

Populationsgenetische Untersuchungen an *Saccharomyces cerevisiae* III. Theoretische Untersuchungen über die Bedeutung der Paarungs- fähigkeit für die Populationsstruktur

P. Lange und K. Wöhrmann

Institut für Biologie II, Lehrstuhl für Genetik, der Universität Tübingen (BRD)

Population Genetics of *Saccharomyces cerevisiae*. III. Theoretical Investigations about the Influence of the Mating-Ability on the Population Structure

Summary. This paper deals with the properties of a two-locus model constructed according to the life-cycle of the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. In addition to the mating-type locus with two alleles, a second locus with two alleles was assumed. Further, we considered that the population can be composed of haploid and diploid cells.

Of the population parameters involved in this model, there will be considered the influence of different mating-abilities of haploids on the population structure with regard to linkage and linkage disequilibrium.

The main results are as follows: Assuming that more than two spores per ascus are formed which are able to mate, the frequencies of the mating-type alleles will adjust to a ratio of 1:1. If the number of spores is less than two, the rare mating-type allele will be displaced by the common one. Under these conditions there is no change in the allele frequencies of the second locus unless the population is in a linkage disequilibrium. In this case the degree of the frequency change in the second locus depends on the difference in the ratio of the mating-types at the beginning, the linkage disequilibrium and the kind of linkage of the two loci. Differing mating-ability of the haploid genotypes has no influence on the equilibrium frequency of the mating-type locus. Under the assumption of multiplicative gene action the equilibrium allele frequencies of the second locus are strongly influenced by the epistatic component of the mating-ability. A permanent linkage disequilibrium can be maintained by distinct epistatic values, which increases with tighter linkage.

If there is a permanent linkage disequilibrium, population fitness will not always reach its maximum.

Einleitung

Ein-Locus-Modelle stellen in der Populationsgenetik eine häufig notwendige Vereinfachung der natürlichen Situation dar. So ist es verständlich, daß auch heute die Bedeutung der Selektion für die Erhaltung eines Enzym-polymorphismus in natürlichen Populationen noch nicht vollständig verstanden wird und stark umstritten ist. Das Interesse der Populationsgenetik konzentriert sich daher zwangsläufig auf komplexere Zwei-Locus-Modelle und darüber hinaus auf Multi-Locus-Modelle. Dabei interessieren vor allem Modelle, in denen Selektionsparameter entweder in der Haplo- oder Diplophase oder in beiden während eines Generationszyklus wirksam werden (Scudo, 1967, Feldmann, 1971, Karlin und McGregor, 1971). Die Intention derartiger Untersuchungen liegt unter anderem darin, eine Aussage über

- a) den Einfluß von Koppelungsgleichgewichten auf die Populationsstruktur,

- b) die Bedeutung einer sexuellen gegenüber einer asexuellen Reproduktion (Williams et al., 1973) und

- c) die Bedeutung der Diploidie im Vergleich zur Haploidie für die Evolution (Crow und Kimura, 1965) machen zu können.

Zur Lösung dieser Probleme sollen die vorliegende Arbeit und eine weitere Untersuchung (Lange und Wöhrmann, 1975) einen Beitrag leisten. Als Grundlage für diese Untersuchung dient das Modell von Wöhrmann, Lange und Strobel (1974), dem der Lebenszyklus der Hefe, *Saccharomyces cerevisiae*, zugrunde liegt. In diesem Modell werden sechs Parameter angenommen, die einen Einfluß auf das Populationsverhalten haben können. In dieser Arbeit soll zunächst anhand von Computeriterationen gezeigt werden, welche Bedeutung ein Koppelungsungleichgewicht unter den gegebenen Bedingungen für eine Population hat. Besondere Beachtung wird dem Einfluß der Paarungsfähigkeit der Gameten unter Berücksichtigung der Koppelung auf die Populationsstruktur und die Populationsdynamik geschenkt.

Das Modell

1. Nomenklatur

In dem Modell werden Symbole mit folgender Bedeutung verwendet:

c Rekombinationshäufigkeit

D Koppelungsungleichgewicht der Gesamtpopulation

- E_x Epistatische Komponente des Parameters x
- f_i Frequenz des i -ten Genotyps nach der Sporenbildung
- J_x Beitrag des genetischen Hintergrunds sowie der Gene B und a zum Gesamtwert des Parameters x
- K_x Beitrag des Allels b zum Gesamtwert des Parameters x
- L_x Beitrag des Allels α zum Gesamtwert des Parameters x
- m_i Meiose rate des i -ten Genotyps
- p Frequenz des Allels B
- r Frequenz des Paarungstypallels a
- R Summe der paarungsfähigen Gameten vom Paarungstyp a
- S Summe der paarungsfähigen Gameten vom Paarungstyp α
- u_i Sporenfitness des i -ten Genotyps
- v_i Vegetative Fitness des i -ten Genotyps in der generativen Phase
- w_i Fitness des i -ten Genotyps in der vegetativen Phase
- \bar{W} Populationsfitness
- z_i Paarungswilligkeit des i -ten Genotyps

2. Rekurrenzformeln

Dem hier vorgestellten Modell liegt der Entwicklungszyklus von *Saccharomyces cerevisiae* zugrunde, wie er in der Arbeit von Wöhrmann, Lange und Strobel (1974) dargestellt wurde. Für eine numerische Behandlung der eingangs dargestellten Probleme erwies sich eine Abänderung des Modells in der Weise als vorteilhaft, als der Beginn des Generationszyklus nicht nach der Paarung, sondern mit vollendeter Gametenbildung festgesetzt wurde. Im weiteren wird angenommen, daß die Population sowohl aus diploiden als auch aus haploiden Zellen besteht. Berücksichtigt werden zwei Loci: der Paarungstyplocus mit seinen zwei Allelen a und α und ein nicht näher spezifizierter Locus mit zwei Allelen (B, b). Der Paarungstyplocus muß mit in die Überlegungen einbezogen werden, weil er sich auf das Paarungsverhalten auswirkt und selbst, oder durch andere mit ihm eng gekoppelte Gene, einen Einfluß auf die Fitness des Individuums ausüben kann. Damit sind acht verschiedene Genotypen in der Population möglich, denen folgende Symbole zugeordnet werden:

- Haploide: $Ba:f_1, ba:f_2, B\alpha:f_3, b\alpha:f_4$
- Diploide: $Ba/B\alpha:f_5, Ba/b\alpha:f_6, ba/B\alpha:f_7, ba/b\alpha:f_8$

Der genetische Hintergrund wird als isogen angenommen. Ferner ist $\sum_{i=1}^8 f_i = 1$.

Wenn die Häufigkeit der Haploiden zu Beginn des Zyklus $f_i (i=1..4)$ und die der Diploiden $f_i (i=5..8)$ ist und wenn davon ausgegangen wird, daß $(f_1z_1 + f_2z_2) \geq (f_3z_3 + f_4z_4)$, d.h. $R \geq S$, dann ergeben sich für die Genotypen im gleichen Stadium der nächsten Generation folgende Häufigkeiten:

$$f_1^{n+1} = [f_1(R-Sz_1)w_1v_1 + (f_5R + f_1z_1 f_3z_3)w_5m_5u_1 + (f_6R + f_1z_1 f_4z_4)w_6m_6u_1(1-c) + (f_7R + f_2z_2 f_3z_3)w_7m_7u_1c]/\bar{W} \tag{1}$$

$$f_2^{n+1} = [f_2(R-Sz_2)w_2v_2 + (f_8R + f_2z_2 f_4z_4)w_8m_8u_2 + (f_6R + f_1z_1 f_4z_4)w_6m_6u_2c + (f_7R + f_2z_2 f_3z_3)w_7m_7u_2(1-c)]/\bar{W} \tag{2}$$

$$f_3^{n+1} = [f_3R(1-z_3)w_3v_3 + (f_5R + f_1z_1 f_3z_3)w_5m_5u_3 + (f_6R + f_1z_1 f_4z_4)w_6m_6u_3c + (f_7R + f_2z_2 f_3z_3)w_7m_7u_3(1-c)]/\bar{W} \tag{3}$$

$$f_4^{n+1} = [f_4R(1-z_4)w_4v_4 + (f_8R + f_2z_2 f_4z_4)w_8m_8u_4 + (f_6R + f_1z_1 f_4z_4)w_6m_6u_4(1-c) + (f_7R + f_2z_2 f_3z_3)w_7m_7u_4c]/\bar{W} \tag{4}$$

$$f_5^{n+1} = (f_5R + f_1z_1 f_3z_3)w_5v_5(1-m_5)/\bar{W} \tag{5}$$

$$f_6^{n+1} = (f_6R + f_1z_1 f_4z_4)w_6v_6(1-m_6)/\bar{W} \tag{6}$$

$$f_7^{n+1} = (f_7R + f_2z_2 f_3z_3)w_7v_7(1-m_7)/\bar{W} \tag{7}$$

$$f_8^{n+1} = (f_8R + f_2z_2 f_4z_4)w_8v_8(1-m_8)/\bar{W} \tag{8}$$

Hierbei ist $R = f_1z_1 + f_2z_2$ und $S = f_3z_3 + f_4z_4$ sowie \bar{W} die Summe der Zähler in den Gleichungen (1) bis (8).

Methoden

Die Gleichgewichtspunkte der Gen- oder Genotypenfrequenzen bzw. der Weg einer Population zum Gleichgewicht wurden entweder analytisch oder zum größeren Teil durch Iterationen mit Hilfe von Digitalcomputern (CDC 330 des Rechenzentrums Tübingen bzw. Wang 720 C) bestimmt. Ein Teil der Zeichnungen wurde auf einem an den Computer des Rechenzentrums angeschlossenen Incrementalplotter (Calcomp) ausgeführt.

Ergebnisse

1. Koppelungsungleichgewicht

In einem bifaktoriellen System spielt die Abweichung von der zufälligen Verteilung der Loci auf die Gameten (Kop-

pelungsungleichgewicht) eine bedeutende Rolle für die Zusammensetzung der Populationen. Während in einer Population mit zufälliger Paarung in Abwesenheit von Selektions- und anderen die Zusammensetzung der Population beeinflussenden Faktoren im Gleichgewicht stets eine zufällige Verteilung der Loci auf die Gameten erreicht wird (Koppelungsgleichgewicht), können Koppelung und Epistasie zwischen den beiden in Frage stehenden Loci zu einem permanenten Koppelungsungleichgewicht führen. Die Beziehungen der Genfrequenzen zu den Gametenfrequenzen werden durch die Gl.(9) definiert (Geiringer, 1944):

$$\begin{aligned} f(AB) &= p r + D \\ f(aB) &= (1-p)r - D \\ f(Ab) &= p(1-r) - D \\ f(ab) &= (1-p)(1-r) + D \end{aligned} \quad (9)$$

Hierbei sind f die Gametenfrequenzen, p und r die Allelfrequenzen der in Frage stehenden Loci und D das Koppelungsungleichgewicht.

$$D = f(AB) f(ab) - f(aB) f(Ba) \quad (10)$$

In einer Reihe von Untersuchungen an bifaktoriellen Modellen (Literaturübersicht bei Kojima und Lewontin, 1970) wird der Einfluß von Koppelung und Epistasie auf die Populationsstruktur untersucht.

Unter Epistasie wird dabei die Abweichung von der Additivität bzw. Multiplikativität der Genwirkungen beider Loci verstanden. Für ein diskontinuierliches Modell wird allgemein eine Multiplikativität der Genwirkungen angenommen (Felsenstein, 1965; Bodmer und Felsenstein, 1967). Einige Ergebnisse solcher Untersuchungen seien hier angeführt (Jain und Allard, 1966):

1) Liegt keine Epistasie vor, dann hat eine Koppelung der Loci lediglich einen Einfluß auf die Annäherungsgeschwindigkeit, aber nicht auf die Lage des Gleichgewichtspunkts der Population.

2) Unter bestimmten epistatischen Verhältnissen kann ein Koppelungsungleichgewicht bestehen, obwohl keine Koppelung vorliegt.

3) Die Zusammensetzung der Ausgangspopulation kann in bezug auf D einen Einfluß auf die Lage des Gleichgewichtspunkts einer Population haben, d.h. Populationen mit gleicher Genfrequenz aber verschiedenem D können verschiedene Gleichgewichtspunkte erreichen.

4) Ein Koppelungsungleichgewicht kann die Populationsfitness im Gleichgewicht erhöhen.

Die Bedeutung einer nicht zufälligen Verteilung der Allele auf die Gameten unter Berücksichtigung der besonderen Verhältnisse bei der Hefe soll im folgenden untersucht werden. Dabei werden unter Gameten alle Haploiden in der Population verstanden, und zwar unabhängig davon, ob sie auf nicht gepaarte Zellen in der n -ten Generation zurückgehen oder ob sie die in der n -ten Generation gebildeten Sporen darstellen. Ferner wird angenommen, daß keine Fitnessunterschiede in der vegetativen und generativen Phase bestehen ($w_i = v_i = 1$), daß alle diploiden Zellen eine Meiose durchlaufen ($m_i = 1$), jeder Ascus die gleiche Zahl an Sporen enthält ($u_1 = u_2 = u_3 = u_4 = u$) und alle haploiden Zellen gleich paarungsfähig sind ($z_1 = z_2 = z_3 = z_4 = z$).

Werden diese Bedingungen in den Gl. (1) bis (4) berücksichtigt und f_i ($i=1..4$) entsprechend den Gl. (9) definiert, so ergeben sich für die Haploiden (Gameten) in der $n+1$ -ten Generation nach einigen Umformungen die folgenden Häufigkeiten:

$$f_1^{n+1} = \frac{(u-1)(pr+D)z(1-r)+pr^2+D(r-cuz)}{r+2r(1-r)z(u-1)} \quad (11)$$

$$f_2^{n+1} = \frac{(u-1)(r-pr-D)z(1-r)+(1-p)r^2-D(r-cuz)}{r+2r(1-r)z(u-1)} \quad (12)$$

$$f_3^{n+1} = \frac{(u-1)(p-pr-D)zr+pr(1-r)-D(r-cuz)}{r+2r(1-r)z(u-1)} \quad (13)$$

$$f_4^{n+1} = \frac{(u-1)(1-p-r+pr+D)zr+(1-p-r+pr)r+D(r-cuz)}{r+2r(1-r)z(u-1)} \quad (14)$$

Diploide sind in diesem Stadium des Generationszyklus nicht zu erwarten, da in der n -ten Generation alle diploiden Zellen eine Meiose durchlaufen sollen.

Die Veränderungen der Genfrequenzen zwischen zwei aufeinanderfolgenden Generationen ergeben sich aus

$$\Delta p = \frac{z(u-1)(1-2r)D}{r+2r(1-r)(u-1)z} \quad (15)$$

und

$$\Delta r = \frac{z(u-1)(1-2r)(1-r)}{1+2z(1-r)(u-1)}. \quad (16)$$

Die Änderung des Koppelungsungleichgewichts errechnet sich aus

$$\Delta D = f_1^{n+1} f_4^{n+1} - f_2^{n+1} f_3^{n+1} - D^n. \quad (17)$$

Nach Einsetzen der entsprechenden Gleichungen und einigen Umformungen folgt

$$\Delta D = \frac{Dz(u-1)\{(u-1)(1-r)z+1\}[1-4r+4r^2]-2cuz(1-r)\}-Dcuz}{r[1+2z(u-1)(1-r)]^2} \quad (18)$$

Die Gl. (15) und (16) zeigen, daß von Generation zu Generation eine Veränderung in den Genfrequenzen stattfinden kann, obwohl keine Fitnessdifferenzen zwischen den Genotypen angenommen wurden. Die Veränderungen in den Genfrequenzen, die einer Selektion gleichkommen, werden letztlich nur durch die Relation der Paarungstypenallele zueinander bestimmt (s. Diskussion). Im einzelnen lassen sich folgende Aussagen über das Verhalten der Populationen machen:

1) Selektion für oder gegen das Allel B findet statt, wenn $\Delta p \neq 0$ ist. Dies ist der Fall, wenn $z \neq 0$ ist, jeder Ascus mehr oder weniger als zwei Sporen hat ($u \neq 1$), das Verhältnis der Paarungstypen nicht 1:1 ist und ein Koppelungsungleichgewicht herrscht. Das Gleichgewicht ist erreicht, wenn $D = 0$ oder $r = 0,5$ wird. Die Selektionsrichtung, ausgedrückt durch das Vorzeichen von Δp , wird bestimmt durch die Größe u und durch das Vorzeichen von D .

2) Selektion für oder gegen den Paarungstyplocus mit dem Allel a findet statt, wenn $z \neq 0$, $u \neq 1$ und solange $r \neq 0,5$ bzw. $r \neq 1$ ist. Die Selektionsrichtung wird allein durch u bestimmt. Ist $u < 1$, liegt der Endpunkt bei $r = 1$, d.h. es befinden sich während aller Phasen nur noch haploide Zellen in der Population, da kein Paarungspartner mehr vorhanden ist. Für $u > 1$ liegt der Gleichgewichtspunkt der Population bei $r = 0,5$.

Im Gegensatz zum B-Locus ist die Frequenzänderung der Paarungstypallele von den Allelfrequenzen des anderen Locus nicht abhängig. Ausserdem hat ein etwaiges Koppelungsungleichgewicht keinen Einfluß.

3) Die Änderung des Koppelungsungleichgewichts ΔD ist von der Austauschrate c , der Frequenz des Paarungstypallels a und dem bestehenden Koppelungsungleichgewicht abhängig. ΔD wird null, wenn $r = 0,5$ und $c = 0$ ist (wiederum vorausgesetzt $z \neq 0$, $u \neq 1$). Ist $c = 0$, so wird in der Population ein bestehendes Ungleichgewicht permanent aufrechterhalten werden.

Das Koppelungsgleichgewicht wird innerhalb einer Generation erreicht, wenn $r = 0,5$, $u = 2$, $z = 1$ und $c = 0,5$ sind.

In Abb. 1 ist der Verlauf der Genfrequenzen bis zum Gleichgewichtspunkt für verschiedene Ausgangsfrequenzen und Austauschhäufigkeiten aufgezeichnet. In dieser Darstellung bleibt die Größe D unberücksichtigt. Die Änderung der Genfrequenz p , die durch die nicht zufällige Verteilung der Allele auf die Gameten hervorgerufen und

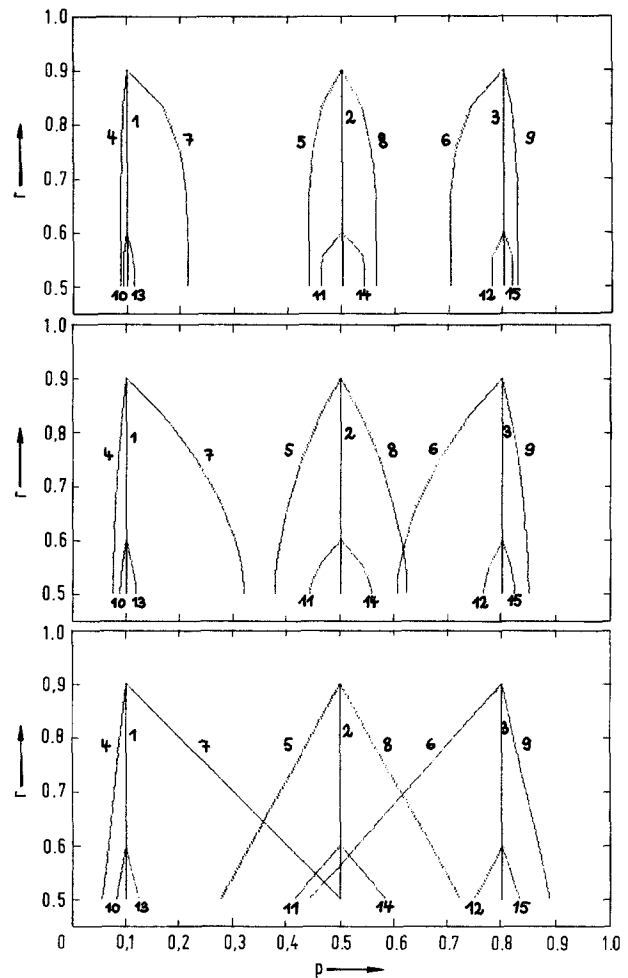


Abb. 1. Veränderungen der Genfrequenzen bis zum Gleichgewichtspunkt für verschiedene Rekombinationshäufigkeiten in einem p, r Koordinatensystem. $c = 0,5$ (oben), $c = 0,2$ (Mitte), $c = 0,0$ (unten).

Die Ausgangsfrequenzen sind:

Nr.	Ba	ba	Ba	ba	p	r	D
1)	0,09	0,81	0,01	0,09	0,10	0,90	0
2)	0,45	0,45	0,05	0,05	0,50	0,90	0
3)	0,72	0,18	0,08	0,02	0,80	0,90	0
4)	0,10	0,80	0,00	0,10	0,10	0,90	0,01
5)	0,50	0,40	0,00	0,10	0,50	0,90	0,05
6)	0,80	0,10	0,00	0,10	0,80	0,90	0,08
7)	0,00	0,90	0,10	0,00	0,10	0,90	-0,09
8)	0,40	0,50	0,10	0,00	0,50	0,90	-0,05
9)	0,70	0,20	0,10	0,00	0,80	0,90	-0,02
10)	0,10	0,50	0,00	0,40	0,10	0,60	0,04
11)	0,50	0,10	0,00	0,40	0,50	0,60	0,20
12)	0,60	0,00	0,20	0,20	0,80	0,60	0,12
13)	0,00	0,60	0,10	0,30	0,10	0,60	-0,06
14)	0,10	0,50	0,40	0,00	0,50	0,60	-0,20
15)	0,40	0,20	0,40	0,00	0,80	0,60	-0,08

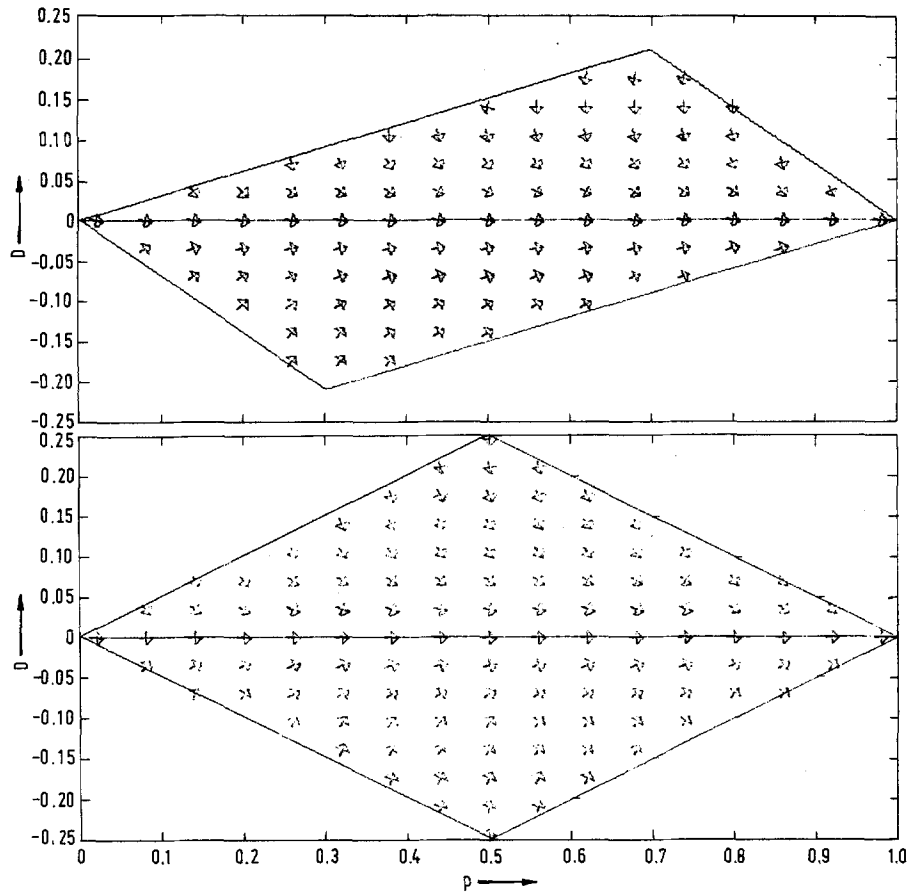


Abb. 2. Selektionsrichtung in Abhängigkeit von p und D für zwei Häufigkeiten von r bei unterschiedlicher Paarungsfähigkeit.
 r = 0,7 (oben), r = 0,5 (unten)
 $z_1 = 1,0, z_2 = 0,9, z_3 = 0,4, z_4 = 0,36$ (In $E_2 = 0,0$)
 u = 2,0, c = 0,5, alle übrigen Parameter sind 1,0

durch c modifiziert wird, kommt aber klar zum Ausdruck. Bei den D-Werten der Ausgangsfrequenzen handelt es sich um die für diese Genfrequenzkombination maximal möglichen. Aus den Zeichnungen geht hervor, daß ein positives D zu einer Verminderung der Frequenz von p führt und dieser Effekt mit zunehmenden p und damit auch zunehmenden D der Ausgangsfrequenz größer wird. Für ein negatives D ergibt sich das Entsprechende. Ist D = 0, so ändert sich p nicht. Die Populationen haben ihren Gleichgewichtspunkt erreicht, wenn r = 0,5 ist. Dies unter der Voraussetzung, daß u > 1 ist.

Es konnte gezeigt werden, daß die Änderung der Genfrequenz von p mit abnehmenden Austauschwerten abnimmt und bei absoluter Koppelung ein Maximum erreicht. Das Gleichgewicht liegt unter diesen Annahmen (c = 0, u > 1) bei

$$r = 0,5, \quad p = p_0 + \frac{D_0}{r_0(1-r_0)} (0,5 - r_0), \quad (19)$$

und für u < 1 bei

$$r = 1,0, \quad p = p_0 + \frac{D_0}{r_0}. \quad (20)$$

wobei p₀ und r₀ die jeweiligen Ausgangsfrequenzen sind.

Die Ausdrücke $D_0(0,5 - r_0)/r_0(1 - r_0)$ bzw. D_0/r_0 beschreiben die maximal mögliche Veränderung von p. Bei Rekombinationshäufigkeiten von c > 0 ist die Veränderung stets geringer (Abb.1).

2. Unterschiedliche Paarungsfähigkeit

Im vorherigen Abschnitt wurde angenommen, daß die Paarungsfähigkeit aller Gameten bzw. Haploiden unabhängig vom Genotyp ist. Wird jedoch die Paarungsfähigkeit vom Genotyp determiniert, so können unter Annahme von multiplikativer Genwirkung die Paarungsfähigkeiten der Genotypen folgendermaßen definiert werden:

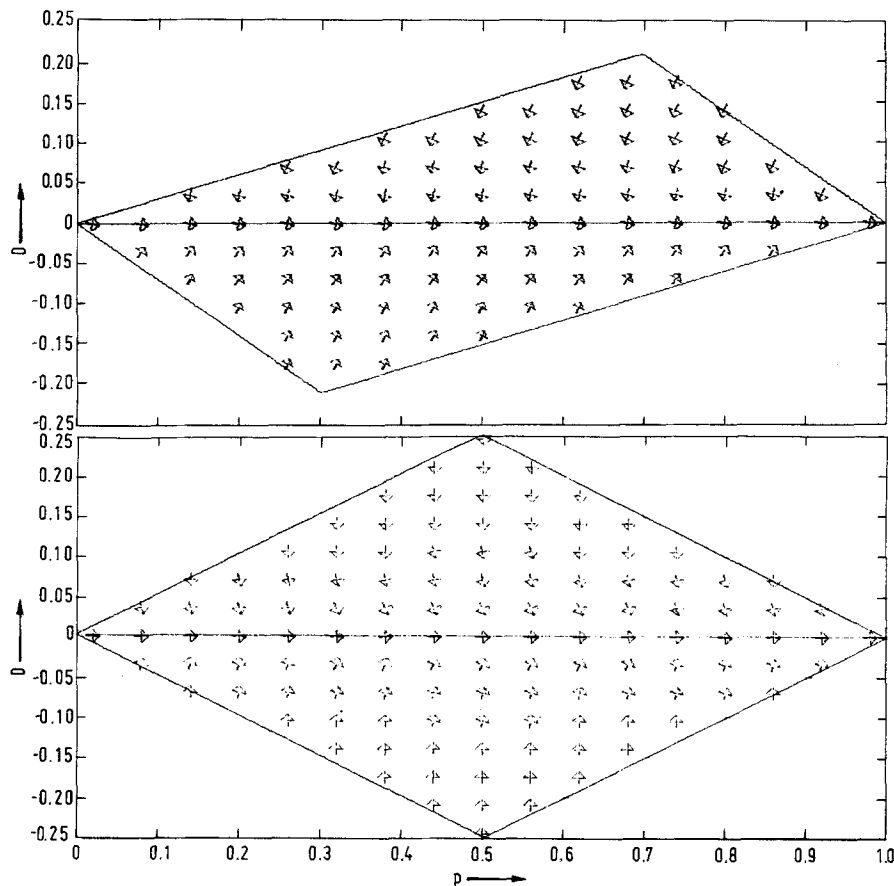


Abb.3. Selektionsrichtung in Abhängigkeit von p und D für zwei Häufigkeiten von r bei unterschiedlicher Paarungsfähigkeit.

$r = 0,7$ (oben), $r = 0,5$ (unten)

$z_1 = 1,0$, $z_2 = 0,4$, $z_3 = 0,9$, $z_4 = 0,36$ ($\ln E_z = 0,0$)

$u = 2,0$, $c = 0,5$, alle übrigen Parameter sind $1,0$.

$$Ba : z_1 = J_z$$

$$ba : z_2 = J_z K_z$$

$$B\alpha : z_3 = J_z L_z$$

$$b\alpha : z_4 = J_z K_z L_z E_z$$

(21)

Dabei sind K_z sowie L_z die Beiträge der Allele b bzw. α zum Wert von z_i auf dem Hintergrund von J_z . E ist der epistatische Faktor. Er gibt die Abweichung von der Multiplikativität der Genwirkung an.

$$E = z_1 z_4 / z_2 z_3.$$

Im folgenden soll nun durch Computeriterationen gezeigt werden, welchen Einfluß unterschiedliche Paarungsfähigkeiten der Genotypen auf die Populationsstruktur haben.

a) Freie Spaltung ($c = 0,5$)

Unter der Bedingung, daß $c = 0,5$ und $\ln E_z = 0$ sowie $r = 0,7$ bzw. $0,5$ sind, wird die Veränderung von p in Abhängigkeit von D in den Abb.2 und 3 dargestellt. Un-

ter Annahme bestimmter Werte für z_i wurde für eine Reihe von Ausgangsfrequenzen Δp und ΔD errechnet, und der aus diesen beiden Komponenten resultierende Vektor als Pfeil dargestellt, der die Richtung angibt, in die sich die Population in bezug auf p und D entwickelt. Ist r nicht $0,5$, muß beachtet werden, daß $\Delta r \neq 0$ ist und sich die Population deshalb im dreidimensionalen Raum je nach Größe von u in Richtung $r = 0,5$ oder $1,0$ bewegt. Im folgenden wird angenommen, daß $u > 1$ ist.

Die Selektionsrichtung ist für $\ln E_z = 0$ von dem Vorzeichen von $\ln K_z$ abhängig. Ist dieses negativ, liegt der Fixierungspunkt immer bei $p = 1$, für positives Vorzeichen bei $p = 0$. Wenn $\ln K_z$ nahe null ist (Abb.3), wirkt die durch die unterschiedlichen z_i verursachte Selektion so wenig, daß sie durch die Selektionswirkung eines entsprechenden (in der Abb. positiven) D mehr als kompensiert werden kann. (Die Selektionswirkung von D und deren Richtung wurde schon behandelt.) Erst wenn D genügend klein ist, erfolgt eine Richtungsänderung. Bei ei-

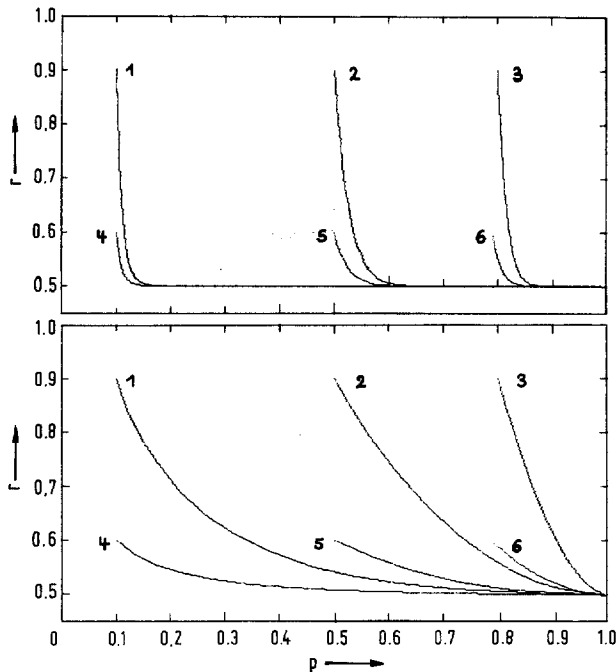


Abb. 4. Veränderung von p und r in einer Population auf dem Weg zum Gleichgewicht unter dem Einfluß verschiedener Paarungsfähigkeiten der Gameten.
 Oben: $z_1 = 1,0, z_2 = 0,9, z_3 = 0,4, z_4 = 0,36$
 ($\ln K_z = -0,1054, \ln L_z = -0,9163, \ln E_z = 0,0$)
 Unten: $z_1 = 1,0, z_2 = 0,4, z_3 = 0,9, z_4 = 0,36$
 ($\ln K_z = -0,9163, \ln L_z = -0,1054, \ln E_z = 0,0$)
 Die Ausgangsfrequenzen sind:

Nr.	Ba	ba	Ba	ba	p	r
1)	0,09	0,81	0,01	0,09	0,10	0,90
2)	0,45	0,45	0,05	0,05	0,50	0,90
3)	0,72	0,18	0,08	0,02	0,80	0,90
4)	0,06	0,54	0,04	0,36	0,10	0,60
5)	0,30	0,30	0,20	0,20	0,50	0,60
6)	0,48	0,12	0,32	0,08	0,80	0,60

nem größeren Absolutbetrag von $\ln K_z$ tritt der Effekt von D mehr und mehr in den Hintergrund. Geht die von z und D verursachte Selektion in die gleiche Richtung, in der Abb. 3 bei negativem D, so wird die Population ihren Fixierungspunkt schneller erreichen als bei einem Gegeneinander der beiden Selektionstypen. Bemerkenswert ist noch, daß eine Population, deren Ausgangsfrequenzen im Koppelungsgleichgewicht waren ($D = 0$), in der nächsten Generation ein $D \neq 0$ aufweisen wird, das zu einer beschleunigten Fixierung führt. Dieses gilt natürlich nur für solche Populationen, bei denen das Paarungsverhältnis nicht 1:1 ist. In Abb. 3 liegen diese Populationen alle auf der Linie durch $D = 0$.

Zeichnet man den Weg einer Population zur Fixierung in ein p, r-Koordinatenkreuz, ergeben sich auf Grund der z_i unterschiedliche Verhaltensweisen (Abb. 4). Ist $\ln K_z$ groß und $\ln L_z$ klein, strebt p ziemlich direkt

auf den Fixierungspunkt zu, während bei kleinem $\ln K_z$ und großem $\ln L_z$ r erst 0,5 wird und die Population bei konstantem r in $p = 1$ fixiert.

Beim Vorliegen von Epistasie ($\ln E_z \neq 0$) ist die Lage des Gleichgewichtes davon abhängig, ob die Wirkung des Allels b in Interaktion mit dem zweiten Locus kompensiert werden kann. Dies ist dann der Fall, wenn

$$z_1 z_3 = z_2 z_4 \tag{22}$$

oder bei Berücksichtigung von (21)

$$\ln E_z = -2(\ln K_z) \text{ ist.} \tag{23}$$

Unter diesen Bedingungen wird eine Population ein stabiles, nicht-triviales Gleichgewicht erreichen, an dem die Paarungsfrequenz 0,5 beträgt. Der Wert von p ist von der Ausgangssituation abhängig. D ist im Gleichgewichtspunkt nicht null, sondern nimmt einen Wert an, der von $\ln E_z$ und p abhängt. Eine Population, die sich im Koppelungsungleichgewicht befindet, aber ein ausgeglichenes Paarungstypenverhältnis aufweist, wird ein Gleichgewicht mit permanentem Koppelungsungleichgewicht anstreben (in Abb. 5). In Abb. 6 sind die Veränderungen der Genfrequenzen bis zum Gleichgewichtspunkt für drei verschiedene Kombinationen der Paarungsfähigkeiten dargestellt. Besonders bemerkenswert ist die unterschiedliche Selektionsrichtung für p bei nur kleinen Abweichungen der Frequenz r von 0,5 (Abb. 6, Mitte

Tabelle 1. Genfrequenzen im Gleichgewicht (\hat{p}, \hat{r}) bei unterschiedlicher Paarungsfähigkeit der Gameten und freier Rekombination ($p_0 =$ Ausgangsfrequenz, $D_0 =$ Koppelungsungleichgewicht in der Ausgangspopulation)

$\ln(K_z)$	$\ln(E_z)$	D_0	\hat{p}	\hat{r}	\hat{D}
0	0	0	$= p_0$	0,5	0
0	0	neg.	$> p_0$	0,5	0
0	0	pos.	$< p_0$	0,5	0
neg.	0	neg., 0, pos.	1,0	0,5	0
pos.	0	"	0,0	0,5	0
neg.	$-2 \ln(K_z)$	0	$> p_0$	0,5	neg.
neg.	"	neg., pos.	$\geq p_0$	0,5	neg.
pos.	"	0	$< p_0$	0,5	pos.
pos.	"	neg., pos.	$\geq p_0$	0,5	pos.
neg.	$< -2 \ln(K_z)$	neg., 0, pos.	1,0	0,5	0
pos.	"	"	0,0	0,5	0
neg.	$> -2 \ln(K_z)$	"	0,0	0,5	0
pos.	"	"	1,0	0,5	0

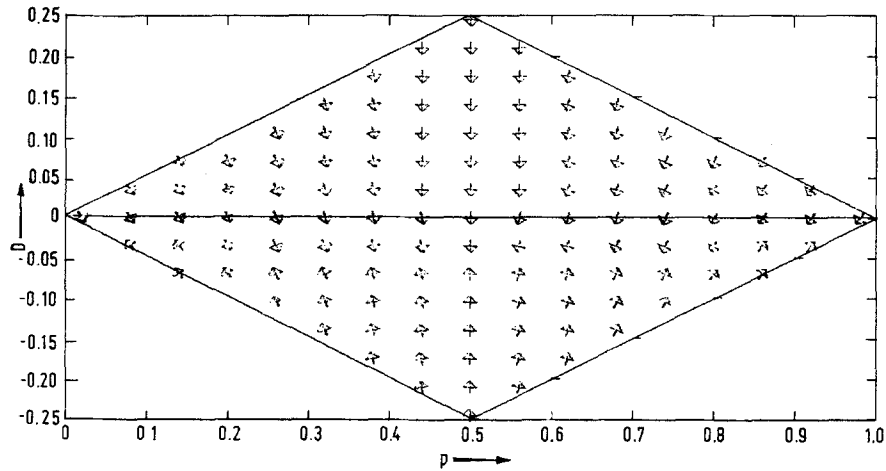


Abb. 5. Selektionsrichtung in Abhängigkeit von p und D für $r = 0,5$ bei unterschiedlicher Paarungsfähigkeit der Gameten.

$z_1 = 1,0, z_2 = 0,4, z_3 = 0,36, z_4 = 0,9$
 $(\ln K_z = -0,9163, \ln L_z = 1,0217, \ln E_z = 1,8326)$
 $u = 2,0, c = 0,5$, alle übrigen Parameter sind 1,0

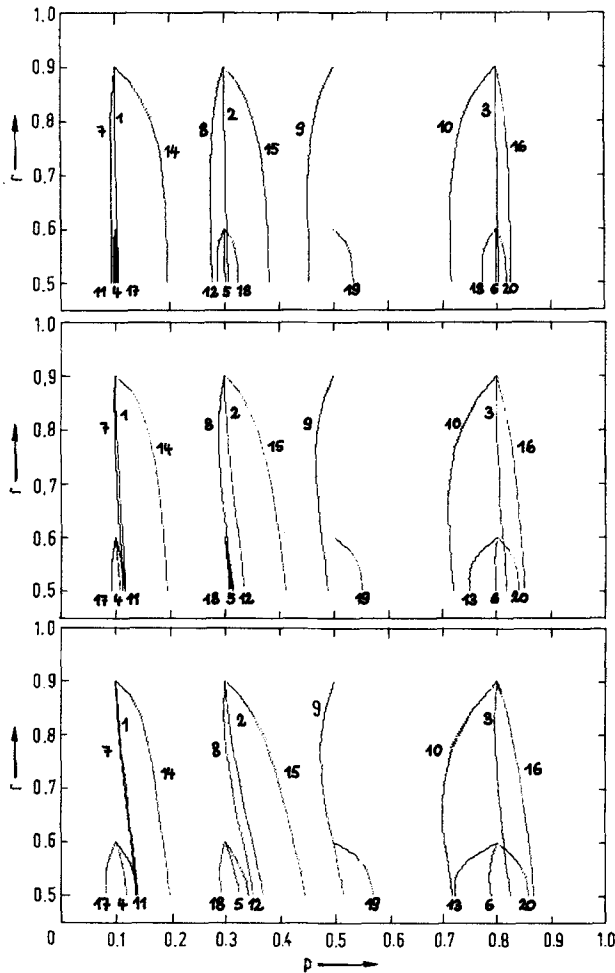


Abb. 6. Änderung der Genfrequenzen von p und r bis zum Gleichgewichtspunkt unter dem Einfluß verschiedener Paarungsfähigkeiten in einem p, r-Koordinatensystem.

Oben: $z_1 = 1,0, z_2 = 0,9, z_3 = 0,36, z_4 = 0,4$
 Mitte: $z_1 = 1,0, z_2 = 0,6, z_3 = 0,36, z_4 = 0,6$
 Unten: $z_1 = 1,0, z_2 = 0,4, z_3 = 0,36, z_4 = 0,9$

Die Ausgangshäufigkeiten sind:

Nr.	β_a	ba	β_x	bx	p	r	D
1)	0,09	0,81	0,01	0,09	0,10	0,90	0
2)	0,27	0,63	0,03	0,07	0,30	0,90	0
3)	0,72	0,18	0,08	0,02	0,80	0,90	0
4)	0,06	0,54	0,04	0,36	0,10	0,60	0
5)	0,18	0,42	0,12	0,28	0,30	0,60	0
6)	0,48	0,12	0,32	0,08	0,80	0,60	0
7)	0,10	0,80	0,00	0,10	0,10	0,90	0,01
8)	0,30	0,60	0,00	0,10	0,30	0,90	0,03
9)	0,50	0,40	0,00	0,10	0,50	0,90	0,05
10)	0,80	0,10	0,00	0,10	0,80	0,90	0,08
11)	0,10	0,50	0,00	0,40	0,10	0,60	0,04
12)	0,30	0,30	0,00	0,40	0,30	0,60	0,12
13)	0,60	0,00	0,20	0,20	0,80	0,60	0,12
14)	0,00	0,90	0,10	0,00	0,10	0,90	-0,04
15)	0,20	0,70	0,10	0,00	0,30	0,90	-0,07
16)	0,70	0,20	0,10	0,00	0,80	0,90	-0,02
17)	0,00	0,60	0,10	0,30	0,10	0,60	-0,06
18)	0,00	0,60	0,30	0,10	0,30	0,60	-0,18
19)	0,10	0,50	0,40	0,00	0,50	0,60	-0,20
20)	0,40	0,20	0,40	0,00	0,80	0,60	-0,08

Tabelle 2. Genfrequenzen im Gleichgewicht (\hat{p} , \hat{r}) bei unterschiedlicher Paarungsfähigkeit der Gameten und Kopplung (\rightarrow bedeutet, daß \hat{p} mit kleiner werdendem c gegen 0,5 geht; D_0 = Kopplungsgleichgewicht in der Ausgangspopulation)

$\ln(K_Z)$	$\ln(E_Z)$	D_0	\hat{p}	\hat{r}	\hat{D}
neg.	0	neg., 0, pos.	1,0	0,5	0
pos.	0	"	0	0,5	0
neg.	$-2 \ln(K_Z)$	"	$\rightarrow 0,5$	0,5	$\rightarrow +0,25$
pos.	"	"	$\rightarrow 0,5$	0,5	$\rightarrow -0,25$
neg.	$< -2 \ln(K_Z)$	"	1,0	0,5	0
pos.	"	"	0	0,5	0
neg.	$> -2 \ln(K_Z)$	"	$\rightarrow 0,5$	0,5	$\rightarrow +0,25$
pos.	"	"	$\rightarrow 0,5$	0,5	$\rightarrow -0,25$

und unten). Dies zeigt, daß das Vorzeichen von Δp nicht nur von z_1 abhängt, sondern p , r und D einen erheblichen Einfluß hierauf haben können.

Wenn $\ln E_Z < -2(\ln K_Z)$ ist, reicht die Interaktion zwischen beiden Loci nicht aus, um eine Fixierung der Population zu verhindern. Ist $\ln E_Z > -2(\ln K_Z)$, geht die Population zum entgegengesetzten Fixierungspunkt. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Tab. 1 zusammengefaßt. Es hat sich gezeigt, daß der Wert von $\ln L_Z$ keinen Einfluß auf die Lage des Gleichgewichtes hat.

Die Populationsfitness \bar{W} erreicht in allen untersuchten Fällen im Gleichgewicht ihr Maximum. Eine Ausnahme von dieser Regel ist dann gegeben, wenn ein permanentes Kopplungsgleichgewicht unter der Bedingung $\ln E_Z = -2 \ln K_Z$ aufrechterhalten wird. In diesem Fall ist es von der Ausgangssituation abhängig, ob die Population ihre maximale Fitness (Abb. 7, Kurve Nr. 1) oder einen niederen Wert im Gleichgewicht (Abb. 7, Kurve Nr. 2-4) erreicht.

b) Kopplung

Sind die beiden Loci gekoppelt, können sich in Abhängigkeit vom Grad der Kopplung andere Gleichgewichtspunkte für die Genfrequenzen ergeben.

Wenn keine Unterschiede in der Paarungsfähigkeit bestehen, hat der Grad der Kopplung keinerlei Einfluß auf die Lage des Gleichgewichts, es sei denn, wie oben ausgeführt, daß die Ausgangspopulation nicht im Kopplungsgleichgewicht war. Die weiteren Ergebnisse sind in Tab. 2 aufgeführt. Hieraus ist ersichtlich, daß sich die bei freier Rekombination labilen, nichttrivialen Gleichgewichtspunkte ($\ln E_Z = -2 \ln K_Z$) mit abnehmender Austauschrate c gegen $\hat{p}=0,5$ verlagern, und zwar unabhängig davon, wie groß D_0 in der Ausgangspopulation war.

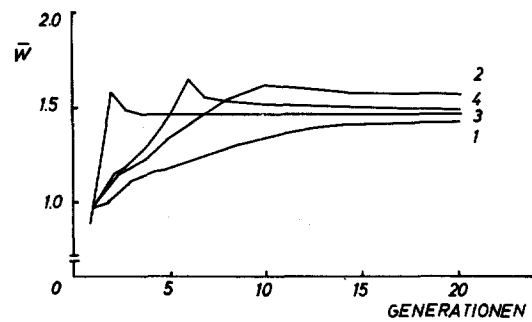


Abb. 7. Veränderung der Populationsfitness im Laufe der Generationen bei verschiedenen Ausgangsfrequenzen.

$z_1 = 1,0$, $z_2 = 0,4$, $z_3 = 0,36$, $z_4 = 0,9$, $u = 2,0$
 Ausgangsfrequenz der Kurve Nr.:
 1) $p = 0,8$, $r = 0,9$, $D = 0,0$
 2) $p = 0,3$, $r = 0,9$, $D = 0,0$
 3) $p = 0,8$, $r = 0,6$, $D = 0,12$
 4) $p = 0,1$, $r = 0,9$, $D = 0,01$

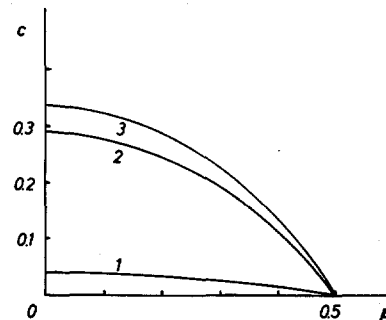


Abb. 8. Einfluß der Rekombinationshäufigkeit c auf die Lage der Gleichgewichtsfrequenz p für drei verschiedene Kombinationen der Paarungsfähigkeit.

1) $z_1 = 1,0$, $z_2 = 0,9$, $z_3 = 0,36$, $z_4 = 0,7$
 2) $z_1 = 1,0$, $z_2 = 0,6$, $z_3 = 0,36$, $z_4 = 0,8$
 3) $z_1 = 1,0$, $z_2 = 0,6$, $z_3 = 0,36$, $z_4 = 0,7$

Eine weitere Änderung des Verhaltens einer Population durch Kopplung tritt bei $\ln E_Z > -2 \ln K_Z$ auf. Wenn die Rekombinationshäufigkeit geringer wird, nimmt die Wirkung der Epistasie ab, und es stellen sich nichttriviale Gleichgewichte ein (Abb. 8). Es wird deutlich, daß die Lage des Gleichgewichts nicht linear von der Rekombinationshäufigkeit abhängig ist.

Diskussion

In den vorangegangenen Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß auch ohne den Einfluß von im Darwinschen Sinne selektiv wirkenden Populationsparametern, wie genotypische Fitness und der Gametenlebensfähigkeit, eine Veränderung der Genfrequenzen in einer Population möglich ist. Als Ursache hierfür konnte zum einen eine nicht zufällige Verteilung der Allele der in Frage stehenden Loci auf die Gameten verantwortlich gemacht wer-

den. Zum anderen wirkt sich in entsprechender Weise eine unterschiedliche genotypisch bedingte Paarungsfähigkeit der Gameten aus. Ungleiche Paarungstyphäufigkeiten in der Ausgangspopulation bzw. ungleiches Paarungsverhalten der Genotypen führen dazu, daß diejenigen Allele, die eine Zygote bilden können, insofern einen Selektionsvorteil haben, als sie durch die folgende Replikation vor der Meiose um den Faktor u vermehrt werden. Liegt keine Sporenlletalität vor und sind alle Diploiden einer Meiose unterworfen, so bedeutet das eine Vermehrung um den Faktor $u = 2$ für die Paarungstypenallele. Der seltene Paarungstyp hat einen "Selektionsvorteil", da er relativ häufiger eine Zygote bildet. Entsprechendes gilt auch für ein unterschiedliches Paarungsverhalten. Hier hat dasjenige Paarungstypallel einen Vorteil, das die geringere Neigung zur Paarung hat.

Das Verhalten des Paarungstyplocus hat dann keinen Einfluß auf den zweiten in Frage stehenden Locus des Modells, wenn beide zufällig in den Gameten der Ausgangspopulation assoziiert sind. In diesem Fall findet keine Veränderung in der Frequenz von p statt. Erst bei nicht zufälliger Verteilung der Allele beider Loci auf die Gameten kommt es zu einer Veränderung der Frequenzen von p . Dieser Effekt wird durch Koppelung beider Loci verstärkt. Kojima und Schaffer (1967) nannten diesen Vorgang "hitch-hiking". Sie bezogen sich dabei jedoch nicht auf die Beziehungen eines Allels zu einem Paarungstypallel, sondern auf das Zusammenwirken zweier nicht das Paarungsverhalten kontrollierender Gene. Durch ein solches System können seltene Allele selbst dann in einer Population angereichert werden, wenn sie keinen Selektionsvorteil oder gar einen leichten Selektionsnachteil aufweisen.

In diesem Zusammenhang soll noch ein weiterer Punkt diskutiert werden. In den dargestellten Ergebnissen wurde gezeigt, daß, sofern $u > 1$, die Population immer einen Ausgleich der Paarungstypfrequenzen anstrebt. Das bedeutet nichts anderes, als die Tendenz zu einer möglichst großen sexuellen Vermehrungsrate. Sexualität stellt aber, will man M. Smiths (1970, 1971) Argumentation folgen, keinen kurzfristigen Selektionsvorteil, sondern eher einen Nachteil dar. Dieser Nachteil wird, nach Smith, bei Mikroorganismen dadurch gemindert, daß sie sich vorwiegend asexuell vermehren und nur, wenn die Bedingungen schlecht sind und eine vegetative Vermehrung nicht mehr stattfindet, ein sexueller Zyklus eingeschaltet wird. Es sei daher nicht schwer vorzustellen, daß Sexualität, einmal entwickelt, aufrechterhalten werden kann. Smith läßt die Frage offen,

welchen Selektionsvorteil die sexuelle Reproduktion, insbesondere die Meiose bei ihrer Entwicklung gehabt hat. Er ist der Ansicht, daß dies ein langzeitiger Evolutionsvorteil der Rekombination gewesen sein könnte. Bei dem opportunistischen Verhalten der Evolution ist es jedoch nur schwer vorstellbar, daß dieses der einzige Vorteil gewesen sein soll, zumal sich Rekombination kurzfristig als sehr nachteilig erweisen kann (Williams, 1966). Um diese Frage weiter zu klären, muß erst der Vorgang der sexuellen Reproduktion näher erläutert werden. Nach Dobzhansky (1955) ist sie in zwei Abschnitte unterteilbar, die Zygotenbildung und die Meiose. Die Zygotenbildung stellt den Übergang von der haploiden zur diploiden Stufe des Genoms dar. Die Vor- und Nachteile der Diploidie wurden von Crow und Kimura (1965) eingehend diskutiert und sollen an dieser Stelle nicht wiederholt werden. Bei der Meiose lassen sich zwei Wirkungen unterscheiden: die Neukombination des genetischen Materials und die Replikation des Chromosoms, die allerdings der Meiose zeitlich vorangeht, mit einer Reduktion des Chromosomensatzes von zwei auf einen pro Zelle. Es entstehen somit aus einer diploiden Zelle vier haploide. Für den Ablauf einer Meiose wäre eine solche Vermehrung im Grunde genommen nicht erforderlich, denn Rekombination und Reduktion müßten auch ohne eine vorangegangene Verdoppelung der Chromosomen möglich sein. Sie hat aber für ein Individuum, das eine Meiose durchläuft, den Vorteil, daß zwei Zygoten entstehen können. Durch diesen Ablauf der Meiose ist der Meiose und damit auch der sexuellen Reproduktion ein direkter Selektionsvorteil und hierdurch die Möglichkeit, sich zu etablieren, gegeben. Dieser Vorteil ist aber nur dann vorhanden, wenn zur gleichen Zeit keine größere asexuelle Vermehrung stattfindet. Es ist daher anzunehmen, daß sich die Meiose in solchen Organismen entwickelt hat, denen häufiger eine asexuelle Reproduktion unmöglich war. Durch diese sehr einfache Erklärung ist der von M. Smith (1970) postulierte langfristige Evolutionsvorteil der Rekombination zur Evolution der Meiose gar nicht erforderlich, wobei nicht bestritten zu werden braucht, daß er einen positiven Einfluß auf diese Entwicklung ausüben kann.

In dem hier beschriebenen Modell kommt dieser direkte Selektionsvorteil der sexuellen Reproduktion dadurch zum Ausdruck, daß diese, wie erwähnt, maximiert wird. Voraussetzung hierfür ist aber, daß die Replikationsrate der Chromosomen bei der Meiose größer ist als die asexuelle Vermehrungsrate ($u > v$).

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden die Eigenschaften eines Zwei-Locus-Modells untersucht, dem der Generationszyklus der Hefe, *Saccharomyces cerevisiae*, als Grundlage diente. Neben dem Paarungstyplocus mit seinen beiden Allelen a und α ist ein zweiter Locus mit zwei Allelen angenommen worden. Es wurde berücksichtigt, daß die Population sowohl aus haploiden als auch aus diploiden Individuen bestehen kann. Von den theoretisch möglichen wirksamen Populationsparametern wurden hier zunächst nur die Paarungsfähigkeit der Haploiden und die Koppelung in ihrem Einfluß auf die Populationsstruktur unter besonderer Berücksichtigung des Koppelungsgleichgewichtes untersucht. Es ergaben sich folgende Zusammenhänge: Unter der Voraussetzung, daß mehr als zwei Sporen pro Ascus entstehen, die die Fähigkeit zur Paarung besitzen, stellt sich ein Verhältnis der Paarungstypenallele von 1:1 ein.

Ist die Anzahl der Sporen pro Ascus kleiner als zwei, so wird das seltene Paarungstypallel durch das häufigere verdrängt.

Die Allelfrequenzen eines zweiten Locus ändern sich unter diesen Bedingungen nicht, es sei denn, daß in der Ausgangspopulation ein Koppelungsungleichgewicht bestanden hat. Das Ausmaß der Änderung ist dann davon abhängig, wie groß die Differenz der Frequenzen der Paarungstypallele in der Ausgangspopulation und der Gleichgewichtspopulation ist, wie groß das anfängliche Koppelungsungleichgewicht ist und wie eng beide Loci gekoppelt sind.

Wenn die verschiedenen haploiden Genotypen eine unterschiedliche Paarungsfähigkeit besitzen, hat dies auf die Gleichgewichtsfrequenz der Paarungstypenallele keinen Einfluß. Die Frequenzen der Allele des zweiten Locus sind im Gleichgewicht bei Annahme multiplikativer Genwirkung jedoch stark von der epistatischen Komponente der Paarungsfähigkeit abhängig. Bei bestimmten Werten für E wird ein permanentes Koppelungsgleich-

gewicht aufrechterhalten, das mit zunehmender Koppelung größer wird.

Die Populationsfitness erreicht bei permanentem Koppelungsgleichgewicht nicht immer ihr Maximum.

Literatur

- Bodmer, W.F., Felsenstein, J.: Linkage and selections: theoretical analysis of the deterministic two-locus random mating model. *Genetics* **57**, 237-265 (1967)
- Crow, J.F., Kimura, M.: Evolution in sexual and asexual populations. *Amer. Natur.* **99**, 439-450 (1965)
- Dobzhansky, Th.: On evolution, genetics and man. New York-London: Wiley and Sons 1955
- Feldmann, M.W.: Equilibrium studies of two haploid populations with recombination. *Theor. Pop. Biol.* **2**, 299-318 (1971)
- Felsenstein, J.: The effect of linkage on directional selection. *Genetics* **52**, 349-363 (1965)
- Geiringer, H.: On the probability theory of linkage in Mendelian heredity. *Ann. Math. Statist.* **15**, 25-57 (1944)
- Kimura, M.: Process leading to quasi-fixation of genes in natural populations due to random fluctuations of selection intensities. *Genetics* **39**, 280-295 (1954)
- Jain, S.K., Allard, R.W.: The effects of linkage, epistasis and inbreeding on population changes under selection. *Genetics* **53**, 633-659 (1966)
- Karlin, S., McGregor, J.: On mutation selection balance for two-locus haploid and diploid populations. *Theor. Pop. Biol.* **2**, 60-70 (1971)
- Kojima, K., Schaffer, H.E.: Survival process of linked mutant genes. *Evolution* **21**, 518-531 (1967)
- Kojima, K., Lewontin, R.C.: Evolutionary significance of linkage and epistasis. In: *Mathematical Topics in Population Genetics*, Ed. K. Kojima. Berlin-New York: Springer 1970
- Lange, P., Wöhrmann, K.: Populationsgenetische Untersuchungen an *Saccharomyces cerevisiae*. IV (im Druck)
- Maynard Smith, J.: The origin and maintenance of sex. In: *Group selection*, Ed. G.C. Williams. Chicago: Atherton Inc. 1970
- Maynard Smith, J.: What use is sex? *J. Theor. Biol.* **30**, 319-335 (1971)
- Scudo, F.M.: Selection on both haplo diplophase. *Genetics* **56**, 693-704 (1967)
- Williams, G.C.: *Adaptation and natural selection*. Princeton University Press 1966
- Williams, G.C., Mitton, J.B.: Why reproduce sexually? *J. Theor. Biol.* **39**, 545-554 (1973)
- Wöhrmann, K., Lange, P., Strobel, R.: Populationsgenetische Untersuchungen an *Saccharomyces cerevisiae*. I. Die Hefe als populationsgenetisches Objekt. *Theor. Appl. Gen.* **44**, 1-6 (1974)

Eingegangen am 5. September 1974
Angenommen durch W. Seyffert

Dr. P. Lange
Dr. K. Wöhrmann
Institut für Biologie II der
Universität Tübingen
Lehrstuhl für Genetik
Auf der Morgenstelle 28
D-74 Tübingen (Germany/BRD)