$  и  $\lambda_n$  определяются начальными и граничными условиями.

Если все значения  $\lambda_n < 0$ , то  $f(p, x, t)$  экспоненциально сходится к нулю при  $t \rightarrow \infty$  (например, в случае процесса с поглощением). При этом наибольший интерес представляет главный член разложения (7.2), соответствующий максимальному собственному значению  $\lambda_{\max}$ . При достаточно больших  $t$  форма плотности распределения вероятности  $f(p, x, t)$  определяется собственной функцией, отвечающей наибольшему собственному значению. Асимптотически при  $t \rightarrow \infty$  форма распределения неизменна и плотность уменьшается с постоянной скоростью  $\lambda_{\max}$ .

Определение  $\lambda_{\max}$  и соответствующей собственной функции является важной задачей, решение которой позволяет представить асимптотический характер поведения плотности распределения вероятности. Например, при совместном действии отбора и выборочных колебаний генных частот, приводящих, как известно (см. § 5), рано или поздно к генетической однородности популяции,  $\lambda_{\max}$  характеризует асимптотическую скорость достижения гомозиготности, а соответствующая собственная функция — асимптотическую плотность распределения частот аллелей среди еще сегрегирующих полиморфных популяций.

Если максимальное собственное значение равно нулю, то при  $t \rightarrow \infty$  плотность распределения вероятности сходится к соответствующей  $\lambda_{\max}$  собственной функции (например, в случае существования стационарного распределения). При этом разность между этой функцией и плотностью  $f(p, x, t)$  экспоненциально сходится к нулю. Скорость сходимости асимптотически равна второму по величине собственному значению, а отвечающая ему собственная функция определяет асимптотическую форму разности.

Наиболее полной характеристикой диффузионного процесса является переходная плотность, найти которую можно, зная фундаментальное решение (3.15), соответствующее начальным условиям в виде дельта-функции. Однако явное выражение для него получить не всегда возможно. Иногда все же удается при помощи преобразования диффузионного процесса получить более простой, например винеровский. Для винеровского процесса на всей числовой оси или некотором ее отрезке известен явный вид фундаментального решения, что значительно упрощает дело.

В случае неоднородного процесса с гладкими коэффициентами сноса и диффузии необходимые и достаточные условия возможности преобразования процесса в винеровский были получены И. Д. Черкасовым. Черкасовым дан и явный вид довольно громоздких замен в терминах коэффициентов процесса, их производных до второго порядка и определителей из них. Для многомерного диффузионного процесса подобные условия преобразования к винеровскому процессу неизвестны.

В случае одномерного однородного диффузионного процесса взаимно однозначное преобразование  $\tilde{p} = \varphi(p)$  фазового пространства порождает диффузионный процесс, коэффициенты сноса и диффузии которого (как функции старой переменной) имеют вид

$$\begin{aligned}\tilde{M}(p) &= \varphi'(p) M(p) + \frac{1}{2} \varphi''(p) V(p), \\ \tilde{V}(p) &= [\varphi'(p)]^2 V(p).\end{aligned}\quad (7.3)$$

Для многомерного случая взаимно однозначная замена  $\tilde{p}_i = \varphi_i(\mathbf{p})$  приводит к следующему преобразованию:

$$\begin{aligned}\tilde{M}_i(\mathbf{p}) &= \sum_j \left[ \frac{\partial}{\partial p_j} \varphi_i(\mathbf{p}) \right] M_j(\mathbf{p}) + \frac{1}{2} \sum_{k,l} \left[ \frac{\partial^2}{\partial p_k \partial p_l} \varphi_i(\mathbf{p}) \right] V_{kl}(\mathbf{p}), \\ \tilde{V}_{ij}(\mathbf{p}) &= \sum_{k,l} \left[ \frac{\partial}{\partial p_k} \varphi_i(\mathbf{p}) \right] \left[ \frac{\partial}{\partial p_l} \varphi_j(\mathbf{p}) \right] V_{kl}(\mathbf{p}).\end{aligned}\quad (7.4)$$

Запомнить эти формулы довольно просто: так как  $M_i$  и  $V_{ij}$  представляют собой математические ожидания бесконечно малых приращений  $\varphi_i$  и  $\varphi_i \varphi_j$  в расчете на единицу времени, то для их определения достаточно разложить функции  $\{\varphi_i\}$  в ряд по степеням  $\{p_i\}$  и учесть, что для диффузионных процессов математические ожидания членов, порядок которых выше второго, равны нулю.

Используя в полиаллельном однолокусном случае замену  $\tilde{p}_i = \sqrt{p_i}$ , преобразующую симплекс  $\Sigma$  в часть гиперсферы, в § 11.2 показано, как с ее помощью можно получить простую аппроксимацию процесса генного дрейфа на малых промежутках времени.

Иногда упростить анализ диффузионной модели удастся с помощью случайной замены времени на траекториях процесса. Эта замена не меняет траекторий, но ускоряет или замедляет движение по ним. Фиксируем некоторую траекторию и введем на ней преобразование

времени  $\tau = \tau(\omega, t)$  по формуле

$$d\tau(\omega, t)/dt = 1/g[x_i(\omega)], \quad (7.5)$$

где  $g(x)$  — некоторая положительная функция. Полученная замена случайна, так как на разных траекториях в один и тот же момент времени значения  $x_i(\omega)$  будут в общем случае различны.

В результате этого у нас вновь будет диффузионный процесс, коэффициенты которого связаны с прежними по следующим формулам:

$$\tilde{M}_i(p) = M_i(p)/g(p), \quad \tilde{V}_{ij}(p) = V_{ij}(p)/g(p). \quad (7.6)$$

Пусть рассматривается процесс изменения частоты  $p$  некоторого аллеля под действием лишь выборочных колебаний при смене поколений. Производящим оператором для этой модели будет  $\mathcal{A} = \frac{1}{2} \frac{p(1-p)}{2N} \frac{\partial^2}{\partial p^2}$ . Если в качестве  $g(p)$  взять  $\frac{p(1-p)}{2N}$ , то, очевидно, при такой случайной замене времени процесс преобразуется в винеровский, что облегчает отыскание ряда его характеристик. Интересно, что случайная замена времени позволяет упростить также анализ многомерных выборочных колебаний в подразделенной популяции (см. конец § 13.8).

В ряде случаев наибольший интерес представляют условные характеристики процесса при условии осуществления некоторого события. Так, при анализе скорости замещения генов в процессе эволюции важно знать не среднее время поглощения (складывающееся из времени фиксации и времени утери мутанта), а среднее время фиксации при условии фиксации. Это связано, например, с тем, что при сравнении последовательностей аминокислот белков организмов, стоящих на различных эволюционных ступенях развития, возможно наблюдать лишь результаты фиксаций появившихся мутаций. Утерянные мутанты не оставляют следов в последовательностях аминокислот, и, следовательно, данные представляют собой условную характеристику процесса замещения генов.

Первые попытки анализа условных характеристик относились к определению условного времени фиксации нейтрального мутанта с помощью величины

$$\int_0^{\infty} t f(p, 1, t) dt = T(p) U_1(p),$$

где  $T(p)$  — среднее время фиксации при условии фиксации, а  $U_1(p)$  — вероятность фиксации.

Общий подход к такого рода задачам основан на понятии условного диффузионного процесса при соответствующем условии (например выходе траектории в некоторую точку границы и т. п.). Если  $f(p, x, t)$  есть переходная плотность безусловного процесса,  $U(p)$  — вероятность события, при условии которого анализируется процесс, то условная плотность равна

$$f^*(p, x, t) = f(p, x, t)U(x)/U(p). \quad (7.7)$$

Пусть рассматривается одномерный процесс. Вспомним, что коэффициент сноса равен среднему приращению, коэффициент диффузии — среднему квадрату, а средние следующих степеней приращения за единицу времени при  $t \rightarrow 0$  равны нулю. Используя это, разложим  $U(x)$  по степеням приращения  $x - p$  и найдем коэффициент сноса условного процесса:

$$\begin{aligned} M^*(p) &= \lim_{t \rightarrow 0} \frac{1}{t} \int_0^1 f^*(p, x, t)(x - p) dx = \\ &= \lim_{t \rightarrow 0} \frac{1}{t} \int_0^1 f(p, x, t) \frac{U(p) + U'(p)(x - p) + o(x - p)}{U(p)} \times \\ &\quad \times (x - p) dx = M(p) + V(p) \frac{U'(p)}{U(p)}. \end{aligned} \quad (7.8)$$

Аналогично получаем, что  $V^*(x) = V(x)$ . Действуя точно так же в случае многомерного условного процесса, приходим к выводу, что для него матрица диффузии совпадает с матрицей для безусловного процесса, а коэффициенты сноса имеют вид

$$M_i^*(p) = M_i(p) + \sum_j V_{ij}(p) \frac{\partial U(p)/\partial p_j}{U(p)}. \quad (7.9)$$

Оперировав диффузионным процессом с коэффициентами (7.9), можно найти различные интересные нас условные характеристики теми же стандартными методами, как и для безусловного процесса. Использование условных характеристик времени достижения гомозиготности из-за выборочных колебаний генных частот двухаллельного локуса позволяет довольно просто проанали-

зировать в многомерном случае характер времени фиксации аллелей и их последовательной утери в ситуации с множественными аллелями (см. § 11.4 и § 11.5).

Решить уравнения Колмогорова с помощью разделения переменных, рассматриваемого в начале параграфа, удается не всегда, особенно в многомерном случае. Если же существует стационарное распределение, то, чтобы найти его, можно использовать другие методы. Условия обитания природных популяций в типичных ситуациях, как правило, изменяются довольно медленно. Поэтому в каждый момент времени популяция находится как бы в равновесии со средой. Вероятностный характер этого равновесия выражается стационарным распределением плотности вероятности  $f(x)$ , определение которого представляет более простую задачу, чем отыскание фундаментального решения. Так как в стационарном случае производная плотности по времени равна нулю, то вместо (3.15) мы имеем уравнение  $\mathcal{A}^*f = 0$ . В одномерном случае это означает, что поток вероятности (3.16) в стационарном распределении равен нулю, т. е.  $f(x)$  удовлетворяет уравнению

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dx} [V(x) f(x)] - M(x) f(x) = 0. \quad (7.10)$$

Решением (7.10) будет

$$f(x) = \frac{C}{V(x)} \exp \left\{ \int^x \frac{2M(y)}{V(y)} dy \right\}, \quad (7.11)$$

где константа  $C$  выбрана из условия нормировки: интеграл от плотности по пространству должен быть равен единице.

Следует подчеркнуть, что формальная запись (7.11) не всегда определяет стационарное распределение и содержательное использование (7.11) предполагает предварительный анализ характера процесса.

В многомерном случае из стационарности не следует, что вектор потока в любой точке пространства равен нулю, так как уменьшение плотности за счет потока в одном направлении может компенсироваться потоком по другой координате.

Назовем стационарную плотность потенциальной, если для нее вектор потока тождественно равен нулю. В этом

случае  $f(\mathbf{x})$  удовлетворяет системе уравнений

$$M_i(\mathbf{x}) f(\mathbf{x}) - \frac{1}{2} \sum_j \frac{\partial}{\partial x_j} [V_{ij}(\mathbf{x}) f(\mathbf{x})] = 0, \quad i = 1, 2, \dots \quad (7.12)$$

Разделив (7.12) на  $f(\mathbf{x})$  и переходя к векторной записи, получим

$$\text{grad} \ln f(\mathbf{x}) = \|V_{ij}(\mathbf{x})\|^{-1} \left[ 2M(\mathbf{x}) - \left\| \frac{\partial}{\partial x_j} V_{ij}(\mathbf{x}) \right\| \mathbf{e} \right], \quad (7.13)$$

где  $\mathbf{e}$  есть вектор с единичными координатами в соответствии с размерностью состояний. При этом предполагается, что матрица диффузии невырождена. Отсюда можно найти явный вид стационарной плотности, если координаты градиента (7.13) удовлетворяют условиям равенства смешанных производных при изменении порядка дифференцирования  $\ln f(\mathbf{x})$ .

Интересно отметить, что для стандартных однолокусных генетических моделей, допускающих стационарное распределение, существует связь между характером динамического (адаптивного, вольно говоря) ландшафта — пиков и долин в многомерном пространстве, соответствующих устойчивым и неустойчивым положениям равновесия детерминистской модели, и характером стационарной плотности. Последняя концентрируется в основном в точках устойчивого равновесия детерминистской модели (см. §§ 12.6, 12.11).

Этот факт наиболее очевиден в случае, когда матрица диффузии является единичной, а вектор сноса представляет собой градиент некоторой функции  $G(\mathbf{x})$ . Тогда из (7.13) следует, что градиент  $\ln f(\mathbf{x})$  равен градиенту  $G(\mathbf{x})$ , т. е.  $f(\mathbf{x}) = C e^{G(\mathbf{x})}$ . При отличии диффузионной матрицы  $\|V_{ij}(\mathbf{x})\|$  от единичной снос должен быть градиентом  $G(\mathbf{x})$  по отношению к метрике, определяемой этой матрицей, т. е. должно быть справедливо представление  $M(\mathbf{x}) = \|V_{ij}(\mathbf{x})\| \text{grad} G(\mathbf{x})$ . В этом случае из (7.13) следует, что  $f(\mathbf{x}) = C e^{G(\mathbf{x})} V(\mathbf{x})$ , где функция  $V(\mathbf{x})$  определяется членами, содержащими производные элементов  $V_{ij}(\mathbf{x})$  в (7.13).

Поэтому, вообще говоря, полное соответствие пиков стандартной плотности и точек устойчивого равновесия имеет место для модифицированной детерминистской системы, получающейся в результате учета  $\text{grad} V(\mathbf{x})$

(см. (12.11.7)). Однако при диффузии малой интенсивности эта модификация несущественна, а вкладом  $V(x)$  в выражение для стандартной плотности также можно пренебречь (см. § 12.11).

### § 8. Определение моментов некоторых функционалов от диффузионных процессов

Знание фундаментального решения  $f(p, x, t)$  уравнений (6.5) позволяет найти любые интересующие нас характеристики процесса. Однако часто можно обойтись более простыми средствами. Например, в случае процессов с поглощением, когда с вероятностью единица траектории рано или поздно выходят на границу  $\Gamma(\Sigma)$ , возникает класс задач, связанный с определением средних значений интегралов по траекториям. К ним относятся задачи отыскания вероятностей поглощения в тех или иных участках границы, среднего времени поглощения, среднего значения какой-либо функции на состояниях процесса в течение времени до поглощения и т. д. Пусть  $\tau(\omega)$  — момент выхода на границу  $\Gamma(\Sigma)$  и

$$U(p) = E \left\{ \int_0^{\tau(\omega)} u[x_t(\omega)] dt + h[x_{\tau(\omega)}] \mid x_0 = p \right\}. \quad (8.1)$$

Тогда  $U(p)$  можно записать в виде

$$U(p) = \int_{\Sigma} u(x) \int_0^{\infty} f(p, x, t) dt dx + \int_{\Gamma(\Sigma)} h(x) \int_0^{\infty} f(p, x, t) dt dx. \quad (8.2)$$

Второе слагаемое представляет собой поверхностный интеграл первого типа по границе  $\Gamma(\Sigma)$ .

Применим к обеим частям (8.2) оператор  $\mathcal{A}$ , предполагая его перестановочность с операцией интегрирования. Напомним, что согласно (6.5)  $\mathcal{A}f = \partial f / \partial t$ ,

$$\mathcal{A}U = \int_{\Sigma} u(x) \int_0^{\infty} \frac{\partial f}{\partial t} dt dx + \int_{\Gamma(\Sigma)} h(x) \int_0^{\infty} \frac{\partial f}{\partial t} dt dx.$$

Так как  $\int_0^{\infty} \frac{\partial f}{\partial t} dt = f(p, x, \infty) - f(p, x, 0)$ , а к моменту  $t = \infty$   $f(p, x, t)$  всюду равна нулю, то для первого слагае-

мого эта разность есть  $-f(\mathbf{p}, \mathbf{x}, 0) = -\delta(\mathbf{x} - \mathbf{p})$ , а для второго равна нулю, так как при  $\mathbf{p} \notin \Gamma(\Sigma)$   $\delta(\mathbf{x} - \mathbf{p})|_{\Gamma} = 0$ , а при  $\mathbf{p} \in \Gamma(\Sigma)$   $\partial f / \partial t = 0$ . Поэтому

$$\begin{aligned} (\mathcal{A}U)(\mathbf{p}) &= -u(\mathbf{p}), \\ U(\mathbf{p})|_{\Gamma(\Sigma)} &= h(\mathbf{p}). \end{aligned} \tag{8.3}$$

Если какой-либо участок границы недостижим, то на нем граничные условия не ставятся.

Если в (8.3) положить  $u(\mathbf{p}) \equiv 0$ , а  $h(\mathbf{p})$  равно 1 при  $\mathbf{p} \in \Gamma_1$  (где  $\Gamma_1$  — интересующий нас участок границы  $\Gamma(\Sigma)$ ) и  $h(\mathbf{p}) = 0$  при  $\mathbf{p} \in \Gamma(\Sigma) \setminus \Gamma_1$ , то среднее значение функционала (8.1) равно вероятности выхода траектории на  $\Gamma_1$  прежде, чем в любую другую точку границы. В случае одномерного процесса (описывающего, например, поведение концентрации аллеля на  $[0, 1)$  при  $h(0) = 0$  и  $h(1) = 1$  уравнение (8.3) определяет вероятность фиксации аллеля, а при  $h(0) = 1$  и  $h(1) = 0$  — вероятность его утери (см. §§ 11.4, 12.2). Решая (8.3) на произвольном интервале  $(p_1, p_2) \subseteq (0, 1)$  при  $h(p_1) = 0$  и  $h(p_2) = 1$  получаем вероятность того, что траектория достигнет  $p_2$  прежде  $p_1$ .

Для определения среднего времени пребывания в  $(0, 1)$  следует положить  $u(p) \equiv 1$  и  $h(p) \equiv 0$  (см. § 11.5). Если  $u(p) = 2p(1-p)$  и  $h(p) = 0$ , то решение (8.3) дает среднее количество гетерозигот в течение всего времени существования популяции до момента поглощения.

Если же рассматривать многомерный процесс с поглощением, описывающий, например, однолокусную ситуацию с  $n$  аллелями  $\{A_i\}$ , то при выходе на участок границы  $\Gamma_1$ , соответствующий утере аллеля  $A_1$ , траектория не остается в точке выхода, а продолжает двигаться по этому участку. Если в (8.3) положить  $u(\mathbf{p}) \equiv 0$  и  $h(\mathbf{p}) = 1$  при  $\mathbf{p} \in \Gamma_1$  и  $h(\mathbf{p}) = 0$  при  $\mathbf{p} \in \Gamma(\Sigma) \setminus \Gamma_1$ , то решение определяет вероятность утери первым аллеля  $A_1$ . Положив  $h(\mathbf{p})$  на  $\Gamma(\Sigma)$  равной вероятности фиксации, скажем, аллеля  $A_2$ , исходя из состояния с  $n-1$  аллелями, можно найти вероятность фиксации аллеля  $A_2$ , исходя из состояния со всеми  $n$  аллелями. Выбирая вид функции  $h(\mathbf{p})$ , находятся вероятности утери интересующего аллеля вторым, третьим и т. д. (см. § 11.4). Аналогично можно ставить задачи определения среднего времени утери одного, двух и т. д. аллелей и, наконец, времени достижения гомозиготности.

В терминах функций штрафа можно определять и следующие моменты от интегралов по траекториям для функций  $g(x)$ . Пусть, например,

$$u(x) = ng(x) E \left\{ \left[ \int_0^{\tau} g(x_t) dt \right]^{n-1} \middle| x_{t=0} = x \right\}.$$

Тогда решение (8.3) с данной функцией имеет следующий вероятностный смысл:

$$\begin{aligned} U(p) &= \\ &= E \left\{ \int_0^{\tau} ng(x_t) E \left\{ \left[ \int_0^{\tau} g(x_{t'}) dt' \right]^{n-1} \middle| x_{t'=0} = x_t \right\} dt \middle| x_{t=0} = p \right\}. \end{aligned} \quad (8.4)$$

Заметим, что условное математическое ожидание (при условии  $x_t$ ), стоящее в (8.4), можно интерпретировать как среднее значение по всем «хвостам» траектории, проходящей в момент  $t$  через точку  $x_t$ . Поэтому, учитывая марковость диффузионного процесса, (8.4) запишем:

$$U(p) = E \left\{ \int_0^{\tau_{\omega}} ng[x_t(\omega)] \left[ \int_t^{\tau_{\omega}} g[x_{t'}(\omega)] dt' \right]^{n-1} dt \middle| x_{t=0} = p \right\}.$$

Так как на непрерывной траектории  $\omega$

$$ng(x_t) \left[ \int_t^{\tau_{\omega}} g[x_{t'}(\omega)] dt' \right]^{n-1} = - \frac{d}{dt} \left[ \int_t^{\tau_{\omega}} g[x_{t'}(\omega)] dt' \right]^n,$$

то (8.4) окончательно принимает вид

$$\begin{aligned} U(p) &= E \left\{ \int_0^{\tau_{\omega}} - \frac{d}{dt} \left[ \int_t^{\tau_{\omega}} g[x_{t'}(\omega)] dt' \right]^n dt \middle| x_{t=0} = p \right\} = \\ &= E \left\{ \left[ \int_0^{\tau_{\omega}} g[x_t(\omega)] dt \right]^n \middle| x_{t=0} = p \right\}. \end{aligned} \quad (8.5)$$

Следовательно, моменты  $n$ -го порядка  $M_n$  от интегралов по траекториям для функций  $g(x)$  можно последовательно находить из дифференциальных уравнений

$$\begin{aligned} (\mathcal{A}M_n)(p) &= -ng(p)M_{n-1}(p), \\ M_n(p)|_{\Gamma(x)} &= 0. \end{aligned} \quad (8.6)$$

Вычисление средних значений интегралов по траекториям можно производить с помощью функции Грина, которая в вероятностном смысле интерпретируется как плотность времени пребывания в точках пространства  $\Sigma$  до момента выхода на поглощающую границу. Для точки  $\mathbf{y}$ , принадлежащей  $\Sigma$ , значение плотности времени пребывания  $\Phi(\mathbf{p}, \mathbf{y})$  при условии выхода траектории из точки  $\mathbf{p}$  определяется следующим образом:

$$\Phi(\mathbf{p}, \mathbf{y}) = \int_0^{\infty} f(\mathbf{p}, \mathbf{y}, t) dt. \quad (8.7)$$

С другой стороны,  $\Phi(\mathbf{p}, \mathbf{y})$  равно среднему значению интеграла по траектории вида

$$\int_0^{\tau_{\omega}} \delta[\mathbf{x}_t(\omega) - \mathbf{y}] dt,$$

где  $\tau_{\omega}$  — случайный момент выхода на границу. Согласно (8.3)  $\Phi(\mathbf{p}, \mathbf{y})$  удовлетворяет уравнению

$$\begin{aligned} \mathcal{A}\Phi &= -\delta(\mathbf{p} - \mathbf{y}), \\ \Phi|_{\Gamma(\Sigma)} &= 0, \end{aligned} \quad (8.8)$$

и называется функцией Грина для (8.8). Определим оператор  $G$  на функции  $u(\mathbf{p})$  как

$$(Gu)(\mathbf{p}) = - \int_{\Sigma} \Phi(\mathbf{p}, \mathbf{y}) u(\mathbf{y}) d\mathbf{y}. \quad (8.9)$$

Выражение (8.9) можно записать иначе, учитывая (8.7):

$$(Gu)(\mathbf{p}) = - \int_{\Sigma} u(\mathbf{y}) \int_0^{\infty} f(\mathbf{p}, \mathbf{y}, t) dt d\mathbf{y} = -U(\mathbf{p}), \quad (8.10)$$

где

$$U(\mathbf{p}) = E \left\{ \int_0^{\tau_{\omega}} u[\mathbf{x}_t(\omega)] dt \middle| \mathbf{x}_{t=0} = \mathbf{p} \right\}.$$

Согласно (8.3)  $U$  удовлетворяет уравнению  $\mathcal{A}U = -u$ ,  $U(\mathbf{y}) = 0$ , при  $\mathbf{y} \in \Gamma(\Sigma)$ . С другой стороны, (8.10) показывает, что  $Gu = -U$ . Следовательно,

$$\mathcal{A}Gu = -\mathcal{A}U = u. \quad (8.11)$$

Поэтому оператор  $G$  является обратным  $\mathcal{A}$  и, зная функцию Грина, можно легко определить математические ожидания интегралов по траекториям.

### § 9. Один подход к вычислению математических ожиданий функций на состояниях процесса

Напомним, что согласно (3.10)

$$\lim_{\tau \rightarrow 0} \frac{1}{\tau} [T_{t+\tau} - T_t] = \begin{cases} \mathcal{A} T_t, \\ T_t \mathcal{A}. \end{cases}$$

Отсюда можно записать

$$\frac{d}{dt} E_t \{u(\mathbf{x})\} = T_t \mathcal{A} u = E_t \{(\mathcal{A} u)(\mathbf{x})\}, \quad (9.1)$$

$$E_0 \{u(\mathbf{x})\} = u(\mathbf{p}),$$

где

$$E_t \{u(\mathbf{x})\} = E \{u(\mathbf{x}_t) | \mathbf{x}_0 = \mathbf{p}\} = (T_t u)(\mathbf{p}).$$

В общем случае уравнение (9.1) мало что дает, так как справа стоит неизвестное математическое ожидание функции  $\mathcal{A}u$ . Однако для ряда генетических моделей применение (9.1) может быть полезно. Дело в том, что в некоторых ситуациях оператор  $\mathcal{A}$  переводит многочлены в многочлены той же степени. Это позволяет вместо уравнения в частных производных (3.11) для  $T_t u$  решать (при соответствующих  $u$ ) обыкновенные дифференциальные уравнения или системы обыкновенных дифференциальных уравнений.

Однако следует подчеркнуть, что формальное использование (9.1) не всегда дает корректные результаты. Пусть, например, исследуется процесс с поглощением и функция  $u$  представляет собой среднее время поглощения. Согласно § 8  $\mathcal{A}u = -1$ , поэтому  $T_t \mathcal{A}u \equiv -1$ , т. е. правая часть (9.1) тождественно равна  $-1$ . Отсюда при  $t \rightarrow \infty$  значение  $E_t \{u(\mathbf{x})\}$ , полученное из (9.1), стремится к  $-\infty$ . Но так как процесс с вероятностью единица при  $t \rightarrow \infty$  выходит на границу, где  $u = 0$ , то поэтому при  $t \rightarrow \infty$   $E_t \{u(\mathbf{x})\} \rightarrow 0$ , т. е. решение (9.1) не имеет смысла.

Исследуем условия применимости (9.1). Пусть  $g(x)$  — некоторая достаточно гладкая функция на состояниях процесса. Сначала рассмотрим одномерный случай, когда диффузия происходит на отрезке  $[0, 1]$ , процесс характеризуется инфинитезимальными дисперсией  $V(x)$  и

сносом  $M(x)$ . При этом мы допускаем возможность поглощения на границах отрезка. Очевидно,

$$E_t\{g(x)\} = \int_0^1 g(x) f(p, x, t) dx + \\ + g(0)U_0(p, t) + g(1)U_1(p, t),$$

где  $U_0$  и  $U_1$  представляют собой вероятности поглощения к моменту  $t$  в левом и правом концах отрезка  $[0, 1]$  соответственно. Дифференцируя обе части этого равенства по  $t$ , получим

$$\frac{d}{dt} E_t\{g(x)\} = \int_0^1 g(x) \frac{\partial}{\partial t} f(p, x, t) dx + \\ + g(0) \frac{\partial}{\partial t} U_0(p, t) + g(1) \frac{\partial}{\partial t} U_1(p, t). \quad (9.2)$$

Напомним, что согласно (3.17)  $\frac{\partial}{\partial t} f(p, x, t) = = -\frac{\partial}{\partial x} P(p, x, t)$ , где

$$P(p, x, t) = f(p, x, t) M(x) - \frac{1}{2} \frac{\partial}{\partial x} [f(p, x, t) V(x)]$$

представляет собой поток вероятности в точке  $x$ . С помощью потока правую часть равенства (9.2) можно продолжить следующим образом:

$$= - \int_0^1 g(x) \frac{\partial}{\partial x} P(p, x, t) dx - g(0)P(p, 0, t) + g(1)P(p, 1, t).$$

Далее, интегрируя по частям, получим

$$= - g(x) P(p, x, t) \Big|_{x=0}^1 + \int_0^1 \left\{ f(p, x, t) M(x) - \right. \\ \left. - \frac{\partial}{\partial x} \left[ f(p, x, t) \frac{1}{2} V(x) \right] \right\} \frac{dg(x)}{dx} dx - g(0)P(p, 0, t) + \\ + g(1)P(p, 1, t).$$

Сокращая слагаемые с потоками в концевых точках и интегрируя по частям член  $\frac{\partial}{\partial x} \left[ f(p, x, t) \frac{1}{2} V(x) \right]$ , имеем

$$\begin{aligned} &= \int_0^1 \left[ \frac{1}{2} V(x) \frac{d^2 g(x)}{dx^2} + M(x) \frac{dg(x)}{dx} \right] f(p, x, t) dx - \\ &\quad - \frac{1}{2} V(x) \frac{dg(x)}{dx} f(p, x, t) \Big|_{x=0} = \\ &= \int_0^1 (\mathcal{A}g)(x) f(p, x, t) dx - \frac{1}{2} V(x) f(p, x, t) \frac{dg(x)}{dx} \Big|_{x=0} = \\ &= E_t \{ (\mathcal{A}g)(x) \}, \end{aligned}$$

если только предел  $V(x) \frac{dg(x)}{dx}$  равен нулю при  $x$ , стремящемся к нулю или единице, так же как и предел  $(\mathcal{A}g)(x)$ , причем предполагаем значения  $f(p, x, t) \Big|_{x=0}$  конечными. В противном случае нужно рассматривать предел  $V(x) f(p, x, t) \frac{dg(x)}{dx}$ . Заметим, что предел  $V(x) f(p, x, t)$  должен быть равен нулю, так как иначе  $f(p, x, t)$  неинтегрируема вблизи границы.

Для перехода к произвольной размерности  $K$  применим индукцию. Пусть известно, что (9.1) выполняется для  $K = m$ . Покажем, что для генетических моделей с матрицей диффузии вида (6.2) уравнение (9.1) справедливо и для  $K = m + 1$ , и выпишем соответствующие требования на функцию  $g(x)$ . Заметим, что математическое ожидание  $E_t \{ g(x) \}$  можно записать в виде

$$\begin{aligned} E_t \{ g(x) \} &= \int_{\Sigma} g(x) f(p, x, t) dx + \\ &+ \int_0^t \int_{\Gamma(\Sigma)} (P(p, x_\tau, \tau), n(x_\tau)) E_{t-\tau} \{ g(x_{t-\tau}) | x_\tau \} dS d\tau. \quad (9.3) \end{aligned}$$

Здесь  $\tau$  — момент выхода в точку  $x_t$ , принадлежащую границе  $\Gamma(\Sigma)$ ;  $P(p, x_\tau, \tau)$  — вектор потока в момент  $\tau$  в точке  $x_\tau$ ;  $n(x_\tau)$  — вектор внешней нормали к границе в этой точке;  $E_{t-\tau} \{ g(x_{t-\tau}) | x_\tau \}$  — условное математическое ожидание  $g(x_t)$  при условии, что в момент  $t = \tau$   $x_t = x_\tau \in \Gamma(\Sigma)$ .

Так как на границе имеем процесс меньшей размерности, то по предположению индукции

$$\frac{d}{dt} E_t \{g(\mathbf{x}_{t-\tau}) | \mathbf{x}_\tau\} = E \{(\mathcal{A}g)(\mathbf{x}_{t-\tau}) | \mathbf{x}_\tau\}.$$

При  $t = \tau$  правая часть этого равенства равна  $g(\mathbf{x}_\tau)$ . Продифференцировав обе стороны равенства (9.3), получим

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} E_t \{g(\mathbf{x})\} &= \frac{\partial}{\partial t} \int_{\Sigma} g(\mathbf{x}) f(\mathbf{p}, \mathbf{x}, t) d\mathbf{x} + \\ &+ \frac{\partial}{\partial t} \int_0^t \int_{\Gamma(\Sigma)} (\mathbf{P}(\mathbf{p}, \mathbf{x}_\tau, \tau), \mathbf{n}(\mathbf{x}_\tau)) E \{g(\mathbf{x}_{t-\tau}) | \mathbf{x}_\tau\} dS d\tau. \end{aligned} \quad (9.4)$$

Найдем первое слагаемое:

$$\frac{\partial}{\partial t} \int_{\Sigma} g(\mathbf{x}) f(\mathbf{p}, \mathbf{x}, t) d\mathbf{x} = - \int_{\Sigma} g(\mathbf{x}) \left[ \sum_i \frac{\partial}{\partial x_i} P_i(\mathbf{p}, \mathbf{x}, t) \right] d\mathbf{x}.$$

Действуем, как и при доказательстве теоремы Остроградского — Гаусса:

$$\begin{aligned} &= - \int_{\Gamma(\Sigma)} (\mathbf{P}(\mathbf{p}, \mathbf{x}, t), \mathbf{n}(\mathbf{x})) g(\mathbf{x}) dS + \\ &+ \int_{\Sigma} (\mathbf{P}(\mathbf{p}, \mathbf{x}, t), \nabla g(\mathbf{x})) d\mathbf{x}. \end{aligned}$$

Здесь  $\nabla g(\mathbf{x})$  — градиент функции  $g(\mathbf{x})$ . Учитывая, что  $i$ -я координата сноса равна

$$P_i(\mathbf{p}, \mathbf{x}, t) = f(\mathbf{p}, \mathbf{x}, t) M_i(\mathbf{x}) - \frac{1}{2} \sum_j \frac{\partial}{\partial x_j} [f(\mathbf{p}, \mathbf{x}, t) V_{ij}(\mathbf{x})],$$

преобразуем в последнем выражении для производной (9.3), как и ранее, второй интеграл (по фазовому пространству  $\Sigma$ ) и продолжим равенство

$$\begin{aligned} &= - \int_{\Gamma(\Sigma)} (\mathbf{P}(\mathbf{p}, \mathbf{x}, t), \mathbf{n}(\mathbf{x})) g(\mathbf{x}) dS - \\ &- \int_{\Gamma(\Sigma)} \frac{1}{2} (\|V_{ij}(\mathbf{x})\| \mathbf{n}(\mathbf{x}), \nabla g(\mathbf{x})) f(\mathbf{p}, \mathbf{x}, t) dS + \\ &+ \int_{\Sigma} (\mathcal{A}g)(\mathbf{x}) f(\mathbf{p}, \mathbf{x}, t) d\mathbf{x}. \end{aligned}$$

Легко заметить, что для матрицы с элементами  $V_{ij}(\mathbf{x}) = x_i(\delta_{ij} - x_j)$ , возникающей в генетических моделях, на  $\Gamma(\Sigma)$  выполняется равенство  $\|V_{ij}(\mathbf{x})\| \mathbf{n}(\mathbf{x}) = 0$ , так как на плоскостях  $x_i = 0$  у вектора нормали все координаты, кроме  $i$ -й, равны нулю, а  $i$ -й столбец матрицы диффузии обращается в нуль. Если же рассматривать плоскость  $\sum_i x_i = 1$ , то здесь координаты вектора нормали равны между собой, тогда как сумма элементов по любой строке матрицы диффузии равна нулю.

Теперь рассмотрим второе слагаемое в (9.4). Оно будет равно

$$\int_{\Gamma(\Sigma)} (\mathbf{P}(\mathbf{p}, \mathbf{x}, t), \mathbf{n}(\mathbf{x})) g(\mathbf{x}) dS + \\ + \int_0^t \int_{\Gamma(\Sigma)} (\mathbf{P}(\mathbf{p}, \mathbf{x}_\tau, \tau), \mathbf{n}(\mathbf{x}_\tau)) \frac{d}{d\tau} E_t \{g(\mathbf{x}_{t-\tau}) | \mathbf{x}_\tau\} dS d\tau.$$

Учитывая, что условное математическое ожидание, стоящее под знаком интеграла во втором слагаемом, удовлетворяет предположению индукции, а также сокращая потоки на границу в момент  $t$ , при подстановке полученных выражений в (9.4) имеем

$$\frac{d}{dt} E_t \{g(\mathbf{x})\} = \int_{\Sigma} (\mathcal{A}g)(\mathbf{x}) f(\mathbf{p}, \mathbf{x}, t) d\mathbf{x} + \\ + \int_0^t \int_{\Gamma(\Sigma)} (\mathbf{P}(\mathbf{p}, \mathbf{x}_\tau, \tau), \mathbf{n}(\mathbf{x}_\tau)) E \{(\mathcal{A}g)(\mathbf{x}_{t-\tau}) | \mathbf{x}_\tau\} dS d\tau - \\ - \int_{\Gamma(\Sigma)} \frac{1}{2} (\|V_{ij}(\mathbf{x})\| \mathbf{n}(\mathbf{x}), \nabla g(\mathbf{x})) f(\mathbf{p}, \mathbf{x}, t) dS = E_t \{(\mathcal{A}g)(\mathbf{x})\},$$

если только (предполагая конечность  $f(\mathbf{p}, \mathbf{x}, t)$  на  $\Gamma(\Sigma)$ )

$$\lim_{\mathbf{x} \rightarrow \mathbf{x}_0 \in \Gamma(\Sigma)} (\|V_{ij}(\mathbf{x})\| \mathbf{n}(\mathbf{x}), \nabla g(\mathbf{x})) = 0, \\ \lim_{\mathbf{x} \rightarrow \mathbf{x}_0 \in \Gamma(\Sigma)} (\mathcal{A}g)(\mathbf{x}) = 0. \quad (9.5)$$

Когда вблизи  $\Gamma(\Sigma)$   $f(\mathbf{p}, \mathbf{x}, t)$  неограничена, следует рассматривать пределы (9.5), вводя сомножитель  $f(\mathbf{p}, \mathbf{x}, t)$ .

В случае генного дрейфа в узком смысле, рассматриваемого в следующей главе, с помощью (9.1) наиболее

просто определяются математические ожидания моментов процесса, поскольку в этой модели снос равен нулю, а оператор  $\mathcal{A}$  не повышает порядок рассматриваемого многочлена. Аналогична ситуация, когда рассматривается модель с линейным сносом, например, в результате мутаций или миграций в подразделенных популяциях — см. гл. XIII, где также удается для анализа поведения моментов рассматривать обыкновенные дифференциальные уравнения.

Что касается примера некорректного применения уравнения (9.1), рассматриваемого в начале параграфа, то для него не выполняются условия (9.5), а именно:

$$\lim_{x \rightarrow x_0 \in \Gamma(\Sigma)} (\mathcal{A}g)(x) = -1 \neq 0.$$

Иногда бывает проще решить уравнение (9.1) и проверить корректность решения подстановкой в (3.11), чем исследовать выполнение условий (9.5) и анализировать поведение  $f(p, x, t)$  вблизи границ.

## § 10. Библиография и комментарии

§ 1. Изложение вероятностных подходов к анализу генетических задач имеется в книге:

Моран П. Статистические процессы эволюционной теории.— М.: Наука, 1973.

Краткое элементарное введение дано в монографии:

Ли Ч. Введение в популяционную генетику.— М.: Мир, 1978.

Взгляды С. Райта, одного из основателей математической генетики, содержатся в его трехтомнике (особенно во втором томе):

Wright S. Evolution and the Genetics of Populations.

Vol. I. Genetic and Biometric Foundations.— Chicago: Univ. of Chicago Press, 1968.

Vol. II. The Theory of Gene Frequencies.— Chicago: Univ. of Chicago Press, 1969.

Vol. III. Experimental Results and Evolutionary Deduction.— Chicago: Univ. of Chicago Press, 1977.

Значительный вклад в анализ стохастических генетических моделей сделан авторами монографии:

Stow J. F., Kimura M. An Introduction to Population Genetics Theory.— New York: Harper and Row, 1970.

Целиком посвящена стохастическим моделям книга:

Магуяма Т. Stochastic Problems in Population Genetics. Lecture Notes in Biomathematics, 17.— Berlin: Springer-Verlag, 1977.

§ 3. Строгое изложение основ теории диффузионных процессов можно найти в книге:

Гихман И. И., Скороход А. В. Введение в теорию случайных процессов.— М.: Наука, 1977.

Модель дискретной диффузии рассматривается в книге:

Невельсон М. Б., Хасьминский Р. З. Стохастическая аппроксимация и рекуррентное оценивание.— М.: Наука, 1972.

§ 4. Доказательству сходимости к диффузионному процессу в генетических моделях посвящен ряд статей, среди которых следующие:

Gross H. A. On the weak convergence of Wright—Fisher models.— *Stochastic Processes and Their Applications*, 1973, 1, № 3, p. 287—306;

Ethier S. N. Limit theorems for absorption times of genetic models.— *Ann. Probab.*, 1979, 7, № 4, p. 622—638;

Norman M. F. Diffusion approximation of non-Markovian processes.— *Ann. Probab.*, 1975, 3, № 2, p. 358—364,

где рассматривается диффузионная аппроксимация модели однолокусной двуполой популяции.

Принятая здесь схема изложения следует работе:

Пасеков В. П. Влияние генного дрейфа на динамику генетической и фенотипической изменчивости в подразделенных популяциях.— *Математические модели в экологии и генетике*.— М.: Наука, 1981, с. 148—173.

Понятие эффективного размера анализируется в работах:

Kimura M., Crow J. F. The measurement of effective population number.— *Evolution*, 1963, 17, № 3, p. 279—288;

Crow J. G., Kimura M. The effective number of population with overlapping generations: a correction and further discussion.— *Amer. J. Hum. Genet.*, 1972, 24, № 1, p. 1—10.

Вычисление коэффициентов диффузии и сноса в случае колебаний интенсивности отбора вероятностного (с учетом автокорреляции) или сезонного характера, а также при переменном размере популяции приводится в статье:

Karlin S., Levikson B. Temporal fluctuations in selection intensities: case of small population size.— *Theor. Pop. Biol.*, 1974, 6, № 3, p. 383—412.

§ 5. Анализ границ для одномерных диффузионных процессов впервые был произведен В. Феллером, имеется перевод его работы:

Феллер В. Одномерные диффузионные процессы.— *Математика*, 1958, 2, № 2, с. 119—146.

Приводимая здесь классификация границ взята из книги:

Гихман И. И., Скороход А. В. Стохастические дифференциальные уравнения.— Киев: Наукова думка, 1968.

Модификация проверки характера границ для диффузионных процессов в генетике приведена в статье:

Voronka R., Keller J. B. Asymptotic analysis of stochastic models in population genetics.— *Math. Biosci.*, 1975, 25, №№ 3, 4, p. 331—362.

§ 7. Преобразования случайных процессов изложены в книге:

Дынкин Е. Б. Марковские процессы.— М.: Наука, 1963, и в справочнике:

Прохоров Ю. В., Розанов Ю. А. Теория вероятностей.— М.: Наука, 1973.

Условные диффузионные процессы в генетических моделях введены в статьях:

Ewens W. Conditional diffusion processes in population genetics.— *Theor. Pop. Biol.*, 1973, 4, № 1, p. 21—30;

Narain P. The conditional diffusion equation and its use in population genetics.— J. Roy. Statist. Soc., 1974, B36, № 2, p. 258—266.

Диффузию в римановом пространстве рассматривал А. Н. Колмогоров:

Kolmogoroff A. Zum Umkehrbarkeit der statistischen Naturgesetze.— Math. Ann., 1937, 115, № 5, p. 766—772,

где изучались также условия стационарности.

§ 8. Строгий вывод уравнений для определения характеристик распределения функционалов для процессов с поглощением можно найти в уже упоминавшейся книге:

Гихман И. И., Скороход А. В. Введение в теорию случайных процессов.— М.: Наука, 1977.

Применение функции Грина и ее вычисление при различном характере границ в генетических моделях рассматриваются в книге:

Maruyama T. Stochastic Problems in Population Genetics. Lecture Notes in Biomathematics, 17.— Berlin: Springer-Verlag, 1977.

§ 9. Вывод условий применимости рассматриваемого здесь подхода следует заметить:

Пассков В. П. Один подход к исследованию процессов диффузии в генетике. Применение статистических методов в задачах популяционной генетики.— М.: МГУ, 1975, с. 63—67,

излагающей результаты, полученные в работе:

Пассков В. П. Генный дрейф и некоторые микротаксономические задачи в антропологии. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук.— М.: МГУ, 1971.

## ГЛАВА XI

### СЛУЧАЙНЫЙ ГЕННЫЙ ДРЕЙФ В УЗКОМ СМЫСЛЕ

#### § 1. Уравнения Колмогорова для однолокусных моделей случайного генного дрейфа

Под генным дрейфом или, более точно, случайным генным дрейфом в узком смысле обычно понимают случайный процесс изменения концентраций гамет в результате единственно выборочных эффектов при смене поколений. Первоначально биологи, обратившие внимание на это явление, подчеркивали значение дрейфа в достижении генетической однородности при значительных колебаниях размера популяции (благодаря которым часть генетических вариантов отсеивается при падении численности) или при наличии редких генов (которые чисто случайно могли оказаться непредставленными в следующем поколении). Однако картина не меняется для постоянного размера популяции и при произвольных значениях концентраций генов, присутствующих в популяции.

Рассмотрим сначала случай одного аутосомного локуса с  $n$  аллелями  $\{A_i\}$  в диплоидной популяции постоянного размера  $N$ . Выборочные колебания частот гамет (т. е. в однолокусном случае частот аллелей) не имеют какого-либо предпочтительного направления, и систематическое смещение концентраций от исходных значений  $\{p_i\}$  равно нулю, а дисперсия частоты некоторого аллеля, например  $A_i$ , пропорциональна  $p_i(1 - p_i)$ . Это объясняется тем, что случайный выбор гамет приводит к полиномиальному распределению (с ковариационной матрицей вида (10.6.2)). Отсюда при соответствующем выборе единицы времени (поколение в модели Райта — Фишера и  $N$  событий рождения-гибели в модели Морана) производящий оператор  $\mathcal{A}$  для диффузионного процесса генного дрейфа

в полиаллельном случае принимает вид

$$\mathcal{A} = \frac{1}{2} \sum_{i,j=1}^{n-1} \frac{p_i (\delta_{ij} - p_j)}{2N} \frac{\partial^2}{\partial p_i \partial p_j}. \quad (1.1)$$

Суммирование в (1.1) производится от 1 до  $n-1$ , а не до  $n$ , так как изменение концентрации последнего аллеля  $A_n$  можно не рассматривать. Дело в том, что сумма частот  $p_i$  равна 1, поэтому концентрации любых  $n-1$  аллелей полностью определяют оставшуюся (например  $p_n$ ). В двухаллельном случае (1.1) превращается в

$$\mathcal{A} = \frac{1}{2} \frac{p(1-p)}{2N} \frac{\partial^2}{\partial p^2}. \quad (1.1a)$$

Заметим, что в силу выборочной природы процесса генного дрейфа его закономерности не изменяются при неразличении некоторых аллелей друг от друга (что равносильно рассмотрению искусственного «объединенного» аллеля, концентрация которого равна сумме частот составляющих его неразличимых аллелей). Это означает, что результаты, полученные для одномерной, двумерной и т. д. моделей (например, вероятности фиксации или утери аллелей), остаются верными и для моделей высших размерностей при соответствующей интерпретации концентраций.

Процесс генного дрейфа протекает следующим образом. Блуждание генных частот во внутренности  $\Sigma$  осуществляется до тех пор, пока траектория не достигает границы (соответствующей утере одного аллеля). При этом происходит либо поглощение в соответствующем гомозиготном состоянии (если было лишь два аллеля), либо диффузия на соответствующей гиперплоскости, управляемая оператором (1.1) с фазовыми координатами относящимися к оставшимся аллелям. Далее происходит утеря еще одного аллеля и т. д. до момента поглощения в одной из вершин симплекса  $\Sigma$ .

Сопряженный к  $\mathcal{A}$  оператор  $\mathcal{A}^*$  в многомерном случае имеет вид

$$\mathcal{A}^* = \frac{1}{2} \sum_{i,j=1}^{n-1} \frac{\partial^2}{\partial x_i \partial x_j} \left[ \frac{x_i (\delta_{ij} - x_j)}{2N} \dots \right] \quad (1.2)$$

и в одномерном —

$$\mathcal{A}^* = \frac{1}{2} \frac{\partial^2}{\partial x^2} \left[ \frac{x(1-x)}{2N} \dots \right]. \quad (1.2a)$$

## § 2. Аппроксимация процесса случайного генного дрейфа на небольших промежутках времени

Во многих исследованиях возникает необходимость изучения асимптотического характера процесса генного дрейфа, когда временные промежутки (в поколениях) относительно малы. Это диктуется акцентом современной эволюционной теории на процессах микроэволюции, а также тем фактом, что в чистом виде генный дрейф может протекать относительно недолго в силу свойственного природным популяциям мутационного давления, давления отбора и миграций из соседних популяций. В типичных случаях на малых временных интервалах воздействием отбора (слабой степени) и мутационного давления можно пренебречь и нередко ситуации, когда в этот период влияние миграций также пренебрежимо мало. Кроме того, известные решения для плотности вероятности в зависимости от начальной точки и времени записываются, как и для большинства решений уравнений в частных производных, в виде рядов по собственным функциям (к тому же специального вида) и выглядят довольно сложно. Это затрудняет работу с ними.

Поэтому желательно найти удобную аппроксимацию процесса генного дрейфа на небольших промежутках времени, которая значительно упростила бы анализ фактических данных. Для генного дрейфа по локусу с двумя аллелями Р. Фишер предложил еще в 1922 г. преобразование, обладающее желательными свойствами. Заметим, что в этой работе в математическую генетику впервые было введено уравнение диффузионного типа. Это было сделано еще до того времени, когда оформился соответствующий раздел теории вероятностей и были развиты основы теории диффузионных процессов.

Рассматриваемое преобразование с современной точки зрения заключается в следующем. Ищется такая замена переменных, чтобы для процесса генного дрейфа концентраций некоторого аллеля с плотностью вероятности, удовлетворяющей (при единице времени, равной поколению) дифференциальному уравнению

$$\frac{\partial}{\partial t} f(p, x, t) = \frac{1}{2} \frac{p(1-p)}{2N} \frac{\partial^2}{\partial p^2} f(p, x, t), \quad (2.1)$$

коэффициент диффузии был постоянным и не зависел от точки пространства.

Если  $g(p)$  — дважды непрерывно дифференцируемая функция, то случайный процесс  $g[x(t)]$  будет диффузионным, причем его коэффициенты можно найти по формуле (10.7.3). Так, коэффициент диффузии будет равен  $\frac{p(1-p)}{2N} \left[ \frac{dg(p)}{dp} \right]^2$ , а снос имеет величину  $\frac{1}{2} \frac{p(1-p)}{2N} \frac{d^2g(p)}{dp^2}$ .

Если желательно, чтобы коэффициент диффузии был равен константе, то искомого преобразование можно найти из следующего дифференциального уравнения:

$$dg(p)/dp = 1/p(1-p). \quad (2.2)$$

Ему удовлетворяет функция  $\arccos(1-2p)$  — преобразование Р. Фишера, найденное им из других соображений, или  $\arcsin \sqrt{p}$  (с точностью до постоянного множителя).

Полагая  $\theta = \arccos(1-2p)$ , можно получить, что плотность распределения вероятности  $\theta$  удовлетворяет дифференциальному уравнению

$$\frac{\partial}{\partial t} f(\theta_0, \theta, t) = \frac{1}{4N} \frac{\partial^2}{\partial \theta_0^2} f(\theta_0, \theta, t) - \frac{\operatorname{ctg} \theta}{4N} \frac{\partial}{\partial \theta} f(\theta_0, \theta, t), \quad (2.3)$$

т. е., хотя коэффициент диффузии процесса  $\theta(t)$  постоянен, появляется снос, зависящий от точки пространства.

Заметим, что при небольших промежутках времени  $t$  в поколениях по сравнению с размером популяции  $N$  пренебрежение сносом не ведет к существенным искажениям, так как изменения  $\theta$  в основном будут определяться диффузией. Суммирование приблизительно одинаково распределенных отклонений  $\theta$ , возникающих при переходе от одного поколения к другому, будет аппроксимироваться нормальным, с дисперсией, пропорциональной времени. Хотя преобразование  $\theta = \arccos(1-2p)$  не сводит случайный генный дрейф к винеровскому процессу, оно значительно упрощает анализ поведения генных концентраций при малых значениях  $t$ .

Р. Фишер предложил обобщение этой формулы следующего вида. Пусть  $(p_1, \dots, p_n)$  — начальные концентрации процесса генного дрейфа с  $n$  аллелями  $A_1, \dots, A_n$ . Тогда положение популяции в момент  $t$  относительно начальной точки в  $n$ -мерном пространстве, где по  $i$ -й оси откладывается корень квадратный из концентрации аллеля  $A_i$ , можно описать вектором единичной длины  $(\sqrt{x_1(t)}, \dots, \sqrt{x_n(t)})$  преобразованных концентраций аллелей. Конец этого вектора лежит на  $n$ -мерной гиперсфере радиуса единица в области положительных полуосей. Показа-

телем отклонения концентраций популяции от начальных значений будет угол  $\theta$  между вектором  $(\sqrt{x_1(t)}, \dots, \sqrt{x_n(t)})$  и вектором  $(\sqrt{p_1}, \dots, \sqrt{p_n})$ :

$$\theta(t) = \arccos \left( \sum_{i=1}^n \sqrt{x_i(t)} \sqrt{p_i} \right). \quad (2.4)$$

Согласно формулам замены переменных (10.7.4) в случае преобразования  $\tilde{p}_i = \sqrt{p_i}$ ,  $i = 1, n$ , коэффициенты производящего оператора станут равны

$$M_i(\tilde{\mathbf{p}}) = -\frac{1}{46N} \frac{1 - \tilde{p}_i^2}{\tilde{p}_i}, \quad V_i(\tilde{\mathbf{p}}) = \frac{(\delta_{ij} - \tilde{p}_i \tilde{p}_j)}{8N}. \quad (2.5)$$

Как и в одномерном случае, на малых промежутках времени  $t$  спосом можно пренебречь. Грубо говоря, отклонения из-за диффузии пропорциональны величине  $\sqrt{t}$ , тогда как смещение, вызываемое спосом, — величине  $t$ , и при малых  $t$  им можно пренебречь.

Матрицу диффузии (опуская сомножитель  $1/8N$ ) можно записать в виде  $\mathbf{E} - \tilde{\mathbf{p}}\tilde{\mathbf{p}}^T$ , где  $\mathbf{E}$  — единичная матрица размерности  $n \times n$ . Так как  $\sum_{i=1}^n \tilde{p}_i^2 = 1$ , то вектор нормали к гиперсфере  $\tilde{\mathbf{p}}$  является собственным для матрицы диффузии и ему отвечает собственное значение, равное нулю. Это подтверждает тот факт, что диффузия происходит на сфере. Остальные собственные значения равны единицам, в качестве собственных векторов ( $\tilde{\mathbf{x}}$ ) можно взять любые, лежащие в касательной к гиперсфере в точке  $\tilde{\mathbf{p}}$  плоскости (поскольку тогда  $(\mathbf{E} - \tilde{\mathbf{p}}\tilde{\mathbf{p}}^T)\tilde{\mathbf{x}} = \mathbf{E}\tilde{\mathbf{x}} = \tilde{\mathbf{x}}$ ). Это означает, что диффузия на гиперсфере изотропна.

При малых промежутках времени  $t$  матрица диффузии практически постоянна и равна своему значению в начальный момент времени. Поэтому, если в касательной плоскости ввести ортонормированную систему координат с базисом из  $n - 1$  собственных векторов, то диффузионная матрица будет близка к единичной, распределение преобразованных генных частот аппроксимируется нормальным и квадрат расстояния от начальной точки имеет распределение  $(t/(8N))\chi_{n-1}^2$ , где  $\chi_{n-1}^2$  есть распределение хи-квадрат с  $n - 1$  степенями свободы. При малых  $t$  (и, следовательно, малых отклонениях от начальной точки) расстояние в касательной плоскости эквива-

лентно углу (2.4). Поэтому асимптотически при  $t \rightarrow 0$ , независимо от начальной точки,

$$(\delta N/t) \theta^2(t) \sim \chi_{n-1}^2. \quad (2.6)$$

Хотя формула (2.6) справедлива при любой внутренней начальной точке, промежуток времени, когда действует аппроксимация распределения  $\theta^2$ , зависит от величины сноса, которым мы пренебрегли при выводе (2.6). Согласно (2.5) снос зависит от точки пространства, и можно заметить, что если начальное значение по одной из координат стремится к нулю, то соответствующая координата сноса неограниченно возрастает. Поэтому лучше использовать аппроксимацию (2.6), когда генные частоты не слишком малы. Ясно, что при большом количестве аллелей все частоты не могут быть значительно больше нуля. В таких ситуациях можно объединить несколько (малых) частот в одну (закономерности генного дрейфа не изменяются при неразличении некоторых аллелей).

Благодаря простоте аппроксимации  $\theta$  можно выписать распределение «угловых расстояний» типа (2.4) между изолированными популяциями, имеющими общее происхождение, а также развить статистические методы анализа традиционной, например, в расоведении человека задачи реконструкции родословного древа происхождения родственных популяций.

Любопытно рассмотреть согласно теоретических результатов по дивергенции генных частот от начальной точки с фактическими данными по человеческим популяциям, когда ситуация, по возможности, приближается к описанной модели генного дрейфа в узком смысле. Для популяций человека условия модели, видимо, никогда и ни при каких временных промежутках не выполнялись совершенно точно, но при слабых отклонениях существенные стороны процесса должны хорошо отражаться теоретическим анализом. Таким образом, можно надеяться на известную устойчивость предсказанного поведения популяции при небольших нарушениях предпосылок модели, что и позволяет изучать конкретные материалы с рассмотренных позиций.

Здесь, может быть, уместно привести аналогию с техническими дисциплинами, использующими такие идеализированные понятия, как несжимаемые жидкости, тела с массой, сконцентрированной в точке, и т. д., уподобляющие материальные объекты весьма приближенным схе-

мам. Тем не менее эти приближенные методы позволяют решать практические задачи и тем самым выдерживают экспериментальную проверку. К сожалению, в биологических примерах с проверкой теоретических моделей дело обстоит сложнее, поскольку не всегда можно установить с уверенностью, что не нарушены в значительной степени существенные предпосылки. Поэтому разбираемый ниже случай изоляции в силу религиозных мотивов секты дункеров в США приведен во многом как иллюстрация подхода к анализу влияния ограниченности размера популяции. При этом приходится делать коррекции на различия между размером популяции и ее эффективным размером (см. § 10.4), учитывать изменения численности популяции во времени, комбинировать данные по нескольким локусам и т. д.

Используемые здесь сведения взяты из классической работы (1952 г.) по изучению генного дрейфа Б. Гласса и др. Религиозный изолят дункеров (секта немецких баптистов) находится в Пенсильвании. Он состоял к моменту обследования из 298 человек (взрослых и детей от 3 лет до 21 года), полностью удовлетворяющих требованиям принадлежности к изоляту.

Эта секта возникла в 1708 г. в Германии, а в 1719 г. 28 человек эмигрировали в Пенсильванию. Позже к ним присоединилась еще одна группа, численность которой точно неизвестна, но, вероятно, была порядка нескольких сотен. Большинство из вновь прибывших были уроженцами той же области в Германии. В 1881 г. секта разделилась на три части. Население одной из этих частей и дало современный изолят.

Следовательно, в течение более двух веков члены секты образовывали религиозный изолят в США, причем, 70 лет тому назад произошло резкое разделение, приведшее к образованию той части популяции (значительно меньшей величины), которая дала рассматриваемую группу. Тщательное исследование показало, что за период в три поколения приблизительно одна пятая населения покинула изолят, но общий размер оставался стабильным. Вообще, с 1881 г. этот размер был довольно постоянным.

Непосредственные наблюдения выявили, что лица от 1 года до 28 лет имеют родителями данного изолята 90 человек. Эта цифра предложена авторами как оценка эффективного размера. Длительность поколения определена авторами в 28 лет (26 лет для женщин и 30 лет

для мужчин). Отмечена иммиграция (генный поток 10% и более за поколение). Это нарушает предпосылки модели генного дрейфа в узком смысле, но можно думать, что смещение на ранних этапах было незначительным. Обследовано 77,5% лиц, удовлетворяющих требованиям принадлежности к изоляту (вся выборка состояла из 265 человек, из которых 231 попадает под определение членов изолята).

Серологические исследования по системам *ABO*, *MN* и *Rh* дали результаты, приведенные ниже (в таблице помещены оценки генных концентраций).

Группы населения				Группы населения			
Германия (1939 г.)				Англия (1939 г.)			
Дункеры				Дункеры			
США (1939 г.)				США (1939 г.)			
Аллели				Аллели			
Система <i>ABO</i>				Система <i>Rh</i>			
<i>I<sup>A</sup></i>	0,2862	0,3778	0,2583	<i>rh</i>	0,1510	0,1113	0,1448
<i>I<sup>B</sup></i>	0,0743	0,0253	0,0409	<i>rh'</i>	0,0077	0	0,0107
<i>I<sup>O</sup></i>	0,6395	0,5969	0,7008	<i>rh''</i>	0,0094	0	0,0056
				<i>rh'''</i>	0,0002	0	0,0001
Система <i>MN</i>				<i>Rh<sub>0</sub></i>	0,0206	0,0097	0,0225
<i>M</i>	0,548	0,655	0,540	<i>Rh<sub>1</sub></i>	0,5340	0,5790	0,5358
<i>N</i>	0,452	0,345	0,460	<i>Rh<sub>2</sub></i>	0,1408	0,1550	0,1473
				<i>Rh<sub>12</sub></i>	0,1363	0,1450	0,1332

Для сравнения показаны соответствующие данные по Германии и США. В силу отсутствия сведений для Германии по системе *Rh* помещены данные по Англии.

Заметны существенные отличия дункеров по исследованным системам от популяций США и Германии. Авторы объясняют это влиянием генного дрейфа. Припимая данное объяснение, попытаемся оценить время дивергенции, которое способно вызвать различия такой степени между генными концентрациями изолированной группы (дункеры) и их начальными значениями (за которые, в первом приближении, можно взять оценки генных концентраций популяции Германии (а по системе *Rh* — Англии), допуская их стабильность и течение всего периода изоляции дункеров).

В популяции дункеров три аллеля системы *Rh* имеют нулевую концентрацию. Поэтому возникает вопрос о ха-

рактуре распределения  $\theta$  в этом случае. Чтобы избежать подобных затруднений, воспользуемся возможностью формального объединения аллелей  $rh'$ ,  $rh''$ ,  $rh'''$  и  $Rh_v$ , рассматривая их как некий новый аллель с частотой, равной сумме соответствующих концентраций.

Кроме того, требуется знать эффективный (см. § 10.4) размер изолята на протяжении времени дивергенции. Для наших целей (оценка длительности изоляции) достаточно определить среднюю гармоническую эффективных размеров в этом периоде, которая фигурирует вместо  $N$  в (2.6) при непостоянстве размера популяции. В течение последних 70 лет Б. Гласс и др. предлагают за оценку эффективного размера изолята цифру в 90 человек. До этого эффективный размер был, по крайней мере в три-четыре раза больше. Таким образом, примерно 1/3 времени изоляции эффективный размер был равен 90 и около 2/3 — порядка 300 человек. Следовательно, средняя гармоническая будет равна  $\left(\frac{1}{3} \cdot \frac{1}{90} + \frac{2}{3} \cdot \frac{1}{300}\right)^{-1} \approx 170$ .

Наконец, так как изученные генетические системы не сцеплены, то в предположении равновесия по сцеплению сумма

$$\frac{8N}{t} \sum_i \theta_i^2,$$

где  $\theta_i$  — угловое отклонение по  $i$ -й системе — имеет распределение хи-квадрат с числом степеней свободы, равным общему количеству исследованных аллелей без количества систем. Это выполняется в силу того, что сумма независимых случайных величин с распределением хи-квадрат вновь будет иметь распределение хи-квадрат с числом степеней свободы, равным сумме числа степеней свободы слагаемых.

Вычисления дают следующие результаты. По системе  $ABO$  (два независимых аллеля) квадрат расстояния  $\theta_1^2$  равен 0,0204, по системе  $MN$  (один независимый аллель)  $\theta_2^2 = 0,0121$ . Для системы  $Rh$  (4 независимых аллеля;  $rh'$ ,  $rh''$ ,  $rh'''$ ,  $Rh_v$  формально рассматриваются как один аллель) имеем квадрат расстояния  $\theta_3^2$ , равный 0,0136.

Обращает на себя внимание слишком малая величина расстояния на аллель по системе  $Rh$ . Однако такие отклонения расстояний между собой при данном количестве аллелей вполне могут наблюдаться в модели генного дрей-

фа, как показывают вычисления доверительных интервалов.

Далее,  $\sum_{i=1}^3 \theta_i^2 = 0,046$ . Количество  $m$  всех независимых аллелей (общее количество аллелей минус количество систем) равно семи. Следовательно,

$$\frac{8N}{t} \sum_{i=1}^3 \theta_i^2 = \frac{1360}{t} \cdot 0,046 \sim \chi_7^2.$$

Логарифмическая функция правдоподобия для расстояний по всем системам будет равна, опуская члены, не зависящие от  $t$ ,

$$-\frac{m}{2} \ln t - \frac{8N}{2t} \sum_i \theta_i^2.$$

Отсюда оценкой наибольшего правдоподобия для времени  $t$  дивергенции генетического состава изолята от начального состояния будет

$$\hat{t} = \frac{8N \sum_{i=1}^3 \theta_i^2}{m} = \frac{1360 \cdot 0,046}{7} \approx 8,9 \text{ поколений.}$$

Если измерять время в годах, то

$$\hat{t} \approx 249 \text{ лет.}$$

Таким образом, точечная оценка времени дивергенции дает хорошее совпадение с историческими данными. Однако вычисление доверительных пределов характеризует это совпадение скорее всего как «удачу». Для более определенного оценивания времени дивергенции требуется большее число независимых аллелей.

Обобщение задачи оценивания времени дивергенции генетического состава популяции от начального состояния приводит к анализу происхождения нескольких популяций. При этом предполагается, что рассматриваемые на современном уровне группы являются потомками некоторой общей предковой популяции. Характер происхождения от общего предка описывается (неизвестным) дихотомическим древом последовательного разделения (и изоляции) популяций-потомков. Используя аппроксимацию расстояний между современными популяциями, мож-

но оценивать время дивергенции для каждого разветвления древа и характер ветвления, но изложение этих прикладных вопросов выходит за рамки настоящей книги.

### § 3. Асимптотика фундаментального решения для процесса генного дрейфа при $t \rightarrow \infty$

Анализ граничных точек для одномерного процесса генного дрейфа (см. § 10.5) показывает, что границы являются поглощающими. Решение прямого уравнения Колмогорова методом Фурье записывается в виде ряда по собственным функциям с экспоненциально убывающими во времени коэффициентами. При  $t \rightarrow \infty$  плотность распределения вероятности асимптотически определяется главным членом разложения, уменьшающимся с наименьшей скоростью  $\lambda_{\max}$ :

$$f(p, x, t) \sim f_a(p, x) \exp\{\lambda_{\max} t\}. \quad (3.1)$$

Здесь через  $f_a(p, x)$  обозначена собственная функция, отвечающая  $\lambda_{\max}$  и определяющая асимптотически неизменяющую форму плотности. Согласно (10.3.15) и (3.1)

$$\frac{\partial}{\partial t} f(p, x, t) \stackrel{\text{ас.}}{=} \begin{cases} \mathcal{A}^* f(p, x, t), \\ \lambda_{\max} f(p, x, t), \end{cases} \quad (3.2)$$

откуда (сокращая экспоненту) получаем

$$\mathcal{A}^* f_a(p, x) - \lambda_{\max} f_a(p, x) = 0. \quad (3.3)$$

Заметим, что определить  $\lambda_{\max}$  можно очень просто, используя изложенный в § 10.9 подход. Согласно этому подходу математические ожидания достаточно «хороших» (т. е. удовлетворяющих (10.9.5)) функций  $g(x)$  удовлетворяют уравнению

$$\frac{d}{dt} E_t \{g(x)\} = E_t \{\mathcal{A} g(x)\}. \quad (3.4)$$

Так как асимптотически плотность убывает со скоростью  $\lambda_{\max}$ , а ее форма неизменна, то с той же скоростью уменьшается, например, математическое ожидание количества гетерозигот  $2x(1-x)$  в популяции. Функция  $2x(1-x)$  обращается в нуль в граничных точках, поэтому изменение среднего числа гетерозигот определяется лишь динамикой плотности  $f(p, x, t)$  на  $(0, 1)$ . Согласно приведенному

уравнению

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} E_t \{2x(1-x)\} &= E_t \left\{ \frac{x(1-x)}{4N} \frac{d^2}{dx^2} 2x(1-x) \right\} = \\ &= -\frac{1}{2N} E_t \{2x(1-x)\}, \quad (3.5) \\ E_0 \{2x(1-x)\} &= 2p(1-p). \end{aligned}$$

Отсюда следует, что  $\lambda_{\max} = -1/2N$ .

Подставляя  $\lambda_{\max}$  в (3.3), получим уравнение для  $f_a(p, x)$ :

$$\frac{1}{2} \frac{x(1-x)}{2N} \frac{d^2}{dx^2} f_a(p, x) + \frac{1-2x}{4N} \frac{d}{dx} f_a(p, x) = 0. \quad (3.6)$$

Интегрируя (3.6), получаем, что единственным не принимающим отрицательных значений решением может быть только константа  $f_a(p)$ . Так как асимптотически

$$\begin{aligned} E_t \{2x(1-x)\} &\sim \int_0^1 2x(1-x) f_a(p) e^{-t/(2N)} dx = \\ &= 2f_a(p) \frac{1}{6} e^{-t/(2N)}, \quad (3.7) \end{aligned}$$

то из решения (3.5) следует, что  $f_a(p) = 6p(1-p)$ . Поэтому при  $t \rightarrow \infty$

$$f(p, x, t) \sim 6p(1-p)e^{-t/(2N)}. \quad (3.8)$$

В случае  $n > 2$  аллелей аналогичным образом можно найти асимптотические скорости убывания вероятности наличия в популяции  $n$  аллелей. Для этого можно рассмотреть поведение математического ожидания произведения частот  $x_1, x_2, \dots, x_n$  аллелей. Произведение обращается в нуль на границах симплекса  $\Sigma$ , т. е. асимптотически его математическое ожидание изменяется со скоростью  $\lambda_{\max}$ . С другой стороны, согласно (10.9.1)

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} E_t \left\{ \prod_{i=1}^n x_i \right\} &= E_t \left\{ \frac{1}{2} \sum_{i \neq j} \sum - \frac{x_i x_j}{2N} \frac{\partial^2}{\partial x_i \partial x_j} \prod_{m=1}^n x_m \right\} = \\ &= -\frac{n(n-1)}{4N} E_t \left\{ \prod_{m=1}^n x_m \right\}. \quad (3.9) \end{aligned}$$

Следовательно,  $\lambda_{\max} = -n(n-1)/4N$ , и асимптотически вероятность сосуществования в популяции всех аллелей

убывает очень быстро, грубо пропорционально при больших  $n$  квадрату числа аллелей.

Что касается асимптотического вида плотности распределения вероятности, то, как и в одномерном случае, она не зависит от текущих частот аллелей. Согласно результатам Кимуры асимптотически плотность на грани симплекса  $\Sigma$ , соответствующей наличию  $k$  аллелей с текущими координатами  $x_i \left( \sum_{i=1}^k x_i = 1 \right)$ , есть

$$f(p_1, \dots, p_{n-1}, x_1, \dots, x_k, t) \sim \\ \sim (2k-1)! \left( \prod_{i=1}^k p_i \right) \exp \left( -\frac{k(k-1)}{4N} \right). \quad (3.10)$$

#### § 4. Вероятности, связанные с достижением границ

Напомним, что согласно результатам § 10.6  $U(p)$  — математическое ожидание до момента поглощения «штрафа» на траектории процесса (равного  $u(x)$  в текущем состоянии  $x \in \Sigma$  и  $h(x_\Gamma)$  при выходе на поглощающую границу в точке  $x_\Gamma$ ) — удовлетворяет уравнению

$$(\mathcal{A}U)(p) = -u(p), \quad U(p)|_{\Gamma(\Sigma)} = h(p).$$

Если мы ищем вероятность поглощения в точке границы  $x_\Gamma$ , то, очевидно,  $u(x) \equiv 0$ ,  $h(x_\Gamma) = 1$ ,  $h(x) = 0$ ,  $x \in \Gamma(\Sigma)$ ,  $x \neq x_\Gamma$ . Для определения среднего времени выхода на границу следует положить  $u(x) \equiv 1$ ,  $h(x) \equiv 0$ . Поэтому, пользуясь возможностью в случае гешного дрейфа изолированного анализа поведения частот аллелей, вероятность фиксации  $U_1(p)$  некоторого аллеля с начальной концентрацией  $p$  можно найти из уравнения

$$\frac{1}{2} \frac{p(1-p)}{2N} \frac{d^2}{dp^2} U_1(p) = 0, \\ U_1(0) = 0, \quad U_1(1) = 1. \quad (4.1)$$

Его известным решением будет

$$U_1(p) = p, \quad U_0(p) = 1 - U_1(p) = 1 - p, \quad (4.2)$$

где через  $U_0$  обозначена вероятность утери аллеля. Интересно, что эти вероятности в точности совпадают с вероятностями поглощения в соответствующей модели марковской цепи.

Так как производная по времени вероятности фиксации к моменту  $t$  согласно (4.3.20) равна значению потока в точке  $x=1$ , то, принимая во внимание асимптотический вид плотности (3.8), получаем при  $t \rightarrow \infty$ :

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} U_1(p, t) &\sim \frac{\partial}{\partial x} \left[ -6p(1-p) e^{-t/(2N)} \frac{(1-x)}{4N} \right] \Big|_{x=1} = \\ &= -6p(1-p) e^{-t/(2N)} \left( -\frac{1}{4N} \right). \end{aligned}$$

Отсюда, учитывая (4.2), следует известное асимптотическое выражение для вероятности фиксации аллеля:

$$U_1(p, t) \sim p - 3p(1-p) \exp\{-t/2N\}. \quad (4.3)$$

Аналогично,

$$U_0(p, t) \sim 1 - p - 3p(1-p) e^{-t/(2N)}. \quad (4.4)$$

В полнallelельном случае представляет интерес определить не только вероятности фиксации или утери аллеля, но и вероятности утери его первым или вторым и т. д., наконец, вероятности утери аллелей в определенной последовательности. Очевидно, вспомнив интерпретацию этих вероятностей как ожиданий «штрафа» в момент выхода на границу (см. § 10.8), они должны удовлетворять уравнению  $(\mathcal{A}U)(\mathbf{p}) = 0$ .

Для вероятности утери первым, например, аллеля  $A_1$  граничные условия будут нулевыми, исключая гиперплоскость  $p_1 = 0$ , на которой значение этой вероятности равно единице. В общем случае вероятность утери аллеля  $A_j$   $i$ -м ( $i > 1$ ) по порядку  $U_{j(i)}(\mathbf{p})$  удовлетворяет уравнению

$$\begin{aligned} (\mathcal{A}U_{j(i)})(\mathbf{p}) &= 0, \\ U_{j(i)}(\mathbf{p})|_{\Gamma(2)} &= U_{j(i-1)}(\mathbf{p}), \end{aligned} \quad (4.5)$$

т. е. при выходе на границу «штраф» равен вероятности утери аллеля  $(i-1)$ -м по счету (так как один аллель уже утерян).

Аналогично выглядят граничные условия для определения вероятности утери некоторой последовательности аллелей в определенном порядке, когда «штраф» на границе равен вероятности утери соответствующего остатка последовательности.

Решать уравнения (4.5) можно, начиная с (4.1) и последовательно увеличивая число аллелей. Значения  $U$ ,

полученные для случая  $n$  аллелей определяют граничные условия, когда число аллелей равно  $n + 1$ .

Однако для генного дрейфа положение существенно упрощается благодаря симметричному характеру зависимости коэффициентов оператора  $\mathcal{A}$  от переменных  $p_i$ . Поэтому, пользуясь формулами для вероятностей объединения событий, можно получить, принимая схему рассуждений, предложенную Р. Литтлером, и исходя, в сущности, из результатов одномерной модели (с двумя аллелями), выводы для полиаллельного случая. Так, например, вероятность того, что аллель  $A_j$  будет утерян первым, можно записать в виде

$$\begin{aligned}
 U_{j(1)} &= P \left\{ \bigcup \{A_i \text{ утеряется прежде } A_j\} \right\} = \\
 &= \sum_i P \{A_i \text{ утеряется прежде } A_j\} - \\
 &\quad - \sum_{\substack{i_1, i_2 \\ i_1 < i_2}} P \{A_{i_1}, A_{i_2} \text{ утеряются прежде } A_j\} + \dots \\
 &\dots + (-1)^{n-1} P \{\text{утеряются все аллели, кроме } A_j\}. \quad (4.6)
 \end{aligned}$$

Пользуясь результатами для двухаллельного локуса, легко найти вероятность утери аллеля  $A_i$  прежде, чем будет утерян аллель  $A_j$  (очевидно, для этого достаточно следить за процессом изменения частот аллелей  $A_i$  и  $A_j$ , не обращая внимания на остальные). Сделаем преобразование

$$q_i = \frac{p_i}{p_i + p_j}, \quad q_j = \frac{p_j}{p_i + p_j}, \quad q_k = p_k, \quad k \neq i, j. \quad (4.7)$$

Согласно формулам замены переменных (10.7.4) найдем инфинитезимальные характеристики для координат  $q_i$  и  $q_j$ :

$$\begin{aligned}
 V_{ii} &= \frac{q_i(1-q_i)}{2N(p_i+p_j)}, & V_{ij} &= -\frac{q_i q_j}{2N(p_i+p_j)}, \\
 V_{jj} &= \frac{q_j(1-q_j)}{2N(p_i+p_j)}, & V_{ik} &= V_{jk} = 0, \quad k \neq i, j, \\
 M_i &= M_j = 0.
 \end{aligned} \quad (4.8)$$

Из (4.8) следует, что в блочной матрице коэффициентов диффузии координатам  $\{q_i, q_j\}$  соответствует подматрица вида (10.6.2), т. е. такого же типа, как в случае

дрейфа генов по локусу с двумя аллелями с концентрациями  $q_i$  и  $q_j$ , исключая сомножитель  $1/(p_i + p_j)$  при коэффициентах диффузии. Так как сомножитель не меняет траекторий этих координат, модифицируя лишь скорость движения, то вероятность утери аллеля  $A_i$  прежде  $A_j$  (что соответствует событию достижения границы  $q_j = 1$ ) равна, согласно (4.2),  $q_j$ , т. е.

$$P \{A_i \text{ утеряется прежде } A_j\} = p_j / (p_i + p_j). \quad (4.9)$$

Можно проверить, что вероятность (4.9) удовлетворяет уравнению  $\mathcal{A}P = 0$  и на границе обращается в соответствующую вероятность утери  $A_i$  прежде  $A_j$ .

Заметим, что вероятность утери ряда аллелей  $A_{i_1}, A_{i_2}, \dots, A_{i_h}$  прежде аллеля  $A_j$  можно найти (пользуясь возможностью «неразличения» аллелей — см. § 1) как вероятность утери искусственного «объединенного» аллеля с концентрацией  $p_{i_1} + p_{i_2} + \dots + p_{i_h}$  прежде аллеля  $A_j$ :

$$P \{A_{i_1}, A_{i_2}, \dots, A_{i_h} \text{ утеряются прежде } A_j\} = \\ = p_j / (p_{i_1} + p_{i_2} + \dots + p_{i_h} + p_j). \quad (4.10)$$

Эти вероятности удовлетворяют уравнению  $\mathcal{A}P = 0$  и соответствующим граничным условиям.

Подставляя значения вероятностей (4.10) в (4.6), получаем

$$U_{j(1)} = 1 - \sum_{\substack{i=1 \\ i \neq j}}^n \frac{p_i}{p_i + p_j} + \sum_{\substack{i_1, i_2 \\ i_1 < i_2}} \frac{p_j}{p_{i_1} + p_{i_2} + p_j} \dots \\ \dots + (-1)^{n-1} p_j. \quad (4.11)$$

Можно проверить, что  $\mathcal{A}U_{j(1)} = 0$  и выполняются нулевые граничные условия, исключая гиперплоскость  $p_j = 0$ , где  $U_{j(1)} = 1$ .

Для случая трех аллелей получаем, учитывая, что  $p_1 = 1 - p_2 - p_3$ ,  $p_1 + p_2 = 1 - p_3$ ,  $p_1 + p_3 = 1 - p_2$ :

$$U_{1(1)} = 1 - \frac{p_1}{p_1 + p_2} - \frac{p_1}{p_1 + p_3} + p_1 = p_2 p_3 \left( \frac{1}{1 - p_2} + \frac{1}{1 - p_3} \right), \\ U_{2(1)} = p_1 p_3 \left( \frac{1}{1 - p_1} + \frac{1}{1 - p_3} \right), \\ U_{3(1)} = p_1 p_2 \left( \frac{1}{1 - p_1} + \frac{1}{1 - p_2} \right). \quad (4.12)$$

Аналогично можно найти вероятность утери аллеля  $A_j$   $k$ -м по порядку, равную

$$U_{j(k)} = 1 - P \{ \text{найдутся аллели } A_{i_1}, \dots, A_{i_k}, \\ \text{утраченные прежде } A_j \}.$$

Вероятность последовательной утери аллелей  $A_n, A_{n-1}, \dots, A_2$  равна

$$\prod_{i=1}^n \left( \frac{p_i}{\sum_{k=i}^n p_k} \right) = \prod_{i=1}^n \left( \frac{p_i}{\sum_{k=1}^{i-1} p_k} \right).$$

## § 5. Характеристики времени достижения границ

Пользуясь возможностью изолированного анализа поведения аллелей полиаллельного локуса в случае генного дрейфа, получаем следующее уравнение для  $T(p)$  — среднего времени до момента поглощения (т. е. утери или фиксации) некоторого аллеля с начальной концентрацией  $p$ :

$$\frac{1}{2} \frac{p(1-p)}{2N} \frac{d^2 T(p)}{dp^2} = -1, \\ T(0) = T(1) = 0. \quad (5.1)$$

Соответствующим решением будет

$$T(p) = -4N[p \ln p + (1-p) \ln(1-p)]. \quad (5.2)$$

Среднее время поглощения линейно возрастает с увеличением численности популяции  $N$  и варьирует в зависимости от начальной концентрации  $p$ . Оно достигает максимума, равного  $2,76N$  поколений при  $p = 0,5$ , и симметрично уменьшается при отклонении от этой начальной концентрации.

Для двухаллельного случая утеря одного из аллелей означает достижение гомозиготности. Естественно ожидать увеличения времени достижения, когда количество аллелей возрастает, так как в этом случае утеря одного аллеля еще не приводит к генетической однородности популяции. Оказывается, что в случае  $n$  аллелей среднее время достижения гомозиготности (утери  $n-1$  аллелей)

равно

$$T(p) = -4N \sum_{i=1}^n (1-p_i) \ln(1-p_i). \quad (5.3)$$

Здесь для удобства и единообразия записи фигурирует и зависимая переменная  $p_n$ . Среднее время достигает максимума, равного

$$-4Nn(1-1/n)\ln(1-1/n),$$

при равенстве всех  $n$  начальных концентраций и при  $n \rightarrow \infty$  оно сходится к величине  $4N$ .

Проще всего получить (5.3) можно, пользуясь понятием условного диффузионного процесса, введенным в § 10.7. Рассмотрим условное среднее время фиксации некоторого аллеля с начальной концентрацией  $p$  при условии именно его фиксации (вероятность этого события согласно (4.2) равна  $p$ ). В соответствии с § 10.7 условный процесс отличается от безусловного дополнительным сносом, равным

$$V(p)U_1'(p)/U_1(p).$$

Поэтому условное время  $T_1(p)$  удовлетворяет уравнению

$$\frac{1}{2} \frac{p(1-p)}{2N} \frac{d^2 T_1(p)}{dp^2} + \frac{1-p}{2N} \frac{dT_1(p)}{dp} = -1, \quad (5.4)$$

$$T_1(1) = 0.$$

Решением (5.4) в классе ограниченных функций будет

$$T_1(p) = -4N \frac{1-p}{p} \ln(1-p). \quad (5.5)$$

Аналогично можно найти среднее время утери аллеля при условии его утери  $T_0(p)$ :

$$\frac{1}{2} \frac{p(1-p)}{2N} \frac{d^2 T_0(p)}{dp^2} - \frac{p}{2N} \frac{dT_0(p)}{dp} = -1, \quad (5.6)$$

$$T_0(0) = 0.$$

В классе ограниченных функций (5.6) удовлетворяет

$$T_0(p) = -4N \frac{p}{1-p} \ln p. \quad (5.7)$$

В полнорандомном случае с вероятностью единица в конце концов происходит одно из взаимоисключающих

событий — достижение гомозиготности по некоторому (фиксировавшемуся) аллелю. Так как на фиксацию аллеля  $A_i$  с начальной концентрацией  $p_i$  в среднем требуется  $T_1(p_i)$  поколений, а происходит это событие с вероятностью  $p_i$ , то среднее время достижения гомозиготности (утери всех аллелей, кроме одного) равно сумме произведений  $p_i T_1(p_i)$ , т. е. (5.3).

Известно, что средний квадрат условного среднего времени фиксации некоторого аллеля при условии именно его фиксации можно найти из уравнения (10.8.6), т. е.

$$\frac{1}{2} p \frac{(1-p)}{2N} \frac{d^2 T_{1,2}(p)}{dp^2} + \frac{1-p}{2N} \frac{dT_{1,2}(p)}{dp} = -2T_{1,2}(p), \quad (5.8)$$

которому удовлетворяет

$$T_{1,2}(p) = 32N^2 \left[ \frac{\pi^2}{6} + \frac{1-p}{p} \ln(1-p) - \sum_{j=1}^{\infty} \frac{p^j}{j^2} \right]. \quad (5.9)$$

Поэтому средний квадрат времени перехода популяции в гомозиготное состояние равен сумме произведений  $p_i T_{1,2}(p_i)$ , т. е.

$$32N^2 \left[ \frac{\pi^2}{6} + \sum_{i=1}^n (1-p_i) \ln(1-p_i) - \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^{\infty} \frac{p_i^{j+1}}{j^2} \right].$$

Аналогично, пользуясь характеристиками условного диффузионного процесса, определяются следующие моменты времени достижения гомозиготности, аналитические выражения для которых довольно громоздки. Поведение средней и дисперсии, а также коэффициентов асимметрии и эксцесса распределения времени перехода популяции в гомозиготное состояние иллюстрируется рис. 34, 35 и таблицей.

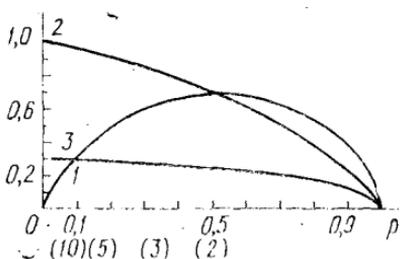
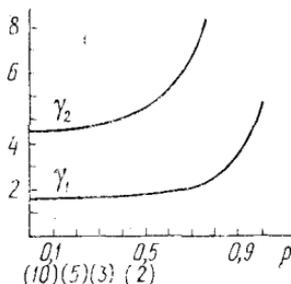


Рис. 34. Характеристики времени достижения гомозиготности.

На рис. 34 изображены характеристики времени достижения гомозиготности: 1 — среднее время достижения гомозиготности в случае

двух аллелей; 2 и 3 — средняя и дисперсия времени фиксации аллеля, исключая случаи его утери.

По оси ординат — время, единица соответствует  $4N$  поколениям ( $N$  — размер диплоидной популяции), по оси абсцисс — начальная концентрация рассматриваемого аллеля  $p$ . При изменении  $p$  от 0 до 0,5 кривые 2 и 3 дают среднюю и дисперсию времени достижения гомозиготности в случае  $n$  (цифры в скобках по оси абсцисс) множественных аллелей с равными начальными концентрациями.



На рис. 35 изображены графики зависимостей коэффициентов асимметрии ( $\gamma_1$ ) и эксцесса ( $\gamma_2$ ) распределения времени фиксации аллеля, исключая случаи утери, от его концентрации  $p$  (отложена по оси абсцисс). При изменении  $p$  от 0 до 0,5 кривые дают указанные характеристики времени достижения гомозиготности

Рис. 35. Коэффициенты асимметрии ( $\gamma_1$ ) и эксцесса ( $\gamma_2$ ) распределения времени фиксации аллеля, исключая случаи его утери.

в случае  $n$  (цифры в скобках по оси абсцисс) множественных аллелей с равными начальными концентрациями.

В таблице приведены значения первых моментов ( $M_i$ ), коэффициентов асимметрии и эксцесса ( $\gamma_1$  и  $\gamma_2$ ) условного

	$\lim_{\substack{n \rightarrow \infty \\ p \rightarrow 0}} \dots$	50 0,02	25 0,04	10 0,10	5 0,20	3 0,33
$M_1$	1,000	0,990	0,980	0,948	0,893	0,811
$M_2$	1,29	1,270	1,250	1,188	1,083	0,936
$M_3$	2,13	2,092	2,053	1,935	1,737	1,468
$M_4$	4,41	4,330	4,245	3,988	3,558	2,980
$\gamma_1$	1,67	1,670	1,671	1,678	1,701	1,763
$\gamma_2$	4,51	4,537	4,540	4,564	4,658	4,923
		2 0,50	— 0,60	— 0,70	— 0,80	— 0,90
$M_1$		0,693	0,611	0,516	0,402	0,256
$M_2$		0,739	0,613	0,479	0,336	0,178
$M_3$		1,122	0,909	0,691	0,467	0,238
$M_4$		2,250	1,808	1,362	0,912	0,459
$\gamma_1$		1,909	2,055	2,278	2,660	3,508
$\gamma_2$		5,627	6,418	7,785	10,512	18,280

времени фиксации нейтрального мутанта (достижения гомозиготности популяцией с равными начальными частотами аллелей) в зависимости от его начальной концентрации  $p$  (количества аллелей  $n$  с частотами  $1/n$ ). Верхняя строка «шапки» дает значения  $n$ , нижняя — значения  $p$ . Из рисунков и таблицы, в частности, видно, что средняя не является достаточно надежной характеристикой индивидуального поведения популяции, так как квадратичное отклонение имеет величину того же порядка.

Оказывается, что с помощью характеристик одномерного условного диффузионного процесса, подобно тому, как были найдены вероятности утери первыми определенных аллелей, можно найти среднее время утери одного, двух и т. д. из  $n$  аллелей и более высокие моменты, как показал Р. Литтлер.

Функцию распределения случайного значения времени  $\tau_k$ , когда в популяции остается  $k$  аллелей, т. е.  $P\{\tau_k \leq t\}$ , можно выразить через найденную для двухаллельного случая вероятность  $U_0(p, t)$  утери аллеля с начальной концентрацией  $p$  к моменту времени  $t$  (см. § 8) следующим образом. Событие  $\tau_k \leq t$  означает реализацию по крайней мере  $n - k$  таких событий, как утеря к моменту времени  $t$  одного из  $n$  аллелей. Вероятность осуществления по крайней мере  $n - k$  событий из  $n$ , как известно, равна

$$S_{n-k} - C_{n-k}^1 S_{n-k+1} + C_{n-k+1}^2 S_{n-k+2} - \dots + (-1)^{n-(n-k)} C_{n-1}^k S_n,$$

где  $S_i$  — сумма вероятностей всевозможных пересечений каких-либо  $i$  событий из  $n$ .

Пересечение  $i$  событий типа утери одного аллеля означает утерю «искусственного» аллеля, начальная концентрация которого равна сумме начальных частот  $\{p_{i_m}\}$  утерянных аллелей. Вероятность такого пересечения равна

$$U_0\left(\sum_{m=1}^i p_{i_m}, t\right). \text{ Поэтому}$$

$$\begin{aligned} P\{\tau_k \leq t\} &= \sum_{i=1}^k (-1)^i C_{n-k-i+1}^i \sum_{\{i_m\}} U_0\left(\sum_{m=1}^i p_{i_m}, t\right) = \\ &= \sum_{l=1}^k (-1)^{k-l} C_{n-l-1}^{k-l} \sum_{\{l_m\}} U_1\left(\sum_{m=1}^l p_{l_m}, t\right). \end{aligned} \quad (5.10)$$

Вторая форма записи в (5.10) получена в результате замены  $l = k - i$  с учетом того, что утеря  $n - k + i$  аллелей означает достижение суммарной концентрацией оставшихся  $k - i$  аллелей значения единица, т. е. фиксацию дополнительного «искусственного» аллеля. Вероятность фиксации к моменту времени  $t$  «искусственного» аллеля, объединенного из  $l$  аллелей с начальными концентрациями  $p_{i_m}$ , обозначена через  $U_1 \left( \sum_{m=1}^l p_{i_m}, t \right)$ . Суммирование

для  $U_0$  и  $U_1$  производится по всевозможным выборам  $n - k + i$  (соответственно  $l$ ) аллелей из  $n$ .

Зная функцию распределения, можно найти моменты любого порядка для времени, когда в популяции остается  $k$  аллелей. Заметим, что они просто выражаются через моменты одномерного процесса. Действительно, дифференцируя обе части (5.10) по  $t$ , умножая на  $t^m$  и интегрируя по  $t$  от 0 до  $\infty$ , получим слева момент  $m$ -го порядка. Справа же вместо  $U$  будут стоять произведения вероятностей утери (или фиксации) «искусственного» аллеля (с соответствующей начальной концентрацией) на условный момент  $m$ -го порядка времени утери (фиксации) этого аллеля.

Следовательно, значения моментов времени утери (фиксации) аллелей, для определения которых в общей ситуации нужно решать уравнения в частных производных, в случае генного дрейфа можно найти из обыкновенных дифференциальных уравнений для условных характеристик двухаллельного процесса.

Учитывая (5.6), для среднего времени утери  $n - k$  аллелей (т. е. пока в популяции останется лишь  $k$  аллелей) получается следующее выражение:

$$E\{\tau_{h,n}\} = -4N \sum_{i=1}^k (-1)^{h+i} C_{n-1-i}^{h-i} \times \\ \times \sum_{\{j_m\}} (1 - p_{j_1} - \dots - p_{j_i}) \ln(1 - p_{j_1} - \dots - p_{j_i}). \quad (5.11)$$

Можно убедиться, что

$$\mathcal{A}E\{\tau_{h,n}\} = -1, E\{\tau_{h,n}\}|_{\Gamma(\Sigma)} = E\{\tau_{h-1,n-1}\}. \quad (5.12)$$

Выполнимость этих условий проверяется непосредственно,

учитывая, что

$$\mathcal{A} \left\{ 4N \sum_{\{j_m\}} (1 - p_{j_1} - \dots - p_{j_i}) \times \right. \\ \left. \times \ln(1 - p_{j_1} - \dots - p_{j_i}) \right\} = C_{n-1}^{i-1}$$

и что справедливо равенство

$$(-1)^{h-1} \sum_{i=0}^{h-1} (-1)^i C_{n-2-i}^{h-1-i} C_{n-1}^i = 1,$$

следующее из сравнения коэффициентов при  $t^h$  в тождестве  $(1+t)^{n-1}/(1+t)^{n-h} = (1+t)^{h-1}$ . На границе  $\Sigma$  (где концентрация одного из аллелей обращается в нуль)  $\sum(1 - p_{j_1} - \dots - p_{j_i}) \ln(1 - p_{j_1} - \dots - p_{j_i}) = \sum(i, n)$  переходит в  $\sum(i, n-1) + \sum(i-1, n-1)$ , откуда следует выполнение граничных условий (5.12).

Характер последовательной утери аллелей при больших  $n$  и равных начальных концентрациях таков, что в популяции остается  $k$  аллелей ( $k \ll n$ ) в среднем через  $4N/k$  поколений. Если начальная концентрация любого аллеля равна  $1/n$ , то все  $\sum(i, n)$ , соответствующие наборам  $i$  из  $n$  аллелей, обращаются в  $(1 - i/n) \ln(1 - i/n)$ . Общее количество таких наборов равно числу способов извлечения  $i$  из  $n$  аллелей (перестановки соответствуют одному и тому же набору), т. е.  $C_n^i$ . Поэтому

$$E\{\tau_{k,n}\} = -4N \sum_{i=1}^k (-1)^{h+i} C_{n-1-i}^{h-i} C_n^i \left(1 - \frac{i}{n}\right) \ln\left(1 - \frac{i}{n}\right) = \\ = -(-1)^h 4N C_{n-1}^k \sum_{i=1}^k (-1)^i C_k^i \ln\left(1 - \frac{i}{n}\right) = \\ = (-1)^h 4N C_{n-1}^k \sum_{i=1}^k (-1)^i C_k^i \left(\frac{i}{n} + \frac{i^2}{2n^2} + \dots + \frac{i^k}{kn^k} + \dots\right). \quad (5.13)$$

Если в тождестве  $(1-t)^h = \sum_{i=0}^h (-t)^i C_h^i$  продифференцировать обе части по  $t$   $j$  раз и положить  $t=1$ , то

получим

$$\frac{d^j}{dt^j} (1-t)^k = \sum_{i=0}^k (-1)^i C_k^i i(i-1)\dots(i-k+1) =$$

$$= \begin{cases} 0, & j \neq k, \\ (-1)^k k!, & j = k. \end{cases}$$

Последовательно полагая  $j$  равным 1, 2 и т. д., получим, что сумма членов с  $i^m$  ( $m < k$ ) в (5.13) равна нулю, а с  $i^k$  даст  $-(-1)^k 4N (-1)^k C_{n-1}^k k! / (kn^k)$ , откуда

$$E\{\tau_{k,n}\} \xrightarrow{n \rightarrow \infty} 4N/k. \quad (5.14)$$

Аналогично можно исследовать поведение следующих моментов.

## § 6. Плотность времени пребывания и возраст аллеля

Как показано в § 10.8, плотность времени пребывания в точках пространства  $\Sigma$  является важной характеристикой процесса, позволяя легко определять математические ожидания интегралов по траекториям от заданных функций. При этом ее значение  $\Phi(p, y)$  в точке  $y$ , если начальным состоянием было  $p$ , можно рассматривать как среднее значение «штрафа» по траекториям от функции  $\delta(x-y)$ . Поэтому в двухаллельном случае для процесса генного дрейфа  $\Phi(p, y)$  можно согласно (10.8.8) найти из уравнения

$$\frac{1}{2} \frac{p(1-p)}{2N} \frac{d^2}{dp^2} \Phi(p, y) = -\delta(p-y), \quad (6.1)$$

$$\Phi(0, y) = \Phi(1, y) = 0.$$

Отсюда

$$\frac{d}{dp} \Phi(p, y) = - \int \frac{4N\delta(x-y)}{x(1-x)} dx = \begin{cases} c, & p < y, \\ -\frac{4N}{y(1-y)} + c, & p \geq y. \end{cases}$$

Напомним, что интеграл от произведения некоторой непрерывной функции  $g(x)$  на  $\delta(x-y)$  равен нулю, если верхний предел интегрирования меньше  $y$ , и  $g(y)$ , если верхний предел превышает  $y$ . Таким образом, первообразная от  $\delta(x-y)/[x(1-x)]$  является ступенчатой функцией, терпящей разрыв в точке  $x=y$ , высота ступеньки равна  $4N/[y(1-y)]$ .

Еще раз интегрируя, получаем

$$\Phi(p, y) = \begin{cases} cp + a, & p < y, \\ -\frac{4N}{y(1-y)}p + cp + b, & p \geq y. \end{cases}$$

Из граничного условия  $\Phi(0, y) = 0$  следует, что  $a = 0$ . Так как в точке  $y$  плотность времени пребывания  $\Phi(p, y)$  должна быть непрерывна, то из равенства

$$cy = -\frac{4N}{y(1-y)}y + cy + b$$

получаем, что  $b = 4N/(1-y)$ . Наконец, из второго граничного условия  $\Phi(1, y) = 0$  находим значение  $c$ :

$$-\frac{4N}{y(1-y)} + c + \frac{4N}{1-y} = 0, \text{ т. е. } c = 4N/y.$$

Окончательно решение (6.1) записывается следующим образом:

$$\Phi(p, y) = \begin{cases} 4Np/y, & p < y, \\ 4N(1-p)/(1-y), & p \geq y. \end{cases} \quad (6.2)$$

Интегрируя  $\Phi(p, y)$  по  $y$  от  $p$  до 1, получим, что среднее время пребывания траектории в области, где концентрация рассматриваемого аллеля больше начальной, равно  $-4Np \ln p$ . Аналогично получаем, что среднее время пребывания на  $(0, p)$  равно  $-4N(1-p) \ln(1-p)$  и в соответствии с (5.2) среднее время достижения гомозиготности состоит из этих двух слагаемых:

$$T(p) = \int_0^1 \Phi(p, y) dy = -4N(1-p) \ln(1-p) - 4Np \ln p.$$

С временем, проводимым процессом в  $\Sigma$ , связана также задача определения среднего возраста  $A(p, x)$  аллеля с текущей концентрацией  $x$  и начальной концентрацией  $p$ . Пусть  $B(p, x)$  есть произведение среднего возраста аллеля, имеющего частоту  $x$ , на плотность вероятности попадания в это состояние:

$$B(p, x) = \int_0^{\infty} t f(p, x, t) dt. \quad (6.3)$$

Тогда

$$A(p, x) = B(p, x) \int_0^{\infty} f(p, x, t) dt = \frac{B(p, x)}{\Phi(p, x)},$$

т. е.  $A(p, x)$  представляет собой среднее время достижения (но не первого достижения!)  $x$ , исходя из  $p$ . Применим к обеим частям (6.3) оператор  $\mathcal{A}$ :

$$\begin{aligned} \mathcal{A}B(p, x) &= \int_0^{\infty} t \mathcal{A}f(p, x, t) dt = \int_0^{\infty} t \frac{\partial}{\partial t} f(p, x, t) dt = \\ &= tf(p, x, t) \Big|_0^{\infty} - \int_0^{\infty} f(p, x, t) dt = \Phi(p, x), \end{aligned}$$

так как  $tf(p, x, t) \Big|_0^{\infty} = 0$ . В случае генного дрейфа по одному двухаллельному локусу  $\mathcal{A}$  определяется формулой (4.1 а) и  $B(p, x)$  удовлетворяет уравнению

$$\begin{aligned} \frac{1}{2} \frac{p(1-p)}{2N} \frac{d^2}{dp^2} B(p, x) &= -\Phi(p, x), \\ B(0, x) &= B(1, x) = 0. \end{aligned} \quad (6.4)$$

Граничные условия определяются граничными условиями для времени пребывания (6.1), так как  $B(p, x)$  есть произведение среднего возраста (конечной величины) на плотность времени пребывания.

Подставляя значение  $\Phi(p, x)$  из (6.2), получаем единственное решение (6.4), удовлетворяющее требованию непрерывности (и непрерывности производной) в точке  $y$  и нулевым граничным условиям:

$$B(p, x) = \begin{cases} -(4N)^2 \left[ \frac{(1-p) \ln(1-p)}{x} + \frac{p}{x} + \frac{p \ln x}{1-x} \right], & p < x, \\ -(4N)^2 \left[ \frac{p \ln p}{1-x} + \frac{1-p}{1-x} + \frac{(1-p) \ln(1-x)}{x} \right], & p \geq x. \end{cases} \quad (6.5)$$

Отсюда находим средний возраст аллеля с концентрацией  $x$ , если его начальная концентрация была  $p$ , следуя

подходу Т. Маруямы:

$$A(p, x) = \begin{cases} -4N \left[ \frac{(1-p) \ln(1-p)}{p} + \frac{x \ln x}{1-x} + 1 \right], & p < x, \\ -4N \left[ \frac{p \ln p}{1-p} + \frac{(1-x) \ln(1-x)}{x} + 1 \right], & p \geq x. \end{cases} \quad (6.6)$$

Иногда в биологической литературе малая концентрация одного из анализируемых аллелей рассматривается как аргумент в пользу недавнего его происхождения от единичной мутации. Расчеты показывают, что понятие «недавно» применительно к среднему возрасту аллеля с малой концентрацией слабо согласуется с малостью времени в обычном смысле. Например, средний возраст аллеля с частотой 0,1 приблизительно равен  $4N$  поколениям. У человека длительность поколения обычно не менее 25 лет. Если (эффективный) размер популяции равен 100, то средний возраст нейтрального мутанта с концентрацией 0,1 имеет значение примерно около 10 000 лет.

В случае малых  $x$  ( $p < x$ ) для определения среднего возраста можно воспользоваться известной аппроксимацией (6.6):

$$A(p, x) \sim -4Nx \ln x / (1-x). \quad (6.7)$$

Рассматриваемые в этом параграфе характеристики (плотность времени пребывания и возраст аллеля) можно определять также и для условных процессов, например, при условии фиксации или утери аллеля. При этом производящий оператор процесса соответствующим образом модифицируется (см. § 10.7).

Если мутационное давление мало, то полученные характеристики являются аппроксимацией для более общей ситуации, учитывающей мутирование аллелей. При этом делается допущение, что вероятность мутирования в процессе достижения поглощающих состояний пренебрежимо мала.

## § 7. Моменты процесса генного дрейфа

Согласно результатам § 10.3 математические ожидания функций на состояниях процесса удовлетворяют обратному уравнению Колмогорова (10.3.11). Однако для генного дрейфа ряд характеристик процесса можно най-

ти гораздо проще, используя подход, описанный в § 10.9. Благодаря тому, что оператор  $\mathcal{A}$  вида (1.1) переводит многочлены в многочлены той же степени, для отыскания моментов с помощью уравнения (3.4) можно решать обыкновенные дифференциальные уравнения вместо уравнений в частных производных, что значительно облегчает дело. Дальнейшие упрощения достигаются в результате возможности искусственного объединения частот ряда аллелей в одну, сохраняя корректность выводов и для исходной модели. Это позволяет снижать размерность задачи. В результате мы получаем известные результаты по динамике моментов процесса генного дрейфа наиболее простым путем.

В частности, применяя (3.4) при редукции процесса к одномерному (1.1 а) с аллелем  $A_i$ , исследуем поведение математического ожидания концентраций:

$$\frac{d}{dt} E_t \{x_i\} = E_t \left\{ \frac{x_i(1-x_i)}{4N} \frac{d^2 x_i}{dx_i^2} \right\} = 0, \quad (7.1)$$

$$E_0 \{x_i\} = p_i.$$

Этому уравнению удовлетворяет функция

$$E_t \{x_i\} = p_i, \quad (7.2)$$

т. е. в среднем частоты аллелей неизменны.

Важной характеристикой генетической структуры популяции является гетерозиготность. Если в популяции родителей частоты аллелей были равны  $\{p_i\}$ , то в популяции потомков количество гетерозигот  $H_{ij}(\mathbf{p})$  с  $i$ -м и  $j$ -м ( $i \neq j$ ) аллелями при этом условии в среднем будет (в силу независимого сочетания гамет родителей) равно, по закону Харди — Вайнберга,

$$E\{H_{ij}\} = 2p_i p_j, \quad i \neq j. \quad (7.3)$$

Поэтому, если значения  $p_i$  и  $p_j$  в популяции родителей подчиняются некоторому распределению вероятности, безусловное математическое ожидание количества гетерозигот в популяции потомков определяется как  $E\{2p_i p_j\}$ . В диффузионной модели время (поколения) и концентрации изменяются непрерывно, и можно считать, что величина  $2p_i p_j$  характеризует количество гетерозигот в популяции с текущими концентрациями  $p_i$  и  $p_j$ .

Для того чтобы найти  $E_t\{H_{ij}\}$ , воспользуемся уравнением (3.4):

$$\frac{d}{dt} E_t\{H_{ij}\} = E_t\{\mathcal{A}H_{ij}\} = -\frac{1}{2N} E_t\{H_{ij}\}, \quad (7.4)$$

$$E_0\{H_{ij}\} = 2p_i p_j = H_{ij}^0.$$

Отсюда следует хорошо известный результат, не зависящий ни от количества других аллелей, ни от их концентраций:

$$E_t\{H_{ij}\} = 2p_i p_j e^{-t/(2N)} = H_{ij}^0 e^{-t/(2N)}. \quad (7.5)$$

Условимся, что  $H_{ii} = 2p_i(1 - p_i)$ . Тогда  $E_t\{H_{ii}\}$  удовлетворяет (7.5). Если общую гетерозиготность популяции определить как  $H = \sum_{i < j} H_{ij}$ , то, согласно (7.5), независимо от количества аллелей

$$E_t\{H\} = H^0 e^{-t/(2N)}.$$

Таким образом, при  $t \rightarrow \infty$   $E_t\{H\} \rightarrow 0$ . Отсюда ясно, что и на каждой траектории количество гетерозигот стремится к 0 с вероятностью 1 (поскольку  $H$  не принимает отрицательных значений). Так как в популяции со случайным скрещиванием это может иметь место лишь в случае полной гомозиготности, то рано или поздно происходит фиксация одного из аллелей и утеря остальных.

Вспомним, что в среднем концентрация каждого аллеля постоянна при любых  $t$  и равна своему начальному значению (7.2). Обозначим вероятность фиксации  $i$ -го аллеля через  $U_i$  (его концентрация в случае фиксации равна 1, а при утере — 0). В пределе среднее значение концентрации (всегда равное  $p_i$ ) будет определяться как

$$p_i = U_i \cdot 1 + (1 - U_i) \cdot 0 = U_i. \quad (7.6)$$

Таким образом, получен еще один хорошо известный результат: вероятность фиксации аллеля равна его начальной концентрации.

Количество гетерозигот характеризует генетическую изменчивость в популяции. Эта генетическая изменчивость убывает в результате генного дрейфа в среднем со скоростью  $1/(2N)$  от своего текущего среднего значения за поколение. В конце концов изменчивость в популяции исчезнет при достижении полной генетической однородности. Представляет интерес найти ее интегральное сред-

нее значение в процессе достижения гомозиготности. Для этого проинтегрируем обе части уравнения (7.4) для  $E_t\{H_{ij}\}$  по  $t$  от 0 до  $\infty$ :

$$\int_0^{\infty} \frac{d}{dt} E_t\{H_{ij}\} dt = -\frac{1}{2N} \int_0^{\infty} E_t\{H_{ij}\} dt.$$

Так как слева интеграл равен  $E_{\infty}\{H_{ij}\} - H_{ij}^0$ , причем, согласно (7.5),  $E_{\infty}\{H_{ij}\} = 0$ , то получаем, что средняя гетерозиготность в течение всего процесса генного дрейфа будет равна (соответствуя известным результатам)

$$\int_0^{\infty} E_t\{H_{ij}\} dt = 2NH_{ij}^0. \quad (7.7)$$

Согласно (7.2) средние значения концентраций аллелей постоянны. Однако на траекториях около этих средних значений имеют место случайные колебания. Для дисперсии концентрации на траекториях процесса получаем следующее дифференциальное уравнение:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} E_t\{[x_i - E_t\{x_i\}]^2\} &= E_t\{\mathcal{A}[x_i - E_t\{x_i\}]^2\} = \\ &= E_t\left\{\frac{1}{2N} x_i(1-x_i)\right\} = \frac{1}{2N} p_i(1-p_i)e^{-t/(2N)}, \quad (7.8) \\ E_0\{[x_i - E_t\{x_i\}]^2\} &= 0. \end{aligned}$$

Здесь мы воспользовались результатом (7.5) для  $H_{ii}$ . Известным решением (7.8) будет

$$E_t\{[x_i - E_t\{x_i\}]^2\} = (1 - e^{-t/(2N)}) p_i(1 - p_i). \quad (7.9)$$

Сделаем очевидное замечание относительно интерпретации формулы (7.5), характеризующей среднюю гетерозиготность в популяции. В эту формулу входят не текущие значения концентраций аллелей в популяции, а их начальные значения (которые невозможно определить на основании изучения генетической структуры популяции в момент  $t$ ). В силу предположения о формировании популяции путем независимого выбора гамет текущее среднее количество гетерозигот определяется лишь концентрациями аллелей в популяции родителей по формуле (7.3) независимо от момента времени  $t$ . Поэтому на основании изучения гетерозиготности по рассматриваемому локусу

(в фиксированный момент) нельзя сделать заключения о длительности процесса генного дрейфа (и связанном с ней значении коэффициента инбридинга).

Из (7.2) легко видеть, что  $E\{x(t + \tau) | x(t)\} = x(t)$ ,  $\tau \geq 0$ . Используя это, найдем корреляционную функцию процесса. По формуле полной вероятности, вынося  $x(t)$  из-под знака условного математического ожидания как константу, получаем

$$E\{x(t) x^T(t + \tau)\} = E\{x(t) E\{x^T(t + \tau) | x(t)\}\} = E\{x(t) x^T(t)\}. \quad (7.10)$$

Здесь  $x$  обозначает вектор-столбец, а  $x^T$  — вектор-строку. Отсюда корреляционная функция процесса имеет вид

$$K(t_1, t_2) = E\{x(\min\{t_1, t_2\}) x^T(\min\{t_1, t_2\})\} - pp^T = \|k_{ij}(t_1, t_2)\|, \quad (7.11)$$

где

$$k_{ij}(t_1, t_2) = \left(1 - \exp\left\{-\frac{\min\{t_1, t_2\}}{2N}\right\}\right) (\delta_{ij} p_i - p_i p_j).$$

Так как из (7.2) следует, что математическое ожидание приращений на любых промежутках времени равно нулю, то ковариация приращений на непересекающихся временных интервалах  $(t_1, t_2)$  и  $(t_3, t_4)$  будет равна

$$\begin{aligned} \text{cov}\{x_i(t_2) - x_i(t_1), x_j(t_4) - x_j(t_3)\} = \\ = E\{x_i(t_2)x_j(t_4) - x_i(t_2)x_j(t_3) - x_i(t_1)x_j(t_4) + x_i(t_1)x_j(t_3)\}. \end{aligned}$$

Пусть для определенности  $t_1 < t_2 < t_3 < t_4$ . Согласно (7.10)

$$E\{x_i(t)x_j(t')\} = E\{x_i(\min\{t, t'\})x_j(\min\{t, t'\})\}.$$

Поэтому математические ожидания слагаемых вида  $x_i(t')x_j(t'')$  попарно сокращаются и рассматриваемая ковариация будет равна нулю. Следовательно, генный дрейф является процессом с некоррелированными приращениями.

Используя (7.9) и (7.11), найдем нормированную корреляционную функцию  $\|\rho_{ij}(t_1, t_2)\|$ :

$$\rho_{ij}(t_1, t_2) = \begin{cases} \sqrt{\frac{1 - \exp\{-\min\{t_1, t_2\}/(2N)\}}{1 - \exp\{-\max\{t_1, t_2\}/(2N)\}}}, & i=j, \\ \sqrt{\frac{1 - \exp\{-\min\{t_1, t_2\}/(2N)\} p_i p_j}{1 - \exp\{-\max\{t_1, t_2\}/(2N)\} (1-p_i)(1-p_j)}}, & i \neq j. \end{cases}$$

## § 8. Фундаментальное решение уравнений Колмогорова

Рассмотрим двухаллельный случай, как это сделал М. Кимура. Прямое уравнение согласно (1.2а) имеет вид

$$\frac{\partial}{\partial t} f(p, x, t) = \frac{1}{2} \frac{\partial^2}{\partial x^2} \left[ \frac{x(1-x)}{2N} f(p, x, t) \right], \quad (8.1)$$

$$f(p, x, 0) = \delta(x - p).$$

Применение метода Фурье приводит к решению вида

$$f(p, x, t) = \sum_{n=1}^{\infty} C_n X_n(x) e^{-\lambda_n t},$$

где  $C_n$  — постоянные,  $\lambda_n$  — собственные значения, а функция  $X_n(x)$  удовлетворяет обыкновенному дифференциальному уравнению

$$x(1-x) \frac{d^2 X_n}{dx^2} + 2(1-2x) \frac{dX_n}{dx} - (2 - 4N\lambda_n) X_n = 0. \quad (8.2)$$

Это уравнение является частным случаем гипергеометрического уравнения

$$x(1-x) \frac{d^2 X}{dx^2} + [\gamma - (\alpha + \beta + 1)x] \frac{dX}{dx} - \alpha\beta X = 0 \quad (8.3)$$

при  $\gamma = 2$ ,  $\alpha + \beta = 3$ ,  $\alpha\beta = 2 - 4N\lambda$ , т. е.

$$\alpha = (3 + \sqrt{1 + 16N\lambda})/2, \quad \beta = (3 - \sqrt{1 + 16N\lambda})/2.$$

Заметим, что значение потока на границах  $x=0$  и  $x=1$  должно быть конечным. Согласно (10.3.16) и (8.1) эти значения равны  $-f(p, 0, t)$  и  $f(p, 1, t)$  соответственно. Поэтому решение (8.2) должно быть конечным в этих точках. Из двух независимых решений уравнения (8.3) только  $F(\alpha, \beta, 2, x)$  конечно при  $x=0$ . Применим формулу, связывающую значение  $F$  вблизи особой точки  $x=0$  со значением вблизи особой точки  $x=1$ :

$$\begin{aligned} F(\alpha, \beta, 2, x) &= \frac{\Gamma(2) \Gamma(2 - \alpha - \beta)}{\Gamma(2 - \alpha) \Gamma(2 - \beta)} F(\alpha, \beta, -1 + \alpha + \beta, 1 - x) + \\ &+ \frac{\Gamma(2) \Gamma(\alpha + \beta - 2)}{\Gamma(\alpha) \Gamma(\beta)} (1 - x)^{2 - \alpha - \beta} \times \\ &\times F(2 - \alpha, 2 - \beta, 3 - \alpha - \beta, 1 - x). \end{aligned}$$

Так как

$$F(\alpha, \beta, \gamma, x) = 1 + \frac{\alpha\beta}{\gamma} x + \frac{\alpha(\alpha+1)\beta(\beta+1)}{2!\gamma(\gamma+1)} x^2 + \dots,$$

то при  $x \rightarrow \infty$   $F(\alpha, \beta, 2, x)$  остается конечной, если  $\beta$  равно 0 или отрицательному целому числу, а (учитывая, что  $\alpha + \beta = 3$ )  $2 - \alpha$  есть отрицательное целое. Отсюда видно, что  $\lambda$  может принимать лишь следующие значения:

$$\lambda_n = n(n+1)/(4N), \quad n = 1, 2, \dots \quad (8.4)$$

Соответствующими собственными функциями будут

$$X_n = F(2+n, 1-n, 2, x), \quad n = 1, 2, \dots \quad (8.5)$$

Далее, удобно перейти от гипергеометрических функций к функциям Гегенбауэра  $T_{n-1}^1$ :

$$T_{n-1}^1(y) = \frac{n(n+1)}{2} F\left(n+2, 1-n, 2, \frac{1-y}{2}\right),$$

где  $y = 1 - 2x$ . Таким образом,

$$X_n(x) = T_{n-1}^1(y)$$

и решение (8.1) можно записать как

$$f(p, x, t) = \sum_{n=1}^{\infty} C_n T_{n-1}^1(y) \exp\left\{\frac{-n(n+1)t}{4N}\right\}. \quad (8.6)$$

Постоянные  $C_n$  можно найти из начального условия

$$f(p, x, 0) = \sum_{n=1}^{\infty} C_n T_{n-1}^1(y) = \delta(x-p). \quad (8.6a)$$

Так как функции Гегенбауэра ортогональны на интервале  $(-1, 1)$  с весом  $1 - y^2$ , т. е.

$$\int_{-1}^1 (1-y^2) T_m^1(y) T_{n-1}^1(y) dy = \frac{2n(n+1)}{2n+1} \delta_{m,n-1},$$

то, умножая обе части (8.6a) на  $(1-y^2) T_{n-1}^1(y)$  и интегрируя по интервалу  $(-1, 1)$ , получим

$$2[1 - (1-2p)^2] T_{n-1}^1(1-2p) = C_n \frac{2n(n+1)}{2n+1}.$$

Отсюда

$$C_n = 4p(1-p) \frac{2n+1}{n(n+1)} T_{n-1}^1(1-2p) T_{n-1}^1(y) \times \\ \times \exp\left\{\frac{-n(n+1)t}{4N}\right\}.$$

В итоге решение (8.1) можно записать в виде

$$f(p, x, t) = \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(2n+1)[1-(1-2p)^2]}{n(n+1)} T_{n-1}^1(1-2p) \times \\ \times T_{n-1}^1(1-2x) \exp\left\{\frac{-n(n+1)t}{4N}\right\}, \quad (8.7)$$

или, через гипергеометрические функции,

$$f(p, x, t) = \\ = p(1-p) \sum_{n=1}^{\infty} n(n+1)(2n+1) F(1-n, n+2, 2, p) \times \\ \times F(1-n, n+2, 2, x) \exp\left\{\frac{-n(n+1)t}{4N}\right\} = \\ = 6p(1-p) \exp\left\{-\frac{t}{2N}\right\} + 30p(1-p)(1-2p)(1-2x) \times \\ \times \exp\left\{-\frac{3t}{2N}\right\} + \dots \quad (8.8)$$

Видно, что при  $t \rightarrow \infty$

$$f(p, x, t) \sim 6p(1-p)e^{-t/(2N)}$$

в согласии с полученным ранее результатом (3.8). Расчеты показывают, что это асимптотическое приближение адекватно для  $t \geq 2N$ , если  $p = 0,5$  (при этом около половины траекторий достигло границ). Если же  $p = 0,1$ , то время должно быть более  $4N - 5N$  поколений и около 90% случаев уже закончилось фиксацией генов.

Интегрируя потоки согласно (10.3.19), (10.3.20) или решая обратное уравнение Колмогорова, можно найти вероятности фиксации  $U_1$  или утери  $U_0$  рассматриваемого аллеля к моменту времени  $t$ :

$$U_1(p, t) = p + \sum_{n=1}^{\infty} (2n+1) p(1-p)(-1)^n \times \\ \times F(1-n, n+2, 2, p) \exp\left\{\frac{-n(n+1)t}{4N}\right\}, \quad (8.9)$$

$$U_0(p, t) = 1-p + \sum_{n=1}^{\infty} (2n+1) p(1-p)(-1)^n \times \\ \times F(1-n, n+2, 2, 1-p) \exp\left\{\frac{-n(n+1)t}{4N}\right\}. \quad (8.10)$$

Используя систему биортогональных на  $\Sigma$  полиномов, удается найти фундаментальное решение и для произвольного количества аллелей, имеющее довольно громоздкий вид. Поэтому для решения рассмотренных ранее задач было разумно использовать методы, позволяющие получить результаты наиболее простым путем.

## § 9. Двулокусная модель генного дрейфа

Теперь перейдем к анализу поведения в случае генного дрейфа частот гамет, классифицируемых в отношении двух аутосомных локусов. Хотя по-прежнему случайные изменения частот гамет при смене поколений происходят за счет выборочного характера формирования популяции потомков (т. е. процесса ненаправленного), снос в диффузионной модели не будет равен нулю. В результате сочетаний в гамете потомка аллелей различных гамет диплоидного родителя возможно появление одних типов гамет за счет других. Такое явление происходит при рекомбинации, если оба локуса находятся в одной группе сцепления, или при независимом расхождении хромосом при отсутствии сцепления. Математически оба случая описываются одинаково с помощью параметра  $r$  — вероятности появления рекомбинированной гаметы.

Пусть в первом локусе  $n_1$ , а во втором  $n_2$  аллелей. Будем обозначать гамету, несущую  $i_1$ -й аллель первого и  $k_2$ -й аллель второго локусов, через  $\Gamma_{i_1 k_2}$ , а ее концентрацию — через  $p_{i_1 k_2}(x_{i_1 k_2})$ . Гамета  $\Gamma_{i_1 j_2}$  может образоваться в результате рекомбинации между  $\Gamma_{i_1 k_2}$  и  $\Gamma_{l_1 j_2}$ , где  $k_2$  и  $l_1$  произвольны. В предположении случайного скрещивания вероятность генотипа  $\Gamma_{i_1 k_2} \Gamma_{l_1 j_2}$  в популяции родителей равна  $p_{i_1 k_2}^2$  при  $i_1 = l_1$ ,  $k_2 = j_2$  и  $2p_{i_1 k_2} p_{l_1 j_2}$  в противном случае ( $p_{i_1 k_2}$  — концентрация  $\Gamma_{i_1 k_2}$  в предыдущем поколении). Рассматриваемый генотип в случае рекомбинации производит гамету  $\Gamma_{i_1 j_2}$  с вероятностью 1 при  $l_1 = i_1$ ,  $k_2 = j_2$  и с вероятностью 0,5 в противном случае. Поэтому условная вероятность появления  $\Gamma_{i_1 j_2}$ , учитывая произвольность  $k_2$  и  $l_1$ , равна

$$\sum_{k_2=1}^{n_2} \sum_{l_1=1}^{n_1} r p_{i_1 k_2} p_{l_1 j_2} = r p_{i_1} p_{j_2},$$

где

$$p_{i_1} = \sum_{k_2=1}^{n_2} p_{i_1 k_2}, \quad p_{j_2} = \sum_{l_1=1}^{n_1} p_{l_1 j_2}.$$

Здесь  $p_{i_1}$  и  $p_{j_2}$  — частоты  $i_1$ -го и  $j_2$ -го аллелей первого и второго локусов соответственно. Очевидно, что при отсутствии рекомбинации (вероятность этого события равна  $1-r$ ) концентрация любой гаметы не меняется. В детерминистском рассуждении вероятности генотипов и гамет рассматриваются как их частоты. Поэтому концентрация гаметы  $\Gamma_{i_1 j_2}$  под действием рекомбинации станет равной

$$\tilde{p}_{i_1 j_2} = (1-r) p_{i_1 j_2} + r p_{i_1} p_{j_2}.$$

Следовательно, соответствующей компонентой вектора снова в диффузионной модели будет

$$M_{i_1 j_2} = -r (p_{i_1 j_2} - p_{i_1} p_{j_2}) = -r D_{i_1 j_2}. \quad (9.1)$$

Производящий оператор процесса генного дрейфа по двум локусам имеет вид

$$\mathcal{A} = \frac{1}{2} \sum_{i_1 k_2} \sum_{l_1 j_2} \frac{p_{i_1 k_2} (\delta_{i_1 l_1} \delta_{k_2 j_2} - p_{l_1 j_2})}{2N} \frac{\partial^2}{\partial p_{i_1 k_2} \partial p_{l_1 j_2}} - r \sum_{i_1 j_2} D_{i_1 j_2} \frac{\partial}{\partial p_{i_1 j_2}}. \quad (9.2)$$

Здесь  $D_{i_1 j_2}$  определяется из (9.1) как

$$D_{i_1 j_2} = p_{i_1 j_2} - p_{i_1} p_{j_2} \quad (9.3)$$

и носит название *коэффициента неравновесности по сцеплению*. Если каждой гамете сопоставить целочисленный случайный вектор с координатами  $\xi_{i_1}$  и  $\xi_{j_2}$ , принимающими значения 1 и 0 при наличии и отсутствии соответствующих аллелей первого и второго локусов, то  $D_{i_1 j_2}$  представляет собой *ковариацию*  $\xi_{i_1}$  и  $\xi_{j_2}$ . Величина  $D_{i_1 j_2}$  характеризует отклонения сочетаний аллелей разных локусов в гамете от независимости.

Модель генного дрейфа по двум локусам по-прежнему обладает хорошим свойством инвариантности при неразличении некоторых типов гамет. Например, можно сум-

мировать частоты гамет, содержащих ряд неразличимых аллелей одного из локусов, рассматривая их как новый «искусственный» аллель. Поведение в такой «объединенной» модели определяется производящим оператором типа (9.2). Если не различать всех аллелей одного из локусов, то модель редуцируется к однолокусной с производящим оператором вида (4.1).

Воспользовавшись указанным свойством генного дрейфа, можно упростить анализ поведения коэффициентов  $D_{i_1 j_2}$ . Для этого достаточно рассматривать лишь следующие типы гамет:  $\Gamma_{i_1 j_2}$ ,  $\Gamma_{i_1 \bar{j}_2}$ ,  $\Gamma_{\bar{i}_1 j_2}$ ,  $\Gamma_{\bar{i}_1 \bar{j}_2}$ . Здесь черта над символом означает отсутствие соответствующего аллеля в гамете. Частоты этих гамет по порядку обозначим  $p_1, p_2, p_3, p_4$ . Тогда получим более привычные выражения для  $\{D_{i_1 j_2}\}$ :

$$D_{i_1 j_2} = p_1 p_4 - p_2 p_3 = D,$$

$$D_{i_1 \bar{j}_2} = D_{i_1 \bar{j}_2} = -D, \quad D_{\bar{i}_1 j_2} = D$$

и оператор (9.2) примет вид

$$\mathcal{A} = \frac{1}{4N} \sum_{i,j=1}^3 p_i (\delta_{ij} - p_j) - rD \left( \frac{\partial}{\partial p_1} - \frac{\partial}{\partial p_2} - \frac{\partial}{\partial p_3} \right). \quad (9.4)$$

Найдем  $E_t \{D_{i_1 j_2}\}$  с помощью уравнения (3.4), учитывая, что

$$\frac{d}{dt} E_t \{D_{i_1 j_2}\} = E_t \{ \mathcal{A} D_{i_1 j_2} \} = - \left( \frac{1}{2N} + r \right) E_t \{D_{i_1 j_2}\}, \quad (9.5)$$

$$E_0 \{D_{i_1 j_2}\} = D_{i_1 j_2}^0.$$

Известным решением этого уравнения будет

$$E_t \{D_{i_1 j_2}\} = D_{i_1 j_2}^0 \exp \left\{ - \left( \frac{1}{2N} + r \right) t \right\}. \quad (9.6)$$

Оно отличается от решения (9.1.14) в детерминистской модели членом  $1/(2N)$  в экспоненте, т. е. довольно незначительно. Таким образом, математическое ожидание  $D_{i_1 j_2}$  в пределе будет равно 0.

Так как по каждому локусу, согласно результатам § 4, с вероятностью единица достигается гомозиготность, то рано или поздно в двулокусной модели фиксируется одна из возможных гамет. Очевидно, вероятность фиксации

$\Gamma_{i_1 j_2}$  равна  $E_\infty \{x_{i_1 j_2}\}$ . Применяя уравнение (3.4) и используя (9.6), получаем

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} E_t \{x_{i_1 j_2}\} &= E_t \{ \mathcal{A} x_{i_1 j_2} \} = E_t \{ -r D_{i_1 j_2} \} = \\ &= -r D_{i_1 j_2}^0 \exp \left\{ - \left( \frac{1}{2N} + r \right) t \right\}, \end{aligned} \quad (9.7)$$

$$E_0 \{x_{i_1 j_2}\} = p_{i_1 j_2}.$$

Решением (9.7) будет

$$E_t \{x_{i_1 j_2}\} = p_{i_1 j_2} - \left( 1 - \exp \left\{ - \left( \frac{1}{2N} + r \right) t \right\} \right) \frac{2Nr}{1 + 2Nr} D_{i_1 j_2}^0. \quad (9.8)$$

В пределе при  $t \rightarrow \infty$  получаем известное выражение для вероятности  $U_{i_1 j_2}$  фиксации гамет  $\Gamma_{i_1 j_2}$ :

$$U_{i_1 j_2} = p_{i_1 j_2} - \frac{2Nr}{1 + 2Nr} D_{i_1 j_2}^0. \quad (9.9)$$

Поскольку предельным состоянием популяции будет полная генетическая однородность, то в итоге на каждой траектории  $D_{i_1 j_2}$  обратится в 0. Представляет интерес найти суммарное по траекториям среднее значение этого показателя в процессе достижения генетической однородности. Для этого проинтегрируем обе части уравнения (9.5) для  $E_t \{D_{i_1 j_2}\}$  по  $t$  от 0 до  $\infty$ :

$$\int_0^\infty \frac{d}{dt} E_t \{D_{i_1 j_2}\} dt = - \left( \frac{1}{2N} + r \right) \int_0^\infty E_t \{D_{i_1 j_2}\} dt.$$

Так как слева интеграл равен  $E_\infty \{D_{i_1 j_2}\} - D_{i_1 j_2}^0$ , причем, согласно (9.6),  $E_\infty \{D_{i_1 j_2}\} = 0$ , то получаем, что средняя ковариация аллелей в течение всего процесса генного дрейфа есть

$$\int_0^\infty E_t \{D_{i_1 j_2}\} dt = \frac{2N}{1 + 2Nr} D_{i_1 j_2}^0. \quad (9.10)$$

Подчеркнем, что в формулу (9.6), характеризующую среднюю ковариацию аллелей различных локусов в популяции, входят не текущие концентрации аллелей и гамет, а их (ненаблюдаемые при обследовании) началь-

ные значения. Поэтому на основании изучения межлокусной неравновесности в одной популяции нельзя делать заключения о длительности процесса генного дрейфа.

## § 10. Библиография и комментарии

§ 1. Впервые диффузионное уравнение для изучения процесса генного дрейфа применил Р. Фишер в работе:

Fisher R. A. On the dominance ratio.—Proc. Roy. Soc. Edinb., 1922, 42, p. 321—341,

используя в качестве переменной функцию от генной частоты  $\arccos(1-2p)$ . В этой работе была допущена ошибка в записи коэффициента сноса, исправленная в дальнейшем в монографии:

Fisher R. A. The Genetical Theory of Natural Selection.—Oxford: Clarendon Press, 1930.

§ 2. Изложенное доказательство аппроксимации распределения углового расстояния  $\theta$  следует работе:

Малютов М. Б., Пасеков В. П. Реконструкция родословных деревьев изолированных популяций.—МГУ, МЛСМ, препринт № 19, 1971,

откуда взят анализ дрейфа в изоляте дункеров — см.:

Glass B., Sacks M., Jahn E., Hess C. Genetic drift in a religious isolate: an analysis of the causes of variation in blood group and other gene frequencies in small populations.—Amer. Natur., 1952, 86, № 828, p. 145—159.

Обзор методов анализа происхождения родственных популяций, основанных на этой аппроксимации, дан в работе:

Пасеков В. П. Родство и генетическая близость популяций.—Итоги науки и техники, ВИНТИ АН СССР, Серия «Математическая биология и медицина», т. 1, М., 1978, с. 166—209.

§ 3. Асимптотика фундаментального решения при  $t \rightarrow \infty$  в многомерном случае изучалась М. Кимура:

Kimura M. Random genetic drift in multi-allelic locus.—Evolution, 1955, 9, № 4, p. 419—435.

§ 4. Вероятности фиксации и утери аллелей в полиаллельном локусе рассматривал Р. Литтлер для модели нейтральных мутаций, откуда и следуют приведенные в этом параграфе результаты — см.:

Little R. A. Ages, extinction times and first passage probabilities for a multi-allele diffusion model with irreversible mutation.—Theor. Pop. Biol., 1978, 13, № 2, p. 214—225.

§ 5. Среднее время поглощения для двухаллельного локуса было получено А. Н. Колмогоровым, но этот результат не был опубликован и цитировался лишь в сноске в работе А. А. Малиновского:

Малиновский А. А. Биологические и социальные факторы в происхождении расовых различий у человека.—Природа, 1947, № 7, с. 40—48.

Время достижения гомозиготности в полиаллельном случае (первые четыре момента) изучалось в статье:

Пасеков В. П. Замечание относительно определения первых моментов времени достижения гомозиготности конечной по-

пуляцией в отношении нейтрального локуса.— Генетика, 1974, 10, № 2, с. 162—170.

Изложение методов определения характеристик времени утери (фиксации) части аллелей следует уже цитировавшейся работе Р. Литтлера и статье:

Littler R. A. Loss of Variability at One Locus in a Finite Population.— *Math. Biosci.*, 1975, 25, № 1—2, p. 151—163.

Среднее время утери части аллелей было определено с помощью уравнения (5.12) в заметке:

Пасеков В. П. Среднее время утери аллелей в результате генного дрейфа в конечной популяции.— Доклады МОИП. Общая биология, 1976 г. Секция антропологии, биофизики, витаминологии, генетики, геронтологии, гистологии и эмбриологии, истории естествознания, комиссия по применению математики в биологии Московского общества испытателей природы.— М.: МГУ, 1978, с. 218—220.

§ 6. Определение плотности времени пребывания и возраста аллели следует работе:

Maguyma T. The Age of an Allele in a Finite Population.— *Genetical Res.*, 1974, 23, № 2, p. 137—143.

§ 7. Применение используемого здесь подхода обосновывается в заметке:

Пасеков В. П. Один подход к исследованию процессов диффузии в генетике.— Применение статистических методов в задачах популяционной генетики.— М.: МГУ, МЛСМ, вып. 49, 1975, с. 63—68.

§ 8. Фундаментальное решение для двухаллельного случая было получено М. Кимурой в работе:

Kimura M. Solution of a Process of Random Genetic Drift with a Continuous Model.— *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1955, 41, № 3, p. 144—150.

В полнאלлельной ситуации решение получено Р. Литтлером и Е. Факереллом:

Littler R. A., Fackereil E. D. Transition Densities for Neutral Multi-allele Diffusion Models.— *Biometrics*, 1975, 31, № 1, p. 117—123,

иначе эта задача решена в работе:

Griffiths R. C. A Transition Density Expansion for a multi-allele Diffusion Model.— *Adv. Appl. Probab.*, 1979, 11, № 2, p. 310—325.

§ 9. Излагаемый подход к анализу математического ожидания коэффициента неравновесности по сцеплению был использован в статье:

Ohta T. Linkage Disequilibrium and Associative Overdominance due to Random Genetic Drift.— *Japanese J. of Genetics*, 1971, 46, № 3, p. 195—206.

## ГЛАВА XII

### СВОЙСТВА ОДНОЛОКУСНЫХ МОДЕЛЕЙ ПРИ УЧЕТЕ РЯДА МИКРОЭВОЛЮЦИОННЫХ ФАКТОРОВ

#### § 1. Уравнения Колмогорова в случае влияния нескольких микроэволюционных факторов

Рассмотренная модель генного дрейфа, в узком смысле, является в некоторой степени отправным пунктом, точкой отсчета, на основании сравнений с которой можно судить о влиянии того или иного микроэволюционного фактора на судьбу популяции. Здесь имеется аналогия с положением модели случайного скрещивания (панмиксия Харди—Вайнберга) среди детерминистских моделей популяционной генетики.

Влияние других факторов микроэволюции, помимо случайных колебаний концентраций гамет при смене поколений, учитывается в диффузионных моделях с помощью коэффициентов сноса (если только эти факторы сами не имеют случайный характер), как было показано в § 10.4. Переход к диффузии означает переход от дискретного времени к непрерывному. Поэтому влияние детерминистских факторов описывается проще, чем в дискретных моделях, порядок их действия несуществен и совместный эффект сводится к простому суммированию влияний отдельных факторов (например отбора, мутаций, миграций, рекомбинаций и т. д.), действующих на соответствующей стадии жизненного цикла популяции. Так, если на  $i$ -й стадии приращение концентрации  $p$  равно  $\varepsilon f_i(p)$  (где  $f_i$  — достаточно «хорошие» функции), то за жизненный цикл ( $\varepsilon \sim 1/N$ , где  $N$  — размер популяции) все приращение записывается как

$$\begin{aligned} \Delta p &= \varepsilon f_1(p) + \varepsilon f_2 [p + \varepsilon f_1(p)] + \\ &+ \varepsilon f_3 \{p + \varepsilon f_1(p) + \varepsilon f_2 [p + \varepsilon f_1(p)]\} + \dots = \\ &= \varepsilon \sum_i f_i(p) + o(\varepsilon), \end{aligned}$$

в пределе при  $N \rightarrow \infty$  можно пренебречь членами, соответствующими  $o(\epsilon)$ .

Как правило, компоненты  $f_i$  берутся такими же, как в детерминистских моделях, рассмотренных в части первой.

Например, если приспособленности генотипов, сформированных гаметами  $\Gamma_i$  и  $\Gamma_j$ , равны константам  $w_{ij}$ , отражающим давление отбора, то  $i$ -я координата сноса (концентрации  $p_i$   $i$ -й гаметы) равна

$$M_i^{(1)}(\mathbf{p}) = p_i [w_i(\mathbf{p}) - w(\mathbf{p})], \quad (1.1)$$

где  $w_i(\mathbf{p}) = \sum_{j=1}^n w_{ij} p_j$ ,  $w(\mathbf{p}) = \sum_{i,j=1}^n w_{ij} p_i p_j$ ;  $w_i(\mathbf{p})$  интерпретируется как приспособленность  $i$ -й из  $n$  гамет, а  $w(\mathbf{p})$  — как средняя приспособленность популяции.

Иногда влияние отбора в этой ситуации описывают сносом с координатами вида

$$M_i^{(1)}(\mathbf{p}) = p_i (w_i(\mathbf{p}) - w(\mathbf{p})) / w(\mathbf{p}), \quad (1.2)$$

отражающими «происхождение» диффузионной модели от дискретного процесса.

В общей ситуации приспособленности  $w_{ij}$  не являются константами и могут зависеть от момента времени, генетической структуры популяции и т. д. (см. § 8).

Влияние миграций обычно описывается островной моделью С. Райта. Она предполагает, что из некоторой внешней большой популяции (материка), характеризующейся постоянными частотами гамет  $q_i$ , идет поток мигрантов постоянной интенсивности  $m$ . При этом численность рассматриваемой (островной) популяции остается на одном и том же уровне, т. е. регулируется какими-то, например, экологическими механизмами или такой же интенсивности эмиграцией. В итоге после миграций концентрация  $i$ -й гаметы станет равной  $m q_i + (1 - m) p_i$  и соответствующее значение сноса (приращение концентрации) будет равно

$$M_i^{(2)}(\mathbf{p}) = m (q_i - p_i). \quad (1.3)$$

Мутационные переходы между аллелями задаются стохастической матрицей  $\|\mu_{ij}\|$ , где  $\mu_{ij}$  интерпретируется как вероятность мутирования аллеля  $A_j$  в аллель  $A_i$ . Тогда  $\mu_{ij} p_j$  представляет собой мутационный вклад аллелей  $j$ -го

типа в  $i$ -й; поэтому в результате мутаций частота аллеля  $A_i$  станет равной  $\sum_{j=1}^n \mu_{ij} p_j$  (заметим, что в сумму входят вклад аллеля  $A_n$ , концентрация  $p_n$  которого принята за зависимую переменную, и вклад самого аллеля  $A_i$ ;  $\mu_{ii} = 1 - \sum_{i,j \neq i} \mu_{ij}$  интерпретируется как вероятность отсутствия мутаций по этому аллелю). В результате изменение концентрации  $p_i$  аллеля  $A_i$  (или гаметы  $i$ -го типа, если классификация гамет осуществляется по одному локусу) и соответствующая координата сноса будут равны

$$M_i^{(3)}(\mathbf{p}) = \sum_{j=1}^n \mu_{ij} p_j - p_i. \quad (1.4)$$

Как показано в § 11.9, снос концентраций гамет (классифицируемых в отношении двух локусов) в результате рекомбинации с вероятностью  $r(1|2)$  имеет вид

$$M_{i_1 j_2}^{(4)}(\mathbf{p}) = r(1|2)(p_{i_1 j_2} - p_{i_1} p_{j_2}). \quad (1.5)$$

Здесь индекс  $i_1 j_2$  относится к гамете, содержащей  $i_1$ -й аллель первого и  $j_2$ -й аллель второго локусов,  $p_{i_1 j_2}$  — концентрация этой гаметы,  $p_{i_1}$  и  $p_{j_2}$  — концентрации  $i_1$ -го и  $j_2$ -го аллелей первого и второго локусов соответственно.

Аналогично можно найти снос, появляющийся в результате совместного влияния отбора и инбридинга, действия некоторых форм отбора, зависящего от генетической структуры популяции, — ситуаций, рассматриваемых ниже, и т. д.

Производящий оператор диффузионного процесса, соответствующего определенной комбинации факторов микроэволюции, записывается в следующем виде:

$$\mathcal{A} = \frac{1}{2} \sum_{i,j} \frac{p_i (\delta_{ij} - p_j)}{2N} \frac{\partial^2}{\partial p_i \partial p_j} + \sum_i M_i(\mathbf{p}) \frac{\partial}{\partial p_i}. \quad (1.6)$$

Здесь по-прежнему  $N$  — размер диплоидной популяции,  $M_i(\mathbf{p})$  — коэффициенты сноса, представляющие собой сумму выражений типа (1.1)–(1.5), каждое слагаемое отвечает одному из факторов микроэволюции рассматриваемой комбинации.

Оператор (1.6) можно рассматривать как оператор с малым параметром  $\varepsilon = 1/(2N)$  при коэффициентах диф-

фузии:

$$\mathcal{A} = \frac{1}{2} \varepsilon \sum_{i,j} V_{ij}(p) \frac{\partial^2}{\partial p_i \partial p_j} + \sum_i M_i(p) \frac{\partial}{\partial p_i}. \quad (1.7)$$

Он соответствует малому случайному возмущению динамической системы

$$dp_i/dt = M_i(p), \quad i = 1, 2, \dots \quad (1.8)$$

Форма записи (1.7) с малым параметром  $\varepsilon$  полезна для сопоставления асимптотических при  $\varepsilon \rightarrow 0$  результатов в диффузионной модели с выводами для невозмущенной динамической системы (1.8) (см. § 5). Однако результаты, формулирующиеся в дальнейшем в терминах коэффициентов процесса  $V_{ij}$  и  $M_i$ , не предполагают малость случайных возмущений и верны для диффузионного процесса общего вида.

Соответствие между динамической системой (1.8) и ее малым диффузионным возмущением (1.7) следует понимать в том смысле, что для любого конечного промежутка времени траектория случайного процесса с вероятностью, как угодно близкой к единице, отклоняется от детерминистской произвольно мало, если выбрать  $\varepsilon$  достаточно близким к нулю.

## § 2. Вероятности фиксации аллеля

Заметим прежде всего, что в конечной популяции любая форма отбора с постоянными коэффициентами приспособленностей приводит рано или поздно к гомозиготности популяции. Так как изменение генетической структуры под влиянием отбора происходит в результате дифференциального вклада различных генотипов в следующее поколение, то отбор действует на структуру, лишь когда она полиморфна и есть из чего выбирать. Поэтому в однородных гомозиготных состояниях коэффициент сноса из-за отбора равен нулю. В этом случае, как показано в § 10.5, с течением времени достигается генетическая однородность популяции (границы являются захватывающими) за счет фиксации или утери аллелей.

Рассмотрим, как влияет отбор на вероятности фиксации и утери. В двухаллельном случае средняя приспособленность популяции, учитывая, что сумма частот аллелей

равна единице, имеет вид

$$w(p) = w_{11}p^2 + w_{12}2p(1-p) + w_{22}(1-p)^2, \quad (2.1)$$

где  $p$  — концентрация рассматриваемого (первого) аллеля. Непосредственной проверкой можно убедиться, что коэффициент сноса (1.2) можно записать в виде, предложенном еще С. Райтом,

$$M(p) = \frac{1}{2} p(1-p) \frac{1}{w(p)} \frac{dw(p)}{dp}. \quad (2.2)$$

Так как  $w$  линейно зависит от приспособленностей  $\{w_{ij}\}$ , то значение сноса не изменится, если все приспособленности умножить или разделить на одну и ту же положительную константу. В частном случае  $\{w_{ij}\}$  можно интерпретировать как вероятности дожить до репродуктивного возраста и произвести потомство. Отмеченное свойство коэффициентов сноса показывает, что отбору разной степени жесткости (которую отражает степень отличия  $\{w_{ij}\}$  от нуля) соответствует один и тот же случайный процесс изменения генных частот. Эффективность отбора, оцениваемая по динамике соотношения аллелей, определяется не общей элиминацией особей, а их дифференциальным выживанием, т. е. соотношениями между коэффициентами  $\{w_{ij}\}$ . Благодаря этому можно добиться некоторой простоты в выкладках, например, полагая одну из приспособленностей равной единице или производя какую-либо другую, удобную для вычислений нормировку приспособленностей.

Вероятность  $U_1(p)$  фиксации аллеля с начальной концентрацией  $p$  (в терминах функций штрафа ее можно интерпретировать как среднюю плату за траекторию, причем штраф в  $(0, 1)$  равен нулю, а при выходе в точку 1 — единице) удовлетворяет обратному уравнению Колмогорова

$$(\mathcal{A}U_1)(p) = \frac{1}{2} \frac{p(1-p)}{2N} \frac{d^2U_1(p)}{dp^2} + \frac{1}{2} p(1-p) \frac{d \ln w}{dp} \frac{dU_1(p)}{dp} = 0, \quad (2.3)$$

$$U_1(0) = 0, \quad U_1(1) = 1.$$

Разделив обе части (2.3) на  $p(1-p) \frac{d}{dp} U_1(p) / (4N)$ , получим уравнение относительно  $\frac{d}{dp} \ln U_1(p)$ , откуда  $\frac{d}{dp} U_1(p) =$

$= Cw(p)^{-2N}$ . Учитывая граничные условия, находим известное выражение для вероятности фиксации:

$$U_1(p) = \int_0^p w(x)^{-2N} dx \bigg/ \int_0^1 w(x)^{-2N} dx. \quad (2.4)$$

Рассмотрим частные случаи формулы (2.4).

Пусть приспособленности аддитивны, т. е.  $w_{ij} = s_i + s_j$ . Тогда средняя приспособленность (2.1), если сгруппировать члены с коэффициентами  $s_i$  и  $s_j$ , запишется в следующем виде:

$$w(p) = 2[s_1p + s_2(1-p)] = 2s_2(1+sp) = 2w_h(p),$$

где  $w_h(p)$  — средняя приспособленность гаплоидной популяции с такими же частотами аллелей, приспособленности которых равны  $s_1$  и  $s_2$ ;  $s = (s_1 - s_2)/s_2$  — коэффициент отбора. Подстановка  $w(p)$  в (2.4) дает берущиеся интегралы; в результате получаем

$$U_1(p) = [1 - (1+sp)^{-(2N-1)}] / [1 - (1+s)^{-(2N-1)}]. \quad (2.5)$$

Легко видеть, что если коэффициент отбора  $s$  положителен (т. е. рассматриваемому аллелю отбор благоприятствует), то вероятность фиксации этого аллеля  $U_1(p)$  больше величины  $p$  — вероятности фиксации в нейтральном случае (генного дрейфа). Для малых  $s$ , разлагая числитель и знаменатель (2.5) по степеням  $s$  до членов второго порядка, получим приближенное выражение для вероятности фиксации:

$$U_1(p) \sim p \frac{1 - 2Nsp}{1 - 2Ns} \sim p + 2Nsp(1-p).$$

В последнем случае предполагается, что  $Ns$  мало.

Если приспособленности мультипликативны, т. е.  $w_{ij} = s_i s_j$ , то, как легко проверить,

$$w(p) = [s_1p + s_2(1-p)]^2 = s_2^2(1+sp)^2 = [w_h(p)]^2,$$

где  $w_h(p)$  — средняя приспособленность гаплоидной популяции,  $s = (s_1 - s_2)/s_2$  — коэффициент отбора. Очевидно, этот случай эквивалентен предыдущему с удвоенным коэффициентом сноса, что соответствует увеличению размера популяции вдвое (это следует также из (2.4)).

К сожалению, общий случай отбора не допускает простых выражений для вероятностей фиксации (утери)

аллеля. Однако здесь можно увидеть аналогию между характеристиками детерминистской и диффузионной модели: если при любом тривиальном начальном состоянии происходит фиксация рассматриваемого аллеля в детерминистском случае, то вероятность фиксации в диффузионной модели будет больше, чем при нейтральности аллелей. Для того чтобы показать это, подставим в (2.3) в качестве пробной функции  $U_1(p) = p$ . Тогда

$$\mathcal{A}p = \frac{1}{2} p(1-p) \frac{d}{dp} \ln w(p).$$

Следовательно, согласно результатам § 10.8, функцию  $U_1(p) = p$  можно интерпретировать как среднее до момента поглощения значение штрафа, равного в точке  $x$  величине  $-\frac{1}{2}x(1-x) \frac{d}{dx} \ln w(x)$  (обозначим эту среднюю, отражающую давление отбора, через  $E_1$ ), плюс среднее значение штрафа при выходе на границу: при выходе в точку 1 штраф равен единице, в противном случае — нулю. Ясно, что последнее слагаемое равно вероятности фиксации аллеля  $U_1(p)$ . Поэтому

$$p = U_1(p) + E_1. \quad (2.6)$$

Отсюда следует, что среднее значение давления отбора ( $-E_1$ ) до момента поглощения равно приращению вероятности фиксации аллеля по сравнению со случаем нейтральности. Если  $E_1$  — отрицательная величина, то  $U_1(p) > p$ .

Пусть коэффициенты приспособленности удовлетворяют условию

$$w_{11} \geq w_{12} \geq w_{22}, \quad (2.7)$$

причем хотя бы одно из неравенств — строгое. Заметим, что в качестве частных случаев в эту схему входят рецессивный и доминантный типы взаимодействия аллелей. Учитывая, что если концентрация рассматриваемого (первого) аллеля равна  $p$ , то у второго она будет  $1-p$ , получим, что при  $p \neq 0, 1$

$$\begin{aligned} dw(p)/dp &= 2p(w_{11} - 2w_{12} + w_{22}) + 2(w_{12} - w_{22}) \geq \\ &\geq 2p(-w_{12} + w_{22}) + 2(w_{12} - w_{22}) \geq 0, \end{aligned} \quad (2.8)$$

причем хотя бы одно из приведенных неравенств будет строгим, так как  $p < 1$  и выполнено условие (2.7). Со-

гласно фундаментальной теореме естественного отбора средняя приспособленность увеличивается с течением времени, т. е. по (2.8) концентрация  $p$  возрастает. Таким образом, мы получили известный для детерминистской модели результат — условие (2.7) гарантирует фиксацию рассматриваемого аллеля. Но одновременно (2.8) означает, что в  $(0, 1)$   $M(p) = \frac{1}{2} p (1 - p) \frac{d}{dp} \ln w(p) > 0$ .

Так как  $E_1$  представляет собой среднее на траекториях значение функции —  $M(p)$ , то  $E_1 < 0$  и из (2.6) следует, что  $U_1(p) > p$ .

Очевидно, что при изменении неравенств (2.7) на противоположные (это соответствует утере рассматриваемого аллеля в детерминистской модели) вероятность фиксации оказывается меньшей, чем в нейтральном случае.

Наибольший интерес в детерминистской модели представляет ситуация с повышенной приспособленностью гетерозигот (сверхдоминантность), гарантирующая наличие устойчивого полиморфизма в популяции. При этом снос направлен к полиморфному положению равновесия  $p^*$ , т. е. меняет знак в  $(0, 1)$ . Заметим, что согласно (2.4)  $U_1(p)$  монотонно увеличивается с ростом  $p$ , так как знак ее производной совпадает со знаком  $w(p)^{-2N}$ , а средняя приспособленность  $w(p)$  положительна. В то же время знак второй производной противоположен знаку  $dw(p)/dp$ , т. е., согласно (2.2), знаку  $M(p)$ . Поэтому слева от точки  $p^*$  полиморфного детерминистского равновесия вторая производная функции  $U_1(p)$  отрицательна, справа — положительна,  $p^*$  является точкой перегиба. График  $U_1(p)$  напоминает перевернутую  $s$ -образную кривую.

На рис. 36 изображены вероятности фиксации (по оси ординат) аллеля в популяции конечного размера в зависимости от начальной концентрации  $p$  (по оси абсцисс):

1 — вероятность фиксации при отсутствии отбора;  
2 — вероятность фиксации под действием отбора с повышенной приспособленностью гетерозигот. Размер попу-

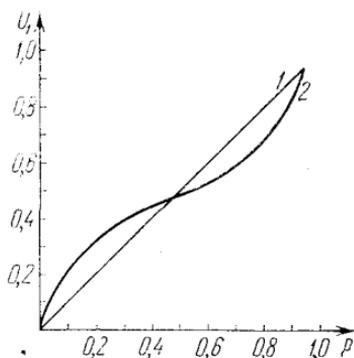


Рис. 36. Вероятности фиксации аллеля при отсутствии отбора (1) и повышенной приспособленностью гетерозигот (2).

ляции  $N = 15$ , приспособленности гомозигот равны 1 каждая, приспособленность гетерозиготы равна 1,1.

Если эта кривая пересекает биссектрису первого квадранта (график вероятности фиксации нейтрального аллеля), то абсцисса точки пересечения делит интервал  $(0, 1)$  на две части. Когда начальная концентрация  $p$  находится левее абсциссы точки пересечения, вероятность фиксации аллеля больше, чем в нейтральном случае; если же  $p$  принадлежит правой части, то фиксация при отсутствии отбора более вероятна.

Эта картина согласуется с интуитивным соображением о том, что слева снос «помогает» возрастанию частоты аллеля (и, в конечном итоге, фиксации), а справа — «мешает». Подобная ситуация имеет место при равенстве (вообще говоря, достаточной близости друг к другу) приспособленностей гомозигот. Действительно, при сверхдоминантности максимум средней приспособленности достигается внутри  $(0, 1)$ , а минимум — на границе (по предположению минимум равен  $w(0) = w(1)$ ). Знаменатель выражения (2.4) для  $U_1(p)$  по теореме о среднем можно записать в виде  $w(\tilde{p})^{-2N}$ , где  $\tilde{p} \in (0, 1)$ . Следовательно,  $w(\tilde{p}) > \{w(0), w(1)\}$ . Числитель (2.4) распишем по формуле Тейлора. При  $p$ , близком к нулю, получаем

$$U_1(p) = \int_0^p w(x)^{-2N} dx \Big/ \int_0^1 w(x)^{-2N} dx \sim \left[ \frac{w(0)}{w(\tilde{p})} \right]^{-2N} p.$$

Если же  $p$  близко к единице, то

$$U_1(p) \sim \frac{w(\tilde{p})^{-2N} + w(1)^{-2N}(p-1)}{w(\tilde{p})^{-2N}}.$$

И в том и в другом случае коэффициент при  $p$  равен  $[w(x_T)/w(\tilde{p})]^{-2N}$ , т. е. больше единицы, поскольку  $w(p)$  достигает минимума на границах  $(0, 1)$ . Так как на левой границе  $U_1(p)$  вогнута вниз, на правой — вверх, то слева ее график лежит выше биссектрисы (входит в точку  $(0, 0)$  с тангенсом угла наклона, большим единицы), а справа — ниже, т. е. существует точка их пересечения.

Если рассматривать случай пониженной приспособленности гетерозигот, то максимум средней приспособленности достигается на границе,  $U_1(p)$  слева вогнута вверх, а справа — вниз. При близости приспособленностей гомозигот друг к другу интервал  $(0, 1)$  можно разбить на две части,

в левой из которых вероятность фиксации аллеля меньше, чем при его нейтральности (так как снос «мешает» увеличению концентрации), а в правой — больше.

В случае, когда снос в диффузионной модели записывается в виде (1.1) без нормирующего делителя  $w(p)$ , его можно переписать как

$$M(p) = \frac{1}{2} p(1-p) \frac{d}{dp} w(p). \quad (2.9)$$

Заметим, что коэффициент сноса (2.9) не изменится, если все приспособленности увеличить или уменьшить на одну и ту же константу. В этом случае средняя приспособленность также увеличится (уменьшится) на эту константу, которая исчезнет при дифференцировании. Таким образом, отбору разной степени жесткости отвечает один и тот же случайный процесс изменения генных частот, эффективность отбора определяется различиями между приспособленностями генотипов.

Решая обратное уравнение Колмогорова (2.3) с коэффициентом сноса (2.9), получим известное выражение для вероятности фиксации аллеля:

$$U_1(p) = \int_0^p e^{-2Nw(x)} dx \Big/ \int_0^1 e^{-2Nw(x)} dx. \quad (2.10)$$

В частном случае аддитивных приспособленностей  $w_{ij} = s_i + s_j$ . Благодаря возможности измерять приспособленности с точностью до константы, можно положить, что  $s_2 = 0$  (тогда новое значение  $s_1$  будет равно  $s = s_1 - s_2$ ). Средняя приспособленность популяции при этом принимает очень простой вид:

$$w(p) = 2sp = 2w_h(p),$$

где  $w_h(p)$  — средняя приспособленность соответствующей гаплоидной популяции. При подстановке этого выражения для  $w(p)$  в (2.10) получим

$$U_1(p) = (1 - e^{-4Nsp}) / (1 - e^{-4Ns}). \quad (2.11)$$

При малых значениях  $Ns$  вероятность фиксации по-прежнему приблизительно выражается как

$$U_1(p) \sim p + 2Nsp(1-p).$$

Общий случай отбора, как и ранее, не допускает простых выражений для вероятности фиксации. Однако и

здесь ее приращение по сравнению со случаем нейтральности равно среднему значению давления отбора до момента поглощения. Качественный характер поведения вероятностей фиксации в ситуациях, разобранных выше, точно такой же, как показывают аналогичные рассуждения.

Вообще, если снос записывается в виде  $M(p) = \frac{1}{2} p(1-p) \frac{d}{dp} G(p)$ , где  $G(p)$  не обязательно средняя приспособленность (в одномерном случае это всегда возможно и  $G$  находится по формуле (2.14)), то  $G(p)$  определяет качественный характер поведения в соответствующей детерминистской модели, характеризуя «адаптивную» поверхность (см. § 6), точкам максимума которой отвечают устойчивые положения равновесия. Вероятность фиксации в диффузионной модели по-прежнему определяется формулой (2.10), но вместо функции  $w(p)$  будет стоять  $G(p)$ . При этом сохраняется связь между характером «адаптивной» поверхности (кривой в двухаллельном случае) и вероятностью фиксации аллеля.

В качестве примера такой ситуации можно рассмотреть случай отбора в популяции с инбридингом. Напомним, что при этом частота гетерозигот равна  $2p(1-p) \times (1-F)$ , а частота каждого гомозиготного класса выше, чем при панмиксии, на величину  $Fp(1-p)$ . Поэтому популяцию можно представлять себе как состоящую из двух частей. Первая часть (ее вклад в общую популяцию равен  $1-F$ ) — это обычная случайно скрещивающаяся диплоидная популяция, частоты генотипов в которой определяются законом Харди — Вайнберга. Вторая часть (ее вклад равен  $F$ ) состоит из одних гомозиготных организмов, концентрации которых равны частотам соответствующих аллелей. Ее можно рассматривать как «гаплоидную» популяцию с приспособленностями аллелей, равными приспособленностям соответствующих гомозигот. Коэффициент сноса будет равен среднему взвешенному из сносов в диплоидной и гаплоидной составляющих:

$$\begin{aligned} M(p) &= p [w_1^F(p) - w^F(p)] = \\ &= p(1-p) \left[ \frac{1}{2} \frac{d}{dp} (1-F) w(p) + \frac{d}{dp} F w_h(p) \right] = \\ &= \frac{1}{2} p(1-p) \frac{d}{dp} G(p). \end{aligned}$$

Здесь  $w_1^F(p) = (1 - F)w_1(p) + Fw_{1h}(p)$  — приспособленность рассматриваемого (первого) аллеля, складывающаяся из его приспособленностей в диплоидной  $w_1(p) = w_{11}p + w_{12}(1 - p)$  и гаплоидной  $w_{1h}(p) \equiv w_{11}$  частях. Аналогично, средняя приспособленность

$$w^F(p) = (1 - F)w(p) + Fw_h(p)$$

складывается из значений в диплоидной ( $w(p)$ ) находится по формуле (2.1) и гаплоидной  $w_h(p) = w_{11}p + w_{22}(1 - p)$  составляющих. Поэтому коэффициентом при  $1 - F$  будет обычный снос (2.2) для диплоидной модели со случайным скрещиванием, а при  $F$ , как легко проверить, будет стоять  $dw_h(p)/dp$ . В итоге

$$G(p) = (1 - F)w(p) + 2Fw_h(p). \quad (2.12)$$

Заметим, что  $G(p)$  отличается от средней приспособленности коэффициентом 2 при  $w_h$ . Если приспособленности аддитивны, то  $w = 2w_h$  и  $G = 2w_h = w$ , т. е. при аддитивности инбридинг не оказывает какого-либо влияния на коэффициенты моделей. При общем виде отбора для определения вероятности фиксации  $U_1(p)$  аллеля в (2.10) вместо  $w(p)$  следует подставить  $G(p)$ ; если  $G$  определяет устойчивое полиморфное равновесие  $p^*$  детерминистской модели, то график  $U_1(p)$  имеет в этой точке перегиб, и т. д. Аналогично можно найти  $G$ , соответствующую некоторым типам частотно зависимого отбора, рассматриваемого далее.

В терминах коэффициентов процесса (1.7) вероятность фиксации аллеля записывается в общем случае следующим образом:

$$U_1(p) = \int_0^p \exp\left\{-\frac{1}{\varepsilon} G(x)\right\} dx \bigg/ \int_0^1 \exp\left\{-\frac{1}{\varepsilon} G(x)\right\} dx, \quad (2.13)$$

где

$$G(x) = \int_0^x \frac{2M(y)}{V(y)} dy = \int_0^x \frac{2M(y)}{y(1-y)} dy, \quad \varepsilon = \frac{1}{2N}. \quad (2.14)$$

К сожалению, результатов по вероятностям поглощения для многомерных процессов (полиаллельных или многолокусных диффузионных моделей) практически нет.

### § 3. Характеристики времени достижения гомозиготности

При анализе среднего времени достижения гомозиготности не удастся получить простых выражений даже для ситуаций с аддитивными или мультипликативными приспособленностями. В случае сверхдоминантности интуиция подсказывает, что среднее время выхода на границу должно быть больше, чем при нейтральности, поскольку снос направлен к внутренней точке детерминистского полиморфного равновесия и препятствует выходу на границу. Это действительно так при равных (вообще говоря, достаточно близких) приспособленностях гомозигот. Для доказательства рассмотрим уравнение для определения среднего времени достижения гомозиготности  $T(p)$ , т. е. среднего значения функции штрафа (правой части уравнения  $(\mathcal{A}T)(p) = -h(p)$ , взятой со знаком минус), равного единице в точках интервала  $(0, 1)$  и равного нулю на границе (граничные условия):

$$\begin{aligned} (\mathcal{A}T)(p) &= \\ &= \frac{1}{2} \frac{p(1-p)}{2N} \frac{d^2 T(p)}{dp^2} + \frac{1}{2} p(1-p) \frac{dw(p)}{dp} \frac{dT(p)}{dp} = -1, \\ T(0) &= T(1) = 0. \end{aligned} \quad (3.1)$$

Подставим в (3.1) в качестве пробной функции  $\tilde{T}(p) = -4N[p \ln p + (1-p) \ln(1-p)]$ , т. е. среднее время достижения гомозиготности при нейтральности. Тогда член со второй производной даст  $-1$ , так как он соответствует оператору при нейтральности, а

$$\frac{d\tilde{T}(p)}{dp} = 4N \ln \frac{1-p}{p}.$$

Следовательно, функция  $\tilde{T}(p)$  равна математическому ожиданию времени, проводимому процессом в  $(0, 1)$ , плюс среднее значение до момента поглощения произведения  $-\frac{1}{2} p(1-p) w(p) 4N \ln \frac{1-p}{p}$ , которое обозначим через  $E$ . Так как  $\ln \frac{1-p}{p}$  положителен при  $p < 1/2$  и отрицателен при  $p > 1/2$  (т. е. его знак совпадает со знаком сноса  $\frac{1}{2} p(1-p) \frac{dw(p)}{dp}$  для рассматриваемого случая сверхдоминантности), то  $E$  меньше нуля, как математическое ожидание отрицательного (кроме точки  $p = 1/2$ )

штрафа. Решение (3.1) удовлетворяет равенству

$$-4N [p \ln p + (1-p) \ln (1-p)] = T(p) + E.$$

Значит, поскольку  $E$  меньше нуля, среднее время достижения гомозиготности  $T(p)$  больше, чем при нейтральности. Если приспособленность гетерозигот понижена по сравнению с (равными) приспособленностями гомозигот, то знаки сноса и  $\ln \frac{1-p}{p}$  противоположны. Поэтому значение  $E$  больше нуля и в среднем гомозиготность достигается раньше, чем при нейтральности, — ожидаемый результат, так как снос направлен к ближайшей границе. Парадоксально, но, если детерминистское равновесие при сверхдоминантности лежит вне интервала 0,2—0,8, численные расчеты показывают, что среднее время достижения гомозиготности может быть меньше, чем при нейтральности. Это говорит об опасности прямолинейных эвристических выводов, отталкивающихся от детерминистских аналогий.

В терминах коэффициентов процесса (1.7) среднее время поглощения записывается в общем случае следующим образом:

$$T(p) = \frac{1}{\varepsilon} \left[ - \int_0^p Q(x) \int \frac{2dy}{V(y)Q(y)} dx + \frac{\int_0^1 Q(x) \int \frac{2dy}{V(y)Q(y)} dx}{\int_0^1 Q(x) dx} \int_0^p Q(x) dx \right], \quad (3.2)$$

где  $Q(x)$  определяется по формуле  $Q(x) = e^{-\sigma(x)/\varepsilon}$ .

Плотность времени пребывания  $\Phi(p, x)$  в точке  $x \in (0, 1)$  в зависимости от начального состояния  $p$ , к сожалению, не допускает простого выражения для генетических моделей, не предполагающих нейтральности аллелей. Она находится из уравнения

$$\frac{1}{2} \frac{p(1-p)}{2N} \frac{d^2}{dp^2} \Phi(p, x) + M(p) \frac{d}{dp} \Phi(p, x) = -\delta(p-x), \quad (3.3)$$

$$\Phi(0, x) = \Phi(1, x) = 0.$$

Здесь подразумевается, что обе границы интервала (0, 1) являются поглощающими.

В терминах коэффициентов процесса решение (3.3) записывается (константы интегрирования определяются с учетом непрерывности  $\Phi(p, x)$  из граничных условий) следующим образом:

$$\Phi(p, x) = \begin{cases} \frac{4Ne^{G(x)}}{x(1-x)} \frac{I(1) - I(x)}{I(1)} I(p), & p < x, \\ \frac{4Ne^{G(x)}}{x(1-x)} \left[ \frac{I(1) - I(x)}{I(1)} I(p) - I(p) + I(x) \right], & p \geq x, \end{cases}$$

$$\text{где } I(y) = \int_0^y e^{-G(z)} dz, \quad G(x) = \int_0^x \frac{2M(y)}{y(1-y)} dy.$$

Замечая, что  $e^{-G(x)}/I(1) = dU_1(x)/dx$ , где вероятность фиксации  $U_1(x)$  определяется формулой (2.13), а  $I(y)/I(1) = U_1(y)$ , и используя выражение для вероятности утери аллеля  $U_0(y) = 1 - U_1(y)$ , перепишем формулу плотности времени пребывания через вероятности фиксации-утери:

$$\Phi(p, x) = \begin{cases} 4N \frac{U_0(x)U_1(p)}{x(1-x)U_1'(x)}, & p < x, \\ 4N \frac{U_1(x)U_0(p)}{x(1-x)U_1'(x)}, & p \geq x. \end{cases} \quad (3.4)$$

Напомним, что согласно результату (10.7.7) плотность времени пребывания  $\Phi^*(p, x)$  при условии, например, фиксации рассматриваемого аллеля отличается от безусловной плотности сомножителем  $U_1(x)/U_1(p)$  (при условии утери аллеля сомножитель будет равен  $U_0(x)/U_0(p)$ ). Как заметили Т. Маруяма и М. Кимура, оказывается, что плотность времени пребывания в состояниях, больших начального, при условии фиксации аллеля равна плотности в состояниях, меньших начального, при условии утери. Действительно, получая плотность при условии фиксации умножением верхнего в (3.4) выражения для  $\Phi(p, x)$  на  $U_1(x)/U_1(p)$ , а плотность при условии утери умножением нижнего выражения на  $U_0(x)/U_0(p)$ , видим, что результаты равны одной и той же функции  $U_0(x)U_1(x)/[x(1-x)U_1'(x)]$ . Это справедливо при любой форме отбора или влиянии каких-либо других факторов

микроразволюции, совместно приводящих к ненулевым вероятностям фиксации или утери аллеля. Любопытно, что при этом условная плотность времени пребывания не зависит от начального состояния.

С помощью  $\Phi(p, x)$  среднее время поглощения можно записать в виде суммы среднего времени пребывания траектории в области, где концентрация рассматриваемого аллеля меньше начальной, и среднего времени, проводимого в дополнении к этой области:

$$T(p) = 4NU_0(p) \int_0^p \frac{U_1(x)}{x(1-x)U_1'(x)} dx + 4NU_1(p) \int_p^1 \frac{U_0(x) dx}{x(1-x)U_1'(x)}. \quad (3.5)$$

#### § 4. Плотность стационарного распределения вероятности в случае одного двухаллельного локуса

Как отмечалось выше, действие любых микроразволюционных факторов, определяющих снос, равный нулю на границах, не способно бесконечно поддерживать полиморфность ограниченной по величине популяции. Однако, если снос на границах направлен внутрь интервала  $(0, 1)$ , то существует (см. § 10.5) неизменное во времени (стационарное) распределение вероятности состояний популяции  $f(x)$ , сохраняющееся неограниченно долго. Такой характер сноса обусловлен, например, влиянием миграций из полиморфного источника или мутабельностью. При этом распределение вероятности состояний популяции эволюционирует к стационарной плотности из любого начального положения. Стационарное распределение можно рассматривать как вероятностный аналог равновесия в детерминистском случае.

Производная стационарной плотности по времени равна 0, и она удовлетворяет уравнению

$$(\mathcal{A}^*f)(x) = \frac{1}{2} \frac{d^2}{dx^2} \left[ \frac{x(1-x)}{2N} f(x) \right] - \frac{d}{dx} [M(x)f(x)] = 0. \quad (4.1)$$

Так как поток вероятности в стационарном случае отсутствует, то  $f(x)$  можно найти, приравнявая выражения для

потока (10.3.16) нулю:

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dx} \left[ \frac{x(1-x)}{2N} f(x) \right] - M(x) f(x) = 0. \quad (4.2)$$

Отсюда следует, что

$$f(x) = \frac{C}{x(1-x)} \exp \left\{ 2N \int_0^x \frac{2M(y)}{y(1-y)} dy \right\}, \quad (4.3)$$

где константа  $C$  выбрана из условия равенства интеграла от плотности в интервале  $(0,1)$  единице. Множитель  $2N$  в экспоненте есть величина, обратная коэффициенту  $\epsilon = 1/(2N)$ , характеризующему интенсивность случайных возмущений. Малый параметр  $\epsilon$  отделен от коэффициента диффузии для удобства исследования асимптотики стационарной плотности, когда интенсивность случайных возмущений стремится к нулю.

Напомним, что в генетических моделях спос  $M(y)$  обычно представляет собой сумму вкладов  $M^{(i)}(y)$ , отражающих влияние различных микроэволюционных факторов. Так как интеграл суммы равен сумме интегралов, то вкладу  $i$ -го фактора в стационарную плотность соответствует сомножитель

$$\exp \left\{ 2N \int_0^x \frac{2M^{(i)}(y)}{y(1-y)} dy \right\} = \exp \{ 2NG_i(x) \}, \quad (4.4)$$

где

$$G_i(x) = \int_0^x \frac{2M^{(i)}(y)}{y(1-y)} dy. \quad (4.5)$$

При этом сомножитель

$$\exp \{ -\ln x - \ln(1-x) \} = \frac{1}{x(1-x)}$$

обусловлен влиянием генного дрейфа в узком смысле, рассматриваемым изолированно. Получить его можно, формально решая уравнение (4.2) с  $M(y) \equiv 0$ . Хотя результат не имеет смысла стационарной плотности (что еще раз предостерегает от формальной интерпретации решения уравнения (4.2), как стационарного распределения, в случае произвольных коэффициентов диффузионного процесса), он все-таки отражает эффект дрейфа при учете других факторов, приводящих к существованию стационарного решения.

Вообще, если стационарная плотность найдена для какого-то сочетания факторов микроэволюции, то каждый следующий фактор приводит к появлению сомножителя вида (4.4), т. е. стационарную плотность не нужно отыскивать заново целиком, а достаточно определить соответствующий сомножитель. Если удастся чисто формально для ряда мыслимых воздействий определить выражения типа (4.4), то стационарная плотность, соответствующая произвольному сочетанию факторов, получается в результате простого перемножения отвечающих каждому фактору сомножителей (конечно, вопрос о ее существовании решается независимо).

Найдем, например, сомножители, отражающие влияние отбора, мутаций и миграций (воздействию генного дрейфа, как отмечалось, соответствует член  $1/[x(1-x)]$ ). В § 2 снос из-за отбора записан в удобной для наших вычислений форме:

$$M^{(1)}(y) = \frac{1}{2} y(1-y) \frac{d}{dy} \ln w(y),$$

где  $w(y)$  — средняя приспособленность популяции. Подстановка  $M^{(1)}(y)$  в (4.4) дает следующее выражение:

$$\exp \{2NG_1(x)\} = \exp \left\{ 4N \frac{1}{2} \ln w(x) \right\} = w^{2N}(x). \quad (4.6)$$

Если записать снос из-за отбора в виде

$$M^{1a}(y) = \frac{1}{2} y(1-y) \frac{d}{dy} w(y),$$

то

$$\exp \{2NG_{1a}(x)\} = \exp \{2Nw(x)\}. \quad (4.7)$$

Совместное влияние отбора и генного дрейфа приводит в конце концов к гомозиготности популяции. Фактором, позволяющим сохранить ее полиморфность и обеспечивающим существование стационарного распределения вероятности, является миграция, заносщая аллели разных типов. В островной модели предполагается, что интенсивность обмена мигрантами между популяцией («островом») и внешним источником (с постоянными частотами аллелей  $q$  и  $1-q$ ) равна константе  $m$ . Для случая двух аллелей снос из-за миграций (1.3) удобно переписать

в следующем виде:

$$M^2(y) = m(q - y) = \\ = \frac{1}{2} y(1 - y) \frac{d}{dy} 2m[q \ln y + (1 - q) \ln(1 - y)].$$

Отсюда, подставляя значение  $M^2(y)$  в (4.4), легко находим соответствующий сомножитель стационарной плотности распределения вероятности:

$$\exp\{2NG_2(x)\} = x^{4Nm q}(1 - x)^{4Nm(1 - q)}. \quad (4.8)$$

Другим фактором, обеспечивающим существование стационарного распределения, являются мутации. Пусть  $\mu_{21}$  — вероятность мутирования рассматриваемого аллеля в дополнительный, а  $\mu_{12}$  — вероятность мутирования в обратном направлении. Тогда снос (1.3) можно записать таким образом:

$$M^{(3)}(y) = (1 - \mu_{21})y + \mu_{12}(1 - y) = \\ = \frac{1}{2} y(1 - y) \frac{d}{dy} 2[\mu_{21} \ln(1 - y) + \mu_{12} \ln y].$$

Получаемый согласно (4.4) сомножитель стационарного распределения, очевидно, будет равен

$$\exp\{2NG_3(x)\} = x^{4N\mu_{12}}(1 - x)^{4N\mu_{21}}. \quad (4.9)$$

Из этих примеров видно, что снос из-за влияния  $i$ -го фактора  $M^{(i)}(y)$  мы записываем в виде

$$M^{(i)}(y) = y(1 - y) \frac{M^{(i)}(y)}{y(1 - y)} = \frac{1}{2} y(1 - y) \frac{d}{dy} G_i(y), \quad (4.10)$$

где по-прежнему

$$G_i(x) = \int_0^x \frac{2M^{(i)}(y)}{y(1 - y)} dy.$$

В результате стационарная плотность, обусловленная воздействием нескольких микроэволюционных факторов, принимает следующий вид:

$$f(x) = \frac{C}{x(1 - x)} \prod_i \exp\{2NG_i(x)\} = \frac{C}{x(1 - x)} \exp\{2NG(x)\}, \quad (4.11)$$

где  $G(x) = \sum_i G_i(x)$ . Например, в случае действия генного дрейфа в узком смысле, отбора, мутаций и миграций по

рассмотренным выше схемам стационарная плотность будет, как известно, равна

$$f(x) = Cw^{2N}(x) x^{4N(mq+\mu_{12})-1} (1-x)^{4N[m(1-q)+\mu_{21}]-1}. \quad (4.12)$$

Если не учитывать влияние мутаций, или миграций, или, наконец, отбора, то соответствующие этим факторам сомножители в выражении для стационарной плотности следует опустить.

### § 5. Анализ плотности стационарного распределения вероятности состояний популяции в отношении параллельного локуса

При отсутствии отбора стационарная плотность

$$f(x) = Cx^{4N(mq+\mu_{12})-1} (1-x)^{4N[m(1-q)+\mu_{21}]-1} \quad (5.1)$$

представляет собой бета-распределение с параметрами  $a = 4N(mq + \mu_{12})$  и  $b = 4N[m(1-q) + \mu_{21}]$ . Как известно, константа  $C$  при этом определяется из равенства

$$C^{-1} = \int_0^1 x^{a-1} (1-x)^{b-1} dx = B(a, b), \quad (5.2)$$

где  $B(a, b)$  выражается через гамма-функцию:

$$B(a, b) = \Gamma(a)\Gamma(b)/\Gamma(a+b). \quad (5.3)$$

Таким образом,

$$f(x) = \frac{4N(m + \mu_{12} + \mu_{21})}{\Gamma[4N(mq + \mu_{12})] \Gamma[4N(m(1-q) + \mu_{21})]} \times \\ \times x^{4N(mq+\mu_{12})-1} (1-x)^{4N[m(1-q)+\mu_{21}]-1}. \quad (5.4)$$

Форму распределения  $f(x)$  можно изучать, отбрасывая константу  $C$ , т. е. исследуя функцию  $x^{a-1}(1-x)^{b-1}$ . Если  $a$  ( $b$ ) меньше единицы, то  $f(x)$  неограниченно возрастает вблизи левой (правой) границы. Когда и  $a$  и  $b$  превосходят единицу, распределение одновершинно с максимумом в точке

$$x_{\max} = \frac{a-1}{a+b-2} = \frac{4N(mq + \mu_{12}) - 1}{4N(m + \mu_{12} + \mu_{21}) - 2}.$$

Если рассматривать соответствующую не возмущенную случайными эффектами детерминистскую модель

$$dx/dt = m(q - x) + \mu_{12} - (\mu_{12} + \mu_{21})x, \quad (5.5)$$

то для нее устойчивым положением равновесия будет

$$x^* = (mq + \mu_{12}) / (m + \mu_{12} + \mu_{21}). \quad (5.6)$$

Легко видеть, что при больших размерах популяции  $N$  максимум стационарного распределения находится практически в точке устойчивого детерминистского равнове-

сия  $x^*$ . Из (5.3) следует, что  $\int_0^1 xf(x) dx$ , т. е. среднее значение для бета-распределения равно  $B(a + 1, b) / B(a, b) = a / (a + b)$  и при любых  $N$  совпадает с точкой устойчивого детерминистского равновесия. Кроме того, аналогично можно получить, что дисперсия бета-распределения выражается через его параметры по формуле

$$\sigma^2 = ab / ((a + b)^2(a + b + 1)). \quad (5.7)$$

Поскольку и  $a$  и  $b$  имеют порядок  $O(N)$ , то  $\sigma^2 = O(1/N)$ . Таким образом, дисперсия разброса возможных концентраций в популяции стремится к нулю при возрастании размера популяции  $N$ , т. е. плотность распределения при этом стягивается к положению детерминистского равновесия.

Более высокие моменты бета-распределения можно найти по формуле

$$E\{x^n\} = B(a + n, b) / B(a, b),$$

где  $B(c, d)$  выражается через гамма-функции по формуле (5.3).

При действии отбора стационарная плотность имеет более сложный вид и не является бета-распределением. Нормирующая константа  $C$  (весьма громоздкого вида) определяется из условия равенства единице интеграла от плотности на интервале  $(0, 1)$ , т. е.

$$C^{-1} = \int_0^1 w(x)^{2N} x^{4N(mq + \mu_{12}) - 1} (1 - x)^{4N[m(1 - q) + \mu_{21}] - 1} dx.$$

Для вычисления интеграла, стоящего справа, напомним, что  $w(x)$  представляет собой, согласно (2.1), многочлен от  $x$  и  $(1 - x)$ . В результате возведения  $w(x)$  в степень  $2N$

получаем сумму членов вида

$$\frac{(2N)!}{n_1!n_2!n_3!} w_{11}^{n_1} (2w_{12})^{n_2} w_{22}^{n_3} x^{2n_1+n_2} (1-x)^{n_2+2n_3}. \quad (5.8)$$

Вклад каждого такого члена при интегрировании легко определяется по формуле (5.3), так как он соответствует

(опуская константы)  $\int_0^1 x^{k_1-1} (1-x)^{k_2-1} dx = B(k_1, k_2)$  при некоторых  $k_1$  и  $k_2$ . Поэтому

$$C^{-1} = \sum \frac{(2N)!}{n_1!n_2!n_3!} w_{11}^{n_1} (2w_{12})^{n_2} w_{22}^{n_3} \times \\ \times \frac{B(a+2n_1+n_2, b+n_2+2n_3)}{B(a, b)}, \quad (5.9)$$

где суммирование производится по всем тройкам неотрицательных целых чисел  $n_1, n_2, n_3, n_1+n_2+n_3=2N$ ;  $a$  и  $b$  по-прежнему равны  $4N(mq+\mu_{12})$  и  $4N[m(1-q)+\mu_{21}]$  соответственно.

Обратим внимание на то, что стационарная плотность не зависит от жесткости отбора (если судить о ней по степени отличия коэффициентов приспособленностей  $w_{ij}$  от нуля). Действительно, умножая все коэффициенты  $w_{ij}$  на одну и ту же положительную константу  $d$ , получим, что сомножитель стационарной плотности  $w^{2N}(x)$  изменится в  $d^{2N}$  раз. В то же время нормирующая константа  $C$  уменьшится в  $d^{2N}$  раз (поскольку сумма показателей степеней в произведении коэффициентов приспособленностей  $w_{ij}$  в (5.8) равна  $2N$ ). В результате, сокращая  $d^{2N}$ , видим, что стационарная плотность не изменилась.

Функция средней приспособленности  $w(x)$  представляет собой, согласно (2.1), квадратный трехчлен. Поэтому ее график на  $[0, 1]$  является частью некоторой параболы и будет вогнутым, когда коэффициент при  $x^2$  отрицателен (это означает, что коэффициент приспособленности гетерозигот больше средней арифметической приспособленностей гомозигот). В этом случае кривая  $w(x)$  одновершинна (при сверхдоминантности вершина находится строго внутри интервала  $(0, 1)$ ). Так как логарифм является монотонно возрастающей функцией, то  $2N \ln w(x)$  будет вогнута. Если  $a$  и  $b$  превосходят единицу, то  $\ln [x^{a-1}(1-x)^{b-1}]$  — также вогнутая функция. Поэтому логарифм стационарной плотности и сама плотность вогнуты и стационарное распределение одновершинно.

Напомним, что в общей ситуации стационарное распределение (4.11) записывается в виде

$$f(x) = \frac{C}{x(1-x)} [\exp\{G(x)\}]^{2N},$$

где  $G(x)$  отражает совместное влияние рассматриваемых микроэволюционных факторов. Так как множитель  $1/[x(1-x)]$  стремится вблизи границ к бесконечности и не интегрируется на  $(0, 1)$ , то функция  $\exp\{G(x)\}$  должна сходиться к нулю, когда  $x$  приближается к границам, чтобы  $f(x)$  была интегрируема. Очевидно, скорость сходимости к нулю  $[\exp\{G(x)\}]^{2N}$  возрастает с увеличением размера популяции  $N$  и вклад множителя  $1/[x(1-x)]$  на границах в стационарную плотность становится исчезающе мал по сравнению с вкладом  $\exp\{2NG(x)\}$ . Этот вклад тем более несуществен вдали от границ, где функция  $1/[x(1-x)]$  ограничена. Поэтому асимптотически при больших  $N$  вид стационарной плотности определяется функцией  $\exp\{2NG(x)\}$ . Более того, если функция  $G(x)$  имеет единственный максимум в точке  $x^*$ , то при  $N \rightarrow \infty$  отношение значения асимптотической плотности в точке  $x^*$  к ее значению в любой другой точке, равное  $[\exp\{G(x^*)\}/\exp\{G(x)\}]^{4N}$ , стремится к бесконечности. Таким образом, плотность все более концентрируется в точке  $x^*$ , и можно строго показать, что в пределе стационарное распределение представляет собой дельта-функцию  $\delta(x - x^*)$ .

## § 6. Стационарная плотность и адаптивный ландшафт в случае двух аллелей

Итак, согласно изложенному выше, функции  $G_i(x)$  и  $G(x) = \sum_i G_i(x)$  в значительной степени определяют вид стационарной плотности, которая асимптотически при  $N \rightarrow \infty$  совпадает с функцией  $C \exp\{2NG(x)\}$ . Они играют также важную роль в определении вероятностей фиксации аллелей и среднего времени достижения гомозиготности. Было бы удачно, если бы эти функции в какой-либо степени характеризовали также детерминистские модели популяционной генетики. Оказывается, что дело обстоит именно так, причем связь между стохастическими и детерминистскими моделями в данном случае весьма наглядна и интуитивно ожидаема.

Напомним, что функции  $M^{(i)}(x)$ , через которые определялись в (4.5)  $G_i(x)$ , представляют собой правые части дифференциальных уравнений соответствующих невозмущенных динамических систем (1.8). Диффузионные модели получаются в результате появления малых случайных возмущений в детерминистских схемах. Согласно записи (2.2) коэффициента  $M^{(i)}(x)$  детерминистская модель, описывающая воздействие  $i$ -го микроэволюционного фактора, принимает вид

$$\frac{dx}{dt} = M^{(i)}(x) = x(1-x) \frac{d}{dx} \frac{1}{2} G_i(x). \quad (6.1)$$

Заметим, что функции  $G_i(x)$  монотонно не убывают на траекториях (6.1):

$$\frac{d}{dt} G_i[x(t)] = \frac{1}{2} x(1-x) \left[ \frac{d}{dx} G_i(x) \right]^2 \geq 0, \quad (6.2)$$

поскольку  $x(1-x) > 0$  в  $(0, 1)$ . Используя это свойство, можно показать, что функции  $G_i(x)$  определяют «адаптивный ландшафт» для процесса изменения генных частот в соответствующей динамической модели.

Здесь термин «адаптивный ландшафт» следует понимать не в биологическом смысле, как топографию приспособленностей, а шире — как ландшафт, на котором траектории динамической системы, говоря телеологически, «стремятся» занять пик, наивысшую точку, соответствующую (быть может, локальному) максимуму функции  $G_i(x)$ . Тем самым адаптивный ландшафт глобально характеризует динамику генетической структуры популяции под влиянием соответствующего фактора. При этом внутренним положениям равновесия уравнения (6.1) соответствуют стационарные точки функции  $G_i(x)$ , максимумам отвечают устойчивые равновесия, минимумам — неустойчивые и характер  $G_i(x)$  позволяет качественно проанализировать поведение решений (6.1). Например, с помощью функций  $G_i(x)$  можно изучать устойчивость положений равновесия  $x^*$  уравнения (6.1), взяв в качестве функции Ляпунова  $G_i(x^*) - G_i(x)$ . Ландшафт в двухаллельном случае — это просто кривая — график функции  $G_i(x)$ .

Поскольку в генетических моделях с непрерывным временем правая часть дифференциального уравнения для модели совместного действия нескольких микроэволюционных факторов представляет собой сумму членов, соответ-

ствующих каждому фактору в отдельности, то при этом

$$\frac{dx}{dt} = \frac{1}{2} x(1-x) \frac{d}{dx} \sum_i G_i(x) = \frac{1}{2} x(1-x) \frac{d}{dx} G(x), \quad (6.3)$$

где  $G(x) = \sum_i G_i(x)$ . Очевидно, что  $G(x)$  монотонно не убывает на траекториях уравнения (6.3) и

$$\frac{d}{dt} G[x(t)] = \frac{1}{2} x(1-x) \left[ \frac{d}{dx} G(x) \right]^2 \geq 0. \quad (6.4)$$

Таким образом, функция  $G(x)$  определяет адаптивный ландшафт для случая совместного воздействия ряда микроэволюционных факторов. При этом, если известны функции адаптивного ландшафта, или, иначе говоря, целевые функции  $G_i(x)$  для каждого из факторов в отдельности, то общая целевая функция для любой комбинации из них находится простым суммированием функций адаптивного ландшафта для факторов, входящих в рассматриваемую комбинацию. Это значительно упрощает анализ совместного влияния нескольких причин перестройки генетической структуры популяции.

Введенное понятие целевой функции можно рассматривать как обобщение принципа адаптивной топографии Райта и фундаментальной теоремы естественного отбора Фишера. Результаты этих авторов касаются поведения приспособленности популяции, которое, в отличие от целевой функции, легко интерпретируется биологически. Однако это преимущество, обусловленное интерпретацией средней приспособленности популяции  $w(x)$ , как относительной скорости роста ее численности, в известной степени, кажущееся. Действительно, если приспособленность популяции равна логарифмической скорости ее роста, то это приводит к экспоненциальному (неограниченно возрастающему или убывающему до нуля) изменению численности популяции — а это биологически мало реально. Кроме того, как известно, учет, помимо отбора других микроэволюционных факторов, приводит обычно к нарушению монотонности поведения средней приспособленности популяции. Свободные от этого недостатка целевые функции в то же время сохраняют такое ценное (в случае отбора) качество средней приспособленности, как возможность судить по ним о характере перестроек генетической структуры популяции.

Другим важным свойством целевых функций является их связь с типом плотности стационарного распределения вероятности генетических состояний популяции. При этом, грубо говоря, положение популяции как бы «размазывается» вокруг пиков целевых функций. Поскольку любая монотонно возрастающая функция, если в качестве ее аргумента взять целевую, сама может рассматриваться в качестве функции адаптивного ландшафта, то вместо  $G(x)$  возьмем  $\exp\{G(x)\}$  или  $\exp\{2NG(x)\}$ . Сравнение ее с плотностью стационарного распределения (4.11) показывает, что последняя отличается от целевой функции  $\exp\{2NG(x)\}$  множителем  $1/[x(1-x)]$ , т. е. в значительной степени определяется функцией  $G(x)$ .

Как было показано в конце предыдущего параграфа, при больших  $N$  относительный вклад множителя  $1/[x(1-x)]$  становится исчезающе малым, асимптотически стационарная плотность пропорциональна целевой функции и концентрируется вокруг ее пиков — максимумов  $G(x)$ . Но максимумы  $G(x)$  находятся в точках, соответствующих устойчивым положениям равновесия невозмущенной динамической системы. Таким образом, малые случайные возмущения динамической системы приводят к интуитивно ожидаемому результату — «размазыванию» положения популяции вокруг устойчивых положений равновесия. Наконец, в пределе при  $N \rightarrow \infty$  стационарная плотность концентрируется целиком в положении устойчивого детерминистского равновесия (если оно единственно) и равновесные результаты детерминистской и диффузионной моделей совпадают.

## § 7. Вывод стационарной плотности для случая множественных аллелей

В случае  $n$  аллелей одного аутосомного локуса уравнение для стационарной плотности распределения вероятности генетических состояний популяции имеет вид

$$\begin{aligned} \mathcal{A}^* f = \frac{1}{2} \sum_{i,j=1}^{n-1} \frac{\partial^2}{\partial x_i \partial x_j} \left[ \frac{x_i (\delta_{ij} - x_j)}{2N} f \right] - \\ - \sum_{i=1}^{n-1} \frac{\partial}{\partial x_i} [M_i(\mathbf{x}) f] = 0. \end{aligned} \quad (7.1)$$

При произвольных коэффициентах сноса, в отличие от

двухаллельного случая, нельзя утверждать, что при стационарности вектор потока вероятности равен нулю. Возможны ситуации, когда имеет место циркуляция, но плотность в каждой точке остается неизменной в результате компенсации потоков по направлениям различных координатных осей (например, при мутациях вида  $A_i \rightarrow A_{i+1}$ , замкнутых в круг). В этом случае необходимо решать уравнение (7.1), например, разделяя переменные. Однако в важном частном случае равенства потока нулю положение значительно упрощается. При этом, приравнивая координаты потока нулю, получаем систему уравнений (см. § 10.7)

$$M_i(\mathbf{x}) f(\mathbf{x}) - \frac{1}{2} \sum_{j=1}^{n-1} \frac{\partial}{\partial x_j} \left[ \frac{x_i (\delta_{ij} - x_j)}{2N} f(\mathbf{x}) \right] = 0, \quad (7.2)$$

$$i = \overline{1, n-1}.$$

Разделив обе части каждого из уравнений на  $f(\mathbf{x})$  после дифференцирования членов под знаком суммы, получим систему линейных неоднородных алгебраических уравнений относительно градиента логарифма стационарной плотности:

$$\sum_{j=1}^{n-1} \frac{x_i (\delta_{ij} - x_j)}{2N} \frac{\partial}{\partial x_j} \ln f(\mathbf{x}) = 2M_i(\mathbf{x}) - \frac{1 - nx_i}{2N}, \quad (7.3)$$

$$i = \overline{1, n-1}.$$

Матрицей этой линейной системы является матрица коэффициентов диффузии, обратная к которой, как известно, имеет вид

$$\frac{1}{2N} \| x_i (\delta_{ij} - x_j) \|^{-1} = 2N \left\| \frac{\delta_{ij}}{x_i} + \frac{1}{x_n} \right\|, \quad (7.4)$$

где  $x_n = 1 - \sum_{i=1}^{n-1} x_i$ .

Формальное решение системы (7.3) выглядит так:

$$\text{grad} \ln f(\mathbf{x}) = 2N \left\| \frac{\delta_{ij}}{x_i} + \frac{1}{x_n} \right\| \left[ 2\mathbf{M}(\mathbf{x}) - \frac{\mathbf{e} - n\mathbf{x}}{2N} \right]. \quad (7.5)$$

Здесь  $\mathbf{M}(\mathbf{x})$  — вектор сноса,  $\mathbf{e}$  — вектор размерности  $n-1$  с единичными координатами. Когда решение (7.5) удов-

летворяет условию равенства смешанных производных, оно действительно является градиентом.

Вычисления упрощаются, если заметить, что для любого вектора  $z$  размерности  $n - 1$

$$(\|\delta_{ij}/x_i + 1/x_n\|z)_i = z_i/x_i - z_n/x_n,$$

где через  $z_n$  обозначено значение  $-\sum_{i=1}^{n-1} z_i$ . Обратим внимание, что это обозначение имеет довольно прозрачный смысл. Если вектор  $z$  размерности  $n - 1$  представляет собой правую часть системы дифференциальных уравнений для динамической системы изменения частот гамет, то его можно дополнить координатой  $z_n$ , соответствующей зависимой концентрации. Так как сумма частот тождественно равна единице, то сумма производных координат «дополненной» динамической системы тождественно равна нулю, т. е.  $z_n = -\sum_{i=1}^{n-1} z_i$ . Поскольку выбор зависимой концентрации условен, то  $z_n$  определяется теми же закономерностями (отбора, мутаций, миграций и т. д.), как и остальные координаты, и выписывается сразу, не прибегая к суммированию остальных координат.

Таким образом, решение (7.5) можно переписать по координатно в виде

$$[\text{grad } \ln f(\mathbf{x})]_i = 4N \left[ \frac{M_i(\mathbf{x})}{x_i} - \frac{M_n(\mathbf{x})}{x_n} \right] - \left( \frac{1}{x_i} - \frac{1}{x_n} \right). \quad (7.6)$$

Очевидно, член  $1/x_i - 1/x_n$  удовлетворяет условию равенства смешанных производных. Он обусловлен влиянием генного дрейфа в узком смысле, рассматриваемым изолированно. Получить его можно, формально решая уравнения (7.3) с  $M(\mathbf{x}) \equiv 0$ . При этом условии выражением для  $\ln f(\mathbf{x})$  будет

$$-\sum_{i=1}^n \ln x_i = -\ln \left( \prod_{i=1}^n x_i \right) = -\ln V(\mathbf{x}),$$

где через  $V(\mathbf{x})$  обозначен определитель матрицы диффузии (без множителя  $1/(2N)$ ).

Этот результат, как и в двухаллельном случае, не имеет смысла логарифма стационарной плотности, так как приводит к неинтегрируемости на пространстве со-

стояний  $\Sigma$ . Однако, если  $M(x) \neq 0$  и благодаря этому стационарная плотность существует, то «из-за фактора генного дрейфа» у нее появляется сомножитель

$$\exp\{-\ln V(x)\} = x_1^{-1} x_2^{-1} \dots x_n^{-1}. \quad (7.7)$$

Вообще, когда правую часть (7.6) можно представить в виде суммы градиентов некоторых функций, стационарная плотность будет равна произведению экспонент этих функций на нормирующую константу.

В генетических моделях вектор сноса  $M(x)$  обычно равен сумме векторов  $M^{(i)}(x)$ , определяемых отдельными микроэволюционными факторами. Если для каждого из них можно найти градиент некоторой функции  $G_i(x)$  из уравнений

$$\frac{\partial}{\partial x_j} G_i(x) = 2 \left[ \frac{M_j^{(i)}(x)}{x_j} - \frac{M_n^{(i)}(x)}{x_n} \right], \quad j = \overline{1, n-1}, \quad (7.8)$$

то стационарная плотность запишется как нормированное произведение всех  $\exp\{2NG_i(x)\}$  на  $\prod_{i=1}^n x_i^{-1}$ . В полном соответствии с двухаллельными результатами, для произвольной комбинации факторов микроэволюции (допускающей существование стационарного распределения) стационарная плотность находится с помощью простого перемножения сомножителей  $\exp\{2NG_i\}$ , соответствующих факторам рассматриваемой комбинации.

### § 8. Вклад отбора в выражение для стационарной плотности

Рассмотрим вклад различных форм отбора в плотность стационарного распределения вероятности. Согласно (1.2) вектор сноса из-за элиминации при постоянных коэффициентах приспособленностей имеет координаты вида

$$M_i(x) = x_i (w_i(x) - \bar{w}(x)) / \bar{w}(x).$$

Как нетрудно заметить, это выражение справедливо и для случая зависимости коэффициентов приспособленностей генотипов  $w_{ij}$  от вектора частот гамет  $x$ . При этом

по-прежнему

$$w_i(\mathbf{x}) = \sum_{j=1}^n w_{ij}(\mathbf{x}) x_j, \quad w(\mathbf{x}) = \sum_{i,j=1}^n w_{ij}(\mathbf{x}) x_i x_j.$$

Вклад из-за фактора отбора в стационарную плотность определяется функцией, которую обозначим через  $G_1(\mathbf{x})$ . Тогда  $i$ -я координата градиента функции  $G_1(\mathbf{x})$  согласно (7.8) будет равна

$$\frac{\partial}{\partial x_i} G_1(\mathbf{x}) = 2 \frac{w_i(\mathbf{x}) - w_n(\mathbf{x})}{w(\mathbf{x})} = \frac{\partial}{\partial x_i} \ln w(\mathbf{x}) \quad (8.1)$$

в предположении равенства приспособленностей  $w_{ij}$  константам. Очевидно, что

$$G_1(\mathbf{x}) = \ln w(\mathbf{x}). \quad (8.2)$$

Если снос из-за отбора записывается без нормирующего множителя  $1/w(\mathbf{x})$ , то

$$G_{1a}(\mathbf{x}) = w(\mathbf{x}), \quad (8.3)$$

т. е. в полиаллельном случае функции  $G_1(\mathbf{x})$  имеют такой же вид, как и в двухаллельном. Однако в случае (8.3) приспособленность измеряется несколько иначе, чем в (8.2). Заметим, что при слабом отборе ( $w_{ij} = 1 + m_{ij}$ ,  $m_{ij} = O(1/2N)$ )  $w^{2N}(\mathbf{x}) \sim [1 + m(\mathbf{x})]^{2N} \sim \exp\{2Nm(\mathbf{x})\}$ , где  $m(\mathbf{x}) = \sum_{i,j} m_{ij} x_i x_j$  — средняя приспособленность популяции, измеряемая мальтузианскими параметрами  $m_{ij}$ . Так как  $\ln [1 + m(\mathbf{x})] \sim m(\mathbf{x})$ , то функция  $G_1(\mathbf{x}) \sim G_{1a}(\mathbf{x})$ , но средняя приспособленность, хотя и обозначается в (8.3) через  $w(\mathbf{x})$ , измеряется с помощью мальтузианских параметров, соответствующих динамике популяции в непрерывном времени. Вот идея перехода к непрерывной схеме: пусть в дискретном случае частоты генотипов  $x_{ij}$  изменяются пропорционально коэффициентам  $w_{ij}$ , т. е.  $\dot{x}_{ij} = w_{ij} x_{ij}$ . При малых изменениях за единицу времени  $\dot{x}_{ij} \sim \Delta x_{ij} = (w_{ij} - 1)x_{ij} = m_{ij} x_{ij}$ , скорость изменения  $m_{ij}$  называют мальтузианским параметром.

Предполагая, согласно С. Райту, зависимость приспособленности от генетической структуры популяции по типу

$$w_{ij} = w_{ij}(\mathbf{x}) = \Phi(\mathbf{x}) v_{ij},$$

получим при записи сноса с нормирующим множителем

$1/w(\mathbf{x})$ , что

$$G_{1b}(\mathbf{x}) = \ln v(\mathbf{x}), \quad v(\mathbf{x}) = \sum_{i,j=1}^n v_{ij} x_i x_j, \quad (8.4)$$

так как функция  $\Phi(\mathbf{x})$  в выражении (1.2) для сноса сокращается.

В случае зависимости приспособленностей от генетической структуры по типу

$$w_{ij}(\mathbf{x}) = v_{ij} - \Phi(\mathbf{x})$$

и отсутствия нормировки у сноса (1.1) функция  $\Phi(\mathbf{x})$  также сокращается и

$$G_{1c}(\mathbf{x}) = v(\mathbf{x}), \quad (8.5)$$

где  $v(\mathbf{x})$  определяется в (8.4).

Зависимость приспособленностей от генетического состава популяции, известную из экспериментов, можно конкретизировать также следующим образом. Будем предполагать, что парные, тройные и т. д. взаимодействия особей оказывают влияние на приспособленности участвующих в нем генотипов. При этом вероятность взаимодействия соответствующего числа генотипов равна произведению их частот. Тогда коэффициенты приспособленностей представимы в виде

$$w_{ij}(\mathbf{x}) = w_{ij} + \varepsilon_2 w_{ij}^{(2)}(\mathbf{x}) + \varepsilon_3 w_{ij}^{(3)}(\mathbf{x}) + \dots + \varepsilon_m w_{ij}^{(m)}(\mathbf{x}) + \Phi(\mathbf{x}). \quad (8.6)$$

Здесь взаимодействия учитываются до порядка  $m$  особей,  $w_{ij}$  — константа, соответствующая приспособленности генотипа  $A_i A_j$  при отсутствии влияния других особей, коэффициенты  $w_{ij}^{(h)}(\mathbf{x})$  отражают приспособленность генотипа  $A_i A_j$  при взаимодействии  $h$  особей:

$$\begin{aligned} w_{ij}^{(h)}(\mathbf{x}) &= \\ &= \sum_{i_1 < j_1, \dots, i_{h-1} < j_{h-1} < n} w_{ij, i_1 j_1, \dots, i_{h-1} j_{h-1}} x_{i_1} x_{j_1} \dots x_{i_{h-1}} x_{j_{h-1}}. \end{aligned} \quad (8.7)$$

Константы  $w_{ij, i_1 j_1, \dots, i_{h-1} j_{h-1}}$  интерпретируются как приспособленности генотипов  $A_i A_j$  среди генотипов  $\{A_{i_1} A_{j_1}, \dots, A_{i_{h-1}} A_{j_{h-1}}\}$ , коэффициенты  $\varepsilon_k$  характеризуют интенсивность  $k$ -кратных взаимодействий,  $\Phi(\mathbf{x})$  — некоторая функ-

ция частот гамет. Далее, все взаимодействия будем предполагать симметричными, т. е. константы  $w_{ij, i_1 j_1, \dots, i_{k-1} j_{k-1}}$  инвариантны по отношению к перестановкам любых индексов.

Очевидно, что при подстановке в  $w_i(\mathbf{x})$  значений  $w_{ij}(\mathbf{x})$  из (8.6) функция  $G_{1d}(\mathbf{x})$  удовлетворяет, согласно (7.8), уравнениям

$$\frac{\partial}{\partial x_i} G_{1d}(\mathbf{x}) = 2[w_i(\mathbf{x}) - w_n(\mathbf{x})]$$

и соответствующим выражением для  $G_{1d}$  будет

$$G_{1d}(\mathbf{x}) = w^{(1)}(\mathbf{x}) + \frac{1}{2} \varepsilon_2 w^{(2)}(\mathbf{x}) + \dots + \frac{1}{m} \varepsilon_m w^{(m)}(\mathbf{x}), \quad (8.8)$$

где

$$w^{(h)}(\mathbf{x}) = \sum_{i,j=1}^n w_{ij}^{(h)}(\mathbf{x}) x_i x_j$$

интерпретируется как средняя приспособленность популяции при  $k$ -кратных взаимодействиях особей,  $w^{(1)}(\mathbf{x})$  — обычная приспособленность, соответствующая константам  $w_{ij}$ .

Теперь предположим, что случайное скрещивание нарушено, и рассмотрим влияние отбора при учете инбридинга, коэффициент которого обозначим через  $F$ . При этом популяцию можно рассматривать как состоящую из двух частей. В первой из них скрещивание случайно, и ее вклад в общую популяцию равен  $1 - F$ . Вторая полностью инбредна и состоит из одних гомозигот; ее удобно представлять себе как «гаплоидную» популяцию с приспособленностями аллелей, равными приспособленностям соответствующих гомозигот. Вклад второй части в общую популяцию равен  $F$ . Поэтому, точно так же как и в двухаллельном случае (см. § 2), снос в этой ситуации представляет собой среднее взвешенное сносов в каждой из частей:

$$M_i(\mathbf{x}) = x_i \{ (1 - F)[w_i(\mathbf{x}) - w(\mathbf{x})] + F[w_{ii} - w_h(\mathbf{x})] \},$$

где  $w_h(\mathbf{x}) = \sum_{i=1}^n w_{ii} x_i$  есть средняя приспособленность «гаплоидной» популяции. Для первого слагаемого функция  $G$  отличается от функции (8.3), соответствующей отбору при случайном скрещивании, множителем  $1 - F$ . Второе слагаемое дает функцию, отличающуюся множителем  $F$  от соответствующей отбору в гаплоидной попу-

ляции, т. е., как легко проверить, от  $2w_h(x)$ . В итоге, как и в двухаллельном случае (2.12), при учете отбора и инбридинга, получим

$$G_{1e}(x) = (1 - F)w(x) + 2Fw_h(x). \quad (8.9)$$

При нулевом коэффициенте инбридинга (8.9) совпадает с результатом (8.3) для панмиксии, при полной инбредности ( $F = 1$ )  $G_{1e}(x) = 2w_h(x)$ .

### § 9. Вклад миграций и мутаций. Общий вид стационарной плотности

В полиаллельном случае отбор и генный дрейф в конечной популяции приводят рано или поздно к гомозиготности (легко проверить, что формальные решения (7.5) в этом случае неинтегрируемы на пространстве состояний  $\Sigma$ ). При учете миграций из полиморфного источника имеет место сходимость к стационарному распределению при любом начальном состоянии популяции.

Если обмен мигрантами с внешней популяцией, где концентрации аллелей  $q_i$  постоянны, происходит с неизменной во времени интенсивностью  $m$  и миграция не зависит от генотипа, то снос согласно (1.3) равен  $m(q - x)$  и функция  $G_2(x)$ , определяющая вклад фактора миграций, по (7.8) находится из уравнений

$$\partial G_2(x) / \partial x_i = 2m(q_i/x_i - q_n/x_n). \quad (9.1)$$

Решением будет

$$G_2(x) = 2m \sum_{i=1}^n q_i \ln x_i. \quad (9.2)$$

Из экспериментальных данных известно, что вероятности миграций могут зависеть от генотипа мигранта. Пусть регулирование численности «островной» популяции происходит благодаря эмиграции таким образом, что размер популяции остается постоянным при потоке иммигрантов интенсивности  $m$ . Обозначим через  $P_{ij}$  эмиграционную активность генотипа  $A_i A_j$  (т. е. доля этого генотипа среди эмигрантов пропорциональна произведению  $P_{ij}$  на концентрацию генотипа  $A_i A_j$  в популяции). Очевидно, что снос из-за притока иммигрантов, среди которых частоты аллелей  $q_i$  постоянны, при эмиграции рас-

смотренного типа имеет координаты вида

$$M_i(\mathbf{x}) = m \left( q_i - x_i \sum_{j=1}^n P_{ij} x_j \right). \quad (9.3)$$

Согласно (7.8) соответствующая функция  $G_{2a}$  удовлетворяет уравнениям

$$\partial G_{2a}(\mathbf{x}) / \partial x_i = 2m(q_i/x_i - q_n/x_n) - 2m[P_i(\mathbf{x}) - P_n(\mathbf{x})], \quad (9.4)$$

где  $P_i(\mathbf{x}) = \sum_{j=1}^n P_{ij} x_j$ .

Из (9.4) видно, что в  $G_{2a}$  входят в качестве слагаемого функция  $G_2(\mathbf{x})$ , отражающая иммиграцию, и функция того же типа, как и  $G_{1a}(\mathbf{x})$ , определяемая действием отбора. Этого можно было бы ожидать, поскольку в модели эмиграция равносильна элиминации особей. В целом

$$G_{2a}(\mathbf{x}) = 2m \sum_{i=1}^n q_i \ln x_i - mP(\mathbf{x}), \quad (9.5)$$

где

$$P(\mathbf{x}) = \sum_{i,j=1}^n P_{ij} x_i x_j. \quad (9.6)$$

Используя сходство с ситуацией отбора, этот результат можно обобщить на случай зависимости вероятности эмиграции от генетического состава популяции, например, по схеме (8.7). Можно также учитывать зависимость вероятности иммиграции от генотипов.

Другим, помимо миграций, фактором, обеспечивающим существование стационарного распределения, является мутабельность аллелей. Согласно (1.4) коэффициент сноса из-за мутаций для концентрации  $i$ -го аллеля равен

$$M_i(\mathbf{x}) = \sum_{h=1}^n \mu_{ih} x_h - x_i, \quad (9.7)$$

где  $\mu_{ij}$  есть вероятность мутирования аллеля  $A_j$  в аллель  $A_i$ . Поэтому соответствующая мутационному давлению функция  $G_3(\mathbf{x})$  должна удовлетворять уравнениям

$$\frac{\partial}{\partial x_i} G_3(\mathbf{x}) = 2 \left( \sum_{h=1}^n \mu_{ih} x_h / x_i - \sum_{h=1}^n \mu_{nh} x_h / x_n \right). \quad (9.8)$$

Проверим, равны ли смешанные производные:

$$\frac{\partial^2}{\partial x_i \partial x_j} G_3(\mathbf{x}) = 2 \left( \frac{\mu_{ij} - \mu_{in}}{x_i} - \frac{\mu_{nj} - \mu_{nn}}{x_n} + \frac{\sum_{h=1}^n \mu_{nh} x_h}{x_n^2} \right),$$

$$\frac{\partial^2}{\partial x_j \partial x_i} G_3(\mathbf{x}) = 2 \left( \frac{\mu_{ji} - \mu_{jn}}{x_j} - \frac{\mu_{ni} - \mu_{nn}}{x_n} + \frac{\sum_{h=1}^n \mu_{nh} x_h}{x_n^2} \right).$$

Отсюда ясно, что при произвольном характере мутаций не существует функции  $G_3(\mathbf{x})$ , удовлетворяющей уравнению (9.8), т. е. поток вероятности стационарной плотности будет ненулевым. Для равенства смешанных производных необходимо и достаточно, чтобы для любых значений  $j$  и  $i$  ( $i \neq j$ )  $\mu_{ij} = \mu_{in}$ . Это означает, что вероятность мутирования аллеля  $A_j$  в аллель  $A_i$  (интенсивность обратных мутаций) одна и та же для всех  $j$ . Обозначим ее через  $\mu_i$  (заметим, что значение  $\mu_i = \mu_{ij}$  ( $i \neq j$ ) в общем случае зависит от индекса  $i$ ). Так как матрица  $\|\mu_{ij}\|$  стохастична по столбцам, то ее диагональные элементы выражаются следующим образом:

$$\mu_{ii} = 1 - \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n \mu_j.$$

Независимыми параметрами мутабельности в этой схеме являются интенсивности обратных мутаций  $\mu_i$ . Обозначим через  $\mu$  их общую интенсивность:

$$\mu = \sum_{i=1}^n \mu_i.$$

Тогда для сноса из-за мутаций (9.7) получаем следующее выражение:

$$M_i(\mathbf{x}) = \mu_i(1 - x_i) + \left( 1 - \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n \mu_j \right) x_i - x_i = \mu_i - \mu x_i. \quad (9.9)$$

Поэтому, согласно (7.8), функция  $G_3(\mathbf{x})$ , соответствующая фактору мутабельности, находится из уравнений

$$\partial G_3(\mathbf{x}) / \partial x_i = 2(\mu_i/x_i - \mu_n/x_n). \quad (9.10)$$

Решением (9.10), очевидно, будет

$$G_3(\mathbf{x}) = 2 \sum_{i=1}^n \mu_i \ln x_i. \quad (9.11)$$

Итак, для каждого микроэволюционного фактора из уравнений (7.8) найдены функции  $G_i(x)$ . Поэтому в результате совместного влияния факторов стационарная плотность примет вид

$$f(x) = C \left[ \prod_{j=1}^n x_j^{-1} \right] \exp \left\{ 2N \sum_i G_i(x) \right\}.$$

Например, при действии отбора и миграций одного из рассмотренных типов, а также мутаций

$$f(x) = C \exp \{ 2N [(1 - F) w(x) + 2F w_h(x) + \\ + m P_F(x)] \prod_{i=1}^n x_i^{4N(mq_i + \mu_i) - 1} \}. \quad (9.12)$$

Здесь  $F$  — коэффициент инбридинга,  $w(x)$  — средняя приспособленность,  $w_h(x)$  — приспособленность полностью инбредной части популяции,  $m$  — интенсивность миграций,  $P_F(x)$  — средняя миграционная активность,  $\{q_i\}$  — частоты аллелей среди иммигрантов,  $\mu_i$  — вероятность мутирования произвольного аллеля в аллель  $A_i$ .

Если не учитывать влияние какого-либо фактора на популяцию (или модифицировать его воздействие по одной из предложенных формул), то соответствующий множитель в стационарной плотности опускается (видоизменяется). При  $F = \mu_i = 0$ , равной миграционной активности генотипов и не зависящих от генетической структуры приспособленностях  $w_{ij}$  получаем известную формулу Райта

$$f(x) = C w^{2N}(x) \prod_{i=1}^n x_i^{4Nmq_i - 1}. \quad (9.13)$$

Здесь снос из-за отбора был взят с учетом нормирующего множителя.

## § 10. Анализ стационарной плотности распределения вероятности концентраций множественных аллелей. Многолокусный случай

При отсутствии отбора и независимости миграционной активности особей от их генотипов стационарная плотность имеет вид

$$f(x) = C \prod_{i=1}^n x_i^{4N(mq_i + \mu_i) - 1} = C \prod_{i=1}^n x_i^{a_i - 1}. \quad (10.1)$$

Она является плотностью распределения Дирихле с параметрами  $\{a_i\}$ . Константа  $C$  определяется из условия равенства интеграла от плотности по  $\Sigma$  единице и, как известно, выражается через гамма-функцию:

$$C^{-1} = \int_{\Sigma} \left[ \prod_{i=1}^{n-1} x_i^{a_i-1} \right] \left( 1 - \sum_{i=1}^n x_i \right)^{a_n-1} dx =$$

$$= D(a_1, \dots, a_n) = \Gamma \left( \sum_{i=1}^n a_i \right) \prod_{i=1}^n \Gamma(a_i), \quad (10.2)$$

т. е.

$$f(x) = \frac{\prod_{i=1}^n \Gamma[4N(mq_i + \mu_i)]}{\Gamma \left[ 4N \left( m + \sum_{i=1}^n \mu_i \right) \right]} \prod_{i=1}^n x_i^{4N(mq_i + \mu_i) - 1}. \quad (10.3)$$

Здесь мы учли, что  $\sum_{i=1}^n q_i = 1$ , как сумма частот аллелей (во внешнем источнике иммигрантов). Если значение некоторого из параметров  $a_i$  меньше единицы, то плотность вблизи границы  $x_i = 0$  стремится к бесконечности; в случае, когда все  $a_i$  больше единицы, на границах плотность принимает значение нуль. При этом распределение имеет унимодальный характер, так как плотность является вогнутой функцией (матрица вторых производных на  $\Sigma$  отрицательно определена).

Если рассматривать распределение концентрации одного из аллелей (например  $A_i$ ), то оно является бета-распределением с параметрами  $a = a_i$  и  $b = \sum_{j=1}^n a_j - a_i$ , т. е. получается двухаллельная система с интенсивностью прямых мутаций  $\mu - \mu_i$  и обратных  $\mu_i$ . При этом миграции идут из также двухаллельной внешней популяции (второй аллель соответствует объединению дополнительных к рассматриваемому). Если не различать произвольные группы аллелей внутри себя (что возможно в результате применения некоторых экспериментальных методик, например электрофореза, при котором аллели, детерминирующие белковые молекулы с равными зарядами, неразличимы), то новые «искусственные» аллели (соответствующие неразличимым внутри себя группам) вновь имеют распределение Дирихле. Пусть  $i$ -я группа (новый аллель  $A_i^*$ ) получена за счет объединения аллелей  $A_{i_1}, \dots, A_{i_k}$ .

Соответствующим параметром распределения Дирихле будет  $a_i^* = 4N \sum_{j=1}^k a_{ij}$ , что означает такую же группировку аллелей во внешнем источнике мигрантов и суммирование вероятностей мутаций в повые аллели. Например, вероятность мутирования некоторого (быть может, «искусственного») аллеля в аллель  $A_i^*$  будет равна  $\mu_i^* = \sum_{j=1}^k \mu_{ij}$ . Распределения «искусственных» (так же как и «реальных») аллелей, рассматриваемые изолированно, вновь являются бета-распределениями с соответствующими параметрами. Они изучались в двухаллельном случае (см. § 5), и полученные ранее выводы (в отношении средней, дисперсии и соотношений с детерминистским равновесием) справедливы и в рассматриваемой ситуации. В частности, среднее значение концентрации аллеля  $A_i$  будет равно (учитывая (10.2))

$$E\{x_i\} = \frac{D(a_1, \dots, a_i + 1, \dots, a_n)}{D(a_1, \dots, a_i, \dots, a_n)} = \frac{a_i}{\sum_{i=1}^n a_i} = \frac{mq_i + \mu_i}{m + \sum_{i=1}^n \mu_i} = \frac{mq_i + \mu_i}{m + \mu_i + \nu_i}. \quad (10.4)$$

Здесь мы воспользовались свойством гамма-функции  $\Gamma(a+1) = a\Gamma(a)$  и через  $\nu_i$  обозначили значение  $\sum_{j=1}^n \mu_j - \mu_i$  (соответствующее суммарной интенсивности прямых мутаций во все другие аллели). При такой записи результат полностью совпадает со средней для двухаллельного случая, когда интенсивность прямых мутаций равна  $\nu_i$ , а обратных —  $\mu_i$ . В то же время детерминистский аналог диффузионной модели выглядит следующим образом:

$$\begin{aligned} \frac{dx_i}{dt} &= m(q_i - x_i) + \mu_i \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n x_j - x_i \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n \mu_j = \\ &= m(q_i - x_i) + \mu_i - (\mu_i + \nu_i)x_i. \end{aligned} \quad (10.5)$$

Отсюда видно, что система обыкновенных дифференциальных уравнений распадается на отдельные уравнения,

каждое из которых полностью соответствует двухаллельному случаю. Устойчивое положение равновесия этой системы совпадает со средней (10.4) стационарной плотности.

Моменты высшего порядка для распределения Дирихле по-прежнему можно найти с помощью (10.2):

$$E \{x_1^{n_1} x_2^{n_2} \dots x_n^{n_n}\} = \frac{D(a_1 + n_1, \dots, a_n + n_n)}{D(a_1, \dots, a_n)}. \quad (10.6)$$

Например, дисперсии концентраций, как и в двухаллельном случае, имеют порядок  $O(1/N)$  и при возрастании размера популяции  $N$  распределение стягивается к точке детерминистского равновесия.

При действии отбора со сносом вида (1.2) у стационарной плотности появляется сомножитель  $w^{2N}(\mathbf{x})$ . Эта плотность уже не будет распределением Дирихле, но константу  $C$  все-таки можно найти так же, как и в двухаллельном случае:  $w^{2N}(\mathbf{x})$  представляет собой после возведения в степень сумму членов вида  $\prod_{i=1}^n x_i^{n_i}$  с коэффициентами, зависящими от приспособленностей  $\{w_{ij}\}$ . Вклад в  $C^{-1}$  интеграла от такого члена можно найти с учетом (10.2) и, следовательно, получить выражение для  $C$ .

Если  $w(\mathbf{x})$  представляет собой вогнутую функцию, то, как и в двухаллельном случае, при выполнении для всех  $i$  неравенства  $a_i > 1$  стационарное распределение будет одновершинно.

Так же, как и в ситуации с двумя аллелями, стационарная плотность не зависит от жесткости отбора. Это следует понимать так, что при умножении всех коэффициентов приспособленностей на одну и ту же константу плотность не изменится.

В общем случае при больших размерах популяции  $N$  стационарное распределение определяется главным образом функцией  $G(\mathbf{x})$ , так как вклад сомножителя  $\prod_{i=1}^n x_i^{-1}$  становится исчезающе малым. При увеличении численности популяции плотность все более концентрируется возле точек ее максимумов — устойчивых положений равновесия детерминистской модели. Если  $G(\mathbf{x})$  — вогнутая функция, то в пределе стационарная плотность будет дельта-функцией  $\delta(\mathbf{x} - \mathbf{x}^*)$ , где  $\mathbf{x}^*$  — (единственное) устойчивое положение равновесия детерминистской модели.

Естественным следующим шагом в анализе стационарных распределений является переход к многолокусному случаю. Функция средней приспособленности  $w(x)$  в этом случае определяется коэффициентами приспособленностей, зависящими от генотипов по всем локусам. В качестве состояний популяции следует брать вектор концентраций различных типов гамет (или частот аллелей и характеристик неравновесности по сцеплению). При этом частоты генотипов не будут в общем случае определяться частотами аллелей. Матрица диффузии для концентраций гамет по-прежнему имеет вид (7.4) в силу полиномиальной природы выбора гамет при гипотезе случайного скрещивания. Снос из-за отбора и миграций также полностью совпадает по виду с соответствующими выражениями для полиаллельного однолокусного случая. Новым в многолокусной ситуации будет появление рекомбинаций. В простейшем примере с двумя диаллельными локусами возможны гаметы четырех типов, концентрации которых обозначим через  $x_1, x_2, x_3, x_4$ , включая зависимую  $x_4$ . Здесь  $x_1$  соответствует гамете  $A_1B_1$ ,  $x_2 - A_1B_2$ ,  $x_3 - A_2B_1$ ,  $x_4 - A_2B_2$ , где  $A_i$  — аллели первого локуса, а  $B_i$  — второго,  $i = 1, 2$ . Обозначим через  $D(x)$  коэффициент неравновесности по сцеплению (ковариацию сочетаний аллелей  $A_1$  и  $B_1$ ):

$$D(x) = x_1x_4 - x_2x_3.$$

Тогда компоненты вектора сноса (1.5) можно записать (см. (11.9.4)) в виде  $M_i(x) = (-1)^{i+\delta_{i3}}rD(x)$ ,  $i = \overline{1, 3}$ , где  $\delta_{i3}$  — символ Кронекера,  $r$  — вероятность рекомбинации между локусами.

Уравнения (7.8) принимают вид

$$\partial G(x)/\partial x_i = 2rD(x) \left[ (-1)^{i+\delta_{i3}}/x_i - 1/x_4 \right], \quad i = \overline{1, 3}, \quad (10.7)$$

и в этом случае не имеют решения, так как не выполняется условие равенства смешанных производных. Следовательно, потоки стационарной плотности будут ненулевыми. Аналитическое выражение для стационарного распределения частот гамет, классифицируемых в отношении двух или нескольких локусов, неизвестно.

## § 11. Стационарная плотность и целевые функции в случае множественных аллелей

Как и в двухаллельном случае, функции  $G_i(\mathbf{x})$  и  $G(\mathbf{x}) = \sum_i G_i(\mathbf{x})$  существенно определяют вид стационарной плотности (практически полностью при больших размерах популяции  $N$ ). В то же время для ситуации с двумя аллелями они играют важную роль при изучении соответствующих невозмущенных детерминистских моделей. Оказывается, что отмеченная связь между детерминистскими и диффузионными моделями сохраняется и для локусов с множественными аллелями.

Для того чтобы показать роль функций  $G_i(\mathbf{x})$  в детерминистском случае, рассмотрим невозмущенную систему дифференциальных уравнений, описывающих динамику генных частот  $x_j$  под воздействием  $i$ -го микроэволюционного фактора:

$$dx_j/dt = M_j^{(i)}(\mathbf{x}), \quad j = \overline{1, n}. \quad (11.1)$$

Так как сумма концентраций всех аллелей тождественно равна единице, то сумма правых частей уравнений (11.1) тождественно равна нулю и достаточно рассматривать только первые  $n - 1$  уравнений: в любой момент времени

$$x_n(t) = 1 - \sum_{j=1}^{n-1} x_j(t).$$

Введем функцию  $\tilde{G}_i(x_1, \dots, x_{n-1}, x_n)$  предполагая, что она удовлетворяет уравнениям

$$\partial \tilde{G}_i(\mathbf{x}) / \partial x_j = 2M_j^{(i)}(\mathbf{x}) / x_j, \quad j = \overline{1, n}. \quad (11.2)$$

Тогда (11.1) можно переписать следующим образом:

$$\frac{dx_j}{dt} = \frac{1}{2} x_j \frac{\partial \tilde{G}_i(\mathbf{x})}{\partial x_j}, \quad j = \overline{1, n}. \quad (11.3)$$

Отсюда сразу видно, что стационарным точкам функции  $\tilde{G}_i(\mathbf{x})$  соответствуют положения равновесия системы (11.1). Понятно, что максимумам  $\tilde{G}_i(\mathbf{x})$  отвечают устойчивые равновесные точки, поскольку  $x_j$  положительны (если рассматривать внутреннее равновесие) и динамика отклонений от положений равновесия в линеаризованной системе определяется матрицей вторых производных функции  $\tilde{G}_i(\mathbf{x})$  (для простоты эту матрицу полагаем невырожденной). Когда максимум  $\tilde{G}_i(\mathbf{x})$  находится на гра-

нице  $\Sigma$ , соответствующее устойчивое равновесие будет граничным, причем здесь автоматически учитывается, что приращения не должны выводить за пределы  $\Sigma$ . Таким образом, устойчивость может иметь место и при невыполнении условия отрицательности вещественных частей спектра матрицы линеаризованной системы (11.1), взятой в соответствующей граничной точке.

Помимо наличия полезных (для изучения равновесий) локальных свойств у функций  $G_i(x)$ , они характеризуют также глобальные особенности поведения траекторий системы (11.1) — на них  $G_i(x)$  монотонно не убывают. Для доказательства продифференцируем  $G_i[x(t)]$  по  $t$ , используя (11.2):

$$\frac{d}{dt} \tilde{G}_i[x(t)] = \frac{1}{2} \sum_{j=1}^n [M_j^{(i)}(x)]^2 / x_j \geq 0,$$

поскольку концентрации  $x_j$  неотрицательны. Эта производная обращается в нуль, лишь когда все  $M_j^{(i)}(x)$  будут равны нулю, т. е. в положении равновесия. Функция  $G_i(x)$  определяет адаптивный ландшафт перестройки генетической структуры популяции. Если в двухаллельном случае это была кривая, то теперь — гиперповерхность, по характеру которой можно судить о поведении траекторий системы (11.1): движение происходит в направлении «цели» — увеличения  $G_i(x)$  — к одному из «пиков» гиперповерхности.

В приведенных наводящих рассуждениях зависимая концентрация  $x_n$  фигурировала совместно с остальными как равноправная. На самом деле следует рассматривать

$G_i(x)$  на симплексе  $\Sigma$ , где  $x_n = 1 - \sum_{j=1}^{n-1} x_j$ , т. е.

$$G_i(x_1, \dots, x_{n-1}, x_n) = G_i(x_1, \dots, x_{n-1}).$$

Соответствие между векторами  $(x_1, \dots, x_n)$  и  $(x_1, \dots, x_{n-1})$  в этом случае взаимно однозначно, и мы будем обозначать их одной и той же буквой  $x$ .

На  $\Sigma$  согласно (11.2)

$$\begin{aligned} \frac{\partial G_i(x)}{\partial x_j} &= \frac{\partial \tilde{G}_i(x)}{\partial x_j} - \frac{\partial \tilde{G}_i(x)}{\partial x_n} = \\ &= 2 [M_j^{(i)}(x)/x_j - M_n^{(i)}(x)/x_n], \quad j = \overline{1, n-1}. \end{aligned} \quad (11.4)$$

Учитывая, что  $\sum_{j=1}^{n-1} M_j^{(i)}(\mathbf{x}) = -M_n^{(i)}(\mathbf{x})$ , так как сумма правых частей уравнений системы (11.1) должна быть равна нулю, получим

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} G_i[\mathbf{x}(t)] &= 2 \sum_{j=1}^{n-1} [M_j^{(i)}(\mathbf{x})/x_j - M_n^{(i)}(\mathbf{x})/x_n] M_j^{(i)}(\mathbf{x}) = \\ &= 2 \sum_{j=1}^{n-1} [M_j^{(i)}(\mathbf{x})]^2/x_j + 2 [M_n^{(i)}(\mathbf{x})]^2/x_n \geq 0. \end{aligned} \quad (11.5)$$

Таким образом,  $G_i(\mathbf{x})$  является целевой функцией для системы (11.1) из  $n-1$  уравнений.

Заметим, что найденная из уравнения (11.4) функция  $G_i(\mathbf{x})$  не обязана удовлетворять (11.2). Ее производные могут отличаться от  $M_j^{(i)}(\mathbf{x})/x_j$  на функцию  $H(\mathbf{x})$  (одну и ту же для всех  $j$ ), которая сокращается при подстановке в (11.4). Легко показать, что в таком случае  $H(\mathbf{x}) =$

$$= - \sum_{j=1}^n x_j \partial \tilde{G}_i(\mathbf{x}) / \partial x_j, \text{ т. е. } H(\mathbf{x}) \text{ является функцией нор-}$$

мировки, сохраняющей инвариантность пространства состояний  $\Sigma$ . Примером такой ситуации является случай, когда снос  $M^{(i)}(\mathbf{x})$  обусловлен влиянием отбора. Из вида функции  $H(\mathbf{x})$  ясно, что стационарным точкам  $G_i(\mathbf{x})$  по-прежнему соответствуют положения равновесия системы (11.1), на траекториях которой изменения  $G_i(\mathbf{x})$  монотонны.

Итак, если мы найдем функцию  $G_i(\mathbf{x})$ , удовлетворяющую системе уравнений в частных производных (11.4), то она определяет адаптивный ландшафт перестройки генетической структуры популяции под действием  $i$ -го микроэволюционного фактора в соответствии с уравнениями (11.1). Но система (11.4) совпадает с системой уравнений (7.8) для определения вклада в стационарную плотность функции, соответствующей влиянию того же самого фактора.

Таким образом, целевая функция детерминистской модели определяет, как и в двухаллельном случае, вид стационарного распределения в диффузионной модели.

Хотя уравнение для определения функции  $G_i(x)$  диаллельной ситуации (вытекающее из (4.5))

$$dG_i(x)/dx = 2M^{(i)}(x)/x(1-x) \quad (11.6)$$

по виду отличается от (11.4), с помощью тривиальных преобразований его можно записать аналогичным образом. Для этого напомним, что  $x = x_1$ ,  $M_1(x) = -M_2(x)$  и  $x_2 = 1 - x_1 = 1 - x$ , поэтому (11.6) запишется как

$$\frac{dG_i(x)}{dx} = 2 \left[ \frac{M_1^{(i)}(x)}{x} - \frac{-M_1^{(i)}(x)}{1-x} \right] = \frac{2M^{(i)}(x)}{x(1-x)}$$

и совпадает с (11.4).

В то же время двухаллельный случай принципиально отличается от ситуации с множественными аллелями. Каковы бы ни были слагаемые, соответствующие разложению коэффициента сноса  $M(x)$  в модели с двумя аллелями на компоненты из-за различных микроэволюционных факторов, для каждого из них можно найти целевую функцию из (11.6). К сожалению, в многомерном случае это не так, с чем мы уже столкнулись на примере с общим характером мутаций и в случае рекомбинаций между двумя не полностью сцепленными локусами. В диффузионной модели это различие соответствует тому, что в двухаллельной (т. е. одномерной) ситуации поток вероятности при стационарности всегда равен нулю, тогда как в многомерном случае возможна циркуляция.

Таким образом, как и для случая двух аллелей, функция  $G_i(x)$ , удовлетворяющая (11.4), является функцией «цели» при детерминистском анализе влияния  $i$ -го микроэволюционного фактора: эволюция происходит таким образом, чтобы, говоря телеологически, увеличивать текущее значение  $G_i(x)$ . Целевая функция в случае действия произвольной комбинации микроэволюционных факторов определяется простым суммированием функций адаптивного ландшафта для каждого из входящих в комбинацию факторов. При этом устойчивым положениям детерминистского равновесия соответствуют пики поверхности адаптивного ландшафта. Одновременно те же самые функции  $G_i(x)$  существенно определяют вид стационарной плотности распределения вероятности в соответствующей диффузионной модели: состояния популяции «размазываются» вокруг положений устойчивых детерминистских равновесий. При увеличении размера популяции наблюдается все большая концентрация стационарной плотности возле устойчивых равновесий детерминистской модели. Но если сформулированные выводы справедливы в двухаллельной ситуации, грубо говоря, для

любых воздействий на популяцию, то в случае множественных аллелей это уже не имеет места.

Заметим, что при умеренных размерах популяции  $N$  детерминистская модель вида

$$\frac{dx_j}{dt} = M_j^{(i)}(\mathbf{x}) - \frac{1 - nx_j}{4N}, \quad j = \overline{1, n-1}, \quad (11.7)$$

дает лучшее соответствие с диффузионной, чем модель (11.1). Это соответствие следует понимать в том смысле, что на конечных промежутках времени стохастические траектории с меньшей вероятностью выходят из узенькой трубочки, окружающей траекторию (11.7), чем окружающей траекторию (11.1). Кроме того, стационарное распределение плотности вероятности будет определяться соответствующей целевой функцией модели (11.7) полностью, а не только асимптотически. Появление дополнительной компоненты (с коэффициентом  $1/(4N)$ ) в правой части (11.7) связано с отличием диффузионной матрицы стохастической модели от единичной. В результате этого в модификации детерминистской модели возникают добавочные «силы», толкающие популяцию к границам пространства состояний и исчезающие в центре  $\Sigma$ . В силу вырожденности диффузионной матрицы на  $\Gamma(\Sigma)$  вблизи границ давление из-за добавочной компоненты неограничено, но в остальной части пространства ее вклад мал из-за сомножителя  $1/(4N)$ .

## § 12. Связь целевых функций с потенциалом движения по сфере. Механическая интерпретация однолокусных генетических процессов как движения в силовом поле

Отмеченная выше связь между видом стационарной плотности и характером соответствующей детерминистской модели обусловлена тем, что вектор сноса является градиентом функции  $G/2$  в метрике, определяемой матрицей диффузии. Это позволяет надеяться, что с помощью замены переменных можно перейти к новой системе координат, в которой уравнения детерминистской модели записываются наиболее просто — правая часть (соответствующая вектору сноса при диффузионном возмущении) уравнений представляет собой градиент функции  $Q = cG$  (константа  $c > 0$ ), взятый со знаком минус. В этой ситуации поведение детерминистских траекторий

геометрически наглядно и определяется поверхностью функции-потенциала  $Q$ , напоминая движение шарика, катящегося по ней. «Ямам» отвечают устойчивые положения равновесия, «пикам» — неустойчивые.

Потенциал дает глобальную характеристику детерминистской модели: все пространство подразделяется на области притяжения положений устойчивого равновесия (например, когда у потенциальной поверхности конечное число изолированных критических точек), движение происходит ортогонально поверхностям уровня потенциала, на траекториях значение потенциала монотонно не возрастает, достигая минимума в устойчивых стационарных точках, причем, двигаясь к минимуму, из всевозможных направлений выбирается такое, на котором падение потенциала максимально. Наиболее простой для достижения цели — получения потенциальной модели — является замена переменных вида  $\tilde{x}_j = \tilde{x}_j(x_j)$ ,  $j = \overline{1, n}$ . Пусть уравнения движения детерминистской модели для локуса с  $n$  аллелями записываются согласно (11.3), т. е. для некоторой функции  $\tilde{G}(\mathbf{x}) = \tilde{G}(x_1, \dots, x_n)$  выполняются равенства

$$\frac{dx_j}{dt} = x_j \frac{\partial}{\partial x_j} \frac{1}{2} \tilde{G}(\mathbf{x}), \quad j = \overline{1, n}. \quad (12.1)$$

Попробуем определить характер функциональной зависимости  $\tilde{x}_j(x_j)$ , чтобы в новых переменных уравнения (12.1) имели потенциальный характер. Очевидно, согласно (12.1)

$$\frac{d\tilde{x}_j}{dt} = \frac{d\tilde{x}_j}{dx_j} \frac{dx_j}{dt} = \frac{1}{2} \frac{d\tilde{x}_j}{dx_j} x_j \frac{\partial \tilde{G}(\mathbf{x})}{\partial x_j}, \quad j = \overline{1, n}. \quad (12.2)$$

Замена  $\tilde{x}_j(x_j)$  должна быть взаимно однозначной (например,  $\tilde{x}_j$  строго увеличивается с ростом  $x_j$ ). Требование потенциального характера модели означает, что

$$\frac{d\tilde{x}_j}{dt} = - \frac{\partial Q}{\partial \tilde{x}_j} = c \frac{\partial \tilde{G}(\tilde{\mathbf{x}})}{\partial \tilde{x}_j} = c \frac{\partial \tilde{G}(\mathbf{x})}{\partial x_j} \frac{dx_j}{d\tilde{x}_j}, \quad j = \overline{1, n}. \quad (12.3)$$

В силу монотонности  $\tilde{x}_j$  выполняется равенство  $\frac{dx_j}{d\tilde{x}_j} = \frac{1}{d\tilde{x}_j/dx_j}$ . Подставляя это выражение в (12.3), получаем, что (12.2) и (12.3) совпадают, если совпадают коэффициен-

ты при  $\partial \tilde{G}(\mathbf{x})/\partial x_j$ , т. е. выполняется равенство (при  $c = 1/8$ )

$$(\tilde{d}\tilde{x}_j/dx_j)^2 = 1/(4x_j). \quad (12.4)$$

Решением этого уравнения будет

$$\tilde{x}_j = \sqrt[4]{x_j}, \quad (12.5)$$

замены по остальным координатам выглядят аналогичным образом.

Итак, если в качестве потенциала рассматривать функцию  $Q = -G/8$ , то в новых переменных уравнения динамики записываются как уравнения градиентного спуска:

$$d\tilde{x}_j/dt = -\partial Q(\tilde{\mathbf{x}})/\partial \tilde{x}_j, \quad j = \overline{1, n}, \quad (12.6)$$

т. е. замена (12.5) приводит к уравнениям потенциального движения.

Однако, как указывалось в замечании, следующем за формулой (11.5), в действительности уравнения, например, рассмотренных выше однолокусных моделей записываются не как (12.1), а в модифицированном виде с учетом функции нормировки, сохраняющей инвариантность пространства состояний  $\Sigma$ :

$$\frac{dx_j}{dt} = x_j \left[ \frac{\partial}{\partial x_j} \frac{1}{2} \tilde{G}(\mathbf{x}) - \sum_{h=1}^n x_h \frac{\partial}{\partial x_h} \frac{1}{2} \tilde{G}(\mathbf{x}) \right], \quad j = \overline{1, n}. \quad (12.7)$$

Очевидно, что замена (12.5) переводит симплекс  $\Sigma$  в часть  $n$ -мерной гиперсферы в области положительных полуосей. При этом уравнения (12.7) принимают следующий вид:

$$\frac{d\tilde{x}_j}{dt} = - \left[ \frac{\partial Q(\tilde{\mathbf{x}})}{\partial \tilde{x}_j} - \tilde{x}_j \sum_{h=1}^n \tilde{x}_h \frac{\partial Q(\tilde{\mathbf{x}})}{\partial x_h} \right], \quad j = \overline{1, n}, \quad (12.8)$$

и отличаются от уравнений потенциального движения (12.6). Однако в действительности (12.8) определяют потенциальное движение, но не во всем пространстве, а на поверхности гиперсферы. При этом градиент вычисляется с учетом того, что приращения не должны выводить за пределы гиперсферы (т. е. дифференциалы лежат в касательной плоскости). Геометрически это означает, что такой условный градиент  $V^c$  является проекцией градиента во всем пространстве  $\nabla Q$  на касательную плоскость к гиперсфере в рассматриваемой точке. Очевидно, услов-

ный градиент лежит в плоскости, проходящей через вектор нормали к касательной плоскости (т. е. радиус-вектор  $\tilde{\mathbf{x}} = (\tilde{x}_1, \dots, \tilde{x}_n)$ ) и через градиент  $\nabla Q(\tilde{\mathbf{x}})$ . Поэтому его можно разложить по этим двум векторам в точках, где они неколлинеарны (из геометрических соображений ясно, что точки коллинеарности являются стационарными при движении по поверхности, т. е. в них условный градиент следует положить равным нулю):

$$\mathbf{V}^c = \nabla Q(\tilde{\mathbf{x}}) + \alpha \tilde{\mathbf{x}}.$$

Из ортогональности условного градиента (лежащего в касательной плоскости) вектору нормали  $\tilde{\mathbf{x}}$ :  $(\mathbf{V}^c(\tilde{\mathbf{x}}), \tilde{\mathbf{x}}) = 0$  находим, что  $\alpha = -(\nabla Q, \tilde{\mathbf{x}})/(\tilde{\mathbf{x}}, \tilde{\mathbf{x}})$ . В покоординатной записи это означает, что, поскольку  $(\tilde{\mathbf{x}}, \tilde{\mathbf{x}}) = 1$ ,

$$V_j^c(\tilde{\mathbf{x}}) = [\nabla Q(\tilde{\mathbf{x}})]_j - \left[ \sum_{k=1}^n \tilde{x}_k \frac{\partial Q(\tilde{\mathbf{x}})}{\partial \tilde{x}_k} \right] \tilde{x}_j, \quad (12.9)$$

т. е. в правой части уравнений динамики (12.8) фигурирует координата условного градиента потенциала  $Q(\tilde{\mathbf{x}})$ .

Соответственно, гиперповерхность потенциала, определяющую поведение траекторий, следует рассматривать над фазовым пространством, которым является часть гиперсферы.

Если уравнения динамики записываются как уравнения градиентного спуска (12.6), то траектории движения совпадают с траекториями материальной точки с единичной массой, движущейся в некотором силовом поле. Для доказательства этого продифференцируем обе части (12.6) по  $t$ :

$$\begin{aligned} \frac{d^2 \tilde{x}_j}{dt^2} &= - \sum_k \frac{\partial^2}{\partial \tilde{x}_j \partial \tilde{x}_k} Q \frac{d \tilde{x}_k}{dt} = \sum_k \frac{\partial^2 Q}{\partial \tilde{x}_k \partial \tilde{x}_j} \frac{\partial Q}{\partial \tilde{x}_k} = \\ &= \frac{1}{2} \frac{\partial}{\partial \tilde{x}_j} \sum_k \left( \frac{\partial Q}{\partial \tilde{x}_k} \right)^2 = \frac{1}{2} \frac{\partial}{\partial \tilde{x}_j} \sum_k \left( \frac{d \tilde{x}_k}{dt} \right)^2, \quad j = \overline{1, n}. \end{aligned} \quad (12.10)$$

Таким образом, если обозначить через  $T$  кинетическую энергию:

$$T = \frac{1}{2} \sum_k \left( \frac{d \tilde{x}_k}{dt} \right)^2 = \frac{1}{2} \sum_k \left( \frac{\partial Q}{\partial \tilde{x}_k} \right)^2$$

и взять в качестве силовой функции  $U = -T$ , где  $T$  — функция на фазовом пространстве в соответствии с (12.6),

то уравнения (12.10) запишутся как классические уравнения механики для движения в потенциальном силовом поле:

$$d^2 \tilde{x}_j / dt^2 = - \partial U / \partial \tilde{x}_j, \quad j = \overline{1, n}. \quad (12.11)$$

Однако при анализе динамики генных частот уравнения движения отличаются от (12.6), поскольку траектории должны принадлежать поверхности гипертсферы единичного радиуса. Отсюда в уравнения динамики, помимо активных сил, которые можно разложить на касательную и нормальную (к сфере) составляющие, должны входить силы реакции. Для того чтобы точка не покинула поверхность, необходима нейтрализация силами реакции нормальной составляющей активных сил. Кроме того, силы реакции не позволяют точке «сорваться» с поверхности под действием центробежных сил. Поскольку скорость точки известна из (12.8), эта составляющая сил реакции совпадает с центростремительной силой, т. е. равна, как известно, на сфере единичного радиуса в точке  $\tilde{x}$  значению  $-V^2 \tilde{x}$ , где квадрат скорости  $V^2$  определяется как  $(V^c, V^c)$ , а  $V^c$  находится по формуле (12.9). Повороты траектории, принадлежащей сфере, определяются проекцией активных сил на касательную к сфере плоскость. Поэтому можно сказать, что если задано силовое поле, то при условии движения материальной точки по гипертсфере вместо полных активных сил (определяемых полем) в уравнения движения должны входить лишь их касательная (к сфере) составляющая и центростремительная составляющая сил реакции связи (которая в нашем случае, в отличие от уравнений механики, легко определяется из (12.8)).

Рассмотрим, как выглядит механический аналог движения в силовом поле для системы (12.8). Исходя из (12.11), можно ожидать, что силовая функция при движении по гипертсфере будет определяться кинетической энергией  $T_c$ , соответствующей скорости (12.9) в касательной к гипертсфере плоскости:

$$T_c = \frac{1}{2} \sum_k \left( \frac{d\tilde{x}_k}{dt} \right)^2 = \frac{1}{2} \sum_k (V_k^c)^2. \quad (12.12)$$

Для доказательства этого продифференцируем обе части

(12.8) по  $t$ , как это сделано при анализе системы (12.6):

$$\begin{aligned} \frac{d^2 \tilde{x}_j}{dt^2} &= \sum_k \left( \frac{\partial V_j^c}{\partial \tilde{x}_k} \right) V_k^c = \left( \mathbf{V}^c, \nabla V_j^c - \frac{\partial \mathbf{V}^c}{\partial \tilde{x}_j} + \frac{\partial \mathbf{V}^c}{\partial \tilde{x}_j} \right) = \\ &= \left( \mathbf{V}^c, \nabla V_j^c - \frac{\partial \mathbf{V}^c}{\partial \tilde{x}_j} \right) + \frac{\partial T_c}{\partial \tilde{x}_j}, \quad j = \overline{1, n}. \end{aligned}$$

Заметим, что в разности  $\nabla V_j^c - \frac{\partial \mathbf{V}^c}{\partial \tilde{x}_j}$ , расписываемой по

формуле (12.9), сокращаются члены с координатами  $\partial^2 Q / \partial \tilde{x}_k \partial \tilde{x}_j$ ,  $k = \overline{1, n}$ , и разность  $(\tilde{\mathbf{x}}, \nabla Q) \nabla \tilde{x}_j - (\tilde{\mathbf{x}}, \nabla Q) / \partial \tilde{x} / \partial \tilde{x}_j$ , а член  $-\tilde{x} \partial(\tilde{\mathbf{x}}, \nabla Q) / \partial \tilde{x}_j$  можно опустить, так как вектор  $\mathbf{x}$  ортогонален вектору  $\mathbf{V}^c$ . Поэтому

$$\begin{aligned} \frac{d^2 \tilde{x}_j}{dt^2} &= \frac{\partial T_c}{\partial \tilde{x}_j} - \tilde{x}_j (\mathbf{V}^c, \nabla (\tilde{\mathbf{x}}, \nabla Q)) = \\ &= \frac{\partial T_c}{\partial \tilde{x}_j} - \tilde{x}_j (\tilde{\mathbf{x}}, \nabla T_c) - \tilde{x}_j V^2, \quad j = \overline{1, n}. \quad (12.13) \end{aligned}$$

Здесь мы учли, что

$$\begin{aligned} \mathbf{V}^c, \nabla (\tilde{\mathbf{x}}, \nabla Q) &= \sum_k V_k^c \frac{\partial}{\partial \tilde{x}_k} \left( \sum_m \tilde{x}_m \frac{\partial Q}{\partial \tilde{x}_m} \right) = \\ &= (\mathbf{V}^c, \nabla Q) + \sum_k V_k^c \sum_m \tilde{x}_m \frac{\partial^2 Q}{\partial \tilde{x}_m \partial \tilde{x}_k}, \end{aligned}$$

причем первый член суммы равен  $V^2$ , так как  $\nabla Q$  отличается от  $\mathbf{V}^c$  ортогональным к  $\mathbf{V}^c$  слагаемым. Далее,

$$\begin{aligned} \sum_k V_k^c \sum_m \tilde{x}_m \frac{\partial^2 Q}{\partial \tilde{x}_m \partial \tilde{x}_k} &= \\ &= \sum_m \tilde{x}_m \sum_k V_k^c \frac{\partial}{\partial \tilde{x}_m} \left[ \frac{\partial Q}{\partial \tilde{x}_k} - \tilde{x}_k (\tilde{\mathbf{x}}, \nabla Q) + \tilde{x}_k (\tilde{\mathbf{x}}, \nabla Q) \right] = \\ &= (\tilde{\mathbf{x}}, \nabla T_c) + \sum_m \tilde{x}_m \sum_k V_k^c \frac{\partial}{\partial \tilde{x}_m} [\tilde{x}_k (\tilde{\mathbf{x}}, \nabla Q)]. \end{aligned}$$

Обратим внимание на то, что последний член этого выражения равен нулю, поскольку суммирование (по  $k$ ) членов, содержащих сомножитель  $\partial(\tilde{\mathbf{x}}, \nabla Q) / \partial \tilde{x}_m$  (который выносится за знак суммы), дает скалярное произведение

ортогональных векторов ( $V^c, x$ ). Это же произведение получается при суммировании (по  $m$ ) членов с производными  $\partial \tilde{x}_k / \partial \tilde{x}_m$ .

Таким образом, доказана справедливость формулы (12.13), определяющей движение по поверхности гиперсферы единичного радиуса под действием потенциальных сил с потенциалом  $U_c = -T_c$ : два первых члена (12.13) представляют собой проекцию активных сил на касательную к гиперсфере плоскость, а последний член равен центростремительной составляющей сил реакции связи. Поэтому для изучения систем (12.11) и (12.13) можно использовать весь арсенал средств классической механики.

В частности, рассматриваемые генетические модели удовлетворяют вариационным принципам механики. Например, для движения в силовом поле справедлив интегральный вариационный принцип наименьшего действия Гамильтона: на истинной траектории достигается минимальное значение функционала

$$\mathcal{J} = \int_{t_0}^{t_1} L(t) dt.$$

Здесь начальная и конечная точки сравниваемых траекторий фиксированы, как и (произвольные) моменты времени  $t_0$  и  $t_1$ ;  $L$  — функция Лагранжа, равная разности кинетической  $T_c$  и потенциальной  $U_c$  энергий. В нашем случае с учетом условия движения по поверхности, определяемой связью  $\varphi(\tilde{x}) = 0$ ,

$$L(t) = T_c - U_c + \lambda(t) \varphi,$$

$$T_c = \frac{1}{2} \sum_k \left( \frac{d\tilde{x}_k}{dt} \right)^2,$$

$$U_c = -\frac{1}{2} \sum_j \left[ \frac{\partial Q}{\partial \tilde{x}_j} - \tilde{x}_j (\tilde{x}, \nabla Q) \right]^2 = \frac{1}{2} V^2[\tilde{x}(t)], \quad (12.14)$$

$$Q = -\frac{1}{8} G.$$

Здесь  $\varphi(\tilde{x}) = \sum_j \tilde{x}_j^2 - 1$ , поскольку вектор  $\tilde{x}$  лежит на гиперсфере,  $\lambda$  — неопределенный множитель Лагранжа.

В итоге

$$\mathcal{J} = \int_{t_0}^{t_1} \left[ \frac{1}{2} \sum_j \left( \frac{d\tilde{x}_j}{dt} \right)^2 + \frac{1}{2} V^2(\tilde{\mathbf{x}}) + \lambda(t) \left( \sum_j \tilde{x}_j^2 - 1 \right) \right] dt. \quad (12.15)$$

Неопределенный множитель Лагранжа:

$$\lambda(t) = -V^2 \tilde{\mathbf{x}} - \left( \tilde{\mathbf{x}}, \nabla \frac{1}{2} V^2 \right) \tilde{\mathbf{x}} \Big|_t, \quad (12.16)$$

где первое слагаемое равно центростремительной составляющей реакции связи, а второе слагаемое нейтрализует нормальную к поверхности составляющую градиента силовой функции  $U_c$ ; его координаты определяются по формуле (12.9).

Непосредственно проверяется, что необходимые условия экстремума  $\mathcal{J}$  — уравнения Эйлера — в данном случае выполняются в силу уравнений движения (12.13):

$$\frac{d}{dt} \left( \frac{\partial \tilde{\mathcal{L}}}{\partial \dot{\tilde{x}}_j} \right) = \frac{\partial \tilde{\mathcal{L}}}{\partial \tilde{x}_j}, \quad j = \overline{1, n}. \quad (12.17)$$

Кроме того, выполняется усиленное условие Лежандра — матрица вторых производных  $\|\partial^2 \tilde{\mathcal{L}} / \partial \dot{\tilde{x}}_i \partial \dot{\tilde{x}}_j\|$  положительно определена (легко видеть, что она равна единичной). Этого, как известно, достаточно, чтобы на истинной траектории значение  $\mathcal{J}$  было меньше, чем на произвольной достаточно близкой (вместе с производной) к ней, когда  $t_1$  мало отличается от  $t_0$ .

Минимальное значение  $\mathcal{J}$  легко вычисляется. На истинной траектории подынтегральное выражение (12.15) превращается в  $V^2 = \sum_i \dot{\tilde{x}}_i^2$  (с учетом равенства коэффициента при  $\lambda$  нулю). Поэтому

$$\begin{aligned} \mathcal{J} &= \int_{t_0}^{t_1} \sum_j \dot{\tilde{x}}_j^2 dt = \int_{t_0}^{t_1} \sum_j \left[ \frac{\partial Q}{\partial \dot{\tilde{x}}_j} - (\tilde{\mathbf{x}}, \nabla Q) \tilde{x}_j \right] \dot{\tilde{x}}_j dt = \\ &= \int_{t_0}^{t_1} \sum_j \left( \frac{\partial Q}{\partial \dot{\tilde{x}}_j} \right) \dot{\tilde{x}}_j dt - \int_{t_0}^{t_1} (\tilde{\mathbf{x}}, \nabla Q) \sum_j \frac{d\tilde{x}_j^2}{dt} dt = \\ &= Q(\tilde{\mathbf{x}}_0) - Q(\tilde{\mathbf{x}}_1), \quad (12.18) \end{aligned}$$

так как  $\sum_j (\partial Q / \partial \tilde{x}_j) \dot{\tilde{x}}_j = dQ/dt$ , а также  $d \left[ \sum_j \tilde{x}_j^2 \right] / dt = d \left( \sum_j x_j \right) / dt \equiv 0$ , поскольку сумма частот аллелей  $x_j = \tilde{x}_j^2$  тождественно равна единице.

Как и во всяком механическом движении, удовлетворяющем вариационным принципам, результаты этого параграфа можно переформулировать в терминах движения в римановом пространстве по кратчайшим траекториям — аналогам прямых в обычном евклидовом пространстве. Пример такого пространства содержится в § 4.11, где анализируется частный случай функции  $G$ , соответствующий простейшей форме отбора с постоянными коэффициентами приспособленностей генотипов.

Свойство траектории быть экстремалью не зависит от выбранной системы координат. Поэтому несложно переписать уравнения Эйлера в обычных координатах — концентрациях аллелей — с помощью функции Лагранжа в них.

Напомним, что функция  $G$  (и, следовательно,  $Q$ ) определяется как для каждого микроэволюционного фактора в отдельности (различных форм отбора, быть может, в сочетании с инбридингом, давления нескольких типов миграций и мутаций), так и для совместного действия их произвольной комбинации. При этом привлекательной чертой анализа последней ситуации является простота отыскания потенциальной функции, глобально характеризующей динамику модели: она равна простой сумме потенциалов для факторов, входящих в рассматриваемую комбинацию. Соответственно легко выписываются силовая функция и лагранжиан механического аналога генетического процесса.

### § 13. Библиография и комментарии

§ 2. Вероятности фиксации аллеля для различных однолокусных моделей изучал М. Кимура, результаты изложены, например, в обзорной статье:

Kimura M. Stochastic processes in population genetics, with special reference in distribution of gene frequencies and probability of gene fixation.— In: Kojima Ken-ichi (ed.). *Mathematical Topics in Population Genetics*.— Berlin: Springer-Verlag, 1970, p. 178—209.

§ 3. Возможность сокращения среднего времени поглощения при сверхдоминантности обнаружили:

Ewens W. J., Thomson G. Heterozygote selective advantage.— *Ann. Hum. Genet.*, 1970, 33, № 4, p. 365—376.

Различные результаты по плотности времени пребывания суммированы в книге:

Maguyama T. Stochastic Problems in Population Genetics.— Berlin: Springer-Verlag, 1977.

Совпадение условных плотностей времени пребывания при условии утери и фиксации аллеля показано в статье:

Maguyama T., Kimura M. A note on the speed of gene frequency changes in reverse directions in a finite population.— Evolution, 1974, 28, № 1, p. 161—163.

§§ 4—11. Одним из первых исследователей стационарных распределений в генетике был С. Райт, результаты которого суммированы в книге:

Wright S. Evolution and Genetics of Populations. Vol. 2. The Theory of Gene Frequencies.— Chicago: Univ. of Chicago Press, 1969.

С помощью прямого уравнения Колмогорова стационарные распределения впервые рассматривались в статье:

Колмогоров А. Н. Уклонения от формулы Харди при частичной изоляции.— ДАН, 1935, 3, № 3, с. 129—132.

Вывод стационарной плотности в случае множественных аллелей следует работам:

Пасеков В. П. К определению стационарных распределений генных частот в островной модели Райта. Доклады МОИП, Общая биология, 1974.— М.: Наука, 1977, с. 165—168;

Пасеков В. П. Некоторые стационарные распределения в генетике.— Применение статистических методов в задачах популяционной генетики.— М.: МГУ, МЛСМ, вып. 49, 1975, с. 13—18.

Связь стационарных плотностей и функций адаптивного ландшафта рассматривалась в заметке:

Пасеков В. П. О связи вида стационарного распределения генных частот одного полиаллельного локуса с обобщениями фундаментальной теоремы Фишера. Доклады МОИП, Общая биология, 1975.— М.: МГУ, 1978, с. 135—138.

§ 12. Для частного случая функции  $G$ , соответствующей отбору с постоянными коэффициентами приспособленностей, Ю. М. Свиричевым было показано, что траектория популяции является траекторией наискорейшего подъема (см. § 4.11) в некотором римановом пространстве:

Свиричев Ю. М. Принципы оптимальности в популяционной генетике.— В кн.: Исследования по теоретической генетике.— Новосибирск: Институт цитологии и генетики, 1972, с. 86—102.

Там же показано, что на истинной траектории выполняются уравнения Эйлера для функции Лагранжа

$$\sum_i \left[ \frac{1}{2x_i} \left( \frac{dx_i}{dt} \right)^2 + \frac{1}{8} x_i (w_i - w)^2 \right]$$

и что под влиянием указанной выше формы отбора траектории на гиперсфере единичного радиуса евклидова пространства являются траекториями наискорейшего подъема — см. также

Тимофеев-Ресовский Н. В., Свиричев Ю. М. Популяционная генетика и оптимальные процессы.— Генетика, 1970, 6, № 10, с. 155—166.

Градиентный характер генетического процесса изменения частот аллелей под действием отбора как движения в римановом пространстве, а также свойства этого движения в полилокусном (соответствующем положению локусов в одной хромосоме и отсутствию кратных кроссинговеров) случае рассмотрены в работе:

Shahshahani S. A new mathematical framework for the study of linkage and selection.—Memoirs of the American Mathematical Society, 1979, 17, № 211, p. 1—34.

Широко известен факт возрастания средней приспособленности под действием детерминистского отбора — фундаментальная теорема Фишера. Монотонность поведения функции  $G$  при совместном влиянии отбора, мутаций, миграций и т. д. является в некотором смысле обобщением этой теоремы. В частном случае попарного взаимодействия отбора и ряда других факторов микроэволюции соответствующие монотонно изменяющиеся на траекториях процесса функции для одного диаллельного локуса были найдены Ю. М. Свиричевым:

Свиричев Ю. М. Возможные пути обобщения фундаментальной теоремы естественного отбора Фишера.— Журнал общей биологии, 1974, 35, № 4, с. 590—599.

Общий случай совместного влияния отбора, мутаций, миграций и инбридинга (а также произвольной комбинации части этих факторов) на динамику локуса с множественными аллелями рассмотрен в заметке:

Пасеков В. П. О связи вида стационарного распределения генных частот одного полиаллельного локуса с обобщениями фундаментальной теоремы Фишера. Доклады МОИП, Общая биология, 1975.— М.: МГУ, 1978, с. 135—138.

где приведены выражения для функций  $G_i$  и  $G$  для моделей динамики в непреобразованном пространстве частот аллелей  $\Sigma$ .

Преобразование пространства (приводящее к уравнениям градиентного типа) при использовании фактически полных аналогов генетических процессов для анализа конкурентных экологических сообществ и соответствующая механическая интерпретация рассмотрены в заметке:

Пасеков В. П. Некоторые вариационные принципы в экологии и генетике. Доклады МОИП, Общая биология, 1979.— М.: Наука, 1981, с. 184—188.

Там же дана функция адаптивного ландшафта для однолокусных генетических моделей. Указано, что механические аналогии модифицируются из-за равенства суммы частот аллелей единице.

## ГЛАВА XIII

### ГЕННЫЙ ДРЕЙФ В ПОДРАЗДЕЛЕННЫХ ПОПУЛЯЦИЯХ

#### § 1. Производящий оператор процесса генного дрейфа в подразделенной популяции конечной величины с «островным» типом миграций

Природные популяции чаще всего представляют собой не единое панмиктическое целое, а совокупность связанных миграциями групп особей (субпопуляций), скрещивающихся в основном внутри себя и частично изолированных от других групп. Подобного рода изоляционные барьеры возникают при распределении популяции по пространству (хотя бы в силу географических препятствий или изоляции расстоянием).

Для простоты рассмотрим систему  $M$  равных по величине субпопуляций постоянного во времени размера  $N$ . Наиболее полной характеристикой генетической структуры системы (в предположении случайного скрещивания внутри субпопуляций) являются частоты различных типов гамет в каждой из  $M$  групп. Интегральными показателями генетической структуры системы служат средние (по субпопуляциям) концентрации гамет, т. е. просто их частоты в целой системе, доля гетерозигот в ней, средние значения коэффициентов неравновесности по сцеплению, показатели межпопуляционной генетической вариабельности внутри системы и т. д.

Через такие интегральные характеристики мы получаем сжатое описание генетической структуры системы в целом, с их помощью определяется фенотипическая изменчивость, наследуемость количественных признаков, реакция на давление отбора и другие важные, в эволюционном и практическом аспекте, черты системы.

В случае одного двухаллельного локуса такая интегральная характеристика, как доля гетерозигот в системе  $M$  субпопуляций равного размера, будет равна

$$H = \frac{1}{M} \sum_{k=1}^M 2p^k (1-p)^k = 2\bar{p}(1-\bar{p}) - 2D(p), \quad (1.1)$$

где  $p^k$  — частота рассматриваемого аллеля в  $k$ -й субпопуляции,  $\bar{p} = \sum_{k=1}^M p^k / M$  — его (средняя) концентрация в системе, а  $D(p)$  — дисперсия частот  $p^k$  субпопуляций:

$$D(p) = \frac{1}{M} \sum_{k=1}^M (p^k - \bar{p})^2 = \frac{1}{M} \sum_{k=1}^M (p^k)^2 - \bar{p}^2. \quad (1.2)$$

Формула (1.1), связывающая долю гетерозигот в системе  $H$  с панмиктической гетерозиготностью (в предположении случайного скрещивания)  $\bar{H} = 2\bar{p}(1-\bar{p})$ , носит название формулы Валуэнды.

С помощью панмиктической гетерозиготности  $\bar{H}$  формула (1.1) обобщается на случай множественных аллелей следующим образом:

$$H_{ij} = \bar{H}_{ij} + 2 \text{cov}_{ij}. \quad (1.3)$$

Здесь  $H_{ij}$  есть доля гетерозигот с аллелями  $A_i$  и  $A_j$  в системе,  $\bar{H}_{ij}$  — гетерозиготность в предположении панмиксии (отсутствии подразделенности системы):

$$H_{ij} = \frac{1}{M} \sum_{k=1}^M 2p_i^k p_j^k, \quad \bar{H}_{ij} = 2\bar{p}_i \bar{p}_j. \quad (1.4)$$

Величина  $H_{ij}$  определяется с помощью концентраций аллелей в субпопуляциях  $p_i^k$ , верхний индекс относится к номеру субпопуляции, а нижний — к номеру аллеля. Значение  $\bar{H}_{ij}$  выражается через (средние) концентрации аллелей в системе  $\bar{p}_i$ :

$$\bar{p}_i = \frac{1}{M} \sum_{k=1}^M p_i^k. \quad (1.5)$$

Наконец, ковариация частот аллелей  $A_i$  и  $A_j$  в системе определяется как

$$\text{cov}_{ij} = \frac{1}{M} \sum_{k=1}^M (p_i^k - \bar{p}_i)(p_j^k - \bar{p}_j) = \frac{1}{M} \sum_{k=1}^M p_i^k p_j^k - \bar{p}_i \bar{p}_j. \quad (1.6)$$

Панмиктическая  $\bar{H}$  и реальная  $H$  характеристики гетерозиготности системы получаются суммированием  $\bar{H}_{ij}$  и  $H_{ij}$  по всевозможным типам гетерозигот  $A_i A_j$  и связаны соотношением

$$H = \bar{H} + 2 \text{cov}(\mathbf{p}). \quad (1.7)$$

Здесь  $\text{cov}(\mathbf{p})$  — суммарная ковариация всевозможных пар (различных) аллелей. В случае двух аллелей (формально всегда можно ввести объединенный аллель, дополнительный к рассматриваемому, и считать ситуацию двухаллельной) (1.7) соответствует (1.1):

$$H = \bar{H} - 2D(p). \quad (1.8)$$

Панмиктическая («умозрительная») гетерозиготность  $\bar{H}_{ij}$  совместно с истинной гетерозиготностью  $H_{ij}$  характеризует генетическую структуру системы. Например, если  $H_{ij}$  принимает нулевое значение, а  $\bar{H}_{ij}$  положительна, то в части субпопуляций утерян аллель  $A_i$ , а в остальных —  $A_j$ . Аналогичное соотношение между  $H$  и  $\bar{H}$  означает фиксацию различных аллелей в субпопуляциях. В общем случае, если известны  $H_{ij}$  и  $\bar{H}_{ij}$ , из (1.3) и (1.8) можно найти ковариации и дисперсии аллелей по субпопуляциям системы и получить общее представление о ее гетерогенности.

Полная генетическая характеристика системы определяется вектором частот различных типов гамет по субпопуляциям. Изменения этих частот происходят в результате описанного ранее процесса генного дрейфа, а также мутаций, внешних и внутренних (между субпопуляциями) миграций. В соответствии с общей схемой нарушения панмиксии, рассмотренной в части первой, эффект подразделенности можно описать стохастической матрицей с элементами, равными вероятностям сочетаний гамет из различных субпопуляций. Эти вероятности определяются характером миграций, относительно которых примем следующие допущения. Будем предполагать, что интенсивность обмена мигрантами между произвольными парами субпопуляций одна и та же и равна  $m_1$ . Нас будет интересовать случай слабых миграционных связей, поскольку интенсивный обмен мигрантами приближает систему к панмиктическому целому, изученному ранее. После миграций в каждой субпопуляции происходит (независимое от других) случайное скрещивание.

Формально эта схема укладывается в модель островной миграции, одна из интерпретаций которой состоит в следующем. Предполагается, что имеется система бесконечного количества субпопуляций равного размера, которые перед скрещиванием формируют единый пул мигрантов. В нем частоты генов постоянны, если система в целом не подвержена систематическим воздействиям (например, в ней достигнуто стационарное распределение вероятности состояний по субпопуляциям). Из этого пула («материка») и происходит «обратная» миграция в «острова».

Существенное отличие рассматриваемой нами схемы от этой островной модели состоит в том, что мы предполагаем конечность количества субпопуляций  $M$ . В результате этого средние характеристики системы «дрейфуют», и в итоге достигается генетическая однородность системы в целом. Если же в систему  $M$  субпопуляций заносятся гены в результате миграций из внешнего полиморфного источника, то средние характеристики системы и концентрации гамет по субпопуляциям по-прежнему подвержены случайным колебаниям, но в итоге достигается стационарное распределение и предельная генетическая структура системы будет полиморфной.

Сначала рассмотрим поведение генетической структуры системы в отношении одного аутосомного локуса с  $n$  аллелями. Поскольку скрещивания в субпопуляциях независимы, матрица диффузии для такой модели будет иметь блочно-диагональный вид с блоками, имеющими вид производящего оператора (11.1.1) для процесса генного дрейфа в узком смысле в соответствующей субпопуляции.

Обозначим через  $m_1$  интенсивность обмена мигрантами между субпопуляциями. Очевидно, вклад мигрантов в концентрацию  $p_i^k$  равен

$$m_1 \sum_{l, l \neq k} p_i^l = m_1 M \bar{p}_i - m_1 p_i^k.$$

Поэтому среднее приращение координаты  $p_i^k$  в результате миграций внутри системы есть

$$\begin{aligned} M_{ik}^{(1)}(p) &= [1 - m_1(M - 1)] p_i^k + m_1 M \bar{p}_i - m_1 p_i^k - p_i^k = \\ &= (m_1 M \bar{p}_i - m_1 p_i^k) - m_1(M - 1) p_i^k = m_1 M (\bar{p}_i - p_i^k), \end{aligned} \quad (1.9)$$

т. е. снос равен разности между вкладом иммигрантов (член в скобках) и убылью из-за эмиграции в другие  $M - 1$  субпопуляций. Помимо миграций между субпопуляциями рассмотрим также обмен мигрантами с внешним источником, где частоты аллелей постоянны. Обозначим интенсивность миграций этого рода (предполагаемую равной для всех субпопуляций) через  $m$  и концентрации аллелей во внешнем источнике через  $q_i$ . Тогда снос из-за этого фактора для частоты  $i$ -го аллеля в  $k$ -й субпопуляции будет равен

$$M_{ik}^{(2)}(p) = m(q_i - p_i^k). \quad (1.10)$$

Введем, наконец, мутационные переходы между аллелями по схеме § 12.9. Как и ранее, обозначим интенсивность мутаций в аллель  $A_i$  через  $\mu_i$  (предполагая независимость  $\mu_i$  от типа аллеля, мутирующего в  $A_i$ ), а через  $\mu$  — общую интенсивность мутаций:

$$\mu = \sum_{i=1}^n \mu_i.$$

Тогда, согласно (12.9.9), компонента сноса из-за необратимых мутаций для координаты  $p_i^k$  определяется как

$$M_{ik}^{(3)}(p) = \mu_i - \mu p_i^k. \quad (1.11)$$

Если положить значения  $\mu_i$  равными нулю, то (1.11) определяет необратимые мутации, причем значение  $\mu$  больше нуля и интерпретируется уже как общая интенсивность мутаций в новые уникальные аллели. Схема необратимых мутаций базируется на современных знаниях о структуре генов, представляющих собой очень длинные (порядка нескольких сотен) последовательности нуклеотидных пар. Мутационное изменение в каждой из пар способно модифицировать кодируемый геном продукт. В результате этого потенциально возможное количество аллелей (различных последовательностей) чрезвычайно велико, практически бесконечно. Поэтому в модели разумно допустить, что каждая мутация дает новый уникальный аллель, до этого не представленный в популяции.

С учетом всех рассмотренных микроэволюционных факторов производящий оператор диффузионного процес-

са изменения частот аллелей одного локуса в системе субпопуляций записывается следующим образом:

$$\mathcal{A} = \sum_{k=1}^M \left[ \frac{1}{2} \sum_{i,j=1}^{n-1} \frac{p_i^k (\delta_{ij} - p_j^k)}{2N} \frac{\partial^2}{\partial p_i^k \partial p_j^k} + \sum_{i=1}^{n-1} M_{ik}(\mathbf{p}) \frac{\partial}{\partial p_i^k} \right] = \sum_{k=1}^M \mathcal{A}_k, \quad (1.12)$$

где

$$M_{ik}(\mathbf{p}) = m_1 M(\bar{p}_i - p_i^k) + m(q_i - p_i^k) + \mu_i - \mu p_i^k. \quad (1.13)$$

В двухаллельном случае производящий оператор выглядит несколько проще:

$$\mathcal{A} = \sum_{k=1}^M \left\{ \frac{1}{2} \frac{p^k (1 - p^k)}{2N} \frac{\partial^2}{\partial (p^k)^2} + [m_1 M(\bar{p} - p^k) + m(q - p^k) + \mu_{12} - \mu p^k] \frac{\partial}{\partial p^k} \right\}. \quad (1.14)$$

Здесь  $\mu_{12}$  представляет собой интенсивность (обратных) мутаций в рассматриваемый аллель из дополнительного.

Ясно, как выглядит сопряженный к  $\mathcal{A}$  оператор  $\mathcal{A}^*$  в рассматриваемых ситуациях, и плотность вероятности распределения состояний  $f$  системы субпопуляций удовлетворяет прямому и обратному уравнениям Колмогорова

$$\partial f / \partial t = \mathcal{A}^* f, \quad \partial f / \partial t = \mathcal{A} f.$$

## § 2. Динамика ожидаемых частот аллелей в подразделенной популяции

Исследуем поведение первых моментов концентраций аллелей в системе в целом и в каждой из субпопуляций в отдельности, используя изложенный в § 10.9 подход. Предполагая выполнение условий (10.9.5), математические ожидания некоторых функций  $g(\mathbf{x})$  на состояниях процесса будем искать из уравнений вида

$$\frac{d}{dt} E_t \{g(\mathbf{x})\} = E_t \{(\mathcal{A} g)(\mathbf{x})\}. \quad (2.1)$$

Например, для  $g(x) = \bar{x}_i$  получаем

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} E_t \{ \bar{x}_i \} &= E_t \left\{ \sum_{k=1}^M \mathcal{A}_k \bar{x}_i \right\} = E_t \left\{ m_1 M \sum_{k=1}^M (\bar{x}_i - x_i^k) \frac{1}{M} + \right. \\ &+ m \sum_{k=1}^M (q_i - x_i^k) \frac{1}{M} + \mu_i - \mu \sum_{k=1}^M x_i^k \frac{1}{M} \left. \right\} = \\ &= m q_i + \mu_i - (m + \mu) E_t \{ \bar{x}_i \}, \end{aligned} \quad (2.2)$$

так как  $\sum_{k=1}^M (\bar{x}_i - x_i^k) = 0$ . Решением этого уравнения с начальным условием  $E_0 \{ \bar{x}_i \} = \bar{p}_i$ , очевидно, будет

$$E_t \{ \bar{x}_i \} = \frac{m q_i + \mu_i}{m + \mu} + \left( \bar{p}_i - \frac{m q_i + \mu_i}{m + \mu} \right) e^{-(m+\mu)t}. \quad (2.3)$$

Если в решении (2.3) положить интенсивности мутаций и внешних миграций равными нулю, т. е. рассматривать процесс генного дрейфа в узком смысле в подразделенной популяции, то  $E_t \{ \bar{x}_i \} \equiv \bar{p}_i$ , как и при случайном скрещивании (ср. с (11.7.2)).

Когда внешних миграций нет, а мутации имеют необратимый характер, получаем

$$E_t \{ \bar{x}_i \} = p_i e^{-\mu t}, \quad (2.4)$$

т. е. средняя частота  $i$ -го аллеля экспоненциально сходится к нулю со скоростью необратимых мутаций  $\mu$ . Этот результат также верен и для неподразделенной популяции со случайным скрещиванием.

Если существуют мутационные переходы между аллелями по схеме (1.11) и внешние миграции отсутствуют, то в пределе при  $t \rightarrow \infty$  частота  $i$ -го аллеля в среднем будет равна  $\mu_i/\mu$ . Для произвольного момента времени

$$E_t \{ \bar{x}_i \} = \frac{\mu_i}{\mu} + \left( \bar{p}_i - \frac{\mu_i}{\mu} \right) e^{-\mu t}. \quad (2.5)$$

В формулах (2.3)–(2.5) отсутствует коэффициент  $m$ , характеризующий интенсивность миграций между субпопуляциями внутри системы. Поэтому выводы о поведении средних концентраций остаются справедливыми при распадении системы на полностью не связанные между собой изоляты или при полном отсутствии подразделенности, т. е. панмиксии во всей популяции.

Теперь исследуем динамику математических ожиданий частот аллелей в отдельных субпопуляциях. Согласно (2.1)

$$\frac{d}{dt} E_t \{x_i^h\} = E_t \{m_1 M (\bar{x}_i - x_i^h) + \mu_i - \mu x_i^h + m (q_i - x_i^h)\}.$$

Подставляя значение  $E_t \{\bar{x}_i\}$  из (2.3), получим линейное неоднородное уравнение для определения  $E_t \{x_i^h\}$ :

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} E_t \{x_i^h\} &= (mq_i + \mu_i) \left(1 + \frac{m_1 M}{m + \mu}\right) + \\ &+ m_1 M \left(\bar{p}_i - \frac{mq_i + \mu_i}{m + \mu}\right) \exp\{-(m + \mu)t\} - \\ &- (m_1 M + m + \mu) E_t \{x_i^h\}, \quad (2.6) \\ E_0 \{x_i^h\} &= p_i^h. \end{aligned}$$

Решением этого уравнения будет

$$\begin{aligned} E_t \{x_i^h\} &= \frac{mq_i + \mu_i}{m + \mu} + \left(\bar{p}_i - \frac{mq_i + \mu_i}{m + \mu}\right) \exp\{-(m + \mu)t\} + \\ &+ (p_i^h - \bar{p}_i) \exp\{-(m_1 M + m + \mu)t\}. \quad (2.7) \end{aligned}$$

Если «выключить» внешние миграции и мутации, то (2.7) примет вид

$$E_t \{x_i^h\} = \bar{p}_i + (p_i^h - \bar{p}_i) \exp\{-m_1 M t\}, \quad (2.8)$$

т. е. частоты аллелей в субпопуляциях благодаря перемешиванию сходятся к начальным средним концентрациям в системе. При учете необратимых мутаций выражение (2.8) следует умножить на  $e^{-\mu t}$ . Время полного перемешивания средних в (2.7) порядка  $1/(m_1 M)$ , а время исчезновения аллелей в (2.4) имеет порядок  $1/\mu$ . Если  $\mu$  заметно меньше  $m_1 M$ , то генетическая однородность (по средним) в системе достигается быстрее вымирания аллелей.

При отсутствии внешних миграций давление необратимых мутаций приводит к исчезновению всех (присутствующих сначала) аллелей из всех субпопуляций. Миграции из полиморфного источника приводят к одним и тем же предельным ожидаемым концентрациям аллелей в каждой субпопуляции  $(mq_i + \mu_i)/(m + \mu)$ , весьма близким к частотам аллелей  $q_i$  во внешнем источнике при  $m \gg \mu$  (параметр интенсивности мутаций имеет порядок  $10^{-5} - 10^{-7}$ ).

Заметим также, что поведение математических ожиданий средних (по всем субпопуляциям системы) концентраций аллелей (2.3) и концентраций в каждой субпопуляции (2.7) совпадает с динамикой во времени соответствующих решений детерминистской модели, описываемой обыкновенными дифференциальными уравнениями. Однако вокруг детерминистских траекторий существует разброс из-за случайных отклонений от средних характеристик генетического состава популяций. Поэтому, например, математические ожидания показателей генетической структуры, зависящих от вторых и более высоких моментов концентраций, отличаются от соответствующих выражений в детерминистских моделях.

### § 3. Поведение математических ожиданий показателей гетерозиготности

Важной характеристикой генетической структуры популяции, определяемой с помощью вторых моментов генных концентраций, является уровень гетерозиготности. При случайном скрещивании в субпопуляциях доля гетерозигот с аллелями  $A_i$  и  $A_j$  в системе определяется по формуле (1.4):

$$H_{ij} = \frac{1}{M} \sum_{h=1}^M 2p_i^h p_j^h.$$

Поведение гетерозиготности в случае панмиксии исследовалось в § 11.7. Согласно (11.7.5), обозначая через  $\bar{p}_i$  и  $\bar{p}_j$  концентрации аллелей  $A_i$  и  $A_j$  соответственно в начальный момент времени, при отсутствии внешних миграций и мутаций в системе имеем

$$E_t \{H_{ij}\} = E_t \{2\bar{x}_i \bar{x}_j\} = 2\bar{p}_i \bar{p}_j \exp \{-t/(2MN)\}. \quad (3.1)$$

Здесь  $MN$  — численность всей системы.

Рассмотрим, какое влияние оказывает подразделенность популяции на течение процесса генного дрейфа (без мутаций и внешних миграций) и поведение средней гетерозиготности. Для этого заметим, что

$$\begin{aligned} \mathcal{A}_h H_{ij} = & \\ = -\frac{1}{4N} \frac{4p_i^h p_j^h}{M} + m_1 M \left( \bar{p}_i \frac{2p_j^h}{M} + \bar{p}_j \frac{2p_i^h}{M} \right) - 2m_1 M \frac{2p_i^h p_j^h}{M}. \end{aligned}$$

Аналогично,

$$\mathcal{A}_k \bar{H}_{ij} = \mathcal{A}_k 2\bar{p}_i \bar{p}_j = -\frac{1}{4N} \frac{4p_i^k p_j^k}{M^2} + \\ + m_1 M \left[ (\bar{p}_i - p_i^k) \frac{2\bar{p}_j}{M} + (\bar{p}_j - p_j^k) \frac{2\bar{p}_i}{M} \right].$$

Обратим внимание, что при суммировании по  $k$  выражение в квадратных скобках обращается в нуль. Теперь, применяя уравнение (2.1) к функциям  $H_{ij}$  и  $\bar{H}_{ij}$ , используя равенство  $\mathcal{A} = \sum_{k=1}^M \mathcal{A}_{kx}$  легко получить однородную систему линейных дифференциальных уравнений для определения математических ожиданий  $E_t\{H_{ij}\}$  и  $E_t\{\bar{H}_{ij}\}$ . Суммируя уравнения для всевозможных (различных) сочетаний индексов  $i$  и  $j$ , находим, что система для средних показателей общей гетерозиготности имеет точно такой же вид, как и для гетерозигот типа  $A_i A_j$ :

$$\frac{d}{dt} E_t\{H\} = -\left(\frac{1}{2N} + 2m_1 M\right) E_t\{H\} + 2m_1 M E_t\{\bar{H}\}, \quad (3.2)$$

$$\frac{d}{dt} E_t\{\bar{H}\} = -\frac{1}{2MN} E_t\{H\},$$

$$E_0\{H\} = H^0, \quad E_0\{\bar{H}\} = \bar{H}^0.$$

Характеристическим уравнением системы (3.2) будет

$$\lambda^2 + \left(\frac{1}{2N} + 2m_1 M\right) \lambda + \frac{m_1}{N} = 0. \quad (3.3)$$

Если бы подразделенность отсутствовала, то согласно (3.1) скорость убывания гетерозиготности была равна  $-1/(2MN)$ . В рассматриваемом случае эта скорость (максимальное ненулевое собственное число оператора (1.12)) асимптотически равна наибольшему корню уравнения (3.3). Будем судить о влиянии подразделенности по степени отличия от единицы величины  $v$ , с помощью которой наибольший корень уравнения (3.3) запишем в виде  $\lambda_{\max} = -v/(2MN)$ . Тогда  $v$  удовлетворяет уравнению

$$v^2 - M(2KM + 1)v + 2KM^2 = 0, \quad (3.4)$$

где через  $K$  обозначено количество аллелей, запасимых в результате внутренних миграций из одной субпопуляции в другую:  $K = 2m_1 N$ . Уравнение (3.4) использовалось

II. Мораном в качестве аппроксимирующего для рассматриваемой схемы подразделенности при малых значениях  $m_1$  в случае дискретного времени. У нас это уравнение получилось как точное и описанный подход позволяет исследовать не только асимптотическую скорость падения генетической вариабельности  $\lambda_{\max}$ , но и рассматривать поведение средней гетерозиготности на произвольном участке времени.

Вычисление корней (3.4) показывает, что минимальное значение  $\nu$  (соответствующее максимальному значению  $\lambda$ ) близко (независимо от  $M$ ) к единице при  $K \geq 1$ , а второе значение корня существенно больше. Поэтому довольно быстро поведение средней гетерозиготности определяется общим размером системы субпопуляций  $MN$ , как если бы подразделенность отсутствовала. Таким образом, достаточно обмена между каждой парой субпопуляций одним мигрантом за поколение, чтобы асимптотическое падение гетерозиготности практически не зависело от подразделенности системы.

Решение (3.2) имеет вид

$$E_t\{H\} = \frac{\lambda_1 H^0 + 2m_1 M \bar{H}^0}{\lambda_1 - \lambda_2} e^{\lambda_1 t} - \frac{\lambda_2 H^0 + 2m_1 M \bar{H}^0}{\lambda_1 - \lambda_2} e^{\lambda_2 t}, \quad (3.5)$$

$$E_t\{\bar{H}\} = - \frac{\lambda_2 \bar{H}^0 + H^0/(2MN)}{\lambda_1 - \lambda_2} e^{\lambda_1 t} + \frac{\lambda_1 \bar{H}^0 + H^0/(2MN)}{\lambda_1 - \lambda_2} e^{\lambda_2 t}.$$

Сравнение при одинаковых начальных условиях значений  $E_t\{H\}$  (найденных из (3.5)) в подразделенной популяции и значений  $E_t\{H\}$  в случае панмиксии (3.1) показывает большое сходство между ними не только асимптотически при  $t \rightarrow \infty$ , но и в произвольный момент времени, если количество мигрантов между каждой парой субпопуляций за поколение порядка единицы и более. На рис. 37 показана динамика среднего количества гетерозигот в неподразделенной ( $H_n$ ) и подразделенной популяциях одинакового размера с одними и теми же начальными генными частотами. По оси ординат — время, в единицах, соответствующих  $4N$  поколениям (где  $N$  — размер диплоидной популяции). Значения  $H_n$ ,  $H$  и  $\bar{H}$  нормированы путем деления на константу — количество гетерозигот, соответствующее начальным концентрациям аллелей и панмиксии. Число субпопуляций равно 5, среднее число мигрантов за поколение равно 0,1:

а) в начальный момент времени все субпопуляции не различались по генным частотам;

б) в начальный момент времени в популяции было нулевое количество гетерозигот в силу фиксации в субпопуляциях различных аллелей.

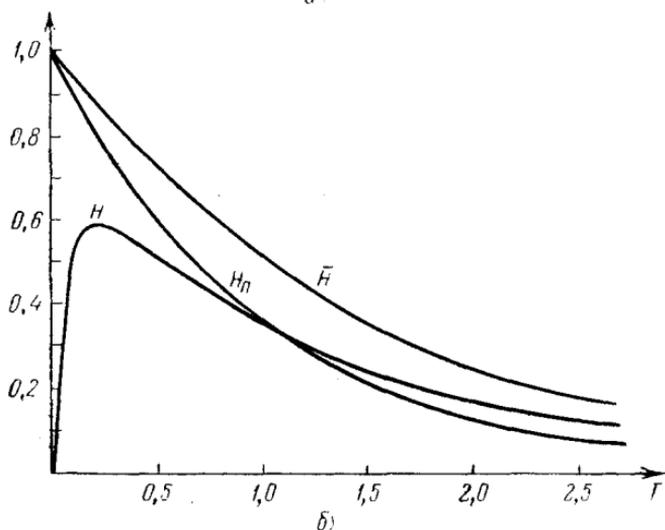
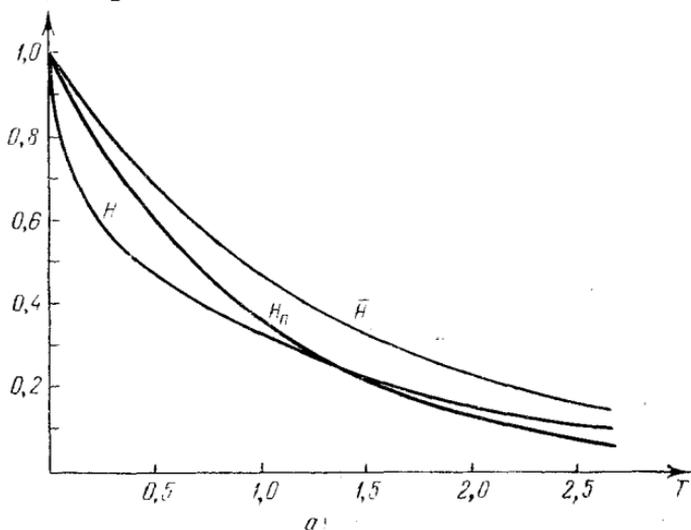


Рис. 37. Кривые динамики среднего количества гетерозигот в не-подразделенной ( $H_n$ ) и подразделенной популяциях.

При такой интенсивности миграций влиянием подразделенности на динамику количества гетерозигот можно

пренебречь — результат несколько неожиданный, так как интуиция, основанная на обычном здравом смысле, предполагает более сильное перемешивание.

В случае одинаковых начальных условий количество гетерозигот в подразделенной популяции в среднем несколько меньше, чем при панмиксии, в течение довольно продолжительного времени (порядка  $1,5N$  поколений). Затем картина меняется и среднее количество гетерозигот меньше при отсутствии подразделенности. В пределе при  $t \rightarrow \infty$  количество гетерозигот на каждой траектории будет равно нулю с вероятностью единица. Поэтому рано или поздно достигается гомозиготность по одному из аллелей.

Несмотря на различия между кривыми динамики средней гетерозиготности в панмиктической и подразделенной популяциях, интегральное значение  $\bar{H}$  в процессе достижения генетической однородности при отсутствии начальной генетической дифференциации будет одним и тем же. Проще всего это значение можно определить, пользуясь последним из уравнений системы (3.2). Интегрируя обе части уравнения по  $t$  от нуля до бесконечности, получим

$$\int_0^{\infty} E_t \{H\} dt = 2MN\bar{H}^0, \quad (3.6)$$

так как  $E_{\infty} \{\bar{H}\} = 0$ . Если в начальный момент времени  $\bar{H}^0 = H^0$ , то подразделенность в среднем не оказывает влияния на общее число гетерозигот в системе в течение всего процесса достижения гомозиготности (ср. с (11.7.7)).

Однако среднее время достижения гомозиготности  $T(\mathbf{p})$  в подразделенной популяции будет больше, чем при панмиксии. Для того чтобы показать это, рассмотрим уравнение для определения  $T(\mathbf{p})$  в случае двухаллельного локуса:

$$\begin{aligned} (\mathcal{A}T)(\mathbf{p}) = \sum_{k=1}^M \left[ \frac{1}{2} \frac{p^k (1-p^k)}{2N} \frac{\partial^2 T(\mathbf{p})}{\partial (p^k)^2} + \right. \\ \left. + m_1 M (\bar{p} - p^k) \frac{\partial T(\mathbf{p})}{\partial p^k} \right] = -1, \quad (3.7) \end{aligned}$$

$$T(\mathbf{p}) = 0, \quad \text{если} \quad \bar{p} = 0 \quad \text{или} \quad \bar{p} = 1.$$

Если бы подразделенность в системе отсутствовала, то согласно (11.5.2) среднее время как функция начальных

частот аллелей было бы равно  $-4MN[\bar{p} \ln \bar{p} + (1 - \bar{p}) \ln (1 - \bar{p})]$ , поскольку начальная концентрация рассматриваемого аллеля в системе есть  $\bar{p}$ . Подставим эту функцию  $\bar{T}$  в качестве пробной в уравнение (3.7):

$$\begin{aligned}
 (\mathcal{A}\bar{T})(\bar{p}) = & -4MN \sum_{h=1}^M \left\{ \frac{1}{2} \frac{p^h (1 - p^h)}{2N} \frac{1}{M^2 \bar{p} (1 - \bar{p})} + \right. \\
 & \left. + m_1 M (\bar{p} - p^h) \left[ \frac{\ln \bar{p} - \ln (1 - \bar{p})}{M} \right] \right\} = -1 + \frac{D(p)}{\bar{p} (1 - \bar{p})}.
 \end{aligned}
 \tag{3.8}$$

Здесь мы воспользовались тем, что при суммировании по  $k$  слагаемые с  $m_1 M$  обратятся в нуль, а  $\sum_k p^k (1 - p^k)$  выражается с помощью формулы Валунда (1.1). Согласно (10.8.3), в терминах штрафа на траекториях функцию  $\bar{T}(p)$  можно представить как математическое ожидание штрафа, равного единице в каждой точке фазового пространства (т. е. как среднее время достижения гомозиготности  $T(p)$ ), плюс математическое ожидание штрафа, равного  $-D(p)/\bar{p}(1 - \bar{p})$ , которое обозначим через  $-E_F$ . Очевидно, что  $-E_F < 0$  как среднее отрицательной почти всюду случайной величины. Поэтому

$$T(p) = \bar{T}(p) + E_F > \bar{T}(p).$$

Значение  $E_F$  можно интерпретировать как среднюю по траекториям величину эмпирического коэффициента инбридинга  $F$ , определяемого с помощью формулы Валунда (1.1):

$$\begin{aligned}
 H = \frac{1}{M} \sum_{h=1}^M 2p^h (1 - p^h) &= 2\bar{p} (1 - \bar{p}) - 2D(p) = \\
 &= 2\bar{p} (1 - \bar{p}) (1 - F).
 \end{aligned}$$

Формулы (3.5) остаются верны, если вместо  $\bar{H}$  и  $H$  рассматривать  $\bar{H}_{ij}$  и  $H_{ij}$  (при соответствующих начальных условиях). Поэтому математическое ожидание ковариаций (1.6) аллелей  $A_i$  и  $A_j$  в момент  $t$  можно определить с помощью формул (1.3) и (1.8):

$$E_t \{ \text{cov}_{ij} \} = \frac{1}{2} [E_t \{ H_{ij} \} - E_t \{ \bar{H}_{ij} \}].$$

Соответствующие выражения выглядят особенно просто, если в начальный момент времени генетическая диффе-

ренциация среди субпопуляций отсутствовала, т. е.  $H_{ij}^0 = \bar{H}_{ij}^0$ . Тогда, учитывая, что согласно (3.3)  $\lambda_1 + \lambda_2 = -1/(2N) - 2m_1M$ , получим следующее выражение для математического ожидания дисперсии  $i$ -го аллеля:

$$E_t\{D_i\} = \frac{1}{4N} \left(1 - \frac{1}{M}\right) H_{ii}^0 \frac{\exp\{\lambda_1 t\} - \exp\{\lambda_2 t\}}{\lambda_1 - \lambda_2}. \quad (3.9)$$

Здесь  $H_{ii}^0 = \bar{H}_{ii}^0$  определено как  $2\bar{p}_i(1 - \bar{p}_i)$ , что соответствует доле всевозможных типов гетерозигот, содержащих аллель  $A_i$  (или формальному рассмотрению системы как двухаллельной). Из (3.9) видно, что с течением времени межпопуляционная дисперсия отклоняется от нулевого начального значения, но потом снова асимптотически приближается к нулю (в силу стремления к генетической однородности всей системы).

Аналогично поведение математических ожиданий ковариаций аллелей  $E_t\{\text{cov}_{ij}\}$ , значения которых выражаются по формуле (3.9), если вместо  $H_{ii}^0$  подставлять  $H_{ij}^0$  и сменить знак правой части на противоположный.

Заметим, что приведенные формулы для поведения математических ожиданий показателей гетерозиготности, дисперсий и ковариаций аллелей очень просто модифицируются на случай учета необратимых мутаций с интенсивностью  $\mu$ . Систему уравнений для данной ситуации можно получить в результате применения (2.1) к функциям  $H_{ij}$  и  $\bar{H}_{ij}$  (или  $H$  и  $\bar{H}$ ), положив в операторе  $\mathcal{A}$  (1.12), (1.13) коэффициенты  $m$  и  $\mu_i$  равными нулю. В этом случае система дифференциальных уравнений с постоянными коэффициентами для определения, например,  $E_t\{H\}$  и  $E_t\{\bar{H}\}$  выглядит следующим образом:

$$\frac{d}{dt} E_t\{H\} = - \left( \frac{1}{2N} + 2m_1M + 2\mu \right) E_t\{H\} + 2m_1M E_t\{\bar{H}\}, \quad (3.10)$$

$$\frac{d}{dt} E_t\{\bar{H}\} = - \frac{1}{2MN} E_t\{H\} - 2\mu E_t\{\bar{H}\}.$$

Матрица коэффициентов этой системы отличается от матрицы системы (3.2) тем, что из всех ее диагональных элементов вычитается одна и та же величина  $2\mu$ . Отсюда сразу следует, что характеристические корни  $\tilde{\lambda}_i$  для уравнений (3.10) отличаются от соответствующих корней  $\lambda_i$  системы (3.2) на величину  $2\mu$ :  $\tilde{\lambda}_i = \lambda_i - 2\mu$ ,  $i = 1, 2$ .

Решение (3.10), например, для математического ожидания  $H$  имеет вид

$$E_t \{H\} = C_1 e^{\tilde{\lambda}_1 t} + C_2 e^{\tilde{\lambda}_2 t}.$$

Константы  $C_1$  и  $C_2$  определяются с учетом начальных условий из системы линейных алгебраических уравнений

$$\begin{bmatrix} H^0 \\ (H^0)' \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & 1 \\ \tilde{\lambda}_1 & \tilde{\lambda}_2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} C_1 \\ C_2 \end{bmatrix}.$$

Заметим, что согласно (3.10) значение производной  $(H^0)'$  при учете необратимых мутаций меньше значения производной  $(H^0)'$  в рассмотренном выше случае (3.2) без мутаций на величину  $2\mu H^0$ . Одновременно с этим, выражая  $\tilde{\lambda}_i$  через  $\lambda_i$ , получаем

$$(H^0)' = \tilde{\lambda}_1 C_1 + \tilde{\lambda}_2 C_2 = \lambda_1 C_1 + \lambda_2 C_2 - 2\mu H^0 = (H^0)' - 2\mu H^0,$$

так как  $C_1 + C_2 = H^0$ . Таким образом, если при одном и том же уровне начальной гетерозиготности  $H^0$  «включить» необратимые мутации, то коэффициенты  $C_i$  при  $e^{\lambda_i t}$  и  $e^{\tilde{\lambda}_i t}$  в решениях (3.2) и (3.10) удовлетворяют одним и тем же уравнениям. Поэтому выражения для  $E_t \{H\}$  и  $E_t \{\bar{H}\}$  в случае необратимых мутаций совпадают с формулами (3.5), если последние умножить на функцию  $e^{-2\mu t}$ . Аналогично модифицируются выражения для математических ожиданий дисперсий и ковариаций частот аллелей в системе.

Если же рассматривать ситуацию с обратимыми мутациями и/или внешними миграциями, то применение использованного подхода для определения математических ожиданий показателей гетерозиготности  $H$  и  $\bar{H}$  дает уже неоднородную систему линейных дифференциальных уравнений с постоянными коэффициентами. Характеристические числа этой системы  $\tilde{\lambda}_i$  выражаются через характеристические числа  $\lambda_i$  системы (3.2) по формуле  $\tilde{\lambda}_i = \lambda_i - 2(m + \mu)$ . Явные решения уравнений выглядят слишком громоздко для того, чтобы приводить их здесь.

В пределе, устремляя время к бесконечности, математические ожидания характеристик гетерозиготности сходятся к некоторым ненулевым (в отличие от ситуации дрейфа при миграциях между субпопуляциями с возможностью необратимых мутаций) значениям. Например, пре-

дельное среднее значение доли гетерозигот  $H$  будет равно

$$\frac{2N(m^2H_q + 2H_{q\mu} + H_\mu)}{(m + \mu) [m + \mu + 4(m + \mu)^2 N + m_1(1 + 4(m + \mu)MN)]},$$

где  $H_q = \sum_{i \neq j} q_i q_j$  — доля гетерозигот во внешнем источнике,  $H_{q\mu} = \sum_{i \neq j} q_i \mu_j$  и  $H_\mu = \sum_{i \neq j} \mu_i \mu_j$ .

#### § 4. Динамика математических ожиданий двулокусных показателей неравновесности по сцеплению

При анализе поведения в системе субпопуляций частот гамет, классифицируемых в отношении двух аутосомных локусов, следует учитывать, как и в однолокусном случае, влияние диффузии (выборочные эффекты при смене поколений), миграций и, кроме того, воздействие рекомбинаций. Последние определяют снос по координате  $p_{i_1 j_2}^k$  (частоте в  $k$ -й субпопуляции гамет, содержащей аллель  $A_{i_1}$  первого локуса и аллель  $B_{j_2}$  второго) вида (см. § 11.9)

$$M_{i_1 j_2, k}^{(a)} = -r D_{i_1 j_2}^k, \quad D_{i_1 j_2}^k = p_{i_1 j_2}^k - p_{i_1}^k p_{j_2}^k. \quad (4.1)$$

Здесь  $D_{i_1 j_2}^k$  — коэффициент неравновесности по сцеплению (11.9.3) для аллелей  $A_{i_1}$  и  $B_{j_2}$  в  $k$ -й субпопуляции,  $p_{i_1}^k$  и  $p_{j_2}^k$  — частоты этих аллелей в ней.

Обозначим через  $\bar{p}_{i_1 j_2}$  концентрацию гамет  $\Gamma_{i_1 j_2}$  (несущую аллели  $A_{i_1}$  и  $B_{j_2}$ ) в системе субпопуляций:

$$\bar{p}_{i_1 j_2} = \frac{1}{M} \sum_{k=1}^M p_{i_1 j_2}^k. \quad (4.2)$$

Тогда производящий оператор дрейфа по двум локусам в системе субпопуляций с учетом миграций и рекомбинаций записывается следующим образом:

$$\mathcal{A} = \sum_{h=1}^M \left\{ \frac{1}{2} \sum_{i_1 j_2} \sum_{l_1 m_2} \frac{p_{i_1 j_2}^h (\delta_{i_1 l_1} \delta_{j_2 m_2} - p_{i_1 m_2}^h)}{2N} \frac{\partial^2}{\partial p_{i_1 j_2}^h \partial p_{l_1 m_2}^h} + \sum_{i_1 j_2} M_{i_1 j_2, h}(\mathbf{p}) \frac{\partial}{\partial p_{i_1 j_2}^h} \right\} = \sum_{h=1}^M \mathcal{A}_h, \quad (4.3)$$

где

$$M_{i_1 j_2, k}(p) = m_1 M(\bar{p}_{i_1 j_2} - p_{i_1 j_2}^k) + m(q_{i_1 j_2} - p_{i_1 j_2}^k) - r D_{i_1 j_2}^k. \quad (4.4)$$

По аналогии с однолокусными показателями гетерозиготности введем среднюю неравновесность в субпопуляциях по аллелям  $A_{i_1}$  и  $B_{j_2}$ :

$$D_{i_1 j_2} = \frac{1}{M} \sum_{k=1}^M (p_{i_1 j_2}^k - p_{i_1}^k p_{j_2}^k) = \frac{1}{M} \sum_{k=1}^M D_{i_1 j_2}^k. \quad (4.5)$$

Это выражение можно записать иначе с помощью частот гамет и аллелей в системе:

$$D_{i_1 j_2} = \bar{p}_{i_1 j_2} - \bar{p}_{i_1} \bar{p}_{j_2} - \text{cov}_{i_1, j_2}, \quad (4.6)$$

где  $\bar{p}_{i_1}$  и  $\bar{p}_{j_2}$  — (средние) концентрации в системе субпопуляций аллеля  $A_{i_1}$  первого локуса и аллеля  $B_{j_2}$  второго соответственно:

$$\bar{p}_{i_1} = \frac{1}{M} \sum_{k=1}^M p_{i_1}^k, \quad \bar{p}_{j_2} = \frac{1}{M} \sum_{k=1}^M p_{j_2}^k. \quad (4.7)$$

Ковариация частот этих аллелей разных локусов определяется как

$$\begin{aligned} \text{cov}_{i_1, j_2} &= \frac{1}{M} \sum_{k=1}^M (p_{i_1}^k - \bar{p}_{i_1})(p_{j_2}^k - \bar{p}_{j_2}) = \\ &= \frac{1}{M} \sum_{k=1}^M p_{i_1}^k p_{j_2}^k - \bar{p}_{i_1} \bar{p}_{j_2}. \end{aligned} \quad (4.8)$$

Введем еще один показатель неравновесности сочетаний аллелей в гаметах  $\bar{D}_{i_1 j_2}$ , совпадающий с определением панмиктической неравновесности (11.9.3), когда мы «забываем» о подразделенности общей популяции и пользуемся концентрациями гамет и аллелей в ней:

$$\bar{D}_{i_1 j_2} = \bar{p}_{i_1 j_2} - \bar{p}_{i_1} \bar{p}_{j_2} = D_{i_1 j_2} + \text{cov}_{i_1, j_2}. \quad (4.9)$$

Заметим, что производящий оператор (1.12), (1.13), как и в однолокусном случае, обладает свойством инвариантности при неразличении некоторых типов гамет (например, несущих какое-либо подмножество аллелей одного

из локусов). Пользуясь этим, оба локуса формально можно рассматривать как двухаллельные, часть производящего оператора  $\mathcal{A}_k$  (соответствующая  $k$ -й субпопуляции) записывается в виде (11.9.4), но у переменных будет фигурировать верхний индекс  $k$ . Кроме того, (11.9.4) модифицируется за счет коэффициентов сноса, отражающих влияние миграций.

Проанализируем поведение математических ожиданий показателей неравновесности  $D_{i_1 j_2}$  и  $\bar{D}_{i_1 j_2}$  при отсутствии внешних миграций. Для этого используем возможность рассмотрения обоих локусов как двухаллельных с аллелями  $A_{i_1}$  и не- $A_{i_1}$  у первого локуса и  $B_{j_2}$  и не- $B_{j_2}$  у второго. Применяя уравнение (2.1) к функциям  $D_{i_1 j_2}$  и  $\bar{D}_{i_1 j_2}$ , получим систему линейных однородных уравнений для определения их математических ожиданий. Для упрощения вычислений заметим, что  $\mathcal{A}_k D_{i_1 j_2} = \mathcal{A}_k D_{i_1 j_2}^h / M = = [- (1/(2N) + r) D_{i_1 j_2}^h + m_1 M (\dots)] / M$ , где первое слагаемое появляется, согласно (11.9.5), в результате действия части  $\mathcal{A}_k$ , совпадающей с (11.9.4), а второе отражает влияние миграций между субпопуляциями. В итоге система выглядит следующим образом:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} E_t \{D_{i_1 j_2}\} &= - \left( \frac{1}{2N} + r + 2m_1 M \right) E_t \{D_{i_1 j_2}\} + \\ &+ 2m_1 M E_t \{\bar{D}_{i_1 j_2}\}, \\ \frac{d}{dt} E_t \{\bar{D}_{i_1 j_2}\} &= - \left( \frac{1}{2MN} + r \right) E_t \{D_{i_1 j_2}\}, \end{aligned} \quad (4.10)$$

$$E_0 \{D_{i_1 j_2}\} = D_{i_1 j_2}^0, \quad E_0 \{\bar{D}_{i_1 j_2}\} = \bar{D}_{i_1 j_2}^0.$$

Обратим внимание на следующую аналогию с однолокусным случаем. Если через  $\Lambda_N$  обозначить наибольшее собственное число производящего оператора процесса генного дрейфа в панмиктической диплоидной популяции размера  $N$  (для однолокусного случая это будет  $-1/(2N)$  и для двулокусного  $\Lambda_N = -1/(2N) - r$ ), то с помощью  $\Lambda$  матрицы коэффициентов систем (3.2) и (4.10) записываются одинаковым образом. В первом уравнении коэффициенты имеют вид  $\Lambda_N - 2m_1 M$  и  $2m_1 M$ , а коэффициент второго уравнения равен  $\Lambda_{MN}$  — наибольшему собственному числу производящего оператора генного дрейфа в

предположении панмиксии в системе, общий размер которой равен  $MN$ .

Поэтому решения систем (3.2) и (4.10) как функций  $\Lambda_N$ ,  $\Lambda_{MN}$ , начальных условий, времени и корней характеристических уравнений, которые можно переписать в виде

$$\lambda^2 - (\Lambda_N - 2m_1M)\lambda - 2m_1M\Lambda_{MN} = 0,$$

записываются одинаковым образом. Например, для показателей неравновесности имеем

$$\begin{aligned} E_t \{D_{i_1j_2}\} &= \\ &= \frac{\lambda_1 D_{i_1j_2}^0 + 2m_1 M \bar{D}_{i_1j_2}^0}{\lambda_1 - \lambda_2} e^{\lambda_1 t} - \frac{\lambda_2 D_{i_1j_2}^0 + 2m_1 M \bar{D}_{i_1j_2}^0}{\lambda_1 - \lambda_2} e^{\lambda_2 t}, \\ E_t \{\bar{D}_{i_1j_2}\} &= \\ &= -\frac{\lambda_2 \bar{D}_{i_1j_2}^0 - \Lambda_{MN} D_{i_1j_2}^0}{\lambda_1 - \lambda_2} e^{\lambda_1 t} + \frac{\lambda_1 \bar{D}_{i_1j_2}^0 - \Lambda_{MN} D_{i_1j_2}^0}{\lambda_1 - \lambda_2} e^{\lambda_2 t}, \end{aligned} \quad (4.11)$$

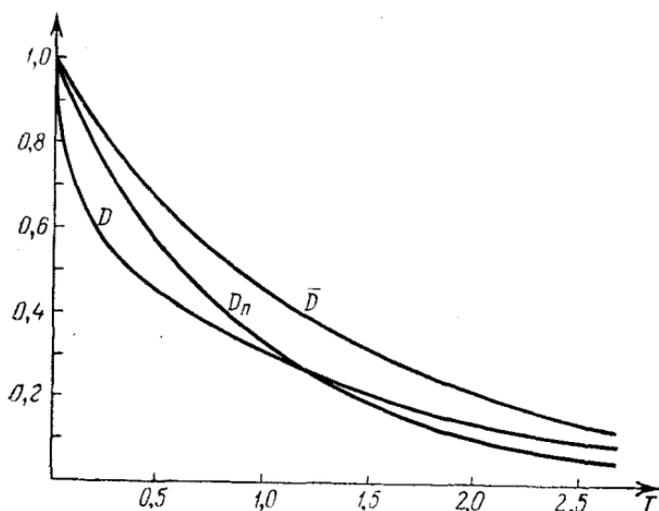
где  $\Lambda_{MN} = -(1/(2MN) + r)$ , а  $\lambda_1$  и  $\lambda_2$  — корни характеристического уравнения

$$\lambda^2 + (1/(2N) + r + 2m_1M)\lambda + 2m_1M(1/(2MN) + r) = 0. \quad (4.12)$$

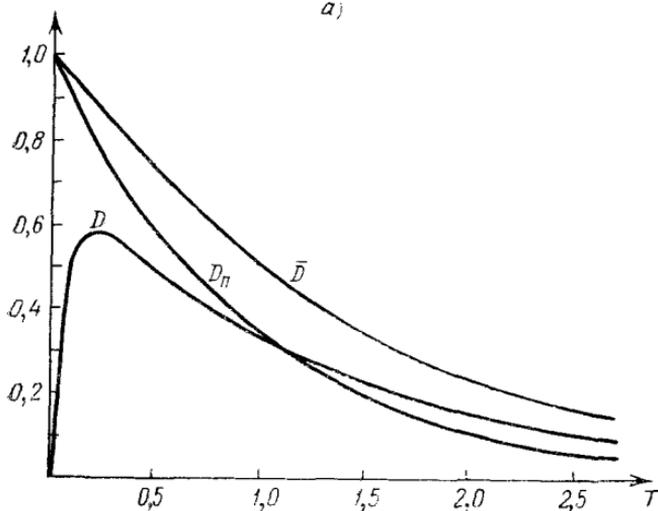
При этом решения для  $E_t \{H_{ij}\}$  и  $E_t \{D_{i_1j_2}\}$  выглядят одинаково, но характеристические корни  $\lambda_1$  и  $\lambda_2$ , фигурирующие в записи, найдены из разных уравнений.

Вычисление корней уравнения (4.12) и явных решений (4.11) показывает, что при сильном сцеплении (параметр  $Nr$  мал) и не слишком слабых миграциях кривые динамики ожидаемых значений показателей неравновесности при подразделенности популяции и в случае панмиксии весьма близки. Увеличение параметра  $Nr$  и/или уменьшение среднего числа мигрантов за поколение приводят уже к заметным отличиям характера динамики в подразделенной популяции от результатов для панмиктического случая. Общая ситуация такова, что сначала значения  $D_{i_1j_2}$  в системе субпопуляций в среднем меньше, чем при отсутствии подразделенности, но затем положение меняется на противоположное (однако показатели  $\bar{D}_{i_1j_2}$  и  $\bar{H}_{ij}$  в среднем всегда превышают соответствующие значения для случая панмиксии). На рис. 38 показана динамика средней неравновесности по двум локусам в неподразде-

ленной ( $D_n$ ) и подразделенной популяциях с одинаковыми размерами и одними и теми же начальными частотами



a)



b)

Рис. 38. Кривые динамики средней неравновесности по двум лотусам в неподделенной ( $D_n$ ) и подразделенной популяциях.

гамет. По оси ординат — время, в единицах, соответствующих  $4N$  поколениям (где  $N$  — размер диплоидной популяции). Значения  $D_n$ ,  $D$  и  $\bar{D}$  нормированы путем деления на константу (начальное значение неравновесности,

соответствующее неподразделенной панмиктической популяции). Число субпопуляций равно 5, среднее число мигрантов за поколение — 0,1, произведение коэффициента рекомбинации на удвоенный размер популяции равно 0,03:

а) в начальный момент времени все субпопуляции не различались по частотам гамет;

б) в начальный момент времени в популяции была нулевая неравновесность, например, в результате фиксации в субпопуляциях различных гамет.

Несмотря на различный характер динамики генетического состава в подразделенной и панмиктической популяциях, средние интегральные значения в процессе достижения гомозиготности неравновесности  $D_{i_1j_2}$  (ковариации аллелей различных локусов в субпопуляциях) при отсутствии дифференциации частей системы в начальный момент времени будут одинаковыми. Проще всего можно показать это, интегрируя последнее из уравнений системы (4.10) по  $t$  от нуля до бесконечности (с учетом равенства  $E_\infty \{\bar{D}_{i_1j_2}\} = 0$ ). В результате получаем

$$\int_0^{\infty} E_t \{D_{i_1j_2}\} dt = \frac{2MN}{1 + 2MNr} \bar{D}_{i_1j_2}^0, \quad (4.13)$$

что совпадает с результатом (11.9.10) для случая панмиксии, если  $D_{i_1j_2}^0 = \bar{D}_{i_1j_2}^0$ . Последнее условие выполняется, например, при отсутствии начальной генетической дифференциации субпопуляций системы. Таким образом, средняя интегральная в процессе дрейфа неравновесность (4.13) и гетерозиготность (3.6) при отсутствии начальной дифференциации в системе определяются по таким же формулам, как и в случае панмиксии. Однако, если гетерозиготность  $H$  отражает действительную долю гетерозигот в общей популяции, то показатель  $D$  является не ковариацией аллелей в гаметах системы, а средней ковариацией на субпопуляцию.

Для анализа поведения математического ожидания концентрации гаметы  $\Gamma_{i_1j_2}$  в системе имеем согласно (2.1) следующее уравнение:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} E_t \{\bar{x}_{i_1j_2}\} &= E_t \{\mathcal{A} \bar{x}_{i_1j_2}\} = -r E_t \{D_{i_1j_2}\}, \\ E_0 \{\bar{x}_{i_1j_2}\} &= \bar{p}_{i_1j_2}. \end{aligned} \quad (4.14)$$

Его решение можно записать в виде

$$E_t \{ \bar{x}_{i_1 j_2} \} = \bar{p}_{i_1 j_2} - r \int_0^t E_t \{ D_{i_1 j_2} \} dt, \quad (4.15)$$

где  $E_t \{ D_{i_1 j_2} \}$  определяется по формуле (4.11). Очевидно, что  $E_\infty \{ \bar{x}_{i_1 j_2} \}$  дает вероятность  $U_{i_1 j_2}$  фиксации гаметы  $\Gamma_{i_1 j_2}$ . Учитывая предельное интегральное значение средней неравновесности (4.13), получаем следующее выражение для  $U_{i_1 j_2}$  (ср. с (11.9.9)):

$$U_{i_1 j_2}(p) = \bar{p}_{i_1 j_2} - \frac{2MNr}{1 + 2MNr} \bar{D}_{i_1 j_2}^0. \quad (4.16)$$

## § 5. Модель иерархически подразделенной популяции

Рассмотрим модель подразделенности популяции на несколько уровней иерархии. На нулевом уровне все элементарные единицы подразделения представляют собой субпопуляции со случайным скрещиванием и равными между собой размерами, которые постоянны во времени. Эти субпопуляции группируются в единицы первого уровня, так сказать, «районы», состоящие из одинакового количества субпопуляций. Внутри единицы первого уровня между субпопуляциями осуществляются миграции по описанной в § 1 «островной» схеме, т. е. здесь панмиксия нарушена. Далее группы первого уровня образуют равные по размеру единицы второго уровня («области»), также соединенные внутри себя миграциями между «районами» по «островной» схеме, и т. д. Последней единицей высшего уровня иерархии будет вся подразделенная популяция.

Состояние такой популяции описывается вектором частот гамет по элементарным панмиктическим единицам. В силу независимости случайного скрещивания в них матрица диффузии по-прежнему будет иметь блочно-диагональный вид с блоками, соответствующими дрейфу в узком смысле для каждой из субпопуляций. Кроме диффузионных членов в производящий оператор входят коэффициенты сноса, обусловленные миграциями и другими факторами.

Пусть, например, у нас всего два уровня иерархии и внутри единицы первого уровня содержится  $M_1$  субпопу-

ляций, обменивающихся между собой мигрантами по описанной в § 1 схеме с интенсивностью  $m_1$ . В результате этого вклад мигрантов по координате  $p_i^h$  — концентрации  $i$ -го аллеля в  $k$ -й субпопуляции — будет равен, как и ранее,

$$m_1 (M_1 \bar{p}_i^1(k) - p_i^h),$$

где  $\bar{p}_i^1(k)$  — концентрация  $i$ -го аллеля в той единице первого уровня иерархии (обозначим ее через  $k_1$ ), которая содержит  $k$ -ю субпопуляцию. Вместе с тем эмигранты в  $M_1 - 1$  субпопуляций уносят  $m_1(M_1 - 1) p_i^h$  генов  $A_i$ .

Положим, что вся популяция состоит из  $M_2$  единиц первого уровня. Между субпопуляциями разных единиц этого уровня происходит обмен мигрантами с интенсивностью  $m_2$ . Такие мигранты вносят вклад, равный

$$m_2 \sum_{j, j \neq k_1} p_j^i = m_2 M_1 M_2 \bar{p}_i - m_2 M_1 \bar{p}_i^1(k).$$

Здесь  $\bar{p}_i$  — концентрация  $i$ -го аллеля во всей подразделенной популяции. Кроме того, эмиграция в  $M_2 - 1$  единиц первого уровня, каждая из которых содержит  $M_1$  субпопуляций, приводит к выносу  $m_2 M_1 (M_2 - 1) p_i^h$  аллелей  $A_i$  из  $k$ -й субпопуляции. В итоге коэффициент сноса, как и в формуле (1.9), будет равен разности между вкладом иммигрантов и убылью из-за эмиграции:

$$\begin{aligned} M_{ih}(p) &= m_1 [M_1 \bar{p}_i^1(k) - p_i^h] - m_1 (M_1 - 1) p_i^h + \\ &+ m_2 M_1 [M_2 \bar{p}_i - \bar{p}_i^1(k)] - m_2 M_1 (M_2 - 1) p_i^h = \\ &= M_1 (m_1 - m_2) [\bar{p}_i^1(k) - p_i^h] + M_1 M_2 m_2 (\bar{p}_i - p_i^h). \end{aligned} \quad (5.1)$$

Рассмотрим теперь общую ситуацию с  $L$  уровнями иерархии. Пусть  $M_l$  — количество единиц  $(l - 1)$ -го уровня (а  $M(l) = \prod_{j=1}^l M_j$  — количество субпопуляций) в единице  $l$ -го уровня. Обозначим через  $m_l$  интенсивность обмена мигрантами между субпопуляциями из различных единиц  $(l - 1)$ -го иерархического уровня, через  $\bar{p}_i^l(k)$  — (среднюю) концентрацию  $i$ -го аллеля в содержащей  $k$ -ю субпопуляцию единице  $l$ -го уровня, а через  $k_l$  — саму эту единицу:

$$\bar{p}_i^l(k) = \frac{1}{M(l)} \sum_{j \in k_l} p_j^i. \quad (5.2)$$

Тогда вклад иммигрантов в концентрацию  $i$ -го аллеля в  $k$ -й субпопуляции (нулевого уровня) благодаря «генному потоку» с интенсивностью  $m_i$  из субпопуляций, не входящих в группу  $k_{l-1}$ , будет равен

$$m_i M(l) \bar{p}_i^l(k) - m_i M(l-1) \bar{p}_i^{l-1}(k). \quad (5.3)$$

В то же время из  $k$ -й субпопуляции с интенсивностью  $m_i$  происходит эмиграция в другие (не содержащие ее)  $M_i - 1$  единицы  $(l-1)$ -го уровня. Доля эмигрантов при этом будет равна

$$m_i M(l-1)(M_i - 1) = m_i [M(l) - M(l-1)]. \quad (5.4)$$

Среднее приращение координаты  $p_i^k$ , как и в (1.9), вычисляется в виде разности между вкладом иммигрантов (5.3) и убылью эмигрантов (5.4), умноженной на  $p_i^k$ . Суммируя по всем  $L$  уровням иерархии, получаем следующее выражение для коэффициента сноса:

$$\begin{aligned} M_{ik}(p) &= \\ &= \sum_{l=1}^L m_l \{ M(l) [\bar{p}_i^l(k) - p_i^k] - M(l-1) [\bar{p}_i^{l-1}(k) - p_i^k] \} = \\ &= \sum_{l=1}^L M(l) (m_l - m_{l+1}) [\bar{p}_i^l(k) - p_i^k], \quad (5.5) \end{aligned}$$

где  $m_{L+1} = 0$ . При  $L = 1$  (5.5) совпадает с (1.9), поскольку  $\bar{p}_i^0(k) = p_i^k$  и второе слагаемое в фигурных скобках равно нулю, а при  $L = 2$  (5.5) равняется (5.1).

Таким образом, при отсутствии мутаций и внешних миграций производящий оператор процесса генного дрейфа по одному аутосомному локусу с  $n$  аллелями в иерархически подразделенной популяции записывается следующим образом:

$$\mathcal{A} = \sum_{k=1}^{M(L)} \left[ \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j=1}^{n-1} \frac{p_i^k (\delta_{ij} - p_j^k)}{2N} \frac{\partial^2}{\partial p_i^k \partial p_j^k} + \sum_{i=1}^{n-1} M_{ik}(p) \frac{\partial}{\partial p_i^k} \right],$$

где  $M_{ik}(p)$  задается формулой (5.4), а  $N$  есть численность панмиктической элементарной субпопуляции (нулевого уровня).

Для исследования влияния иерархической подразделенности на поведение математического ожидания относительного количества гетерозигот с аллелями  $A_i$  и

$A_j - H_{ij}$  введем набор функций  $\bar{H}_{ij}^l, l = \overline{1, L}$ :

$$\begin{aligned}
 H_{ij} &= \frac{1}{M(L)} \sum_{k=1}^{M(L)} 2p_i^k p_j^k, \\
 \bar{H}_{ij}^1 &= \frac{M_1}{M(L)} \sum_{\dots} 2\bar{p}_i^1(\dots) \bar{p}_j^1(\dots), \\
 H_{ij}^l &= \frac{M(l)}{M(L)} \sum_{\dots} 2\bar{p}_i^l(\dots) \bar{p}_j^l(\dots), \quad \bar{H}_{ij}^L = 2\bar{p}_i^L \bar{p}_j^L.
 \end{aligned} \tag{5.6}$$

Суммирование в формулах для  $\bar{H}_{ij}^l$  производится по всем  $M(L)/M(l)$  единицам  $l$ -го уровня.

Используя уравнение (2.1) для определения математических ожиданий введенных функций, получаем систему линейных уравнений с постоянными коэффициентами. Чтобы найти фигурирующее в (2.1) значение  $\mathcal{A} \bar{H}_{ij}^m$ , рассмотрим сначала значение оператора  $\mathcal{A}$  на одном из слагаемых, входящих в  $\bar{H}_{ij}^m$ . Фиксируем, например, группу  $m_1$  — единицу  $m$ -го уровня, содержащую первую субпопуляцию, и рассмотрим слагаемое  $2\bar{p}_i^m(1) \bar{p}_j^m(1)$ . Тогда

$$\begin{aligned}
 \mathcal{A} 2\bar{p}_i^m(1) \bar{p}_j^m(1) &= \frac{1}{M^2(m)} \sum_{k \in m_1} \left( -\frac{p_i^k p_j^k}{2N} \right) + \\
 &+ 2 \sum_{l=1}^L M(l) (m_l - m_{l+1}) \sum_{k \in m_1} [\bar{p}_i^l(k) - p_i^k] \frac{2\bar{p}_j^m(1)}{M(m)}. \tag{5.7}
 \end{aligned}$$

Здесь первый член появляется из-за диффузионной части оператора  $\mathcal{A}$ , а второй — из-за сноса. Он записан с множителем 2, поскольку дифференцирование  $\bar{p}_i^m(1) \bar{p}_j^m(1)$  по первому и второму сомножителям дает в конечном итоге один и тот же вклад в (5.7).

Заметим, что при  $m \geq l$  сумма по  $k$  во втором члене (5.7) равна нулю как сумма отклонений  $p_i^k$  от средней  $\bar{p}_i^l(k)$ . При  $m < l$  эта сумма равна

$$2\bar{p}_i^l(1) \bar{p}_j^m(1) - 2\bar{p}_i^m(1) \bar{p}_j^m(1). \tag{5.8}$$

Поскольку в  $\bar{H}_{ij}^m$  кроме группы  $m_1$  дают вклад и другие единицы  $m$ -го уровня, то их учет приводит к суммированию выражений (5.8) по всем  $M(L)/M(m)$  единицам на  $m$ -м уровне; в результате получаем  $(\bar{H}_{ij}^l - \bar{H}_{ij}^m) \frac{M(L)}{M(m)}$ .

Следовательно,

$$\begin{aligned} \mathcal{A}\bar{H}_{ij}^m = & -\frac{1}{2M(m)N} H_{ij} - \left[ \sum_{l=m+1}^L 2M(l)(m_l - m_{l+1}) \right] \bar{H}_{ij}^m + \\ & + \sum_{l=m+1}^L 2Ml(m_l - m_{l+1}) \bar{H}_{ij}^l. \end{aligned} \quad (5.9)$$

Вместо  $\bar{H}_{ij}^l$  можно рассматривать функции  $\bar{H}^l$ , получающиеся в результате суммирования  $\bar{H}_{ij}^l$  по всевозможным типам «гетерозигот» (индексам  $i, j; i \neq j$ ). В силу линейности оператора  $\mathcal{A}$  значение  $\mathcal{A}\bar{H}^m$  равно линейной комбинации функции  $\bar{H}^l$  с коэффициентами, фигурирующими в (5.9). Обозначим через  $m(l)$  значение  $2M(l)(m_l - m_{l+1})$ . Тогда систему дифференциальных уравнений для определения математических ожиданий функций  $H, \{\bar{H}^l\}$  можно записать в следующем виде:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} E_t \{H\} = & - \left[ \frac{1}{2N} + \sum_{l=1}^L m(l) \right] H + \sum_{l=1}^L m(l) \bar{H}^l, \\ \frac{d}{dt} E_t \{\bar{H}^m\} = & -\frac{1}{2M(m)N} H - \left[ \sum_{l=m+1}^L m(l) \right] \bar{H}^m + \\ & + \sum_{l=m+1}^L m(l) \bar{H}^l, \quad m = \overline{1, L-1}, \quad (5.10) \\ \frac{d}{dt} E_t \{\bar{H}^L\} = & -\frac{1}{2M(L)N} H. \end{aligned}$$

## § 6. Анализ асимптотической скорости убывания гетерозиготности в иерархической модели

Получить точное аналитическое решение системы (5.10) в общем случае не удастся и для анализа следует использовать численные методы. Другой путь исследования состоит в аппроксимации решений в предположении достаточно большой численности отдельных субпопуляций  $N$ . Этот подход позволяет довольно просто определить асимптотический характер поведения гетерозиготности в подразделенной популяции.

Перепишем матрицу коэффициентов системы (5.10) в виде  $\mathbf{A} + \varepsilon\mathbf{B}$ , где  $\varepsilon = -1/(2N)$ , а для  $i, j = \overline{0, L}$

$$\mathbf{A} = \|a_{ij}\|, \quad a_{ij} = \begin{cases} 0, & i < j; \\ -\sum_{l=i+1}^L m(l), & i = j; \\ m(j), & i > j; \end{cases} \quad (6.1)$$

$$\mathbf{B} = \|b_{ij}\|, \quad b_{ij} = \begin{cases} 0, & j > 1; \\ \frac{1}{M(i+1)}, & i = \overline{0, L}; \quad j = 1. \end{cases}$$

Из этой записи видно, что матрицу коэффициентов можно рассматривать как возмущение матрицы  $\mathbf{A}$  добавком  $\varepsilon\mathbf{B}$  и, как следует из теории возмущений, ее собственные числа и векторы представимы в виде рядов по степеням  $\varepsilon$ . Полагая, что размер субпопуляций  $N$  достаточно велик, можно ограничиться первыми членами этих разложений.

Для того чтобы найти эти члены, заметим, что матрица  $\mathbf{A}$  является треугольной. Следовательно, собственные числа  $\lambda_i$  совпадают с ее диагональными элементами и определяются вместе с соответствующими им левыми ( $\mathbf{l}_i$ ) и правыми ( $\mathbf{r}_i$ ) собственными векторами по формулам

$$\lambda_0 = 0, \quad \mathbf{l}_0 = \underbrace{(0, \dots, 0, 1)}_{L+1}^T, \quad \mathbf{r}_0 = (1, \dots, 1)^T;$$

$$\lambda_i = -\sum_{j=0}^{i-1} m(L-j), \quad \mathbf{l}_i = (0, \dots, 1, \underbrace{-1, 0, \dots, 0}_i)^T,$$

$$\mathbf{r}_i = (1, \dots, 1, \underbrace{0, \dots, 0}_i)^T, \quad i = \overline{1, L-1}; \quad (6.2)$$

$$\lambda_L = -\sum_{j=1}^L m(j), \quad \mathbf{l}_L = (1, -1, 0, \dots, 0)^T,$$

$$\mathbf{r}_L = (1, 0, \dots, 0)^T.$$

Будем искать собственные числа возмущенной матрицы в виде  $\tilde{\lambda}_i = \lambda_i + \varepsilon\lambda_i^{(1)} + \varepsilon^2\lambda_i^{(2)} + \dots$ , а собственные векторы, как  $\tilde{\mathbf{l}}_i = \mathbf{l}_i + \varepsilon\mathbf{l}_i^{(1)} + \dots$  и  $\tilde{\mathbf{r}}_i = \mathbf{r}_i + \varepsilon\mathbf{r}_i^{(1)} + \dots$ . Из равенства  $(\mathbf{A} + \varepsilon\mathbf{B})\tilde{\mathbf{r}}_i = \tilde{\lambda}_i\tilde{\mathbf{r}}_i$ , приравнявая коэффициенты

при  $\varepsilon$ , получаем

$$\mathbf{B}\mathbf{r}_i + \mathbf{A}\mathbf{r}_i^{(1)} = \lambda_i^{(1)}\mathbf{r}_i + \lambda_i\mathbf{r}_i^{(1)}. \quad (6.3)$$

Умножая обе части (6.3) слева на  $\mathbf{l}_i$  и учитывая, что  $\mathbf{l}_i^T \mathbf{A} = \lambda_i \mathbf{l}_i^T$ , а  $(\mathbf{l}_i, \mathbf{r}_i) = 1$ , находим

$$\lambda_i^{(1)} = (\mathbf{l}_i \mathbf{B} \mathbf{r}_i) / (\mathbf{l}_i, \mathbf{r}_i) = (\mathbf{l}_i, \mathbf{B} \mathbf{r}_i). \quad (6.4)$$

Если умножить обе части (6.3) слева на  $\mathbf{l}_j$ ,  $j \neq i$ , то получим, учитывая равенство  $(\mathbf{l}_j, \mathbf{r}_i) = 0$ , что

$$(\mathbf{l}_j, \mathbf{B} \mathbf{r}_i) = (\lambda_i - \lambda_j) (\mathbf{l}_j, \mathbf{r}_i^{(1)}). \quad (6.5)$$

Для того чтобы найти, например, правые собственные векторы  $\mathbf{r}_j^{(1)}$ , разложим их по базису из векторов  $\mathbf{r}_j$ :

$$\mathbf{r}_i^{(1)} = \sum_{j=0}^L c_{ij} \mathbf{r}_j, \quad i = \overline{0, L}. \quad (6.6)$$

Умножая (6.6) слева на  $\mathbf{l}_j^T$ , находим  $(\mathbf{l}_j, \mathbf{r}_i^{(1)}) = c_{ij} (\mathbf{l}_j, \mathbf{r}_j) = c_{ij}$ . Подставляя сюда значение  $(\mathbf{l}_j, \mathbf{r}_i^{(1)})$  из (6.5), запишем выражение для коэффициентов  $c_{ij}$ :

$$c_{ij} = (\mathbf{l}_j, \mathbf{B} \mathbf{r}_i) / [(\lambda_i - \lambda_j) (\mathbf{l}_j, \mathbf{r}_j)] = \\ = (\mathbf{l}_j, \mathbf{B} \mathbf{r}_i) / (\lambda_i - \lambda_j), \quad i \neq j. \quad (6.7)$$

При этом коэффициенты  $c_{ii}$  остаются неопределенными. Для того чтобы найти их, предположим, что векторы  $\tilde{\mathbf{r}}_i$  нормированы таким образом, что  $(\mathbf{l}_i, \tilde{\mathbf{r}}_i) = (\mathbf{l}_i, \mathbf{r}_i) = 1$ . Тогда

$$(\mathbf{l}_i, \tilde{\mathbf{r}}_i) = (\mathbf{l}_i, \mathbf{r}_i + \varepsilon \mathbf{r}_i^{(1)} + \varepsilon^2 + \dots) = \\ = (\mathbf{l}_i, \mathbf{r}_i) + \varepsilon (\mathbf{l}_i, \mathbf{r}_i^{(1)}) + \varepsilon^2 \dots,$$

откуда следует  $(\mathbf{l}_i, \mathbf{r}_i^{(1)}) = 0$ . Поскольку это скалярное произведение в силу разложения (6.6) равно  $c_{ii}$ , то

$$c_{ii} = 0, \quad i = \overline{0, L}. \quad (6.8)$$

Используя эти результаты, можно определить значения  $\tilde{\lambda}_i$ ,  $\tilde{\mathbf{r}}_i$  и  $\tilde{\mathbf{l}}_i$  с точностью до  $o(\varepsilon^2)$  и т. д. В частности, из равенства  $(\mathbf{l}_i, (\mathbf{A} + \varepsilon \mathbf{B}) \tilde{\mathbf{r}}_i) = \tilde{\lambda}_i (\mathbf{l}_i, \tilde{\mathbf{r}}_i)$  можно найти значение  $\tilde{\lambda}^{(2)}$ , и с точностью до  $o(\varepsilon^2)$  собственные числа возмущен-

ной матрицы выражаются следующим образом:

$$\tilde{\lambda}_i \sim \lambda_i + \varepsilon (\mathbf{l}_i, \mathbf{Br}_i) + \varepsilon^2 \sum_{j, j \neq i} \frac{(\mathbf{l}_j, \mathbf{Br}_i)(\mathbf{l}_i, \mathbf{Br}_j)}{\lambda_i - \lambda_j}. \quad (6.9)$$

Возвращаясь к анализу модели иерархически подразделенной популяции, предположим, что все коэффициенты  $m(l)$  положительны (что соответствует разумному допущению об уменьшении интенсивности миграций с увеличением уровня). Тогда наибольшим собственным числом матрицы  $A$  будет  $\lambda_0 = 0$ . Возмущенное собственное число с точностью до  $o(\varepsilon)$  будет равно, согласно (6.1), (6.2), (6.4), значению

$$\tilde{\lambda}_{\max} \sim -1/(2M(L)N). \quad (6.10)$$

Заметим, что  $M(L)N$  есть общая численность подразделенной популяции, т. е. в рассматриваемом приближении асимптотическая скорость достижения гомозиготности, определяемая  $\tilde{\lambda}_{\max}$ , совпадает со скоростью для панмиктической популяции того же размера. Приближенное решение (5.10) выписывать не будем в силу его громоздкости.

Значение  $\tilde{\lambda}_{\max}$  можно уточнить, используя формулу (6.9):

$$\tilde{\lambda}_{\max} \sim -\frac{1}{2M(L)N} + \frac{1}{(2N)^2} \sum_{j=1}^L \frac{1/(M(L-j)) - 1/(M(L-j+1))}{M(L) \sum_{l=0}^{j-1} m(L-l)}. \quad (6.11)$$

Из (6.11) видно, что асимптотическая скорость достижения гомозиготности для подразделенной популяции будет меньше, чем для случая панмиксии. Таким образом, асимптотически подразделенность соответствует увеличению численности всей популяции, но изменение имеет второй порядок малости по величине  $1/N$ . Наиболее простое выражение для второго приближения получается в случае равенства всех интенсивностей миграций  $m_l$  между различными уровнями величине  $m^*$ . В этом случае  $m(l) = 2M(l)(m_l - m_{l+1}) = 0$  при  $l \leq L-1$  и в сумме по  $l$  в (6.11) остается лишь один член (напомним, что  $m_{L+1} = 0$ ). Отсюда

$$\tilde{\lambda}_{\max} \sim -\frac{1}{2M(L)N} + \frac{1}{[2M(L)N]^2} \frac{M_L - 1}{2M(L)m^*}.$$

## § 7. Модель изоляции расстоянием

Рассмотренная в предыдущем параграфе модель миграций характеризовала некоторое равномерное перемешивание всех субпопуляций, находящихся в одинаковых по отношению друг к другу условиях обмена мигрантами. Такая ситуация может в действительности иметь место для небольшого количества мелких, например, островных популяций или, напротив, для нескольких суперпопуляций (расселенных, быть может, по целым континентам) типа больших рас человека. Если же рассматривать типичные случаи разбросанного по однородному пространству значительного количества субпопуляций, то естественно предположить, что степень обмена мигрантами уменьшается с увеличением миграционного расстояния. Простейшей математической схемой такого явления изоляции расстоянием служит модель обмена мигрантами лишь между соседними популяциями с постоянной во времени и пространстве интенсивностью.

В рамках этого допущения рассмотрим модель  $M$  субпопуляций равного и постоянного во времени размера  $N$ , расположенных на одномерном ареале (например, ряд поселений вдоль реки или на морском побережье). Занумеруем субпопуляции в порядке их следования друг за другом и предположим, что концевые группы обмениваются мигрантами только с (одним) соседом, а «внутренние» — с соседями справа и слева с постоянной интенсивностью  $m_1$ . В каждой из субпопуляций имеет место (независимое от других) случайное скрещивание. В диффузионной модели такого характера подразделенности за состояние всей популяции обычно берут вектор частот гамет  $\mathbf{p}$  по элементарным панмиктическим единицам. Его изменения описываются случайным процессом с производящим оператором, которому соответствуют блочно-диагональная матрица диффузии и коэффициенты сноса, отражающие влияние миграций и других факторов. Как и ранее, коэффициент сноса из-за внутренних миграций для концентрации  $i$ -й гаметы в  $k$ -й субпопуляции  $p_i^k$  равен разности между вкладом иммигрантов и убылью из-за эмиграции:

$$M_{ik}(\mathbf{p}) = \begin{cases} m_1 (p_i^2 - p_i^1), & k = 1, \\ m_1 (p_i^{k+1} + p_i^{k-1}) - 2m_1 p_i^k, & k = \overline{2, M-1}, \\ m_1 (p_i^{M-1} - p_i^M), & k = M. \end{cases} \quad (7.1)$$



кренерское произведение векторов  $x_i$  и  $x_j$  (в общем случае матриц  $A$  и  $B$ ) определяется как

$$x_i \otimes x_j = \begin{bmatrix} x_i^1 x_j^1 \\ \vdots \\ x_i^1 x_j^M \\ \vdots \\ x_i^M x_j^M \end{bmatrix}, \quad A \otimes B = \begin{bmatrix} a_{11} B & a_{12} B & \dots \\ a_{21} B & a_{22} B & \dots \\ \vdots & \vdots & \dots \\ a_{31} B & a_{32} B & \dots \\ \vdots & \vdots & \dots \\ \vdots & \vdots & \dots \end{bmatrix}. \quad (7.4)$$

У вектора  $x_i \otimes x_j$  в дальнейшем удобно индексировать координаты не одним, а двумя номерами, чтобы сразу был ясен их вид. Если переписать уравнения (7.3) для различных значений  $k$  и  $l$  в векторно-матричном виде с левой частью  $\frac{d}{dt} E_t \{2x_i \otimes x_j\}$ , то матрица коэффициентов имеет, грубо говоря, трехдиагональный вид с еще двумя ненулевыми диагоналями, сдвинутыми от главной на  $M$  элементов в обе стороны. Это наводит на мысль о ее специальной структуре, и, действительно, непосредственной проверкой можно убедиться, что (7.3) соответствует матрица коэффициентов

$$A - \frac{1}{2N} B, \quad \text{где } A = \|m_{ij}\| \otimes E + E \otimes \|m_{ij}\|, \quad (7.5)$$

$\|m_{ij}\|$  определена в (7.2),  $E$  — единичная матрица размерности  $M \times M$ , а  $B$  — диагональная матрица размерности  $M^2 \times M^2$  с нулями и единицами на главной диагонали. Если эту диагональ представить как кренерское произведение двух  $M$ -мерных векторов и пронумеровать ее координаты двумя индексами (соответствующими номеру координаты первого и второго векторов кренерского произведения), то единицам отвечают индексы вида  $(i, i)$ ,  $i = 1, M$ .

Запись (7.5) показывает, что матрица коэффициентов системы (7.3) представляет собой возмущение матрицы  $A$  добавком  $-B/(2N)$  и при достаточно больших  $N$  влияние возмущения можно учесть с помощью первых членов соответствующих разложений для собственных чисел и векторов. Для определения этих членов нужно знать собственные числа и векторы матрицы  $A$ , которые, оказы-

вается, просто выражаются через соответствующие характеристики миграционной матрицы  $\|m_{ij}\|$  в (7.2). Напомним, что если известны собственные числа и векторы  $\{\lambda_i, y_i\}$  и  $\{\mu_j, z_j\}$  двух матриц, то  $\{\lambda_i \mu_j\}$  представляют собой собственные числа кронекеровского произведения этих матриц, которым соответствуют собственные векторы вида  $\{y_i \otimes z_j\}$ . Поскольку у единичной матрицы любой вектор является собственным, отвечающим числу единица, то легко видеть, что собственными числами  $\lambda_{ij}$  и векторами  $e_{ij}$  матрицы **A** будут

$$\lambda_{ij} = \lambda_i + \lambda_j, \quad e_{ij} = e_i \otimes e_j, \quad i, j = \overline{1, M}, \quad (7.6)$$

где  $\{\lambda_i, e_i\}$  — числа и векторы матрицы  $\|m_{ij}\|$ :

$$\begin{aligned} \lambda_{i+1} &= 2m_1 \left( \cos \frac{\pi i}{M} - 1 \right), \\ e_{i+1}^T &= \left( \cos \frac{\pi i}{2M}, \cos \frac{3\pi i}{2M}, \dots, \cos \frac{(2M-1)\pi i}{2M} \right), \\ i &= \overline{0, M-1}. \end{aligned} \quad (7.7)$$

Отсюда ясно, что наибольшим собственным числом  $\lambda_{00}$  матрицы **A** будет нуль (и при достаточно малых возмущениях ему будет соответствовать наибольшее собственное число матрицы **A** — **B**/(2N)). Соответствующим правым (и левым) собственным вектором будет

$$e_{00} = e_1 \otimes e_1 = (1, \dots, 1)^T \otimes (1, \dots, 1)^T.$$

Поэтому первым приближением для (асимптотической) скорости достижения гомозиготности при изоляции рассматриваемым будет согласно (6.4)

$$\lambda_{\max} \sim -\frac{1}{2N} \frac{(e_{00}, \mathbf{B}e_{00})}{|e_{00}|^2} = -\frac{1}{2N} \frac{M}{M^2} = -\frac{1}{2MN}. \quad (7.8)$$

Здесь норма вектора  $|\dots|$  определяется как корень из его скалярного квадрата и фигурирует в формуле (7.8), поскольку нормировка скалярных произведений левых и правых собственных векторов, в отличие от предположений в (6.4), отсутствует. Таким образом, в первом приближении подразделенность популяции не модифицирует скорость достижения гомозиготности по сравнению со случаем панмиксии в популяции того же самого размера  $MN$ .

Поскольку правые и левые собственные векторы матрицы  $A$  в силу ее симметрии одни и те же, то (с учетом нормировки) вторым приближением для наибольшего собственного числа  $A - B/(2N)$  будет согласно (6.9)

$$-\frac{1}{2MN} + \left(\frac{1}{2N}\right)^2 \sum_{i,j=0}^{M-1} \frac{(\mathbf{e}_{00}, \mathbf{B}e_{ij})^2}{|\mathbf{e}_{00}|^2 |e_{ij}|^2 (\lambda_{00} - \lambda_{ij})}, \quad (7.9)$$

$(i, j) \neq (0, 0).$

Заметим, что  $\mathbf{e}_{00}$  есть вектор из единиц размерности  $M^2$ , откуда

$$|\mathbf{e}_{00}|^2 = M^2, \quad \mathbf{e}_{ij} = \mathbf{e}_i \otimes \mathbf{e}_j, \quad |e_{ij}|^2 = (\mathbf{e}_i \otimes \mathbf{e}_j)^T (\mathbf{e}_i \otimes \mathbf{e}_j).$$

Используя свойство кронекеровского произведения (в общем случае для произвольных матриц  $A, B, C, D$ :  $(A \otimes B)(C \otimes D) = AC \otimes BD$ , если произведения  $AC$  и  $BD$  существуют), получаем

$$|\mathbf{e}_{ij}|^2 = (\mathbf{e}_i, \mathbf{e}_i)(\mathbf{e}_j, \mathbf{e}_j).$$

Наконец, поскольку при умножении некоторого вектора слева на матрицу  $B$  его координаты с индексами  $(k, k)$ ,  $k = \overline{1, M}$ , остаются неизменными, а остальные обращаются в нуль, то умножение этого результата слева на вектор из единиц  $\mathbf{e}_{00}^T$  эквивалентно суммированию полученных координат произведения. В итоге имеем  $(\mathbf{e}_i(k) - k$ -я координата вектора  $\mathbf{e}_i$ )

$$(\mathbf{e}_{00}, \mathbf{B}e_{ij}) = \sum_{k=1}^M e_i(k) e_j(k) = \delta_{ij} |e_i|^2$$

в силу ортогональности векторов  $\mathbf{e}_i$  и  $\mathbf{e}_j$  в (7.7). Поэтому из (7.9) после упрощений получаем, что

$$\lambda_{\max} \sim -\frac{1}{2MN} + \frac{1}{16M^2N^2} \sum_{i=1}^{M-1} \frac{1}{m_1 \left(1 - \cos \frac{\pi i}{M}\right)} \quad (7.10)$$

и скорость достижения гомозиготности при изоляции расстоянием будет все-таки меньше, чем в равной по величине панмиктической популяции.

В случае двумерного расположения субпопуляций на плоскости (схематично — на двумерной решетке размера  $M_1 \times M_2$ ) будем предполагать, что характер обмена ми-

грантами по направлению  $i$ -й координатной оси осуществляется в соответствии с описанной моделью одномерных миграций среди  $M_i$  субпопуляций с интенсивностью  $m_i$ ,  $i = 1, 2$ . Нумеровать субпопуляции будем с помощью двух индексов, соответствующих их положению в проекции на каждую из осей (рис. 39). Пусть  $p_i^{kl}$  есть концентрация  $i$ -го аллеля в  $(k, l)$ -й субпопуляции ( $k = 1, \dots, M_1$ ;  $l = 1, \dots, M_2$ ). Тогда коэффициент сноса по координате  $P_i^{kl}$  в диффузионной модели будет равен сумме сносов по

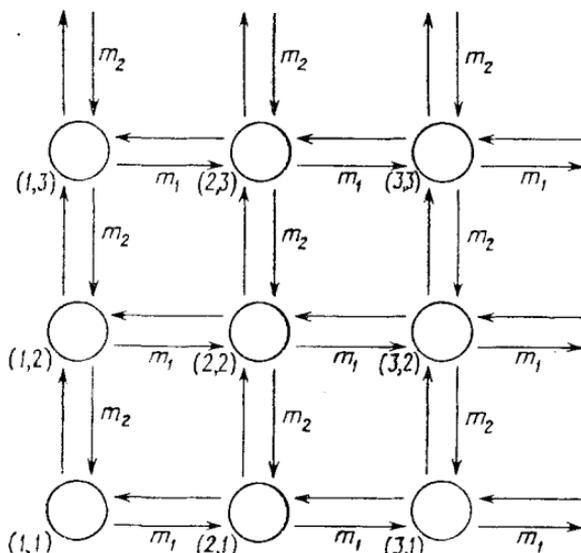


Рис. 39. Схема двумерных миграций в модели изоляции расстоянием.

каждой из осей вида (7.1) и вектор сноса из-за внутренних миграций для концентраций  $i$ -й гаметы, как легко проверить, можно записать в виде

$$M_i(\mathbf{p}) = (\mathbf{E}_2 \otimes \|m_{ij}^1\| + \|m_{ij}^2\| \otimes \mathbf{E}_1) \mathbf{p}_i = \|m_{ij}\| \mathbf{p}_i, \quad (7.11)$$

где  $\mathbf{E}_i$  — единичная матрица размерности  $M_i \times M_i$ ,  $\|m_{ij}^k\|$  — миграционная матрица  $M_k \times M_k$  вида (7.2) с интенсивностью миграций  $m_k$ , а  $\mathbf{p}_i$  — вектор концентраций  $i$ -й гаметы среди субпопуляций. Для случая  $M_1 = 2$  и  $M_2 = 3$  миграционная матрица  $\|m_{ij}\|$  в (7.11) имеет

следующий вид:

$$\begin{array}{l}
 (11) \quad \begin{array}{c} \tilde{m} \\ m_1 \end{array} \\
 (21) \quad \begin{array}{c} m_1 \\ \tilde{m} \end{array} \\
 (12) \quad \begin{array}{c} m_2 \\ 0 \end{array} \\
 (22) \quad \begin{array}{c} 0 \\ m_2 \end{array} \\
 (13) \quad \mathbf{0} \\
 (23) \quad \mathbf{0}
 \end{array}
 \begin{array}{c}
 (11) \quad (21) \quad (12) \quad (22) \quad (13) \quad (23) \\
 \left\| \begin{array}{cc|cc|cc}
 \tilde{m} & m_1 & m_2 & 0 & & \\
 m_1 & \tilde{m} & 0 & m_2 & & \mathbf{0} \\
 \hline
 m_2 & 0 & \tilde{m} & m_1 & m_2 & 0 \\
 0 & m_2 & m_1 & \tilde{m} & 0 & m_2 \\
 \hline
 & & m_2 & 0 & \tilde{m} & m_1 \\
 & \mathbf{0} & 0 & m_2 & m_1 & \tilde{m}
 \end{array} \right\|,
 \end{array}$$

где  $\tilde{m} = -m_1 - m_2$ .

Матрица диффузии процесса генного дрейфа для двумерной модели по-прежнему имеет блочно-диагональный характер с диагональными блоками, соответствующими дрейфу в отдельных субпопуляциях. При изучении дрейфа по одному аутосомному локусу с  $n$  аллелями производящий оператор определяется такой блочно-диагональной матрицей диффузии и сносом типа (7.11).

Если исследовать поведение гетерозиготности в двумерной модели с помощью уравнения (2.1), то для получения замкнутой системы дифференциальных уравнений следует рассматривать функции вида  $2x_i^{kl}x_j^{mr}$  (в случае  $k=m$  и  $l=r$  они определяют долю гетерозигот с аллелями  $A_i$  и  $A_j$  в  $(kl)$ -й субпопуляции с текущими концентрациями аллелей  $x_i^{kl}$  и  $x_j^{mr}$  соответственно). При этом матрица получаемой линейной системы имеет вид (7.5), где  $\|m_{ij}\|$  определена в (7.11). Система не изменится, если вместо гетерозигот с аллелями  $A_i$  и  $A_j$  рассматривать их всевозможные типы; поэтому дальнейшие выводы справедливы в отношении поведения общей гетерозиготности популяции. Собственные числа и векторы  $\|m_{ij}\|$  выражаются через известные (7.6), (7.7) характеристики матриц  $\|m_{ij}^1\|$  и  $\|m_{ij}^2\|$  вида (7.2). Поэтому отличными от нуля собственными числами матрицы миграций в (7.11) будут

$$\lambda_{ij} = -2m_1 \left(1 - \cos \frac{\pi(i-1)}{M_1}\right) - 2m_2 \left(1 - \cos \frac{\pi(j-1)}{M_2}\right), \quad (7.12)$$

$$i = \overline{1, M_1}; \quad j = \overline{1, M_2}; \quad (i, j) \neq (1, 1).$$

Аналогичные проведенным выше (для одномерного случая) рассуждения (они справедливы, в сущности, для общего случая симметричных миграций, рассматриваемого

далее) показывают, что второе приближение для скорости достижения гомозиготности определяется по формуле

$$\lambda_{\max} \sim -\frac{1}{2M_1 M_2 N} + \frac{1}{4M_1^2 M_2^2 N^2} \sum_{i=1}^{M_1} \sum_{j=1}^{M_2} \frac{1}{-2\lambda_{ij}}, \quad (7.13)$$

$(i, j) \neq (1, 1),$

где  $\lambda_{ij}$  даны в (7.12). Заметим, что формулы (7.9) и (7.13) точны при не слишком больших значениях  $M$  ( $M_1$  и  $M_2$ ), поскольку в противном случае знаменатели этих выражений могут быть близки к нулю. Для случая произвольной размерности  $l$  расположения субпопуляций в модели изоляции расстоянием

$$\lambda_{\max} \sim -\frac{1}{2N_T} + \frac{1}{4N_T^2} \sum_{i_1=1}^{M_1} \dots \sum_{i_l=1}^{M_l} \left[ \sum_{j=1}^l 4m_{i_j} \left( 1 - \cos \frac{\pi(i_j - 1)}{M_j} \right) \right]^{-1}, \quad (7.14)$$

$(i_1, \dots, i_l) \neq (1, \dots, 1),$

где  $N_T = N \prod_{i=1}^l M_i$  есть общий размер подразделений популяции.

### § 8. Особенности процесса генного дрейфа в подразделенной популяции с общим характером миграций

Теперь рассмотрим систему  $M$  элементарных субпопуляций, суммарный размер которых  $N_T$  постоянен во времени, как и их численности (быть может, отличающиеся между собой). Диффузионный процесс, описывающий изменения концентраций гамет в субпопуляциях, имеет блочно-диагональную матрицу диффузии и вектор сноса, определяемый матрицей миграций  $\|m_{ij}\|$ . Ее элементы интерпретируются как относительные интенсивности вкладов мигрантов из  $i$ -й субпопуляции в  $j$ -ю (в дискретной версии элементу  $m_{ij}$ ,  $i \neq j$ , соответствует доля мигрантов из  $i$ -й субпопуляции среди особей  $j$ -й). Коэффициент сноса по координате  $p_i^h$  — частоте  $i$ -й гаметы в  $k$ -й субпопуляции — определяется как приращение  $p_i^h$  в результате

внутренних миграций:

$$M_i^h(p) = \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^M m_{jh} p_i^j + \left(1 - \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^M m_{jh}\right) p_i^h - p_i^h = \\ = (\|m_{ij}\|^T \mathbf{p}_i)_h, \quad (8.1)$$

где  $\mathbf{p}_i$  — вектор частот  $i$ -й гаметы среди субпопуляций,  $\|m_{ij}\|$  — миграционная матрица, диагональные элементы которой определим как

$$m_{jj} = - \sum_{i, i \neq j} m_{ij}, \quad j = \overline{1, M}. \quad (8.2)$$

Поэтому сумма элементов  $\|m_{ij}\|$  в каждом из столбцов равна нулю ( $\|m_{ij}\|$  — непрерывный аналог так называемой обратной матрицы миграций дискретной модели, соответствующей изменению численностей субпопуляций при обращении направления времени).

Модель можно изучать в двух вариантах. В первом численности субпопуляций постоянны за счет достижения миграционного равновесия. При этом вектор численностей  $\{N_i\}$  является (правым) собственным для  $\|m_{ij}\|$ , отвечающим  $\lambda = 0$ . В другом варианте постоянство численностей достигается не за счет миграций, а в результате быстрого регулирования какими-то другими (например экологическими) механизмами.

Предположим, что мы изучаем генетическую структуру популяции в отношении одного аутосомного локуса с  $n$  аллелями. В этом случае снос полностью определен формулой (8.1). Сначала рассмотрим случай равенства численностей субпопуляций  $N$ . Для изучения поведения гетерозиготности введем систему функций  $\{2x_i^k x_j^l\}$ , верхний индекс концентраций аллелей  $\{x_i^k\}$  относится к номеру субпопуляции, нижний — аллеля, при  $k = l$  функции определяют долю гетерозигот с аллелями  $A_i$  и  $A_j$  в  $k$ -й субпопуляции с текущими концентрациями аллелей  $\{x_i^k\}$ . В виде вектора эту систему функций можно записать как  $2\mathbf{x}_i \otimes \mathbf{x}_j$ . Для изучения поведения математического ожидания вектора  $2\mathbf{x}_i \otimes \mathbf{x}_j$  используем уравнение (2.1). Заметим, что

$$\mathcal{A} x_i^k x_j^l = - \frac{\delta_{kl}}{2N} x_i^k x_j^l + x_i^k (\|m_{ij}\|^T \mathbf{x}_j)_l + x_j^l (\|m_{ij}\|^T \mathbf{x}_i)_k, \quad (8.3)$$

поскольку  $\mathcal{A}x_j^i = M_{ji}(\mathbf{x})$ . Непосредственно проверяется, что из (2.1) и (8.3) вытекает следующая векторно-матричная форма записи системы уравнений для  $E_t\{2\mathbf{x}_i \otimes \mathbf{x}_j\}$ :

$$\frac{d}{dt} E_t\{2\mathbf{x}_i \otimes \mathbf{x}_j\} = \left( \mathbf{A} - \frac{1}{2N} \mathbf{B} \right) E_t\{2\mathbf{x}_i \otimes \mathbf{x}_j\}, \quad (8.4)$$

где

$$\mathbf{A} = \|m_{ij}\|^T \otimes \mathbf{E} + \mathbf{E} \otimes \|m_{ij}\|^T,$$

а  $\mathbf{B}$ , как и ранее, — диагональная матрица размерности  $M^2 \times M^2$  с нулями и единицами на главной диагонали, причем единицам соответствуют при умножении на  $\mathbf{x}_i \otimes \mathbf{x}_j$  координаты типа  $\mathbf{x}_i^k \mathbf{x}_j^k$ ,  $k = \overline{1, M}$ . Это линейное однородное уравнение с матрицей коэффициентов  $\mathbf{A}$ , возмущенной добавком  $-\mathbf{B}/(2N)$ . При достаточно большом  $N$  влияние возмущения можно учесть с помощью первых членов соответствующих разложений по степеням  $1/(2N)$ .

Напомним, что у матрицы  $\|m_{ij}\|$  сумма (неотрицательных при  $i \neq j$ ) элементов по любому столбцу согласно (8.2) равна нулю. Поэтому ее отвечающим  $\lambda = 0$  левым собственным вектором будет  $\mathbf{I}_0^T = \mathbf{e}^T = (1, 1, \dots, 1)$ . По теореме Гершгорина собственные числа  $\lambda$  матрицы  $\|m_{ij}\|$  удовлетворяют неравенству

$$|m_{ii} - \lambda| \leq \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^M |m_{ji}|, \quad i = \overline{1, M}.$$

Учитывая неотрицательность элементов  $m_{ji}$  при  $i \neq j$  и равенство

$$-m_{ii} = \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^M m_{ji} = a_i > 0,$$

это неравенство запишется в виде

$$|a_i + \lambda| \leq a_i, \quad i = \overline{1, M}.$$

Отсюда видно, что действительные части всех собственных чисел неположительны. Из соображений грубости модели (т. е. требования малых изменений ее свойств при малых изменениях параметров) положим, что собственное число  $\lambda = 0$  единственно. Обозначим через  $\mathbf{r}_0$  правый собственный вектор  $\|m_{ij}\|$ , отвечающий значению нуль. Если  $\|m_{ij}\|$  сложить с матрицей  $a\mathbf{E}$ , где  $a \geq a_i$ ,  $i = \overline{1, M}$ , то сумма будет неотрицательной матрицей, собственные векто-

ры которой совпадают с векторами  $\|m_{ij}\|$ . По теореме Перрона — Фробениуса вектор  $\mathbf{r}_0$  можно выбрать таким, что все его координаты будут неотрицательными. Наибольшим собственным числом  $\lambda_{00}$  матрицы  $\mathbf{A}$  в (8.3) будет нуль, и соответствующие левые и правые собственные векторы равны  $\mathbf{L}_0 = \mathbf{r}_0 \otimes \mathbf{r}_0$  и  $\mathbf{R}_0 = \mathbf{l}_0 \otimes \mathbf{l}_0$ . При достаточно больших  $N$  возмущенное значение  $\lambda_{00}$  по-прежнему будет наибольшим собственным числом для  $\mathbf{A} - \mathbf{B}/(2N)$  и в первом приближении

$$\lambda_{\max} \sim -\frac{1}{2N} \frac{(\mathbf{B}\mathbf{R}_0, \mathbf{L}_0)}{(\mathbf{R}_0, \mathbf{L}_0)} = -\frac{1}{2N} \sum_{i=1}^M \left( \frac{r_0(i)}{\sum_{i=1}^M r_0(i)} \right)^2. \quad (8.5)$$

Здесь мы учли, что если пронумеровать координаты  $\mathbf{L}_0 = \mathbf{r}_0 \otimes \mathbf{r}_0$  двумя индексами, то ввиду равенства всех компонент вектора  $\mathbf{R}_0$  единице

$$(\mathbf{B}\mathbf{R}_0, \mathbf{L}_0) = -\frac{1}{2N} \sum_{i=1}^M L_0(i, i) = -\frac{1}{2N} \sum_{i=1}^M r_0^2(i),$$

$$(\mathbf{R}_0, \mathbf{L}_0) = \sum_{i,j=1}^M L_0(i, j) = \sum_{i,j=1}^M r_0(i) r_0(j) = \left[ \sum_{i=1}^M r_0(i) \right]^2.$$

В силу выбора вектора  $\mathbf{r}_0$  значения всех  $r_0(i)$  можно считать неотрицательными (как и значения  $c_i = r_0(i) / \sum_{i=1}^M r_0(i)$ ).

Очевидно, что  $\sum_{i=1}^M c_i = 1$ . Несложно показать, что при этих

ограничениях величина  $\sum_{i=1}^M c_i^2$ , фигурирующая в (8.5), максимальна при равенстве всех  $c_i$  значению  $1/M$ . Это заведомо выполняется при симметричности матрицы миграций  $\|m_{ij}\|$ , когда  $\mathbf{r}_0 = \mathbf{l}_0 (= \mathbf{e})$ . Поэтому первым приближением для скорости достижения гомозиготности  $\lambda_{\max}$  при симметричных миграциях будет  $-1/(2MN)$ , т. е. значение скорости в панмиктической неподразделенной популяции такой же численности. При отсутствии симметрии миграций гомозиготность асимптотически достигается в общем случае медленнее, чем при симметрии.

Если мы хотим получить второе приближение для наибольшего собственного числа матрицы  $\mathbf{A} - \mathbf{B}/(2N)$  в (8.4), определяющее асимптотическую скорость достижения

гомозиготности, то нужно знать спектральное разложение  $\|m_{ij}\|$ . Наиболее просто соответствующая формула выглядит в случае симметричности миграций. При этом правые и левые собственные векторы  $\{e_i\}$  совпадают, они ортогональны, если отвечают различным собственным значениям  $\lambda_i$ . Когда кратность некоторого собственного числа больше единицы, соответствующие собственные векторы можно также выбрать ортогональными. В этом случае второе приближение выглядит особенно просто. Согласно (6.9), обозначив через  $E_{ij}$  вектор  $e_i \otimes e_j$ , с учетом нормировки имеем ( $E_{00} = e_1 \otimes e_1$ )

$$\lambda_{\max} \sim -\frac{1}{2MN} + \frac{1}{(2N)^2} \sum_{i,j=1}^M \frac{(BE_{ij}, E_{00})(BE_{00}, E_{ij})}{(E_{00}, E_{00})(E_{ij}, E_{ij})(\lambda_{00} - \lambda_{ij})},$$

$$(i, j) \neq (1, 1). \quad (8.6)$$

Поскольку  $\lambda_{00} = 0$ ;  $E_{00}$  — вектор из единиц размерности  $M^2$  при любой матрице  $\|m_{ij}\|$ ;  $\lambda_{ij} = \lambda_i + \lambda_j$ , то в силу выбора собственных векторов  $\|m_{ij}\|$  ортогональными  $(BE_{ij}, E_{00}) = \delta_{ij}(e_i, e_i)$  и после преобразований (8.6), аналогичных сделанным при анализе (7.9), получим

$$\lambda_{\max} \sim \lambda_{00} + \frac{1}{2N} \lambda^{(1)} + \left(\frac{1}{2N}\right)^2 \lambda^{(2)} = -\frac{1}{2MN} - \frac{1}{(2MN)^2} \sum_{i=2}^M \frac{1}{2\lambda_i}.$$

$$(8.7)$$

При этом значения некоторых  $\lambda_i$  могут совпадать. Поскольку нуль — наибольшее собственное число  $\|m_{ij}\|$ , значения  $\lambda_i$ ,  $i = 2, \bar{M}$ , в (8.7) отрицательны. Отсюда следует, что асимптотическая скорость достижения гомозиготности в подразделенной популяции меньше, чем в панмиктической такого же размера.

Эти результаты просто модифицируются на случай неравных размеров субпопуляций  $N_i$ . При этом возмущение ( $\tilde{B}$ ) матрицы  $A$  имеет вид диагональной матрицы, отличные от нуля элементы которой равны  $-1/(2N_k)$  (на месте  $k$ -й по порядку единицы матрицы  $B$ ). Отсюда в первом приближении для симметричных миграций, когда  $l_0 = r_0 = e = (1, \dots, 1)^T$ ,

$$\lambda_{\max} \sim -\sum_{i=1}^M \frac{1}{M^2 2N_i} = -\frac{1}{2M\bar{N}} \leq -\frac{1}{2M\bar{N}} = -\frac{1}{2N_T},$$

где  $\bar{N} = 1 / \left[ \left( \sum_{i=1}^M N_i^{-1} \right) / M \right]$  — средняя гармоническая для  $\{N_i\}$ , которая, как известно, не превосходит среднюю арифметическую  $\bar{N}$ . Таким образом, вариабельность численностей субпопуляций при постоянстве их суммарного размера способствует быстрейшему достижению гомозиготности. При вычислении второго приближения в формуле вместо  $\mathbf{B}/(2N)$  следует подставлять  $\tilde{\mathbf{B}}$ .

Возможность неравных численностей субпопуляций при симметричных миграциях допустима при гипотезе поддержания постоянства размеров механизмами, отличными от миграционных. В случае миграционного равновесия собственный вектор  $\mathbf{r}_0$  пропорционален вектору численностей  $\{N_i\}$ . Поэтому и при несимметричных миграциях в этом случае согласно (6.4) в первом приближении нет отличия от результата для панмиксии ( $L_{00}(i, j) = N_i N_j$ ,  $R_{00}(i, j) = 1$ ):

$$\lambda_{\max} \sim \frac{- \sum_{i=1}^M R_{00}(i, i) L_{00}(i, i) / (2N_i)}{(L_{00}, R_{00})} = - \sum_{i=1}^M \frac{N_i^2 / (2N_i)}{N_T^2} = - \frac{1}{2N_T}.$$

Из отрицательности  $\lambda_{\max}$  для матрицы  $\mathbf{A} + \tilde{\mathbf{B}}$  ясно, что количество гетерозигот в совокупности субпопуляций экспоненциально сходится к нулю.

При этом, несмотря на различия в динамике, общее среднее количество гетерозигот на траектории в процессе достижения гомозиготности для любого характера миграций оказывается таким же (например, при отсутствии первоначальной генетической дифференциации субпопуляций), как и в случае панмиксии. Для доказательства этого применим уравнение (2.1) к функции  $2\bar{x}_i \bar{x}_j$ , где черта над символом означает усреднение по субпопуляциям (численности  $N_k$  которых не будем предполагать равными). Например,

$$\bar{x}_i = \frac{\sum_k x_i^k N_k}{\sum_k N_k} = \frac{\sum_k x_i^k N_k}{N_T}$$

есть (средняя) концентрация  $i$ -го аллеля в системе общей

численности  $N_T = \sum_k N_k$ . Очевидно,

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} E_t \{2\bar{x}_i \bar{x}_j\} &= - \sum_k E_t \left\{ \left( \frac{N_k}{N_T} \right)^2 \frac{2x_i^k x_j^k}{2N_k} \right\} + \\ &+ E_t \left\{ 2\bar{x}_i \sum_k (\|m_{ij}\|^T \mathbf{x}_j)_k \frac{N_k}{N_T} + 2\bar{x}_j \sum_k (\|m_{ij}\|^T \mathbf{x}_i)_k \frac{N_k}{N_T} \right\} = \\ &= - \frac{1}{N_T} E_t \{H_{ij}\}, \quad (8.8) \end{aligned}$$

где  $H_{ij} = \sum_k 2x_i^k x_j^k N_k / N_T$  — доля гетерозигот в системе.

При записи сноса использовалось (8.1), и при гипотезе миграционной равновесности численностей суммирование координат  $(\|m_{ij}\|^T \mathbf{N})_k$  даст нуль, так как вектор  $\mathbf{N}^T = (N_1, \dots, N_M)$  является собственным для  $\|m_{ij}\|$  с  $\lambda = 0$ . Интегрируя обе части (8.8) по  $t$  от нуля до бесконечности и учитывая, что  $E_\infty \{2\bar{x}_i \bar{x}_j\} = 0$  в силу предельной гомозиготности популяции, получаем

$$\int_0^\infty E_t \{H_{ij}\} dt = 2MN \bar{H}_{ij}^0, \quad (8.9)$$

где  $\bar{H}_{ij}^0 = 2\bar{p}_i \bar{p}_j$ ;  $\bar{p}_i$  — начальная концентрация  $i$ -го аллеля в системе. В случае, например, отсутствия в начальный момент генетической дивергенции субпопуляций  $\bar{H}_{ij}^0 = H_{ij}^0 = \sum_{k=1}^M 2p_i^k p_j^k N_k / N_T$  и (8.9) совпадает с (11.7.7),

т. е. со случаем панмиксии.

Однако среднее время достижения гомозиготности в подразделенной популяции будет больше, чем в панмиктической того же самого размера, на величину, равную среднему значению эмпирического коэффициента инбридинга по всей траектории. Для простоты предположим, что размеры субпопуляций равны. Напомним, что значение эмпирического коэффициента инбридинга  $F_i$  по  $i$ -му аллелю, имеющему концентрацию  $p_i^k$  в  $k$ -й субпопуляции, можно определить из формулы Валунда (1.1). Так как количество гетерозигот с  $i$ -м аллелем при панмиксии равно  $2\bar{p}_i(1 - \bar{p}_i)$ , а в случае коэффициента инбридинга —  $F_i - 2\bar{p}_i(1 - \bar{p}_i)(1 - F_i)$ , то из (1.1) следует  $D_i = F_i \bar{p}_i(1 - \bar{p}_i)$ . Поэтому средний по аллелям коэффициент инбридинга  $\bar{F}$

можно найти как

$$\bar{F} = \sum_{i=1}^n \bar{p}_i F_i = \sum_{i=1}^n \frac{D_i}{1 - \bar{p}_i} \geq 0. \quad (8.10)$$

Математическое ожидание времени достижения гомозиготности  $T(\mathbf{p})$  удовлетворяет уравнению  $(\mathcal{A}T)(\mathbf{p}) = -1$ , причем при нулевой концентрации одного из аллелей  $T$  должно обращаться в среднее время достижения гомозиготности по локусу с  $n - 1$  аллелями. В случае панмиксии уравнению удовлетворяет функция  $\tilde{T}(\mathbf{p}) = -4MN \times \times \sum_{i=1}^n (1 - \bar{p}_i) \ln(1 - \bar{p}_i)$ . Найдем значение  $(\mathcal{A}\tilde{T})(\mathbf{p})$  при подразделенности. Для этого заметим, что производные  $\partial \tilde{T} / \partial p_i^k$  не зависят от верхнего индекса и при суммировании по  $k$  дадут нуль при любом  $i$ , поскольку  $\sum_k M_{ik} = = (N_1, \dots, N_M)^T \|m_{ij}\|^T \mathbf{p}_i = 0$  — вектор  $(N_1, \dots, N_M)$  при гипотезе миграционного равновесия, собственный для  $\|m_{ij}\|$ , отвечающий  $\lambda = 0$ . Поэтому можно ограничиться в  $\mathcal{A}$  только членами, включающими вторые производные. Далее, используя (4.1), находим

$$\begin{aligned} \mathcal{A}[-4MN(1 - \bar{p}_i) \ln(1 - \bar{p}_i)] &= -\frac{4MN}{1 - \bar{p}_i} \sum_{h=1}^M \frac{p_i^h (1 - p_i^h)}{4NM^2} = \\ &= -\frac{\bar{p}_i}{1 - \bar{p}_i} + \frac{D_i}{1 - \bar{p}_i}. \end{aligned}$$

Для зависимого аллеля  $A_n$

$$\begin{aligned} \mathcal{A}[-4MN(1 - \bar{p}_n) \ln(1 - \bar{p}_n)] &= \\ &= -\frac{4MN}{1 - \bar{p}_n} \sum_{i,j=1}^{n-1} \sum_{h=1}^M \frac{p_i^h (\delta_{ij} - p_j^h)}{4NM^2} = -\frac{\bar{p}_n}{1 - \bar{p}_n} + \frac{D(1 - p_n)}{1 - \bar{p}_n}. \end{aligned}$$

В итоге, учитывая равенство  $D(1 - p_n) = D_n$  и (8.10), суммируя по всем слагаемым в  $\tilde{T}$ , получаем

$$(\mathcal{A}\tilde{T})(\mathbf{p}) = -1 + \sum_{i=1}^n \frac{D_i}{1 - \bar{p}_i} = -1 + \bar{F}(\mathbf{p}). \quad (8.11)$$

Значит, в терминах штрафа на траекториях функцию  $\tilde{T}(\mathbf{p})$  можно представить как математическое ожидание

штрафа, равного единице в каждой внутренней точке фазового пространства (т. е. среднее время достижения гомозиготности  $T(\mathbf{p})$ ), плюс отрицательное среднее значение штрафа  $-\bar{F}(\mathbf{p})$ . Следовательно,

$$T(\mathbf{p}) = \tilde{T}(\mathbf{p}) + \int_0^{\infty} E_t \{ \bar{F}(\mathbf{p}_t, \omega) \} dt.$$

Если рассматривать генный дрейф в подразделенной популяции в отношении двух локусов, то представляет интерес среднее значение ковариации аллелей различных локусов (показателя неравновесности по сцеплению) в процессе достижения генетической однородности. В пределе при  $t \rightarrow \infty$  неравновесность для любой пары аллелей будет равна нулю, поскольку концентрация гамет, несущей эти аллели, и произведение концентраций аллелей в гомозиготной по обоим локусам популяции одновременно равны нулю и единице. Оказывается, значение интегральной средней по субпопуляциям неравновесности при подразделенности и произвольном характере миграций совпадает со значением для панмиктической популяции такого же размера, если в начальный момент времени  $D_{i_1 j_2}^0 = \bar{D}_{i_1 j_2}^0$ , где

$$D_{i_1 j_2} = \frac{1}{N_T} \sum_k (p_{i_1 j_2}^k - p_{i_1}^k p_{j_2}^k) N_k = \frac{1}{N_T} \sum_k D_{i_1 j_2}^k N_k,$$

$$\bar{D}_{i_1 j_2} = \bar{p}_{i_1 j_2} - \bar{p}_{i_1} \bar{p}_{j_2},$$

$$\bar{p}_{i_1 j_2} = \frac{1}{N_T} \sum_k p_{i_1 j_2}^k N_k, \quad \bar{p}_{i_1} = \sum_{j_2} \bar{p}_{i_1 j_2}, \quad \bar{p}_{j_2} = \sum_{i_1} \bar{p}_{i_1 j_2},$$

$N_k$  — численность  $k$ -й из субпопуляций, которые не предполагаются равными. Используя (2.1), получим

$$\frac{d}{dt} E_t \{ \bar{D}_{i_1 j_2} \} = - \left( \frac{1}{N_T} + r \right) E_t \{ D_{i_1 j_2} \}, \quad (8.12)$$

поскольку  $\mathcal{A} \bar{p}_{i_1 j_2} = -r D_{i_1 j_2}$ , а при гипотезе миграционного равновесия численностей  $\mathcal{A} \bar{p}_{i_1} \bar{p}_{j_2} = \sum_k D_{i_1 j_2}^k N_k / N_T^2 = = D_{i_1 j_2} / N_T$ . Здесь мы учли, что вклад сноса из-за миграций будет, как и в уравнении (8.8), нулевым, так как вектор численностей субпопуляций является собственным для матрицы миграций с  $\lambda = 0$  при гипотезе о миграцион-

ной равновесности численностей. Интегрируя обе части (8.12) по  $t$  от нуля до бесконечности и учитывая, что  $E_\infty \{\bar{D}_{i_1 j_2}\} = 0$ , находим

$$\int_0^\infty E_t \{D_{i_1 j_2}\} dt = \frac{2N_T}{1 + 2N_T r} \bar{D}_{i_1 j_2}^0. \quad (8.13)$$

Еще раз подчеркнем, что  $D_{i_1 j_2}$  при подразделенности является не ковариацией аллелей в гаметах системы (определяемой  $\bar{D}_{i_1 j_2}$ ), а средней ковариацией на субпопуляцию.

Поскольку компоненты сноса из-за внутренних миграций не дают вклада в  $\mathcal{A}P_{i_1 j_2}$ ,

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} E_t \{\bar{x}_{i_1 j_2}\} &= -r E_t \{D_{i_1 j_2}\}, \\ E_0 \{\bar{x}_{i_1 j_2}\} &= \bar{p}_{i_1 j_2}. \end{aligned} \quad (8.14)$$

Очевидно,  $E_\infty \{\bar{x}_{i_1 j_2}\}$  равно вероятности  $U_{i_1 j_2}$  фиксации гаметы  $\Gamma_{i_1 j_2}$ . Интегрируя (8.14) от нуля до бесконечности и используя (8.13), получаем

$$U_{i_1 j_2} = \bar{p}_{i_1 j_2} - \frac{2N_T}{1 + 2N_T r} \bar{D}_{i_1 j_2}^0, \quad (8.15)$$

что соответствует результату для панмиктической популяции.

Совпадает с панмиктическим случаем и вероятность фиксации, например,  $i$ -го аллеля некоторого локуса, поскольку эта вероятность равна  $E_\infty \{\bar{x}_i\}$ , а применение (2.1) дает при миграционном равновесии

$$\frac{d}{dt} E_t \{\bar{x}_i\} = 0, \quad E_0 \{\bar{x}_i\} = \bar{p}_i, \quad (8.16)$$

что совпадает с (11.7.1) при панмиксии.

Для двухаллельного случая аддитивного отбора Т. Маруяма получил более сильные результаты, хотя его подход, к сожалению, не обобщается на ситуацию с множественными аллелями. Сначала рассмотрим панмиктическую популяцию с постоянным селективным преимуществом одного из аллелей  $s$ . Размер популяции равен  $N$ . В этом случае изменение генной концентрации  $x$  описывается диффузионным процессом с коэффициентом диф-

фузии  $p(1-p)/(2N)$  и сноса  $sp(1-p)$ . Производя случайную замену времени (см. (10.7.5), (10.7.6))  $\tau'(t, \omega) = p(1-p)/(2N)$ , получаем диффузионный процесс с производящим оператором

$$\mathcal{A} = d^2/dp^2 + 2Nsd/dp. \quad (8.17)$$

Новое время  $\tau$  пропорционально доле гетерозигот в популяции, и среднее время поглощения, а также его более высокие моменты равны моментам интегральной средней гетерозиготности в процессе дрейфа до фиксации одного из аллелей. Поскольку замена времени не меняет траекторий процесса, вероятности фиксации аллелей можно находить с помощью (8.17).

Теперь предположим, что рассматривается подразделенная популяция постоянного во времени размера  $N_T$ , состоящая из субпопуляций, численности которых  $N_{t,h}$  и интенсивность миграционных связей могут детерминистски изменяться во времени. Аддитивный отбор с общим коэффициентом  $s$  и случайное скрещивание в субпопуляциях независимы. В этом случае матрица коэффициентов диффузии диагональна с элементами  $x^h(1-x^h)/(2N_{t,h})$ , а коэффициенты сноса равны  $sx^h(1-x^h)$ . Сделаем случайную замену времени

$$\tau'(t, \omega) = \sum_h x^h (1-x^h) N_{t,h} / (2N_T^2) = H / (2N_T), \quad (8.18)$$

где  $H$  — доля гетерозигот во всей популяции. В результате этого коэффициенты диффузии и сноса в новом времени будут отличаться от прежних сомножителем  $2N_T/H$ . Теперь сделаем (вырожденную) замену переменных, положив  $\bar{x} = \sum_h x^h N_{t,h} / N_T$ . Оказывается, поведение  $\bar{x}$  описывается однородным диффузионным процессом (в отличие от неоднородного исходного процесса), коэффициенты которого определяются по формулам (10.7.4):

$$M(\bar{x}) = \sum_h \frac{N_{t,h}}{N_T} \left[ \frac{sx^h(1-x^h) 2N_T}{H} + (\|m_{ij}(t)\|^T \mathbf{x})_h \frac{2N_T}{H} \right] = 2N_T s, \quad (8.19)$$

поскольку вклад внутренних миграций не должен изменять количество аллелей во всей популяции. Коэффи-

циент диффузии будет равен

$$V(\bar{x}) = \sum_k \left( \frac{N_{t,k}}{N_T} \right)^2 \frac{x^k (1-x^k) 2N_T}{2N_{t,k} H} = 1. \quad (8.20)$$

Таким образом, производящий оператор для диффузионного процесса изменений средней концентрации, если время измерять гетерозиготностью популяции, имеет такой же вид (8.17), как и в подразделенной популяции той же численности  $N_T$ . Поэтому, в частности, вероятности фиксации аллелей и все моменты относительно количества гетерозигот до момента поглощения не зависят от характера подразделенности популяции и совпадают со значениями для случая панмиксии. Благодаря простоте оператора (8.17), определяющего винеровский процесс с постоянным сносом, для этих показателей несложно выписать явные выражения. В частности, вероятность фиксации аллеля с селективным преимуществом  $s$  равна, как и в (12.2.11),  $(1 - e^{-4Ns}) / (1 - e^{-4Ns})$ .

## § 9. Библиография и комментарии

§§ 1—6. Асимптотика поведения генного дрейфа в подразделенной популяции с островным типом миграций, выражаемая скоростью достижения гомозиготности, изучалась П. Мораном, результаты приведены, например, в переведенной на русский язык книге:

Моран П. Статистические процессы эволюционной теории.— М.: Наука, 1973.

Там же приводится формула Валунда. Ее обобщение для множественных аллелей и на случай двух локусов дано, например, в работах:

Nei M. Variation and covariation of gene frequencies in subdivided population.— *Evolution*, 1965, 19, № 2, p. 256—258; Nei M., Li W.-H. Linkage disequilibrium in subdivided populations.— *Genetics*, 1973, 75, № 1, p. 213—219.

Изложение анализа поведения средней гетерозиготности в диффузионной модели островных миграций следует заметке:

Пасеков В. П. О среднем количестве гетерозигот в подразделенной популяции.— В кн.: Применение статистических методов в задачах популяционной генетики, М., МГУ, 1975, вып. 49, с. 69—73,

см. также

Пасеков В. П. Влияние генного дрейфа на динамику генетической и фенотипической изменчивости в подразделенных популяциях.— В кн.: Математические модели в экологии и генетике, М., Наука, 1981, с. 148—173.

§§ 7, 8. Асимптотическая скорость достижения гомозиготности в модели изоляции расстоянием при большом числе субпопуляций изучал Т. Маруяма в статье:

Maruyama T. Rate of decrease of genetic variability in a subdivided population.— *Biometrika*, 1970, 57, № 2, p. 299—311.  
Им же изучались различные аспекты протекания генетических процессов в различных моделях подразделенности, обзор результатов и библиография приведены в книге:

Maruyama T. *Stochastic Problems in Population Genetics*.— Berlin: Springer-Verlag, 1977.

В частности, в указанной книге показана инвариантность среднего интегрального количества гетерозигот при подразделенности, в том числе и при аддитивном отборе.

С введением в методы теории возмущений можно познакомиться по книгам:

Фаддеев Д. К., Фаддеева В. Н. *Вычислительные методы линейной алгебры*.— М.: Физматгиз, 1960,  
где рассматривается первое приближение для собственных векторов и чисел возмущенной матрицы;

Ланкастер П. *Теория матриц*.— М.: Наука, 1973,  
где можно найти более полное изложение.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

---

Заканчивая эту книгу, мы бы хотели предупредить читателя, что, интересуясь в основном эволюционными аспектами, мы вынуждены были оставить за ее пределами многие другие главы генетики, куда математические методы проникли достаточно широко. С другой стороны, даже в областях, которые мы затронули, в последнее время появились новые интересные идеи и новые задачи. Обо всем этом необходимо сказать хотя бы несколько слов.

Например, мы не затронули такое классическое направление, как генетика количественных признаков, познакомиться с которой можно по двум дополняющим друг друга книгам О. Кемпторна \*) и Д. Фолкнера \*\*). Эта область генетики имеет важное значение не только в прикладных исследованиях, связанных преимущественно с проблемами искусственной селекции, но и при изучении эволюции, поскольку отбор, как правило, происходит по сложным морфологическим признакам, определяемым генами многих локусов (эти комплексы генов часто называют полигенами).

Поэтому приспособленности, которые в количественной теории эволюции являются основными характеристиками отбора, зависят от сложной комбинаторики многих локусов и аллелей, вклад которых в общую приспособленность генотипа вряд ли можно считать аддитивным и независимым.

Здесь есть и другая трудность. Наше описание эволюции популяции как эволюции генных или генотипических частот основывается на предположении, что число различных генов или различных генотипов в популяции не очень велико по сравнению с числом особей, поскольку лишь

---

\*) Kempthorne O. An Introduction to Genetic Statistics.— New York: Wiley, 1975.

\*\*\*) Falconer D. S. Introduction to Quantitative Genetics.— Edinburgh and London: Oliver and Boyd, 1964.

тогда имеет смысл говорить о частотах этих групп. На самом деле уже простая комбинаторная оценка числа различных генотипов для системы из  $n$  локусов, в каждом из которых ген может находиться в двух состояниях (это число равно  $2^n$ ), показывает, что для реальных ситуаций ( $n \sim 10^3 \div 10^7$ ) наиболее вероятным состоянием популяции является состояние, когда в ней практически невозможно найти пару особей с одинаковыми генотипами. Поэтому, чтобы спасти теорию, необходимо было «огрубить» реальную ситуацию и считать одинаковыми хотя и разные генотипы, но различающиеся не очень сильно — главное, чтобы это различие не возрастало в процессе эволюции.

Выделение таких генотипических групп с достаточно простыми законами наследования делается до известной степени произвольно — выделяется один или два признака, контролируемые одним или двумя локусами, и затем считается, что основное давление отбора связано именно с этими признаками. Если теперь мы будем увеличивать число признаков (и, соответственно, число локусов), то сложность описания возрастает экспоненциально, наступает «проклятие размерности», и задача становится практически неанализируемой.

Конечно, здесь сразу возникает идея о статистическом, «термодинамическом» описании, но как это сделать, в настоящее время не ясно. Существующие подходы — описание состояния популяции через динамику средней приспособленности, генной дисперсии и других моментов распределения генных частот (или моментов распределения количественных признаков) — приводят к тому, что мы вынуждены пренебречь законами наследования, их сложной комбинаторикой, заменяя их новыми феноменологическими понятиями — наследуемостью и т. п.

До сих пор еще далека от завершения проблема определения приспособленностей генотипов даже в простейших генетических ситуациях. Дело в том, что давление отбора, задаваемое приспособленностями, зависит не только от внешней среды, но также и от внутренней среды, т. е. от самой генетической структуры популяции. С модельной точки зрения это означает, например, зависимость приспособленностей от частот аллелей, гамет и генотипов. Так что широко используемое в нашей книге предположение о постоянстве приспособленностей является своего рода первым приближением реальной ситуации.

Другая трудность, связанная с определением приспособленности, состоит, грубо говоря, в «неоднородности» этого показателя. В реальной природе эволюция популяции тесно связана с эволюцией ее возрастной структуры. Естественно, что давление отбора на генотип существенно зависит от его возраста, от возраста зависит его смертность и плодовитость в значительной степени также определяется возрастными скрещивающихся особей. Допущения об аддитивном или мультипликативном характере плодовитости, широко используемые нами, конечно, математически удобны, но вряд ли такие варианты широко распространены в природе. Но, с другой стороны, учет возрастной структуры (даже в простейшем случае одного локуса) приводит к принципиально новым и очень сложным математическим моделям, техника анализа которых совершенно не развита. Любые шаги в этом направлении не только полезны, но и интересны как с математической, так и с генетической точек зрения.

Эволюция, кроме приспособленностей, зависит и от других параметров (коэффициенты миграции, рекомбинации и т. п.), которые в наших моделях также считаются внешними, не зависящими от самой эволюции. Однако эти параметры могут быть генетически детерминированными и сами эволюционируют, т. е. имеет место коэволюция показателей миграции, рекомбинации, скоростей мутации и генетической структуры популяции. По-видимому, должен существовать какой-то разумный баланс между этими процессами, например, между генетически детерминированной скоростью появления новых мутаций\*), снижающих в среднем приспособленность популяции, и скоростью изменения среды, требующей перестройки ее генетической структуры, без чего невозможна «подгонка», приспособление к новым условиям. То же самое можно сказать и об интенсивности рекомбинаций, которая должна соответствовать скорости разрушения старых и создания новых адаптивных комплексов (полигенов или супергенов).

Очень важной и интересной проблемой, которая осталась за пределами нашей книги, является проблема проверки гипотез о характере эволюционного процесса на

---

\*) Kimura M. On the evolutionary adjustment of spontaneous mutation rates.— *Genetical Research*, 1967, 9, № 1, p. 25—34;

Leigh E. G. The evolution of mutation rates.— *Genetics Supp.*, 1973, 73, № 1, p. 1—18.

конкретных экспериментальных данных, например, данных по биохимическим полиморфизмам в природных популяциях. Соответствующая техника количественного анализа отличается от традиционной большим развитием вероятностно-статистических методов.

Выяснилось, что для объяснения картины наблюдаемых полиморфизмов вовсе не обязательно наличие отбора по всем соответствующим локусам. Другими словами, можно говорить о преимущественно нейтральном типе генетической изменчивости (так называемая «недарвиновская» эволюция). Это вызвало появление целого неклассического направления\*) в современной эволюционной теории (М. Кимура и др.). Однако нет никаких убедительных соображений и для отказа от классического селекционистского, «дарвиновского» объяснения полиморфности.

По нашему мнению, оба эти направления на самом деле абсолютизируют одну из двух составляющих реального эволюционного процесса. Обе эти составляющие проявляются в реально наблюдаемых явлениях, и речь, скорее всего, может идти о количественном определении вклада каждой из них в общий эволюционный процесс. Безусловно, развитие соответствующей статистической техники и построение критериев нейтральности и наличия отбора смогут в большей степени прояснить ситуацию.

Генетическая эволюция любой популяции происходит не изолированно, а в комплексе с экологической эволюцией биологического сообщества, компонентом которого является данная популяция. Естественно, что приспособленности генотипа зависят не только от его генетической структуры, но и от сложной картины внутри- и межпопуляционного взаимодействия данной особи с другими особями сообщества или экосистемы. Другими словами, чистой генетической эволюции не существует в природе, а имеет место коэволюция генной структуры входящих в сообщество популяций и его экологической структуры.

В простейшем случае это проявляется в зависимости приспособленностей (а также и других параметров моделей) от численностей популяций. Мы показали, что классические частотные модели популяционной генетики мож-

---

\*) Экспериментальные аспекты отражены в работе:

Левонтин Р. Генетические основы эволюции.— М.: Мнр, 1978. Преимущественно математические аспекты отражены в: Ewens W. Mathematical Population Genetics.— Berlin — Heidelberg: Springer, 1979.

но при некоторых предположениях рассматривать как частный случай эколого-генетических моделей с регуляцией общей численности. Однако учет более сложных экологических регуляторных механизмов приводит, как правило, к моделям, в которых динамика численности и генных частот не разделяется, к моделям более сложным, чем классические \*). По-видимому, дальнейшее развитие математической популяционной генетики должно идти по пути создания нового синтеза — генетико-экологических моделей. До недавнего времени оба эти направления — математическая генетика и математическая экология — развивались изолированно друг от друга. В экологических моделях (за редким исключением) игнорировалась генетическая структура популяций, а в генетических — структура внутри- и межпопуляционных взаимодействий. В какой-то мере это было оправдано тем, что генетические и экологические процессы имеют разные характерные времена, и в качестве первого приближения их можно было разделить. Однако сейчас нам известно уже много фактов, которые никак нельзя ни объяснить, ни описать в рамках только экологических или только генетических моделей. Например, полный ответ на вопрос: «Может ли популяция хищника регулировать популяцию жертв?» нельзя получить, если не учитывать процессы взаимной адаптации хищника и жертвы. А адаптация — это процесс, связанный с перестройкой генетической структуры популяции. С другой стороны, известны многочисленные случаи, когда полиморфизм по окраске в популяции жертв поддерживается за счет хищника, т. е. на генетический механизм, определяющий соотношение частот по-разному окрашенных генотипов, накладывается чисто экологический механизм хищничества, когда особи разной окраски обнаруживаются хищником с различной вероятностью.

Даже простейшие модели с отбором, зависящим от общей плотности или численности популяции, демонстрируют поведение, которое трудно было бы ожидать, оставаясь в рамках классических частотных моделей. Например, возникновение «хаоса» в динамике общей численности популяции с перекрывающимися поколениями в этом случае вполне может привести к хаотической динамике генотипической структуры популяции.

---

\*) Slatkin M., Smith J. M. Models of coevolution.— The Quarterly Review of Biology, 1979, 54, № 3, p. 233—263.

К настоящему времени сделаны только первые шаги в направлении генетико-экологического синтеза. Конечно, сами модели при этом значительно усложняются, но зато резко возрастает богатство их динамического поведения, что дает нам небезосновательные надежды на объяснение многих наблюдаемых в природе эволюционных явлений.

И, наконец, еще одна проблема, важность которой признается всеми, по заметное развитие которой можно констатировать только в последние годы, — это эволюция в пространственно распределенных популяциях. Так как популяция любого вида занимает в пространстве некоторый ареал, практически у всех видов животных наблюдается территориальное поведение и они мигрируют в пространстве, то необходимость учета пространственного распределения особей по ареалу при изучении эволюции очевидна, но исследование даже простейших математических моделей пространственно распределенных популяций наталкивается на серьезные математические трудности. Классический результат Фишера — Колмогорова — Петровского — Пискунова о возникновении генной волны на одномерном однородном ареале получен для максимально упрощенной генетической ситуации. Учет более сложных типов наследования может привести (даже на однородном ареале) к возникновению генетических «диссипативных структур», т. е. неоднородных по пространству устойчивых стационарных распределений генных частот. Эти структуры не без основания можно считать начальной стадией образования новых видов. По крайней мере они могут служить хорошей иллюстрацией феномена «пятнистости», наблюдаемого в природе, когда в популяции, распределенной на однородном ареале, в отсутствие видимых изоляционных барьеров существует ярко выраженная неоднородность генетической структуры.

При переходе к более сложным задачам эволюции популяции на двумерном (не обязательно однородном) ареале можно ожидать еще более сложных и неожиданных динамических эффектов. Например, из-за неоднородности ареала по разным направлениям здесь может появиться дисперсия генных волн, распространяющихся с разной скоростью. Из-за принципиальной нелинейности законов наследования эти волны нелинейны, и для них неприменим принцип суперпозиции. Поэтому они могут гасить друг друга либо усиливать, могут даже возникать актив-

ные центры, генерирующие эти волны и действующие конечное время.

Заканчивая нашу книгу, мы хотим подчеркнуть, что чисто генетические проблемы порождают новые математические задачи, а их решение, в свою очередь, приводит к возникновению новых вопросов, которые можно задать специалистам, занимающимся конкретными проблемами популяционной генетики и теории эволюции. В своей книге мы попытались дать более или менее упорядоченную картину современного состояния математической популяционной генетики — предоставляем судить читателю, насколько нам это удалось.

## КРАТКИЙ ГЕНЕТИЧЕСКИЙ СЛОВАРЬ \*)

**Аллели** — типы *гена*, занимающие один и тот же *локус хромосомы*. Иногда в качестве синонима используется термин «аллельные гены» или говорят просто «ген». Грубо говоря, аллели определяют некоторый элементарный наследственно обусловленный признак организма (например, окраску семян гороха), подчиняющийся *менделевским законам* наследования. Для *диплоидных* организмов, обладающих двойным набором каждого гена (но, может быть, различными аллелями гена), имеет смысл классифицировать аллели по их внешнему проявлению в фенотипе — *доминантность* и *рецессивность*, *сверхдоминантность*.

**Аллели множественные** — когда типов данного гена более двух, говорят о множественных *аллелях*.

**Гамета** — половая клетка. У *диплоидных* организмов гамета содержит одинарный (*гаплоидный*) набор *генов*. При оплодотворении две гаметы сливаясь образуют *зиготу*, из которой развивается новый организм.

**Гаплоидный** — термин, обозначающий организм (например, вирус или бактерию) или клетку (например, половую) с одинарным набором *генов*.

**Гемизигота** — особь, содержащая не пару *аллелей*, локализованных в *половых хромосомах*, а лишь один; в большинстве случаев самец.

**Ген** — определенный участок (*локус*) дезоксирибонуклеиновой кислоты *хромосомы*, кодирующий некоторый признак организма, например белок (*структурный ген*).

**Генетика** — область биологии, занимающаяся изучением наследственности и изменчивости.

**Генотип** — набор *генов* (данного *локуса*, группы *локусов* или всего организма) особи.

**Гетерозигота** — *диплоидная* особь, обладающая двумя различными *аллелями* (*рассматриваемого локуса*).

**Гомозигота** — *диплоидная* особь, обладающая двумя одинаковыми *аллелями* (*рассматриваемого локуса*).

---

\*) Цель словаря — дать минимум сведений из биологии, достаточный для понимания в узком смысле (соответствующем задачам книги) используемых в тексте терминов. Курсивом набраны слова, имеющие объяснение в словаре на соответствующем по алфавиту месте.

**Диплоидный** — термин, означающий, что данная особь (или клетка) обладает двойным набором каждого гена. Одна половина набора внесена отцовской *гаметой*, другая — материнской.

**Доминантность** — такое взаимодействие двух *аллелей диплоидного* организма, при котором *фенотип гомозиготы* (по доминантному аллелю) неотличим от фенотипа *гетерозиготы*.

**Зигота** — диплоидная клетка, возникающая при слиянии отцовской и материнской *гамет* и дающая начало новому организму.

**Кроссинговер** — механизм перегруппировки (*рекомбинации*) *генов*, локализованных в одной *хромосоме* благодаря разрывам в одной или нескольких точках и обмену сегментами между гомологичными хромосомами. В данной книге подразумевается, что кроссинговер происходит в *мейозе* при образовании *гамет* диплоидных организмов.

**Локус** — участок *хромосомы*, в котором локализован рассматриваемый *ген*.

**Менделевские законы** — статистические закономерности расщепления потомства на различные типы в первом и втором поколениях при скрещивании двух генотипически различных особей (практически — однородных групп особей) в зависимости от числа локусов и межallelных взаимодействий.

**Мейоз** — два особые деления ядра, предшествующие образованию *гамет*, в результате которых *диплоидное* число *хромосом* уменьшается вдвое и гаметы характеризуются *гаплоидным* набором негомологичных хромосом.

**Мутация** — изменение генетического материала (передающееся по наследству и обычно вызванное изменением структуры соответствующего участка дезоксирибонуклеиновой кислоты *хромосомы*), кодирующего некоторый признак организма.

**Панмиксия** — синоним случайного скрещивания, при котором каждая особь с равной вероятностью может образовывать родительскую пару с любой другой особью (противоположного пола для раздельнополых организмов).

**Полиморфизм** — одновременное наличие в популяции более одного *генотипа* с ненулевой частотой.

**Рекомбинация** — процесс «перетасовки» *генов* при образовании *гамет*, позволяющий получать новые сочетания генов в гаметах, которые отсутствовали у родителей. В данной книге подразумевается, что рекомбинация происходит исключительно в результате *кроссинговера* и *сегрегации*.

**Рецессивность** — свойство *аллеля* некоторого локуса по отношению к другому (доминантному) аллелю, заключающееся в том, что его наличие в *генотипе* диплоидного организма проявляется в *фенотипе* лишь у *гомозиготы*. Фенотип *гетерозиготы* не отличается от гомозиготного по доминантному аллелю.

**Сверхдоминантность** — такое взаимодействие двух *аллелей* некоторого локуса *диплоидного* организма, при котором выраженность кодируемого ими признака выше у *гетерозиготы*, чем у обеих *гомозигот*.

**Сегрегация** — разделение пары *аллелей диплоидных* организмов (в общем случае — независимое разделение различных пар гомологичных *хромосом*) при образовании гаплоидных *гамет* в процессе *мейоза*.

**Сцепление** — совместное наследование *генов*, локализованных в одной *хромосоме* (синоним — группа сцепления) и называемых

сцепленными. Нарушение сцепленной передачи генов по наследству происходит в результате *рекомбинации*. Несцепленные гены родителя оказываются в одной *гамете* с вероятностью  $1/2$  для пары генов,  $1/4$  — для тройки и т. д.

**Фенотип** — свойства (признаки, характеристики) организма, являющиеся результатом взаимодействия *генов* его *генотипа* и средовых условий в процессе развития.

**Хромосома** — внутриядерное образование, состоящее, в основном, из белка и дезоксирибонуклеиновой кислоты, кодирующей наследственную информацию. *Гены* — участки дезоксирибонуклеиновой кислоты; расположены в хромосоме линейно. У *диплоидных* организмов каждая хромосома имеет гомологичную (парную) ей, содержащую те же самые *локусы*. Половые хромосомы связаны с определением пола в отличие от аутосомных хромосом. Одна из половых хромосом практически не содержит генов.

**Эпистаз** — характер взаимодействия неаллельных генов, приводящий, грубо говоря, к тому, что *фенотип* организма с заданным *генотипом* не является простой «суммой» фенотипов, соответствующих генотипам по каждому *локусу* в отдельности.

## ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Адаптивная топография 120, 295, 418  
 Адаптивный ландшафт (динамический ландшафт) 417, 418, 435, 436  
 Аддитивная генная дисперсия 118  
 Аллели 22, 250, 499  
 — множественные 114, 170, 255, 499  
 — —, полиморфизм 115, 116, 134, 140  
 Аппроксимация разностных уравнений дифференциальными 256, 271, 283, 285, 286  
 — — —, ошибка ее 74, 75  
 Арсал 16
- Быстрые и медленные переменные**  
 69, 110, 211, 261, 262, 272, 290
- Вероятности поглощения** 319  
 — фиксации, связь со средним давлением отбора 400  
 Возмущения диффузионные (детерминистских моделей) 316, 317, 417  
 — —, свойства стационарной плотности 414, 416, 432  
 — матриц 476  
 — —, собственные числа 477, 478  
 Возраст аллеля 380  
 Возрастные распределения 29  
 Волны жизни 18, 19
- Гаметы** 24, 250, 499  
 — двулокусные 252, 253, 388, 389  
 — однолокусные 251  
 — трехлокусные 265  
 — *l*-локусные 265  
 — *U*- и *V*-локусные 264, 267  
 Гаплоидный набор 22, 499  
 Ген 22, 499  
 — аутосомный 151  
 — — полиаллельный 44  
 — доминантный 26, 500  
 — рецессивный 26, 500  
 — сцепленный с полом 151, 160, 170  
 Генетика 499  
 — математическая 9, 12, 14  
 — популяционная 11, 12  
 Генные волны 225—227  
 Генотип 29, 251, 499  
 Гетерозиготы 25, 499  
 Гомозиготы 25, 499  
 Границы (в диффузионных моделях) 329—331
- Динамический ландшафт 341  
 Диплоидный набор 22, 500  
 Диффузионная аппроксимация 326, 328  
 — неустойчивость 221, 223, 224  
 — устойчивость 221, 223, 224  
 Диффузионные процессы 316, 317  
 — —, вероятности утери и фиксации 405  
 — —, замена времени 338  
 — —, — состояний 337  
 — —, классификация границ 329  
 — —, коэффициенты диффузии 321, 332  
 — —, — сноса 321, 332  
 — —, производящий оператор 321  
 — —, (соответствующая) детерминистская модель 316, 341, 397  
 — —, среднее время поглощения 319, 343, 407, 409  
 — —, уравнение Колмогорова 323, 325, 333  
 — — условные 338, 339  
 — —, функционалы на траекториях 319, 342, 343  
 — —, функция Грина (плотность времени пребывания) 345, 409  
 Дрейф (генов случайный в узком смысле) 354  
 —, аппроксимация на малых временах 357  
 —, асимптотика плотности распределения 365, 366  
 —, вероятности утери аллелей 367—370, 375, 377, 387  
 —, — фиксации аллелей 366, 367, 387, 495  
 —, возраст аллелей 380  
 —, двулокусный 388  
 —, —, вероятность фиксации гамет 391, 495  
 — —, средняя неравновесность по сцеплению 390, 391, 468, 470  
 — —, — частота гамет 391  
 —, корреляционная функция 384  
 —, моменты времени фиксации 373  
 —, — процесса 380  
 —, производящий оператор 355, 389, 390, 454, 465, 473, 486, 487  
 —, скорость убывания гетерозиготности ( $\lambda_{max}$ ) 365, 458, 478, 482, 483, 486, 490  
 —, —, собственные числа ( $\lambda$ ) 386  
 —, —, среднее время (достижения границ) 370, 462, 494

- Дрейф, среднее время утери части аллелей 375  
 —, средняя гетерозиготность ( $H$ ) 382, 459, 463—465  
 —, — интегральная 383, 461  
 —, условное среднее время фиксации аллели 371  
 —, фундаментальное решение (для двух аллелей) 385, 387
- Жизнеспособность 277  
 —, сезонные колебания 232, 233
- Закон наследования 30, 41  
 — сохранения 32  
 — Харди — Вайнберга 26, 48, 181  
 — — — двулокусный 252, 263  
 — — —, невыполнение 259  
 — — —, отклонение от него 182  
 Зиготы 24, 499
- Изоляция 18, 19, 214  
 — расстоянием 449, 479
- Инбридинг 184, 185, 188, 404, 425, 429, 462, 492
- Квазиравновесие по сцеплению 294, 296
- Концентрации (частоты) аллелей и гамет 318  
 — гамет, маргинальные 252  
 — как фазовые переменные 12
- Коэффициенты диффузии 321, 332  
 — —, преобразования (при заменах) 337, 338  
 — неравновесности (по сцеплению частот гамет:  $D$ ) 254, 266—268, 274, 287, 288, 389  
 — — частот генотипов 259, 260, 262  
 — отбора гамет 279  
 — рекомбинации 252, 264, 265  
 — — большие 295, 296  
 — — малые 256, 270  
 — смертности 264, 288  
 — сноса 321, 332  
 — — и адаптивная поверхность 404  
 — — из-за миграций 395  
 — — — мутаций 396  
 — — — отбора 395, 400, 404  
 — — — рекомбинаций 396  
 — —, преобразования при заменах 337, 338  
 — — условного процесса 339  
 — эпистаза 295
- Кроссинговер 24, 252, 263, 500
- Локусы 22, 500
- Макроэволюция 16  
 Мальтузианские параметры 51, 60, 67, 71, 95, 115, 193, 423  
 Мейоз 22, 254, 500  
 Менделя законы 11, 12, 21, 43, 161, 500  
 Миграция 200, 449  
 Микроэволюция 16  
 Модели детерминистские 12, 13  
 — дискретной диффузии 320  
 — Морана 327  
 — Райта — Фишера 326  
 — стохастические 12, 14, 315, 316  
 Мутации 18, 500
- Области асимптотической устойчивости 123  
 Отбор 18, 20, 21  
 — зигот и гамет 278  
 —, множественные аллели 114  
 —, слабый 69, 107, 153, 162, 181, 183, 276  
 —, сходимость траекторий 300—302  
 —, фундаментальная теорема 117, 118  
 —, — —, обобщения 418  
 —, Харди — Вайнберга равновесие 293
- Панмиксия 19, 26, 30, 72, 500  
 — возрастная 30, 40, 41  
 — генотипическая (локальная) 30, 38, 40, 41, 44, 54, 59  
 — глобальная 30, 38, 40, 44, 47, 53, 57, 63  
 —, нарушение ее 176  
 Плодовитость аддитивная 44, 46, 53, 63  
 — мультипликативная 44, 47  
 —, не зависящая от возраста и генотипа 57  
 —, определяемая самкой 55  
 Плотность (распределения вероятности) 318  
 — асимптотическая (при дрейфе) 365, 366  
 — стационарная 318, 340, 341, 410, 413, 416  
 — —, вклад дрейфа 410, 422  
 — —, — миграций ( $G_2$ ) 412, 413, 426, 427  
 — —, — мутаций ( $G_3$ ) 412, 413, 428  
 — —, — отбора ( $G_1$ ) 411, 415, 422, 424—426  
 — —, многолокусный случай 433  
 — — потенциальная 340  
 — —, поток вероятности 410, 420  
 — —, при влиянии нескольких факторов микроэволюции 411, 412, 418, 419, 422, 429  
 — —, связь с функциями цели 419  
 — —, фундаментальное решение 385
- Поглощение 319  
 —, вероятности 319, 366—370, 397, 399—403  
 —, среднее время 319, 370, 406, 407, 462, 494
- Показатель нарушения панмиксии 181
- Полиморфизм 95, 500  
 Половой диморфизм 31, 157, 164  
 Популяции 13, 16  
 — бесполое 31, 56, 114  
 — большие 12  
 — малые 13  
 — (пространственно) распределенные 194, 219, 225  
 — системы их 200, 211, 213, 214  
 — фазовые переменные (состояния) 12, 250, 318  
 Потенциал 316, 439, 440  
 Поток вероятности 325, 334, 410  
 Принцип наименьшего действия 444  
 Приспособленности гамет 287  
 — генотипов 71, 95  
 — — аддитивно-мультипликативные полилокусные 311  
 — — аддитивные полилокусные 296

Приспособленности генотипов маргинальные 297  
— — мультипликативные полилокусные 294, 302, 304  
—, зависящие от генетической структуры 423, 424  
— несимметричные при отборе гамет 280  
— популяции средние 117, 287  
— —, минимаксные свойства 170  
—, колебаний 233  
Производящий оператор 324  
— — в системе субпопуляций 453, 454  
— — дрейфа генов 355, 389, 390  
— —, замена пространства — времени и броуновское движение 496, 497  
— —, соответствующий комбинации факторов микроразволюции 396  
Пространство частот ( $\Sigma$ ) 115, 250, 318  
Распределение, бета-распределение 413  
— — при мутациях и миграциях 413, 414  
— Дирихле 430  
— — при мутациях и миграциях 430—432  
— плотности самцов и самок 33  
— сцепления 264  
—, энтропия 274, 275  
Рекомбинация 251, 252, 277, 388, 389, 500  
Рецессивность 26, 500  
Сверхдоминантность 26, 500  
Сегрегация 251, 500  
Система скрепления 29  
— — ассортативная 39  
— —, матрица предпочтений 177, 178  
— —, моногамия 37, 178  
— —, функции предпочтения 39, 176  
Скорость убывания гетерозиготности ( $\lambda_{\max}$ ) 364, 365  
— — в иерархической модели миграций 478  
— — в модели изоляций расстоянием 486  
— — в островной модели миграций 458  
— — при симметричных миграциях 490  
Случайные процессы в гететике 317  
— — диффузионные 316, 317  
Смертность, не зависящая от возраста и генотипа 49  
Соотношение полов 153, 156, 161  
Среднее время поглощения 319, 370, 407  
— —, связь с давлением отбора 406  
— —, связь с инбридингом в подразделенной популяции 462, 494

Средняя гетерозиготность ( $H$ ) 382, 459, 464  
— — интегральная 382, 383, 461  
Средняя неравновесность ( $D$ ) 390, 468  
— — интегральная (суммарная) 391, 470  
Сцепление 500  
—, группа его 251, 263  
— жесткое 254  
—, распределение его 264  
— с полом 166  
Уравнение восстановления 34  
— для математических ожиданий 346  
— — моментов функционалов диффузионного процесса 343, 344  
— Колмогорова 323, 325, 333, 334  
— Колмогорова — Чепмена 322  
— Лотки 42  
Утеря (и фиксация) аллеля (в детерминистской модели) 90, 91, 125—129, 141  
— —, теорема о доминировании 138  
Формула Валунда 450, 462, 492  
Фундаментальная теорема (естественного отбора) 117, 118  
— —, обобщения 448  
— — при наличии функции цели 418  
— — при квазиравновесии по сцеплению 294, 295  
Функции Грина (плотность времени пребывания) 345, 378, 409  
— Ляпунова и адаптивный ландшафт 417  
— — и средняя приспособленность 119  
— предпочтения 39, 176  
— рождаемости 30, 47, 49, 62  
— смертности 31, 47, 49  
— цели ( $G_i$ ) 418, 436  
— — для давления отбора 423—425  
— — мутационного давления 428  
— —, обобщение фундаментальной теоремы и принципа адаптивной топографии 418  
— — при давлении нескольких факторов микроразволюции 437  
— — и стационарная плотность 419, 436, 437  
Функционалы диффузионных процессов 319  
Хромосомы 21, 251, 500  
Эволюционное явление элементарное 18, 21  
Эволюционный материал элементарный 17  
Эволюция 29  
Энтропия распределения частот гамет 274, 275  
Эпистаз 295, 500  
Эффективный размер популяции дисперсионный 333

*Юрий Михайлович Свирежев,  
Владимир Петрович Пасеков*

**ОСНОВЫ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ ГЕНЕТИКИ**

Редактор *Е. Ю. Ходан*  
Техн. редактор *В. Н. Кондакова*  
Корректоры *Г. В. Подвольская, Н. Б. Румянцева*

**ИБ № 11549**

Сдано в набор 22.05.81. Подписано к печати 03.03.82. Т-00365. Формат 84×108<sup>1/32</sup>. Бумага № 2. Обыкновенная гарнитура. Высокая печать. Условн. печ. л. 26,88. Уч.-изд. л. 28,51. Тираж 5800 экз. Заказ № 587. Цена 3 р. 50 к.

Издательство «Наука»  
Главная редакция физико-математической литературы  
117071, Москва, В-71, Ленинский проспект, 15

4-я типография издательства «Наука»,  
630077, Новосибирск, 77, Станиславского, 25