

# Популяционно-статистический метод

- Популяционная генетика изучает генетическую структуру популяций, их генофонд, взаимодействие факторов, обуславливающих постоянство и изменение генетической структуры популяций.
- Под популяцией в генетике понимается совокупность свободно скрещивающихся особей одного вида, занимающих определенный ареал и обладающих общим генофондом в ряду поколений. (Генофонд - это вся совокупность генов, встречающихся у особей данной популяции).

Популяционно-статистический метод используется для изучения:

- а) частоты генов в популяции, включая частоту наследственных болезней;
- б) закономерности мутационного процесса;
- в) роли наследственности и среды в возникновении болезней с наследственной предрасположенностью;
- г) влияния наследственных и средовых факторов в создании фенотипического полиморфизма человека по многим признакам и др.

# Популяционно-статистический метод

- Использование популяционно-статистического метода включает
  - правильный выбор популяции,
  - сбор материала,
  - статистический анализ полученных результатов.

В основе метода лежит закономерность, установленная в 1908 г. английским математиком Годфри Харди и немецким врачом Вильгельмом Вайнбергом для идеальной популяции. Обнаруженная ими закономерность получила название закона Харди - Вайнберга.



**Godfrey Hardy**



**Wilhelm Weinberg**

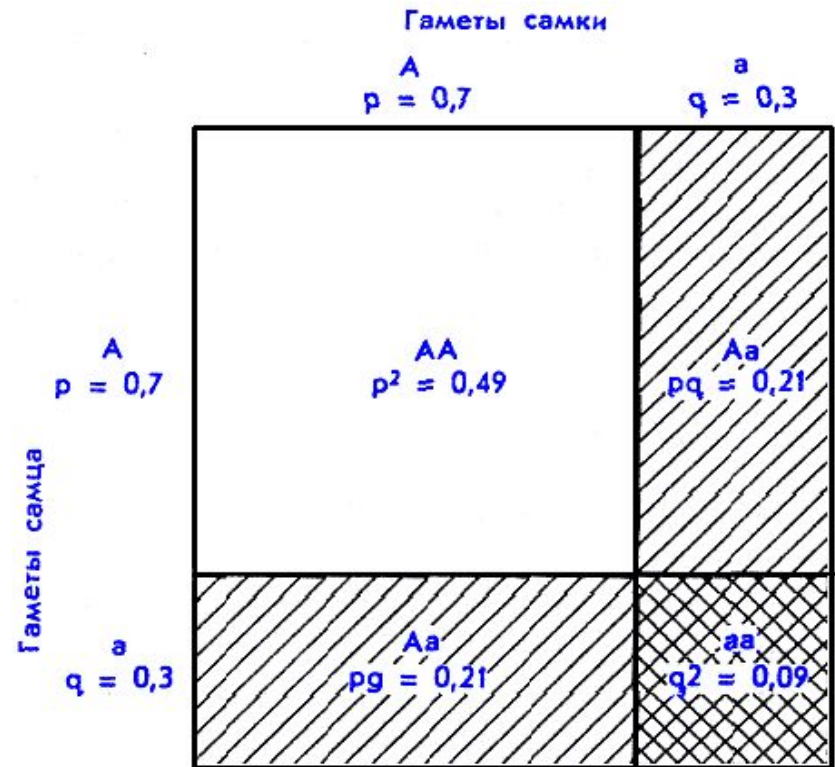
(из <http://bioquest.org>)

# Идеальная популяция

- Для идеальной популяции характерны следующие черты: большая численность, свободное скрещивание (панмиксия) организмов, отсутствие отбора и мутационного процесса, отсутствие миграций в популяцию и из нее.

# закон Харди-Вайнберга

- основной смысл закона Харди-Вайнберга состоит в том, что в идеальной популяции соотношение частоты доминантных гомозигот (AA), гетерозигот (Aa) и рецессивных гомозигот (aa) сохраняется постоянным из поколения в поколение, если никакие эволюционные факторы не нарушают это равновесие.



# закон Харди-Вайнберга

- В реальных популяциях человека соотношение численности генотипов в постоянно нарушается. Факторы, стимулирующие сдвиг равновесия: родственные браки, мутации, дрейф генов, отбор, миграции и другие.
- Закон Харди-Вайнберга является основой при рассмотрении генетических преобразований, происходящих в естественных и искусственно созданных популяциях растений, животных и человека.

# закон Харди-Вайнберга

- Соотношение численности разных генотипов и фенотипов в панмиктической популяции определяется по формуле биннома Ньютона:

$$(p + q)^2 = p^2 + 2pq + q^2; (P+q) = 1,$$

где  $p$  — частота доминантного аллеля  $A$ ,  $q$  — частота рецессивного аллеля  $a$ ,  $p^2$  — частота генотипа  $AA$  (гомозигот по доминантному аллелю),  $q^2$  — частота генотипа  $aa$  (гомозигот по рецессивному аллелю).



# закон Харди-Вайнберга

- Таким образом, популяционно-статистический метод дает возможность рассчитать в популяции человека частоту нормальных и патологических генов - гетерозигот, доминантных и рецессивных гомозигот, а также частоту нормальных и патологических фенотипов, т.е. определить генетическую структуру популяции.

# закон Харди-Вайнберга

- Подобные расчеты широко используются в медико-генетических исследованиях популяций. Вместе с тем следует отметить, что в малочисленных популяциях человека закон Харди-Вайнберга не применим, т.к. статистические закономерности, на которых он основан, не имеют значения в случае малых чисел.

## Генетико-автоматические процессы (дрейф генов)

- Важным фактором, влияющим на частоту аллелей в малочисленных популяциях и в изолятах являются генетико-автоматические процессы или дрейф генов. Это явление было описано в 30-х гг. Н.П. Дубининым и Д.Д. Ромашовым (СССР) и С. Райтом и Р.Фишером (США).

# Генетико-автоматические процессы (дрейф генов)



Николай Дубинин



Сьюэл Райт



Дмитрий Ромашов



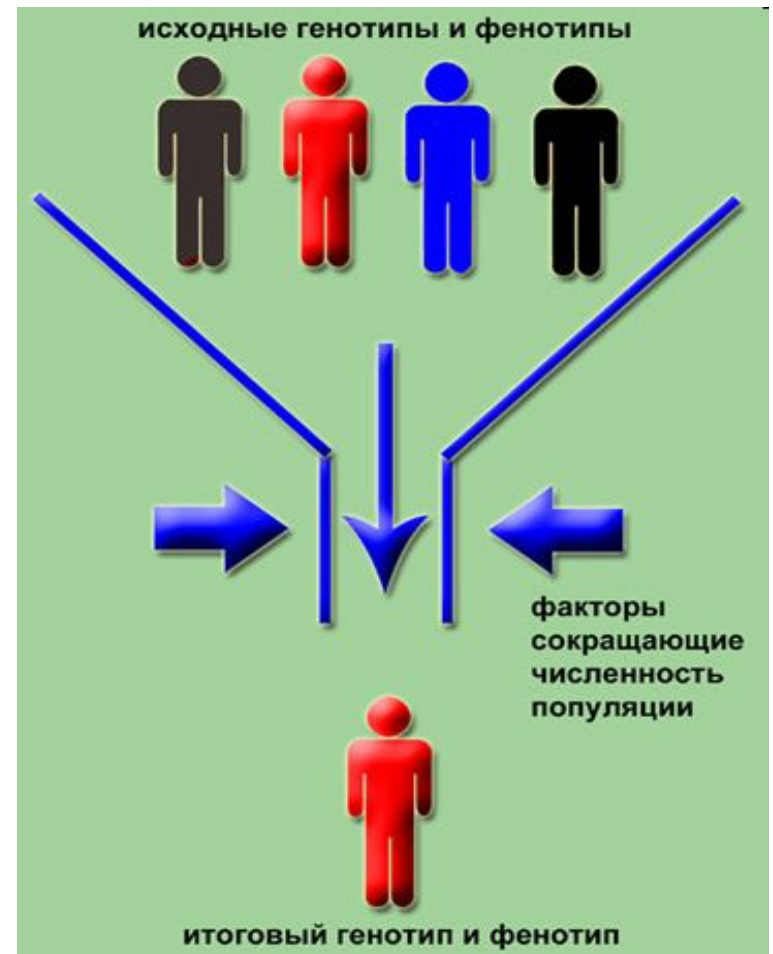
Рональд Фишер

## Генетико-автоматические процессы (дрейф генов)

- Оно выражается в случайных изменениях частоты аллелей, не связанных с их селекционной ценностью и действием естественного отбора.
- Из-за дрейфа генов адаптивные аллели могут быть элиминированы из популяции, а менее адаптивные и даже патологические (в силу случайных причин) могут сохраниться и достигнуть высоких концентраций.

# Эффект бутылочного горлышка

- В результате в популяции может происходить быстрое и резкое возрастание частот редких аллелей.



# Изоляты

- Примером действия дрейфа генов в популяциях человека может служить «эффект родоначальника». Он наблюдается, если структура популяции формируется под влиянием аллелей ограниченного числа семей (эффект инбридинга). В таких популяциях нередко наблюдается высокая частота аномального гена, сохранившегося в результате случайного дрейфа генов.

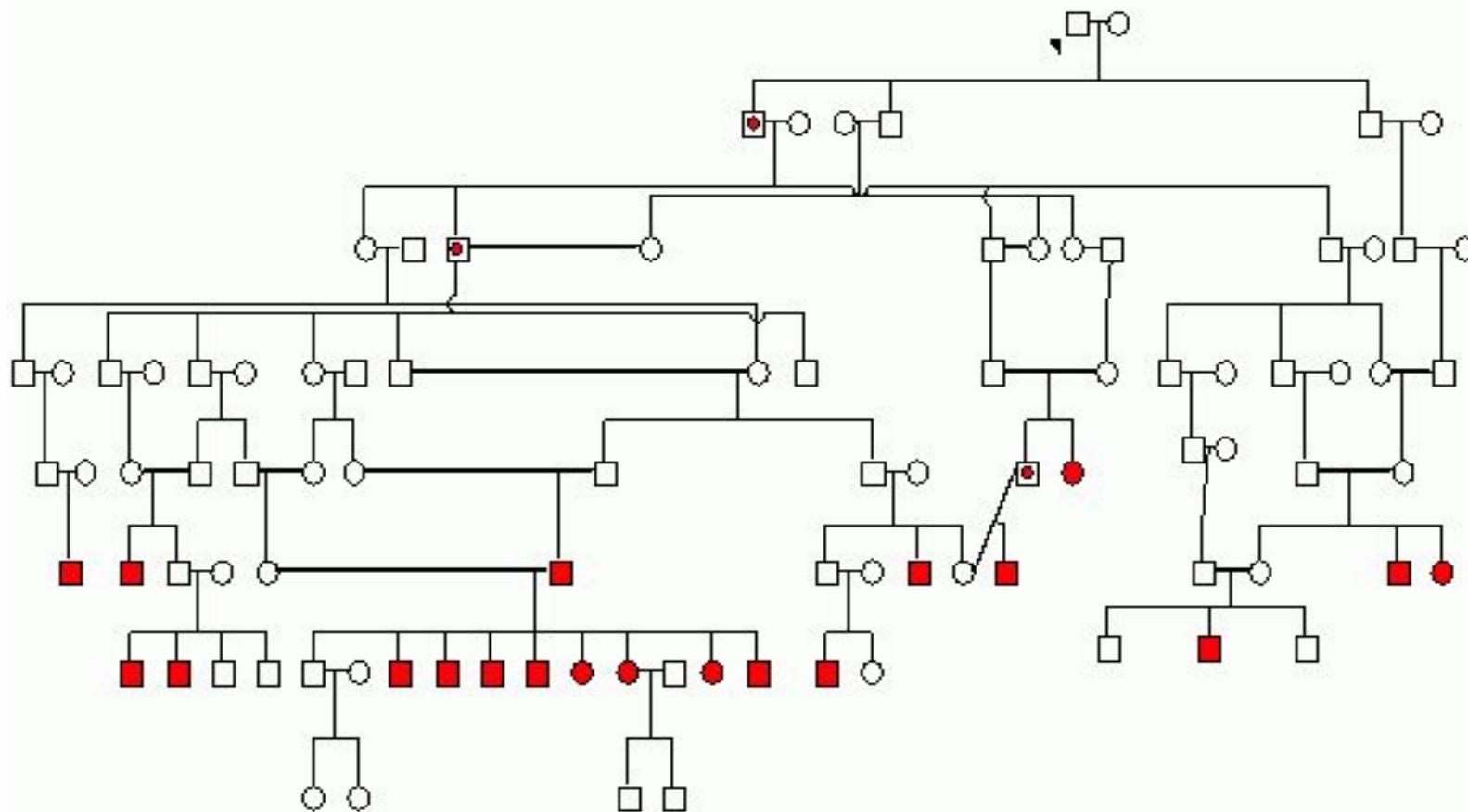
## Типы малых популяций:

1. Изолят: численность до 1500 человек, частота внутригрупповых браков  $> 90\%$ , процент мигрантов из других групп  $< 1\%$
2. Дем: численность 1500-4000 человек, частота внутригрупповых браков 80-90%, процент мигрантов из других групп 1-2%



# Изоляты

- в некоторых изолятах Дагестана наблюдается высокая степень риска заболевания шизофренией – до 5 процентов (в среднем по миру этот показатель колеблется в пределах одного процента).
- Особенно показателен пример одного высокогорного села, где проживает 700 жителей: на протяжении пяти поколений браки в нем заключались между двоюродными братьями и сестрами, в результате чего на данный момент восемь из девяти детей, проживающих в этом селе, болеют параноидальной формой шизофрении



(из [www.vechnayamolodost.ru](http://www.vechnayamolodost.ru))

## Дрейф генов

- Результатом дрейфа генов является разная частота резус отрицательных людей в Европе (14%) и в Японии (1%), неравномерное распространение наследственных болезней по разным группам населения земного шара. Например, в некоторых популяциях Швеции широко распространен ген ювенильной амавротической идиотии, в Южной Африке — ген порфирии, в Швейцарии — ген наследственной глухоты и др.

# Миграции

- Новые гены могут поступать в популяцию в результате миграции (потока генов), когда особи из одной популяции перемещаются в другую и скрещиваются с представителями данной популяции. Реальные популяции редко бывают полностью изолированными.

# Миграции создают поток генов

- В США потомство от смешанных браков между белыми и неграми относится к негритянскому населению. По данным Ф. Айала и Дж. Кайгера (1988) частота аллеля, контролирующего резус-фактор у белого населения, составляет 0,028. В африканских племенах, от которых происходит современное негритянское население, частота этого аллеля равна 0,630. Предки современных негров США были вывезены из Африки 300 лет (около 10 поколений) назад. Частота аллеля у современного негритянского населения Америки составляет 0,446. Таким образом, поток генов от белого населения к негритянскому шел со скоростью 3,6 % за 1 поколение. В результате через 10 поколений доля генов африканских предков составляет сейчас 0,694 общего числа генов современного негритянского населения США. Около 30% генов американские негры унаследовали от белого населения. Очевидно, поток генов между белым и негритянским населением был значительным.

# Мутации

- как фактор эволюции, мутации обеспечивают приток новых аллелей в популяцию.
- Накопление мутаций в генофонде приводит к увеличению мутационного давления, что проявляется в виде генетического груза.

# Генетический груз

- Генетический груз - насыщенность популяции рецессивными генами, снижающими приспособленность отдельных особей к среде обитания, по сравнению со всей популяцией.
- Генетический груз в популяциях человека может иметь фенотипическое проявление (спонтанные аборты, внутриутробная гибель плода, мертворождение, генные и хромосомные болезни, пороки развития), либо не иметь проявления (гетерозиготное носительство патологических рецессивных генов).
- Сегрегационный генетический груз передается из поколения в поколения
- Мутационный – возникает в результате мутагенеза и зависит от степени загрязнения окружающей среды.

# Естественный отбор

- К факторам, нарушающим постоянство генетической структуры популяций, относится и естественный отбор, вызывающий направленное изменение генофонда путем элиминации из популяции менее приспособленных особей или снижения их плодовитости.



# Естественный отбор

- В современных популяциях человека действие естественного отбора снижено, отбор утратил видообразовательную функцию, он обеспечивает стабилизацию генофонда и поддержание генетического полиморфизма.

# Проявления отбора в популяциях человека:

- внутриутробная гибель плода – 15%
- мертворождение – 3%
- детская смертность – 2%
- не вступают в брак – 20%
- бесплодные браки – 10%

# Цитогенетический метод

- используют для изучения нормального кариотипа человека, а также при диагностике наследственных заболеваний, связанных с геномными и хромосомными мутациями. Кроме того, этот метод применяют при исследовании мутагенного действия различных химических веществ, пестицидов, инсектицидов, лекарственных препаратов и других мутагенов (кластогенов).
- Основа метода — микроскопическое изучение хромосом человека.

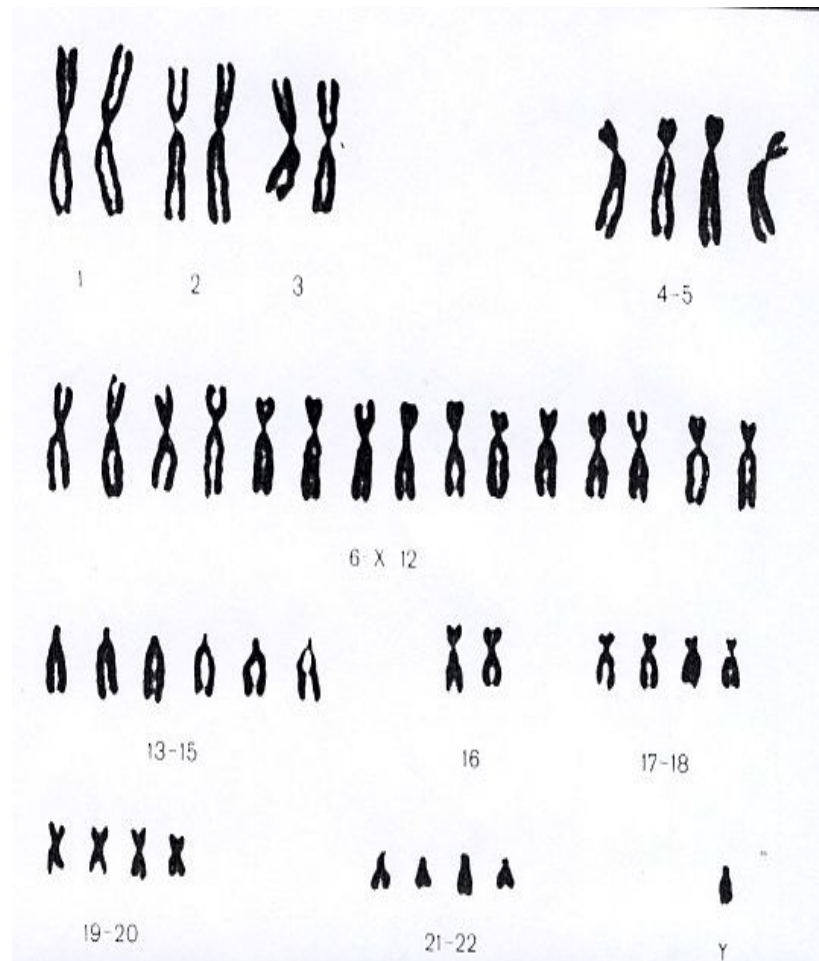
# Цитогенетический метод

- Развитие современной цитогенетики человека связано с именами цитологов Джо Хин Тио и Альберта Левана. В 1956 г. они первыми установили, что у человека 46 (а не 48, как думали раньше) хромосом, что положило начало широкому изучению митотических и мейотических хромосом человека.
- В 1959 г. французские ученые Д. Лежен, Р.Тюрпен и М. Готье установили хромосомную природу болезни Дауна. В последующие годы были описаны многие другие хромосомные синдромы, часто встречающиеся у человека.

# Цитогенетический метод

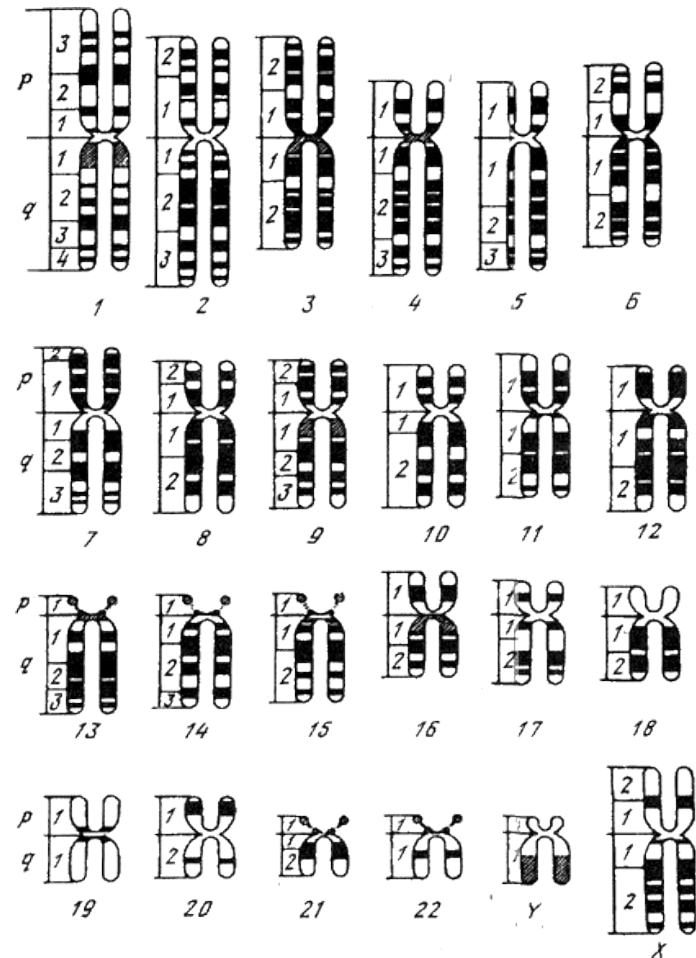
- В 1960 г. в г. Денвере (США) была разработана первая Международная классификация хромосом человека. В ее основу легли размеры хромосом и положение первичной перетяжки — центромеры. Все хромосомы по форме разделены на метацентрические, субметацентрические и акроцентрические и подразделены на 7 групп, обозначенных латинскими буквами А, В, С, D, Е, F и G. Каждая пара хромосом была наделена порядковым номером от 1 до 22, выделены отдельно и поименованы латинскими буквами — X и Y половые хромосомы.

# Групповая идентификация метафазных хромосом человека



# Индивидуальная идентификация хромосом человека

- В 1971 г. на IV Пражской конференции генетиков в дополнении к Денверской классификации были представлены методы дифференциальной окраски хромосом, благодаря которым каждая хромосома приобретает свой неповторимый рисунок, что помогает точной идентификации.
- Схематическое изображение дифференциально окрашенных хромосом человека согласно международной классификации

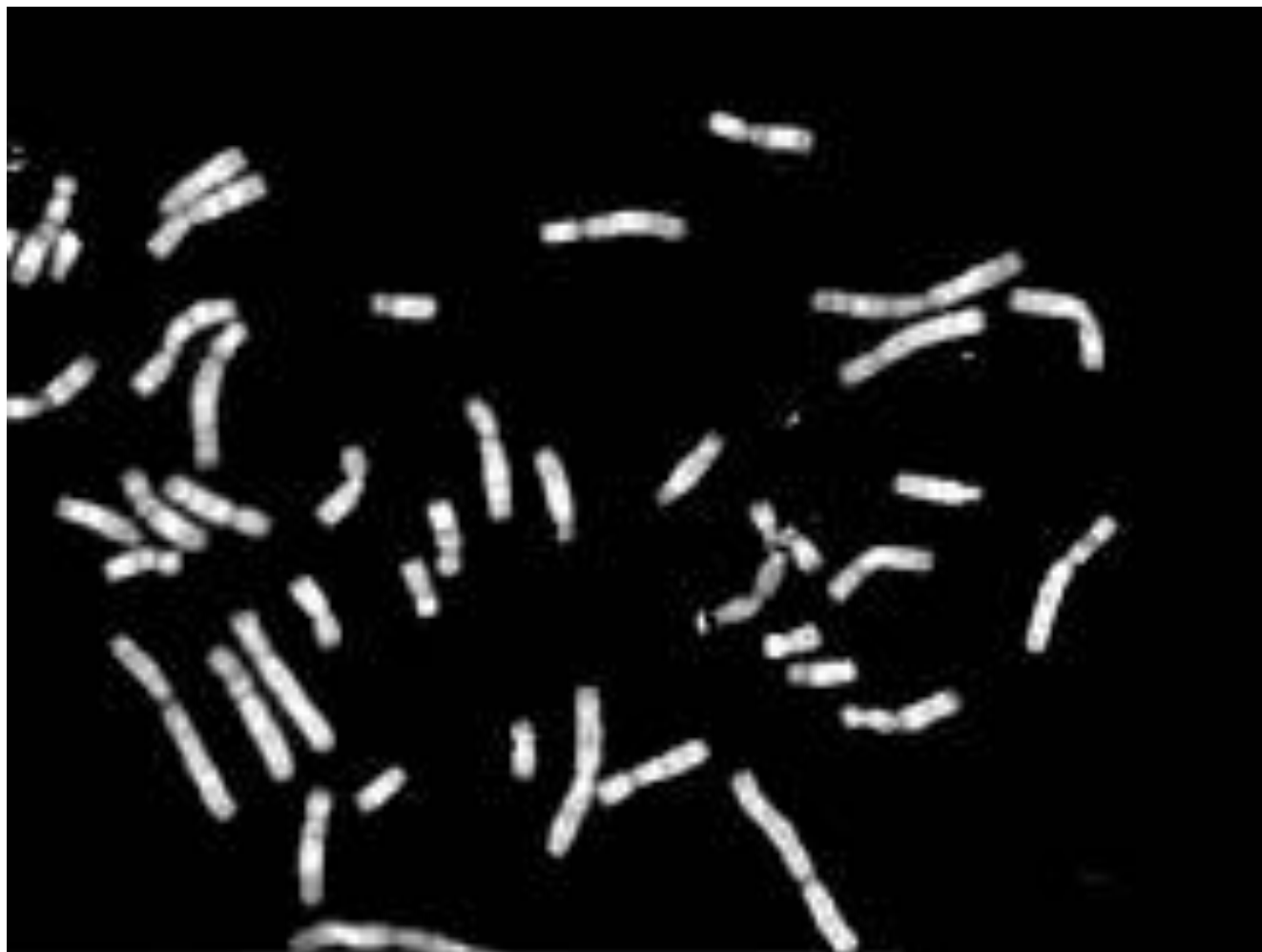


# Типы дифференциальной окраски хромосом человека (G banding)





# Типы дифференциальной окраски хромосом человека (Q banding)



# Типы дифференциальной окраски хромосом человека (R banding)



# Типы дифференциальной окраски хромосом человека (C banding)



# Типы дифференциальной окраски хромосом Человека (Ag banding)



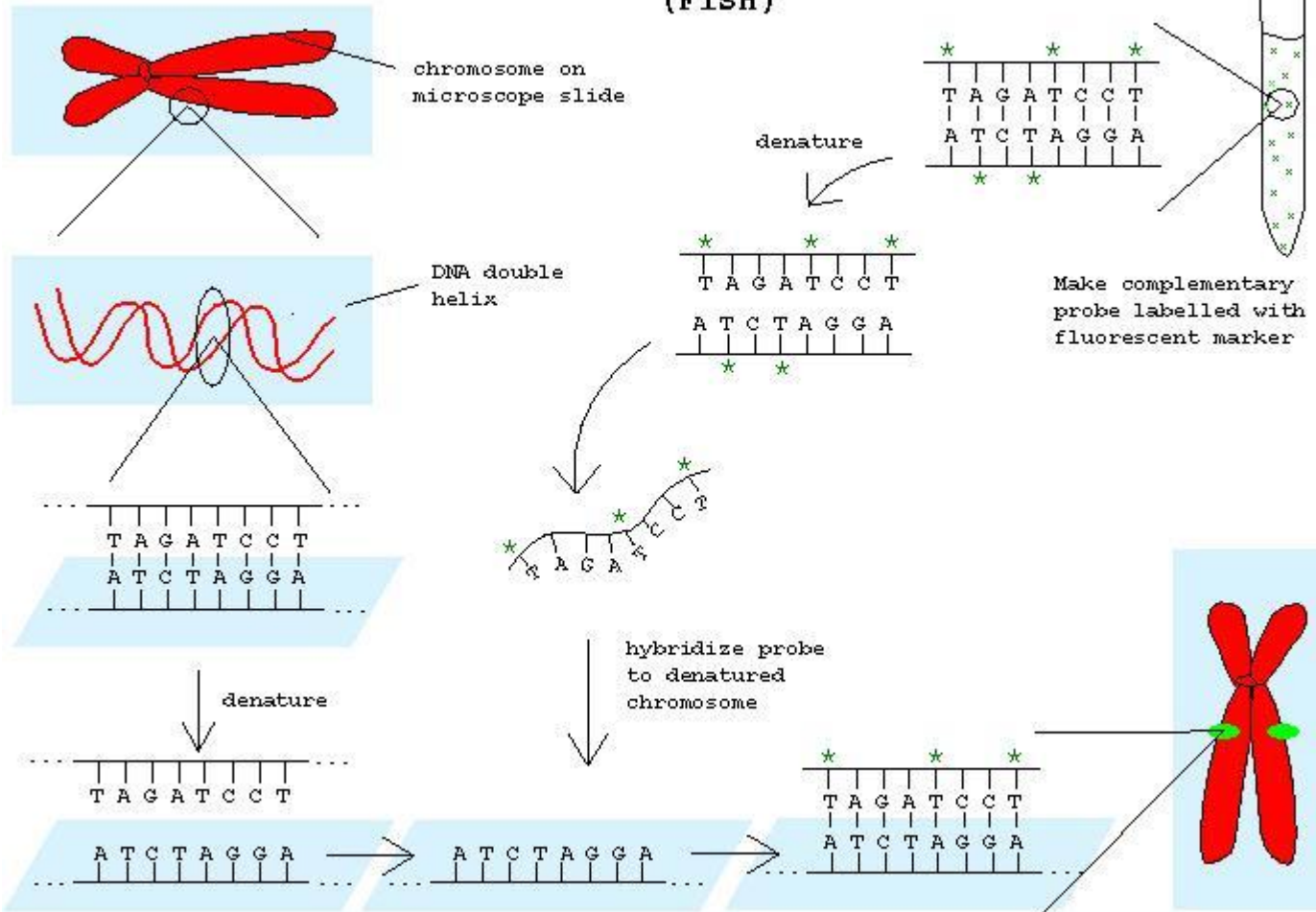
# Молекулярно-цитогенетические методы

- основаны на технологии **флюоресцентной гибридизации in situ (FISH)**. Для исследуемой хромосомы или ее участка готовят однонитевой участок ДНК, к которому присоединяют биотин и дигоксигенин. Такой "помеченный" участок ДНК называется зондом. На микроскопическом препарате *in situ* денатурируют хромосомную ДНК щелочной обработкой, то есть разрывают связи между двумя цепочками ДНК. Препарат обрабатывают зондом. Так как последовательность нуклеотидов зонда и соответствующего участка исследуемой хромосомы комплементарны, то зонд присоединяется к хромосоме. В этом участке происходит ренатурация ДНК.

# Молекулярно-цитогенетические МЕТОДЫ

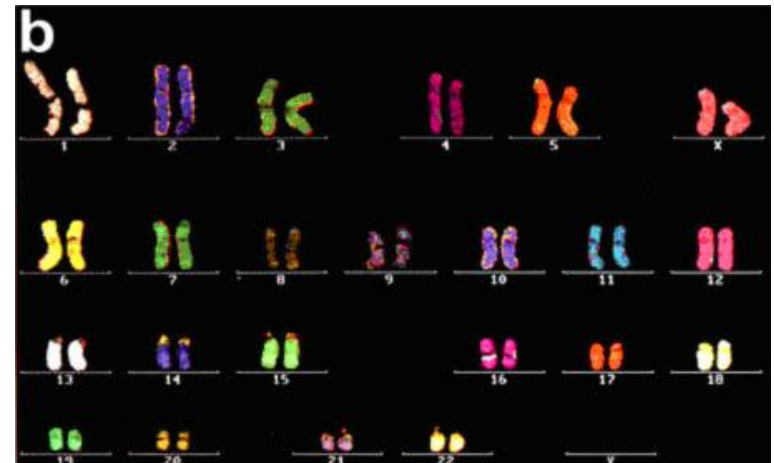
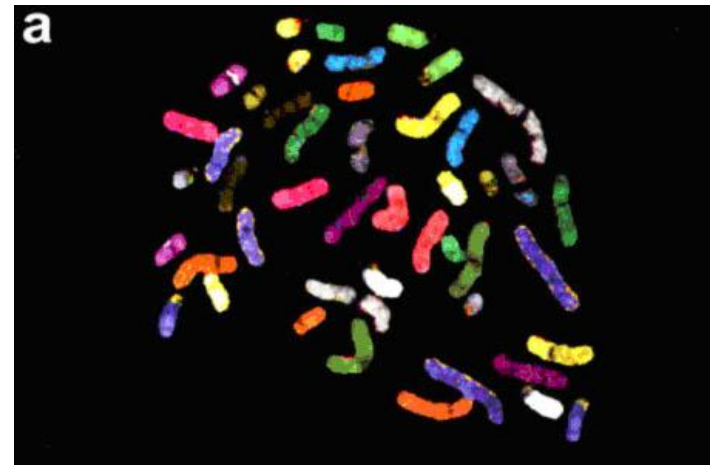
- Далее препарат обрабатывают стрептовидином (вещество, избирательно присоединяющееся к биотину) и антидигоксигениновым антителом (избирательно присоединяется к дигоксигенину). К этим веществам присоединяют флюоресцентные красители (родамин - красный цвет или флюоресцеин - зеленый цвет). В специальном люминесцентном микроскопе хорошо видны окрашенные хромосомы на фоне неокрашенных. С помощью метода FISH можно определять локализацию генов в хромосомах и все хромосомные aberrации.

# Fluorescence In-Situ Hybridization (FISH)



# Молекулярно- цитогенетические методы

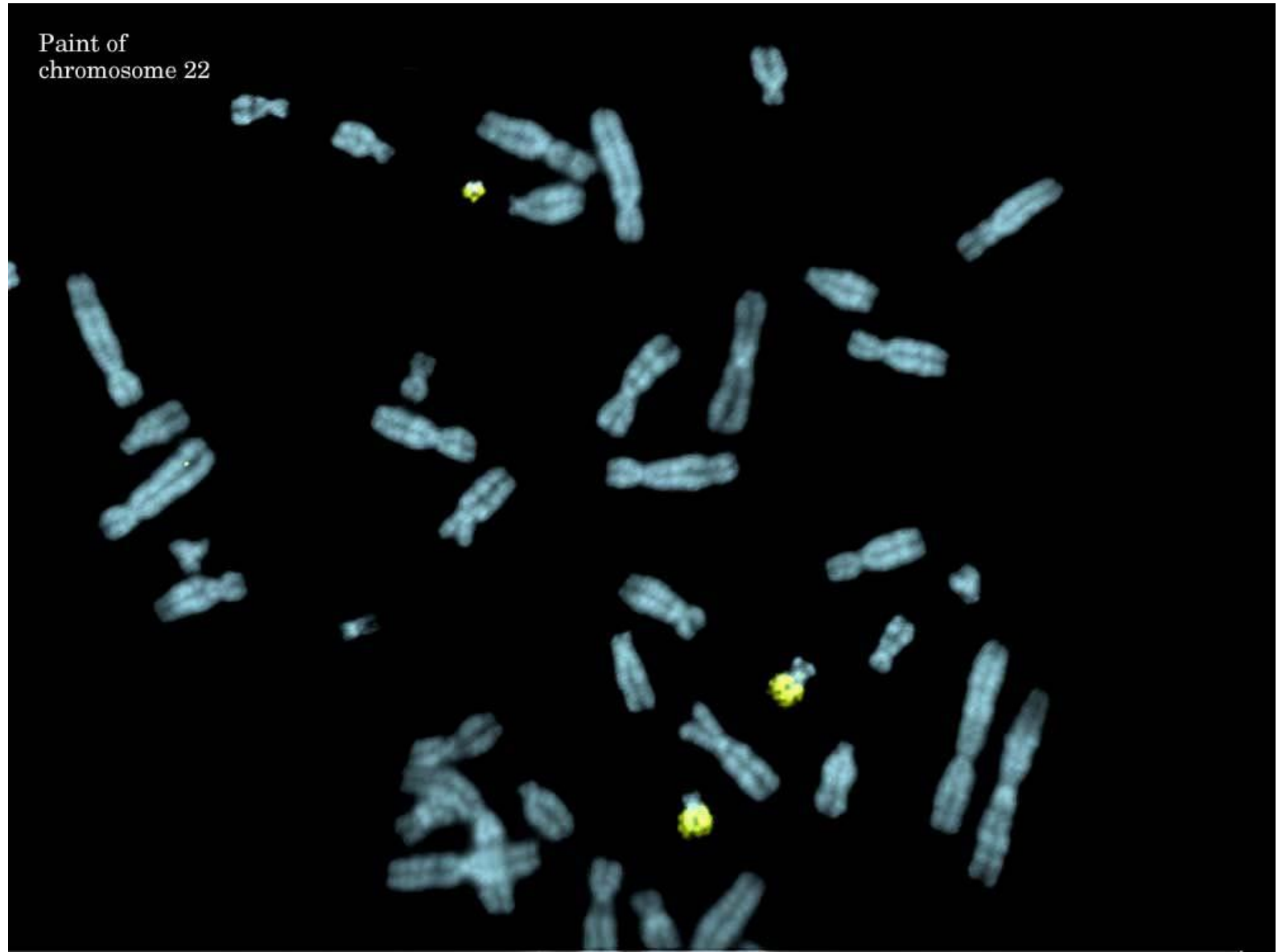
- 24-цветная FISH  
хромосом человека: а  
- метафазная  
пластинка; б -  
раскладка хромосом.



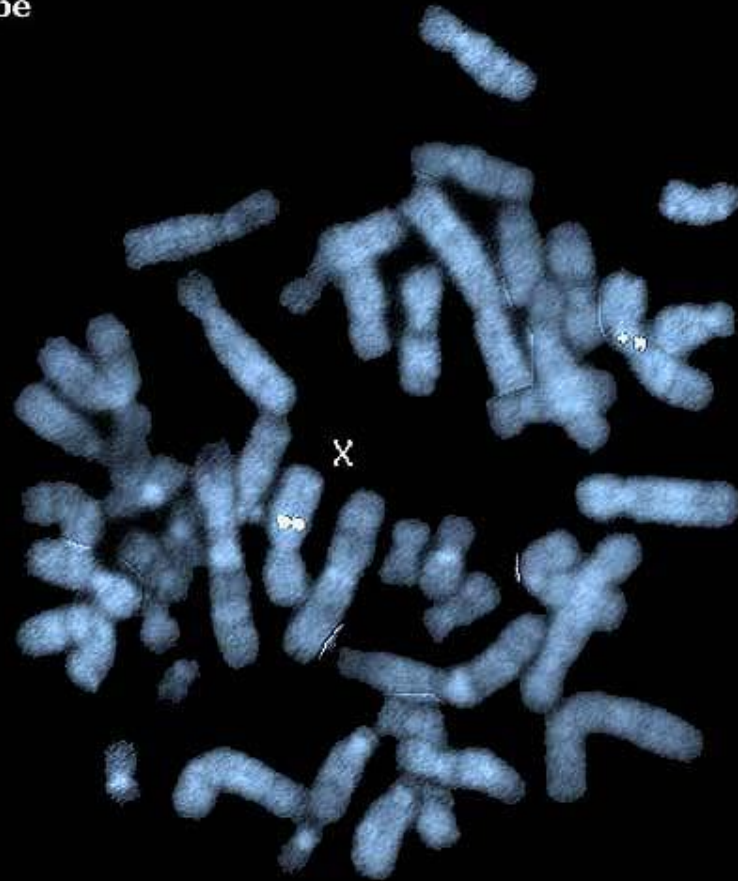
(из Рубцов Н. Б., Карамышева Т. В. Вестн.  
ВОГиС, 2000).



Paint of  
chromosome 22



Xist probe



DiGeorge syndrome



22

22

loss of signal indicating a deletion