

МЗ РФ ВГМУ
2 высшее образование

**«Популяционно –
статистический метод
изучения генетики
человека»**

Выполнила: д.м.н. проф. Каредина В.

С.

2013г

Методы изучения генетики человека

- Клинико – генеалогический
- Близнецовый
- Популяционно – статистический
- Цитогенетический
- Метод генетики соматических клеток
- Биохимический метод
- Молекулярно – генетические
- Метод приемных детей
- Антропометрический
- Дерматоглифика

Определение популяции (научное эволюционно-генетическое, Н.В. Тимофеева - Ресовским)

- Это совокупность особей определенного вида, обладающих общим генофондом (вся совокупность генов), в течение достаточно длительного времени (большого числа поколений) населяющих определенное пространство,

Определение популяции (продолжение)

- внутри которого практически осуществляется та или иная степень *панмиксии* (случайного, не зависящего от генотипа и фенотипа особей образования родительских пар) и нет заметных изоляционных барьеров;

Определение популяции (окончание).

- эта совокупность особей отделена от соседних таких же совокупностей особей данного вида той или иной степенью давления тех или иных форм изоляции (существования каких-либо барьеров, нарушающих панмиксию).

Задачи популяционно - статистического метода:

1. Изучить генетическую структуру популяций, их генофонд, взаимодействие факторов, обуславливающих постоянство и изменение генетической структуры популяций

Задачи популяционно - статистического метода:

2. Изучить наследственные болезни населения, частоту нормальных и патологических генов, генотипов, фенотипов в популяциях различных местностей, стран и городов

Задачи популяционно - статистического метода:

3. Изучает закономерности распространения наследственных болезней в разных по строению популяциях и возможность прогнозировать их частоту в последующих поколениях

Задачи популяционно - статистического метода:

4. Изучает частоты генов в популяции, включая наследственные болезни

5. Изучает закономерности мутационного процесса, частоту мутаций у человека, обуславливающих тяжелые болезни (ювенильная амавротическая идиотия, порфирия, глухота и др.);

Задачи популяционно - статистического метода:

6. Роль наследственности и среды в возникновении болезней с наследственной предрасположенностью (эпидемические заболевания, нехватка пищи, понижение температуры, использование живых вакцин, стероидных гормонов, излучений и др.);

Задачи популяционно - статистического метода:

7. Влияния наследственных и средовых факторов в создании фенотипического полиморфизма человека по многим признакам и др.
8. Дрейф генов

Значение популяционно-статистического метода

Дает возможность определить генетическую структуру популяции, рассчитать в популяции человека частоту нормальных и патологических генов – гетерозигот, доминантных и рецессивных гомозигот, а также частоту нормальных и патологических фенотипов, что дает возможность прогнозировать их частоту в последующих поколениях.

Значение популяционно-статистического метода

- Изучает генетическую структуру популяций, их генофонд, взаимодействие факторов, обуславливающих постоянство и изменение генетической структуры популяций.

Табл. Наследуемость некоторых признаков человека, определенная близнецовым методом

Признак	Наследуемость
Телосложение	0,81
Рост в положении сидя	0,76
Вес	0,78
Головной индекс	0,75
Ментальный возраст по Бине	0,65
1Q по Бине	0,68
1Q по Отису	0,80
Вербальные способности	0,68
Арифметические способности	0,12
Способности к естественным наукам	0,34
Способности к истории и литературе	0,45
Орфографические способности	0,53
Скорость постукивания ногой	0,50

Популяционно- статистический метод включает:

- 1) правильный выбор популяции,
- 2) сбор материала и
- 3) статистический анализ полученных результатов.

Основа популяционно-статистического метода

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

Черты идеальной популяции:

- большая численность,
- свободное скрещивание (панмиксия) организмов,
- отсутствие отбора и мутационного процесса,
- отсутствие миграций в популяцию и из нее.

Основной смысл закона Харди - Вайнберга

- 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.

Факторы, стимулирующие сдвиг равновесия в популяции:

- родственные браки,
- мутации,
- дрейф генов,
- отбор,
- миграции и другие.

Значение закона Харди – Вайнберга.

- Является основой при рассмотрении генетических преобразований, происходящих в естественных и искусственно созданных популяциях растений, животных и человека.

Соотношение численности разных генотипов и фенотипов в панмиктической популяции

- Определяется по формуле
бинома Ньютона:
- $(p + q)^2 = p^2 + 2pq + q^2;$
- $(p + q) = 1$

Обозначения в формуле бинома Ньютона

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)

Пояснение закона Харди Вейнберга

- Частота доминантных гомозигот (AA) равна квадрату вероятности встречаемости доминантного аллеля, частота гетерозигот (Aa) — удвоенному произведению вероятности встречаемости доминантного и рецессивного аллелей. Частота встречаемости рецессивных гомозигот (aa) равна квадрату вероятности рецессивного аллеля.

Пример наследования Rh - фактора

В одном из городов 16 % людей оказались резус-отрицательными и 84 % — резус-положительными. Известно, что резус-положительный фактор обусловлен доминантным аутосомным геном C , а резус-отрицательный фактор — рецессивным геном c .

Разбор задачи:

- Носители рецессив-положительного фактора могут иметь генотип *СС* или *Сс*. Чтобы определить, какая часть из них гомо- и гетерозиготна, используем формулу Харди-Вайнберга:
- $p^2SS : 2pq Cc : q^2cc = 1$

Расчет задачи:

- Гомозиготы по рецессивному аллелю составляют 16% или 0,16; отсюда $q = \sqrt{0,16} = 0,40$ (или 40 %). Итак, частота рецессивного аллеля в популяции составляет 40%. Как определить частоту доминантного аллеля? Исходя из того, что $p + q = 1$, а $q = 0,40$, то $p = 1 - 0,40 = 0,60$ или 60-%.

Расчет задачи:

- Процент в популяции зигот CC и Cc вычисляем следующим образом:
- $CC = p^2 = (0,60)^2 = 0,36$ или 36%;
- $Cc = 2pq =$ или $2 \times 0,60 \times 0,40 = 0,48$ или 48 %.

Заключение по задаче:

- Следовательно, среди обследованного населения положительный резус-фактор имели 36 % с генотипом CC и 48 % с генотипом Cc .
- В итоге 84 % населения были резус-положительными, а 16% — резус-отрицательными (cc).



Особенности закона Харди – Вайнберга:

- 1. Описывает популяции в состоянии покоя.
- В этом он аналогичен первому закону Ньютона в механике, согласно которому, любое тело сохраняет состояние покоя или прямолинейного равномерного движения, пока действующие на него силы не изменяют это состояние

Особенности закона Харди – Вайнберга:

- 2. Закон Харди – Вайнберга гласит: при отсутствии возмущающих процессов частоты генов в популяции не меняются.
- В реальной жизни, гены постоянно находятся под воздействием процессов, изменяющих их частоты. Без таких процессов эволюция просто не происходила бы.

Особенности закона Харди – Вайнберга:

- 3. Задаёт точку отсчёта, по отношению к которой анализируются изменения, вызванные эволюционными процессами.

Особенности закона Харди – Вайнберга:

- 4. В малочисленных популяциях человека закон Харди - Вайнберга не применим, т.к. статистические закономерности, на которых он основан, не имеют значения в случае малых чисел.

Эволюционные процессы в генетике человека

- А) мутации
- Б) миграции
- В) дрейф генов
- Г) естественный отбор

Определение мутации.

- **Мутации** (изменения)- источники генетической изменчивости, но частота крайне низка.
- *Это процесс чрезвычайно медленный, поэтому если бы мутирование происходило бы само по себе, то эволюция протекала бы невообразимо медленно.*

Пример расчета мутаций 1

- Существуют два аллеля одного локуса (т. е. два варианта одного гена) — a и a .
- Допустим, что в результате мутации a превращается в a , а частота этого явления — V на одну гамету за одно поколение.

Пример расчета мутаций²

- Допустим также, что в начальный момент времени (до начала процесса мутации) частота аллеля **a** равнялась p_0 . Соответственно, в следующем поколении V аллелей типа **a** превратятся в аллели типа **a**, а частота аллеля будет равна
- $p_1 = p_0(1 - V)$.

Пример расчета мутаций³

- Во втором поколении доля V оставшихся аллелей a (частота встречаемости которых в популяции теперь составляет p_1) снова мутирует в A , а частота a будет равна
- $p_2 = p_1 (1 - V) \times (1 - V) = p_0 (1 - V)^2$.

Пример расчета мутаций4

- По прошествии t поколений частота аллеля a будет равна:
- $p_0 (1 - V)^t$
- Поскольку величина $(1 - V) < 1$, то очевидно, что с течением времени частота встречаемости аллеля a уменьшается.

Пример расчета мутаций⁵

- Однако все определяется величиной V .
- В естественных условиях она чрезвычайно мала и составляет примерно 10^{-5}
-

Пример расчета мутаций

- В таком темпе, для того чтобы изменить частоту аллеля a от 1 до 0,99, потребуется примерно 1000 поколений; для того чтобы изменить его частоту с 0,50 до 0,49 — 2000 поколений, а с 0,10 до 0,09- 10 000 поколений

Значение мутаций в генетике

- Для того чтобы мутации сами по себе привели к сколько-нибудь значительному изменению частот аллелей, требуется чрезвычайно много времени.
- Как фактор эволюции, мутации обеспечивают приток новых аллелей в популяцию.

Виды мутаций по изменению генотипа

- Генные (или точковые),
- Внутрихромосомные,
- Межхромосомные,
- Геномные (изменение числа хромосом.).

Виды генных мутаций

- Прямые ($A \rightarrow a$) и обратные ($a \rightarrow A$).
Частота возникновения прямых мутаций значительно выше обратных. Одни и те же гены могут мутировать многократно, кроме того, один и тот же ген может изменяться в несколько аллельных состояний, образуя серию множественных аллелей ($A \rightarrow a_1, a_2, a_3 \dots a_k$).

Частота мутаций, обуславливающих тяжелые болезни

- Частота возникновения патологических мутаций отдельного гена (гемофилия, ретинобластома, пигментная ксеродерма и др.) составляет около 1-2 на сто тысяч гамет за поколение. Учитывая общее количество генов у человека (около 100 тыс.), суммарная мутабельность — величина немалая.

Чем обусловлен рост мутаций?

Химические мутагены :

(канцерогены) - промышленные яды, инсектициды, гербициды, пищевые добавки и лекарства.

Биологические мутагены:

вирусы, живые вакцины, а также гистамин, стероидные гормоны, вырабатываемые в организме человека.

Чем обусловлен рост мутаций?

Сильные мутагены различные виды излучений (рентгеновские лучи, гамма — лучи, α и β -частицы, нейтроны и др.), способные продуцировать генные и хромосомные мутации у человека, о чем свидетельствуют последствия аварии на Чернобыльской АЭС.

Естественный отбор

- Вызывает направленное изменение генофонда путем элиминации из популяции менее приспособленных особей или снижения их плодовитости.

Доминантная ахондроплазия (карликовость)

- Эта болезнь хорошо изучена в популяциях Дании. Больные имеют **пониженную жизнеспособность и умирают** в детском возрасте, т.е. устраняются естественным отбором из популяции.

Доминантная ахондроплазия (карликовость)

- Выжившие карлики редко вступают в брак и имеют мало детей. Анализ показывает, что около 20 % генов ахондроплазии не передаются от родителей детям, а 80 % этих генов элиминируются из популяции.
- Вывод: ахондроплазия не оказывает существенного влияния на структуру популяции.

Отбор мутантных генов по данным В. Маккьюсика (1968г)

- Большинство мутантов:
- 15 % плодов - погибают до рождения,
- 3 % — умирают, не достигнув половой зрелости,
- 20 %- умирают до вступления в брак,
- в 10% случаев - брак остается бесплодным

Значение мутированного гена

- В ряде случаев патологический ген в гетерозиготном состоянии **может повышать жизнеспособность особи** (серповидноклеточная анемия).

Наследование серповидно клеточной анемии

- Заболевание распространено в странах Африки и Азии.
- У людей, гомозиготных по аллелю *HbS*, вырабатывается гемоглобин, отличный от нормального, обусловленного аллелем *HbS*.
- Гомозиготы *HbSHbS* погибают, не достигнув половозрелости.

Наследование серповидно клеточной анемии

- Гетерозиготы HbA/HbS более устойчивы к малярии, чем нормальные гомозиготы HbA/HbA и HbS/HbS . Поэтому в районах распространения болезни гетерозиготы имеют селективное преимущество.

Наследование серповидно клеточной анемии.

- Отбор работает в пользу гетерозигот. В районах, где не было малярии, гомозиготы *HbA/HbA* обладают одинаковой приспособленностью с гетерозиготами. При этом отбор направлен против рецессивных ГОМОЗИГОТ.

Наследование серповидно клеточной анемии.

- В некоторых районах Африки гетерозиготы составляют до 70 % населения. "Платой" за приспособленность к условиям существования служит т.н. генетический груз, т.е. накопление вредных мутаций в популяции.

2. Миграция генов

- Определение:
- процесс перемещения особей из одной популяции в другую и последующее скрещивание представителей этих двух популяций.

Значение миграции генов

- Миграция обеспечивает «поток генов», т.е. изменение генетического состава популяции, обусловленное поступлением новых генов. Разберем пример:

- Локальная популяция **A**, членов которой будем называть старожилами, и популяцию **B**, членов которой назовем **мигрантами**.
- Допустим, что доля последних в популяции равна μ , так что в следующем поколении потомство получает от старожилов долю генов, равную $(1 - \mu)$, а от мигрантов — долю, равную μ .
- Предположив, что популяции, из которой происходит миграция, средняя частота аллеля **a** составляет **P**, а в локальной популяции, принимающей мигрантов, его исходная частота равна p_0 .

- Частота встречаемости аллеля a в следующем (смешанном) поколении в локальной популяции (популяции-реципиенте) составит:
- $p_1 = (1 - V) p_0 + \mu P = p_0 - \mu (p_0 - P)$.
- Другими словами, новая частота аллеля равна исходной частоте аллеля (p_0), умноженной на долю старожилов ($1 - \mu$) плюс доля пришельцев (μ), умноженная на частоту их аллеля (P).

- Применив элементарные алгебраические приемы и перегруппировав члены уравнения, находим, что новая частота аллеля равна исходной частоте (p_0) минус доля пришельцев $M(\mu)$, умноженная на разность частот аллелей у старожилов и пришельцев ($p_0 - P$).
- Заодно поколение частота аллели a изменится на величину ΔP , рассчитываемую по формуле: $\Delta P = p_1 - p_0$. Подставив в это уравнение полученное выше значение p_1 , получим:

$$\Delta P = p_1 - \mu (p_0 - P) - p_0 = -\mu (p_0 - P).$$

- Т.е. чем больше доля пришельцев в популяции и чем больше различие в частотах аллеля a у представителей популяции, в которую иммигрируют особи, и популяции, из которой они эмигрируют, тем выше скорость изменения частоты этого аллеля. Отметим, что $\Delta P = 0$ только тогда, когда $HU\text{ЛЮ}$ равны либо μ , т. е. миграция отсутствует, либо $(p_0 - P)$, т. е. частоты аллеля a совпадают в обеих популяциях. Следовательно, если миграция не останавливается и популяции продолжают смешиваться, то частота аллеля в популяции-реципиенте будет изменяться до тех пор, пока p_0 не будет равняться P , т. е. пока частоты встречаемости a не станут одинаковыми в обеих популяциях.

- Реальные популяции редко бывают полностью изолированными. Всегда происходит некоторое передвижение, которое может быть не только активным, но и пассивным (перенос семян птицами). Иногда человек умышленно перемешивает популяции. Это приводит к изменению частоты аллелей в основной популяции и среди "иммигрантов". В локальных популяциях частота аллелей может изменяться, если у "старожилов" и пришельцев исходные частоты аллелей различны. Аналогичные процессы происходят и в человеческих сообществах.

Случайный дрейф генов

называется изменение частот аллелей в ряду поколений, являющееся результатом действия случайных причин, например резкого сокращения численности популяции в результате войны или голода.

- Предположим, что в некоторой популяции частоты двух аллелей a и \bar{a} равны 0,3 и 0,7 соответственно. Тогда в следующем поколении частота аллеля a может быть больше или меньше, чем 0,3 просто в результате того, что в наборе зигот, из которых формируется следующее поколение, его частота в силу каких-то причин оказалась отличной от ожидаемой.

- **Общее правило случайных процессов таково:** величина стандартного отклонения частот генов в популяции всегда находится в обратной зависимости от величины выборки — *чем больше выборка, тем меньше отклонение*. В контексте генетики популяций это означает, что, чем меньше число скрещивающихся особей в популяции, тем больше вариативность частот аллелей в поколениях популяции. В небольших популяциях частота одного гена может случайно оказаться очень высокой.

- Так, в небольшом изоляте (дункеры в штате Пенсильвания, США, выходцы из Германии) частота генов групп крови АВ 0 значительно выше, чем в исходной популяции в Германии. И напротив, чем больше число особей, участвующих в создании нового поколения, тем ближе теоретически ожидаемая частота аллелей (в родительском поколении) к частоте, наблюдаемой в следующем поколении (в поколении потомков).

- Примером действия дрейфа генов в человеческих популяциях может служить "**эффект родоначальника**". Он наблюдается, если структура популяции формируется под влиянием аллелей ограниченного числа семей.
- В таких популяциях нередко наблюдается высокая **частота аномального гена**, сохранившегося в результате случайного дрейфа генов. Возможно, что следствием дрейфа генов является разная частота рецессивных аллелей 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.

■ Г) Естественный отбор.

- Большое значение имеет процесс **естественного отбора** – т.е. процесс дифференциального воспроизводства потомства генетически различными организмами в популяции. Фактически это означает, что носители определенных генетических вариантов (т.е. определенных генотипов) имеют больше шансов выжить и оставить потомство, чем носители других вариантов (генотипов).

Выделяют 3 основных типа мутации:

- * вредоносные

- * нейтральные

- благоприятствующие.

Большинство новых мутаций, возникающих в популяции, являются вредоносными, так как снижают приспособленность их носителей к конкретным условиям популяционной среды. Отбор обычно действует против таких мутантов, и через некоторое время они исчезают из популяции. Данный тип отбора называется отрицательным (стабилизирующим).

Однако существуют мутации, появление которых не нарушает функционирование организма. Приспособляемость таких мутантов может быть даже высока, как и приспособленность носителей аллелей – не мутантов (исходных). Эти мутации являются нейтральными, и естественный отбор остается равнодушный к ним, не действуя против них (дизруптивный отбор). При действии дизруптивного отбора внутри популяции обычно возникает полиморфизм – несколько отчетливо различающихся форм гена.

- Третий тип мутантов – благоприятствующий появляется крайне редко: такие мутации могут повысить приспособленность организма. В этом случае отбор может действовать так, что частота встречаемости аллелей – мутантов может повыситься. Данный тип называется положительным (движущим) отбором.
- Мутации, миграции, отбор и дрейф генов влияют на динамику частот как конкретных аллелей, так и целостных генотипов. Определенные типы скрещивания влияют только на частоты генотипов. Среди этих процессов - **инбридинг и ассортативное**

- Закон Харди – Вайнберга действует лишь тогда, когда скрещивание случайно и вероятность скрещивания двух генотипов равно произведению их частот.
- **Инбридинг (близкородственные браки)** представляет собой один из вариантов неслучайного скрещивания, когда потомство производится особями, являющимися генетическими родственниками друг другу.

- Поскольку родственные особи в генетическом отношении более сходны между собой, чем не стоящие в родстве организмы, поскольку инбридинг ведет к повышению частоты гомозигот и снижению частоты гетерозигот по сравнению с теоретически ожидаемой при случайном скрещивании (хотя частоты аллелей при этом не меняются).
- Крайним случаем инбридинга является самооплодотворение или самоопыление – формы размножения, которые широко распространены у некоторых видов растений.

- **Общая закономерность** заключается в том, что в популяциях **инбридинг** повышает частоту фенотипического проявления ***вредных рецессивных аллелей***, поскольку повышает вероятность «встречи» двух рецессивных генов, определяющих то или иное отклонение от нормы.

- Мерой генетических последствий инбридинга служит **коэффициент инбридинга**, представляющий собой вероятность того, что у какой либо особи в данном локусе окажутся два аллеля, идентичные по происхождению, т.е. точные копии аллеля, имевшегося в генотипе одного из прародителей этой особи в каком то из предшествующих поколений. Коэффициент инбридинга обычно обозначается буквой F (см. таблицу)

Таблица Коэффициент инбридинга (F) в потомстве от родственных скрещиваний

Тип скрещивания	Степень родства	F
Сиблинги	1	1/4
Дядя — племянница, тетя — племянник Двоюродные брат — сестра	11	1/8
Двоюродные дядя — племянница Двоюродные тетя — племянник Троюродные брат — сестра Троюродные дядя — племянница или троюродные тетя — племянник	111	1/32 1/64 1/128
Четвероюродные брат — сестра	1V	1/256

- У **растений** при самоопылении коэффициент самый высокий ($F = 1/2$).
- У **человека** супружеские отношения между родителями и детьми или между братьями и сестрами считаются **кровосмешением**. Такие браки чаще всего заключаются между племянницей и дядей, между двоюродными братом и сестрой.
- В большинстве культур существует запрет на подобные браки.

- Ассортивностью называется не случайное заключение браков на основе сходства по любым факторам.
- Ассортативность практически всегда осуществляется в положительном направлении, т.е. браки в подавляющем большинстве случаев заключаются между людьми, похожими друг на друга;
- в супружеских парах, как правило существует сходство по многим фенотипическим признакам. Подобно инбридингу, ассортивность браков влияет только на частоты генотипов, но не частоты аллелей..

- Ассортивность, как и инбридинг, снижает гетерозиготность. В результате ассортивности, гомозиготы заключают браки с гомозиготами, а гетерозиготы в каждом поколении производят одну или несколько гомозигот. В конечном счете, если ассортивность выражена достаточно сильно, она может существенным образом снизить генетическую изменчивость в популяции. Например, различия по росту и весу представляют собой в основном результат влияния нескольких генов.

- Если бы признак роста не был бы существенным фактором при выборе спутников жизни и высокие женщины выходили бы замуж за невысоких мужчин так же часто, как за высоких, то потомки высоких женщин были бы среднего роста.
- Однако это не так. Её механизм пока не понят, однако хорошо известен тот факт, что наличие ассортивности изменяет популяционное распределение значений по фенотипу, по которому наблюдается ассортивность.