

<https://doi.org/10.3176/biol.1975.1.07>

УДК 577.519.95

Велло КАСК

ВЕРОЯТНОСТЬ ПОТЕРИ И ФИКСАЦИИ МУТАНТНОГО АЛЛЕЛЯ В ЛИНИЯХ ПОЛНЫХ СИБСОВ

Решение вопросов о том, с какой вероятностью мутантный аллель фиксируется в популяции, с какой вероятностью происходит сегрегация по данному аллелю или с какой вероятностью мутантный аллель теряется, имеет важное значение с точки зрения как эволюционной генетики, так и практики.

Пионерами в области изучения данных вопросов считаются Р. А. Фишер (Fisher, 1922, 1930) и Дж. В. С. Холден (Haldane, 1927). Более подробно этими проблемами занимался М. Кимура (Kimura, 1957), опираясь при решении их на работы Колмогорова. Примером использования и переработки настоящих проблем при решении практических вопросов служит исследование А. А. Робертсона (Robertson, 1960).

В популяциях конечной величины мутантный аллель фиксируется или теряется из популяции в течение какого-то конкретного (конечного) времени.

Проследим частный случай фиксации или потери мутантного аллеля при действии мутации и селекции в линиях полных сибсов, на основе которого можно ответить на вопросы, часто встающие перед экспериментаторами, работающими с инбредными линиями или сублиниями. В числе вопросов следующие:

1. Если линия гомозиготная по данному локусу в каком-то поколении 0, то какова вероятность, что происходящая мутация фиксируется в более позднем поколении t ?

2. Если линия или сублиния гомозиготная по локусам n в поколении 0, то какова ожидаемая частота локусов, по которым линия сегрегируется или мутантный аллель фиксируется в более позднем поколении t ?

Для решения данных вопросов предположим, что:

1. Каждая линия или сублиния состоит из одной пары полных сибсов в каждом поколении, которые являются потомками одной пары предыдущего поколения, т. е. родителями следующего поколения оставляется после селекции одна пара.

2. Рассматривается только автосомный двухаллельный локус и не учитывается действие обратного мутирования, сцепления, эпистаза.

3. Не рассматриваются взаимодействие генотип-среда и изменения селективной ценности по всевозможным причинам.

При условии, что аллель A_1 мутирует в A_2 в каждом поколении, скрещивание может осуществляться по одному из следующих типов:

1. $A_1A_1 \delta \delta \times A_1A_1 \text{♀} \text{♀}$
2. $A_1A_1 \delta \delta \times A_1A_2 \text{♀} \text{♀}$ или $A_1A_2 \delta \delta \times A_1A_1 \text{♀} \text{♀}$
3. $A_1A_1 \delta \delta \times A_2A_2 \text{♀} \text{♀}$ или $A_2A_2 \delta \delta \times A_1A_1 \text{♀} \text{♀}$
4. $A_1A_2 \delta \delta \times A_1A_2 \text{♀} \text{♀}$
5. $A_1A_2 \delta \delta \times A_2A_2 \text{♀} \text{♀}$ или $A_2A_2 \delta \delta \times A_1A_2 \text{♀} \text{♀}$
6. $A_2A_2 \delta \delta \times A_2A_2 \text{♀} \text{♀}$

Вероятность того, что родители в любом поколении (t) имеют любой из перечисленных типов скрещивания, можно выразить в виде 6×6 матрицы поколения в степени t , умноженной на 6×1 вектор-столбец вероятностей типов скрещивания в нулевом поколении (Kidwell, 1971, 1973; Моран, 1973).

$$\begin{pmatrix} P(1, t) \\ P(2, t) \\ P(3, t) \\ P(4, t) \\ P(5, t) \\ P(6, t) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} & 0 & a_{14} & 0 & 0 \\ a_{21} & a_{22} & 0 & a_{24} & 0 & 0 \\ a_{31} & a_{32} & 0 & a_{34} & 0 & 0 \\ a_{41} & a_{42} & a_{43} & a_{44} & a_{45} & 0 \\ a_{51} & a_{52} & a_{53} & a_{54} & a_{55} & 0 \\ a_{61} & a_{62} & a_{63} & a_{64} & a_{65} & 1 \end{pmatrix} t \begin{pmatrix} P(1, 0) \\ P(2, 0) \\ P(3, 0) \\ P(4, 0) \\ P(5, 0) \\ P(6, 0) \end{pmatrix},$$

где $P(1, t)$ — вероятность, что пара полных сибсов в поколении t имеет первый тип скрещивания, и $P(1, 0)$ — вероятность, что такая же пара в нулевом поколении имела первый тип скрещивания, и т. д.

Элементы матрицы поколения a_{ij} — это вероятности того, что тип скрещивания j в данном поколении заменяется типом скрещивания i в следующем поколении. Для вычисления этих элементов требуются уровни приспособленности по полам и генотипам. Эта величина у гомозиготов A_1A_1 равняется единице, а у гетерозиготов обозначим их следующим образом:

генотип	A_1A_2	A_2A_2
самцы	W_{1m}	W_{2m}
самки	W_{1f}	W_{2f}

В качестве примера вычисления элементов матрицы проследим случай для a_{32} , т. е. скрещивание по типу 2 заменяется скрещиванием по типу 3 в следующем поколении.

	$\delta \delta A_1A_1 \times \text{♀} \text{♀} A_1A_2$		или	$A_1A_2 \delta \delta \times A_1A_1 \text{♀} \text{♀}$		
Гаметы $\delta \delta$	$(1-\mu)A_1;$	μA_2		$\frac{(1-\mu)A_1}{2};$	$\frac{(1+\mu)A_2}{2}$	
Гаметы $\text{♀} \text{♀}$	$\frac{(1-\mu)A_1}{2};$	$\frac{(1+\mu)A_2}{2}$		$(1-\mu)A_1;$	μA_2	
Генотипы	A_1A_1	A_1A_2	A_2A_2	A_1A_1	A_1A_2	A_2A_2
Относительная частота	$\frac{(1-\mu)^2}{2}$	$\frac{1+\mu-2\mu^2}{2}$	$\frac{\mu+\mu^2}{2}$	$\frac{(1-\mu)^2}{2}$	$\frac{1+\mu-2\mu^2}{2}$	$\frac{\mu+\mu^2}{2}$
Адаптивная ценность						
самцов	1	W_{1m}	W_{2m}	1	W_{1m}	W_{2m}
самок	1	W_{1f}	W_{2f}	1	W_{1f}	W_{2f}

Вероятность, что скрещивание осуществляется в следующем поколении по типу 3

Вероятность потери и фиксации мутантного аллеля в линиях полных сибсов

Первоначальный тип скрещивания	μ	Приспособленность				Поколение																			
						10		20		30		50		75		100		150		200		500		1000	
		W _{1m}	W _{2m}	W _{1f}	W _{2f}	P(L)	P(F)	P(L)	P(F)	P(L)	P(F)	P(L)	P(F)	P(L)	P(F)	P(L)	P(F)	P(L)	P(F)	P(L)	P(F)	P(L)	P(F)		
1	10 ⁻⁶	1,00	1,00	1,00	1,00	0,999979	0,000003	0,999968	0,000012	0,999958	0,000022	0,999938	0,000042	0,999913	0,000067	0,999888	0,000092	0,999838	0,000142	0,999788	0,000192	0,999487	0,000492	0,998986	0,000992
1	10 ⁻⁶	1,00	1,00	1,00	0,50	0,999980	0,000002	0,999972	0,000008	0,999965	0,000014	0,999951	0,000028	0,999934	0,000044	0,999918	0,000061	0,999884	0,000094	0,999851	0,000128	0,999649	0,000328	0,999315	0,000661
1	10 ⁻⁶	1,00	1,00	0,75	0,50	0,999984	0,000002	0,999978	0,000006	0,999973	0,000011	0,999963	0,000021	0,999951	0,000034	0,999938	0,000046	0,999913	0,000071	0,999888	0,000096	0,999737	0,000246	0,999485	0,000496
1	10 ⁻⁶	1,00	1,00	1,25	0,50	0,999976	0,000002	0,999964	0,000009	0,999955	0,000017	0,999939	0,000034	0,999918	0,000055	0,999897	0,000075	0,999855	0,000117	0,999813	0,000159	0,999563	0,000409	0,999147	0,000825
1	10 ⁻⁶	1,00	1,00	1,50	0,10	0,999972	0,000001	0,999961	0,000003	0,999956	0,000005	0,999949	0,000010	0,999942	0,000017	0,999935	0,000024	0,999922	0,000038	0,999908	0,000051	0,999827	0,000133	0,999691	0,000269
1	10 ⁻⁵	1,00	1,00	1,00	0,50	0,999802	0,000021	0,999716	0,000078	0,999647	0,000143	0,999513	0,000276	0,999346	0,000443	0,999179	0,000673	0,998884	0,000923	0,998384	0,001422	0,997885	0,001921	0,994895	0,009874
1	10 ⁻⁵	1,00	1,00	0,75	0,50	0,999845	0,000017	0,999785	0,000062	0,999734	0,000112	0,999633	0,000212	0,999508	0,000337	0,999383	0,000462	0,999134	0,000711	0,998884	0,001275	0,996517	0,003271	0,993200	0,006588
1	10 ⁻⁵	1,00	1,00	1,25	0,50	0,999757	0,000024	0,999644	0,000092	0,999554	0,000172	0,999386	0,000338	0,999178	0,000546	0,998970	0,000754	0,998553	0,001171	0,998137	0,001587	0,995645	0,004079	0,991504	0,008220
1	10 ⁻⁵	1,00	1,00	1,50	0,10	0,999720	0,000006	0,999613	0,000025	0,999558	0,000050	0,999491	0,000103	0,999421	0,000171	0,999353	0,000239	0,999216	0,000375	0,999080	0,000512	0,998262	0,001329	0,996901	0,002690
1	10 ⁻⁴	1,00	1,00	1,00	1,00	0,997949	0,000346	0,996852	0,001247	0,995844	0,002233	0,993853	0,004225	0,991371	0,006711	0,988896	0,009191	0,983964	0,014133	0,979057	0,019050	0,950123	0,048041	0,903788	0,094468
1	10 ⁻⁴	1,00	1,00	1,00	0,50	0,998018	0,000208	0,997168	0,000782	0,996473	0,001432	0,995139	0,002759	0,993482	0,004419	0,991828	0,006076	0,988529	0,009383	0,985240	0,012678	0,965736	0,032223	0,934085	0,063941
1	10 ⁻⁴	1,00	1,00	0,75	0,50	0,998448	0,000173	0,997849	0,000624	0,997338	0,001117	0,996340	0,002115	0,995095	0,003362	0,993851	0,004607	0,991369	0,007093	0,988893	0,009573	0,974167	0,024322	0,950109	0,048418
1	10 ⁻⁴	1,00	1,00	1,25	0,50	0,997575	0,000236	0,996449	0,000920	0,995556	0,001720	0,993883	0,003372	0,991815	0,005444	0,989753	0,007512	0,985641	0,011635	0,981546	0,015742	0,957333	0,040022	0,918297	0,079166
1	10 ⁻⁴	1,00	1,00	1,50	0,10	0,997201	0,000060	0,996137	0,000252	0,995594	0,000497	0,994927	0,001028	0,994235	0,001706	0,993558	0,002385	0,992208	0,003741	0,990859	0,005095	0,982807	0,013181	0,969531	0,026514
1	10 ⁻³	1,00	1,00	1,00	1,00	0,979676	0,003478	0,968972	0,012430	0,959220	0,022142	0,940214	0,041487	0,917004	0,065149	0,943666	0,088227	0,850754	0,132687	0,809268	0,174980	0,599549	0,388781	0,363673	0,629247
1	10 ⁻³	1,00	1,00	1,00	0,50	0,980373	0,002087	0,972092	0,007802	0,965357	0,014226	0,952552	0,027216	0,936853	0,043246	0,921413	0,059013	0,891294	0,089772	0,862160	0,119525	0,706297	0,278697	0,506586	0,482649
1	10 ⁻³	1,00	1,00	0,75	0,50	0,984583	0,001744	0,978696	0,006250	0,973688	0,011162	0,963961	0,021018	0,951956	0,033210	0,940101	0,045250	0,916831	0,068881	0,894138	0,091928	0,598752	0,218712	0,598752	0,391917
1	10 ⁻³	1,00	1,00	1,25	0,50	0,976060	0,002364	0,965179	0,009150	0,956636	0,017003	0,940805	0,033037	0,921565	0,052802	0,902724	0,072167	0,866190	0,109717	0,831135	0,145747	0,648668	0,333291	0,429148	0,558918
1	10 ⁻³	1,00	1,00	1,50	0,10	0,972452	0,000597	0,962310	0,002506	0,957236	0,004908	0,951041	0,010079	0,944605	0,016630	0,938334	0,023149	0,925933	0,036059	0,913696	0,048798	0,843596	0,121776	0,738508	0,231178
2	10 ⁻⁶	1,00	1,00	1,00	1,00	0,695860	0,196366	0,743505	0,243538	0,749192	0,249239	0,749943	0,250020	0,749935	0,250050	0,749916	0,250069	0,749879	0,250107	0,749842	0,250144	0,749617	0,250369	0,749241	0,250744
2	10 ⁻⁶	1,00	1,00	1,00	0,50	0,742414	0,121460	0,817963	0,158999	0,830707	0,165379	0,833219	0,166652	0,833278	0,166703	0,833265	0,166717	0,833237	0,166745	0,833210	0,166772	0,833042	0,166939	0,832763	0,167217
2	10 ⁻⁶	1,00	1,00	1,25	0,50	0,695030	0,125519	0,788912	0,172254	0,809180	0,182398	0,814504	0,185080	0,814744	0,185225	0,814732	0,185245	0,814698	0,185279	0,814664	0,185313	0,814460	0,185517	0,814119	0,185856
2	10 ⁻⁶	1,00	1,00	1,50	0,10	0,699520	0,029993	0,860725	0,046077	0,916222	0,051630	0,941939	0,054207	0,945159	0,054536	0,945378	0,054565	0,945382	0,054580	0,945369	0,054593	0,945292	0,054670	0,945164	0,054799
2	10 ⁻⁵	1,00	1,00	1,00	1,00	0,695735	0,196396	0,743296	0,243623	0,748912	0,249389	0,749528	0,250305	0,749352	0,250503	0,749164	0,250691	0,748790	0,251065	0,748415	0,251439	0,746173	0,253682	0,742450	0,257404
2	10 ⁻⁵	1,00	1,00	1,00	0,50	0,742291	0,121479	0,817762	0,159056	0,830448	0,165483	0,828258	0,166855	0,832793	0,167030	0,832655	0,167169	0,832377	0,167447	0,832099	0,167724	0,830436	0,169387	0,827672	0,172151
2	10 ⁻⁵	1,00	1,00	0,75	0,50	0,795163	0,112228	0,849562	0,139216	0,856024	0,142511	0,856813	0,143035	0,856719	0,143148	0,856612	0,143255	0,856398	0,143469	0,856184	0,143684	0,854900	0,144967	0,852766	0,147102
2	10 ⁻⁵	1,00	1,00	1,25	0,50	0,694896	0,125538	0,788677	0,172314	0,808870	0,182512	0,814068	0,185314	0,814154	0,185612	0,813990	0,185785	0,813651	0,186124	0,813312	0,186463	0,811281	0,188494	0,807907	0,191868
2	10 ⁻⁵	1,00	1,00	1,50	0,10	0,699375	0,029998	0,860462	0,046094	0,915885	0,051664	0,941523	0,054284	0,944679	0,054670	0,944839	0,054757	0,944726	0,054888	0,944598	0,055016	0,943825	0,055789	0,942538	0,057075
2	10 ⁻⁴	1,00	1,00	1,00	1,00	0,694488	0,196695	0,741213	0,244471	0,746127	0,250885	0,745395	0,253141	0,743545	0,255017	0,741689	0,256877	0,737990	0,260583	0,734309	0,264271	0,712608	0,286015	0,677856	0,320836
2	10 ⁻⁴	1,00	1,00	1,00	0,50	0,741058	0,121668	0,815749	0,159624	0,827865	0,166517	0,829261	0,168877	0,827953	0,170297	0,826575	0,171679	0,823825	0,174434	0,821084	0,177181	0,804831	0,193469	0,778453	0,219902
2	10 ⁻⁴	1,00	1,00	0,75	0,50	0,794068	0,112417	0,847907	0,139730	0,853953	0,143398	0,853967	0,144689	0,852913	0,145764	0,851847	0,146832	0,849720	0,148962	0,847598	0,151088	0,834975	0,163730	0,814355	0,184383
2	10 ⁻⁴	1,00	1,00	1,25	0,50	0,693550	0,125723	0,786332	0,172914	0,805787	0,183657	0,809721	0,187653	0,808290	0,189469	0,806614	0,191157	0,803264	0,194517	0,799926	0,197863	0,780193	0,217651	0,748380	0,249552
2	10 ⁻⁴	1,00	1,00	1,50	0,10	0,697930	0,030042	0,857835	0,046256	0,912529	0,052002	0,937377	0,055049	0,939896	0,056006	0,939476	0,056670	0,938215	0,057954	0,936940	0,059234	0,929325	0,066881	0,916772	0,079488
2	10 ⁻³	1,00	1,00	1,00	1,00	0,682139	0,199697	0,720705	0,252924	0,718845	0,265711	0,705305	0,280947	0,687904	0,298707	0,670922	0,316020	0,638206	0,349373	0,607085	0,381099	0,449760	0,541845	0,272815	0,721875
2	10 ⁻³	1,00	1,00	1,00	0,50	0,728854	0,123568	0,795929	0,165296	0,802531	0,176797	0,794214	0,188815	0,781189	0,202215	0,768316	0,215363	0,743201	0,241011	0,718908	0,265820	0,588942	0,398545	0,422414	0,568609
2	10 ⁻³	1,00	1,00	0,75	0,50	0,783202	0,114320	0,831525	0,144875	0,833503	0,152252	0,825995	0,161116	0,815720	0,171568	0,805562	0,181885	0,785622	0,202135	0,766177	0,221884	0,659204	0,330523	0,513064	0,478941
2	10 ⁻³	1,00	1,00	1,25	0,50	0,680259	0,125758	0,763339	0,178895	0,775726	0,194987	0,767751	0,210550	0,752271	0,226798	0,736896	0,242607	0,707073	0,273259	0,678458	0,302671	0,529509	0,455763	0,350314	0,639944
2	10 ⁻³	1,00	1,00	1,50	0,10	0,683																			

$A_1A_1 \delta \delta \times A_2A_2 \varphi \varphi$ или $A_2A_2 \delta \delta \times A_1A_1 \varphi \varphi$
равняется

$$\frac{(1-\mu)^2(\mu+\mu^2)W_{2f}}{4} + \frac{(\mu+\mu^2)(1-\mu)^2W_{2m}}{4};$$

$$a_{32} = \frac{(1-\mu)^2(\mu+\mu^2)(W_{2m}+W_{2f})}{4S_2}.$$

a_{33} равняется нулю, так как пол, имеющий генотип A_2A_2 , не дает гамет A_1 , в связи с чем и элиминируется появление генотипов A_1A_1 в следующем поколении. Возможность обратного мутирования нами не учитывается. Так как сумма столбцов в матрице ввиду действия мутации и селекции не равняется единице, то необходимо использовать коэффициенты нормализации ($S_1; S_2; S_3; S_4; S_5$).

На основе таких вычислений можно в общем случае определить частоту типов скрещивания в каждом поколении, исходя из их частот в исходном поколении, что и было проделано. Поскольку объем вычислений достаточно велик, то была разработана программа для ЭВМ «Минск-32», которая была составлена на языке «Фортран».

Вероятность фиксации мутации в любом поколении t обозначим $P(F, t)$. Если мутация фиксируется в линии, то

$$P(F, t) = P(6, t),$$

а если не фиксируется, то

$$P(L, t) = P(1, t).$$

В любых других случаях мы имеем дело с сегрегацией $P(S, t)$, т. е.

$$P(S, t) = P(2, t) + P(3, t) + P(4, t) + P(5, t).$$

Вероятность, что происходящая мутация фиксируется по данному локусу в линиях полных sibсов в поколении t , вычисляется при использовании соответствующих μ и W в элементах матрицы. Так как мы имеем дело с более общим случаем, то эти значения приходится выбирать произвольно. Пусть μ означает вероятность, что аллель A_1 мутировал в A_2 (т. е. $A_1 \rightarrow A_2$). При вычислении возьмем μ в пределах $10^{-6} \div 10^{-3}$, т. е. среднюю величину μ при спонтанном мутировании и несколько выше среднего значения частоты спонтанного мутирования.

Результаты вычисления представлены в таблице, где также приведены выбранные нами значения приспособленности. Вычисления сделаны для приведенных выше первых трех типов скрещивания и 1000 поколений, используя приспособленность от 0,10 до 1,50.

Ожидаемое количество локусов, которые сегрегируются или, где мутантный аллель, фиксируется по этим локусам в поколении t при условии, что в нулевом поколении эти же локусы были гомозиготными, определяется, рассчитывая вероятность фиксации, сегрегации и потери мутантного аллеля для каждого локуса отдельно.

Количество локусов, в которых ожидается фиксация мутантного аллеля — это сумма вероятностей, по которым фиксируется каждый локус. Аналогично вычисляется и сегрегация.

Настоящая работа может быть использована при планировании экспериментов в области селекции, где в сублиниях полных sibсов ожидается фиксация каких-либо мутантных аллелей.

ЛИТЕРАТУРА

- Моран П., 1973. Статистические процессы эволюционной теории. М.
 Fisher R. A., 1922. On the dominance ratio. Proc. Roy. Soc. Edinburgh 42 : 321—341.
 Fisher R. A., 1930. The genetical theory of natural selection. Oxford. Clarendon Press.
 Haldane J. B. S., 1927. A mathematical theory of natural selection. Selection and mutation. Proc. Cambridge Phil. Soc. 23 : 838—844.
 Kidwell J. F., 1971. The effect of mutation and selection in full-sib lines and surlines. J. Heredity 62 : 210—212.
 Kidwell J. F., 1973. A correction. J. Heredity 64 : 169.
 Kimura M., 1957. Some problems of stochastic processes in genetics. Ann. Math. Stat. 28 : 882—901.
 Robertson A. A., 1960. A theory of limits in artificial selection. Proc. Roy. Soc. B. : 234—249.

*Институт экспериментальной биологии
 Академии наук Эстонской ССР*

Поступила в редакцию
 7/III 1974

Vello KASK

**MUTANTSE ALLEELI FIKSEERIMISE JA KADUMISE TÖENÄOSUS
 TÄISSIBLIINIDES**

Resümeec

Esitatakse mutantse alleeli fikseerumise või kadumise tõenäosused täissibliinides 1000 põlvkonna jaoks, lähtudes erinevatest mütээрumissagedustest ($10^{-6} \leq \mu \leq 10^{-3}$) ning mütээрunud alleeliga genotüüpide erinevatest adaptatsiooniväärtustest.

*Eesti NSV Teaduste Akadeemia
 Eksperimentaalbioloogia Instituut*

Toimetusse saabunud
 7. III 1974

Vello KASK

**THE PROBABILITY OF A MUTANT ALLELE'S BEING FIXED OR LOST IN
 FULL-SIB LINES**

Summary

The probability that a mutant allele is fixed or lost in full-sib lines was calculated for several mating types.

Calculations were made for 1000 generations using mutation rate 10^{-6} to 10^{-3} . The results are summarised in the Table.

*Academy of Sciences of the Estonian SSR,
 Institute of Experimental Biology*

Received
 March 7, 1974