



**Кафедра биологии**  
имени академика Е.Н. Павловского

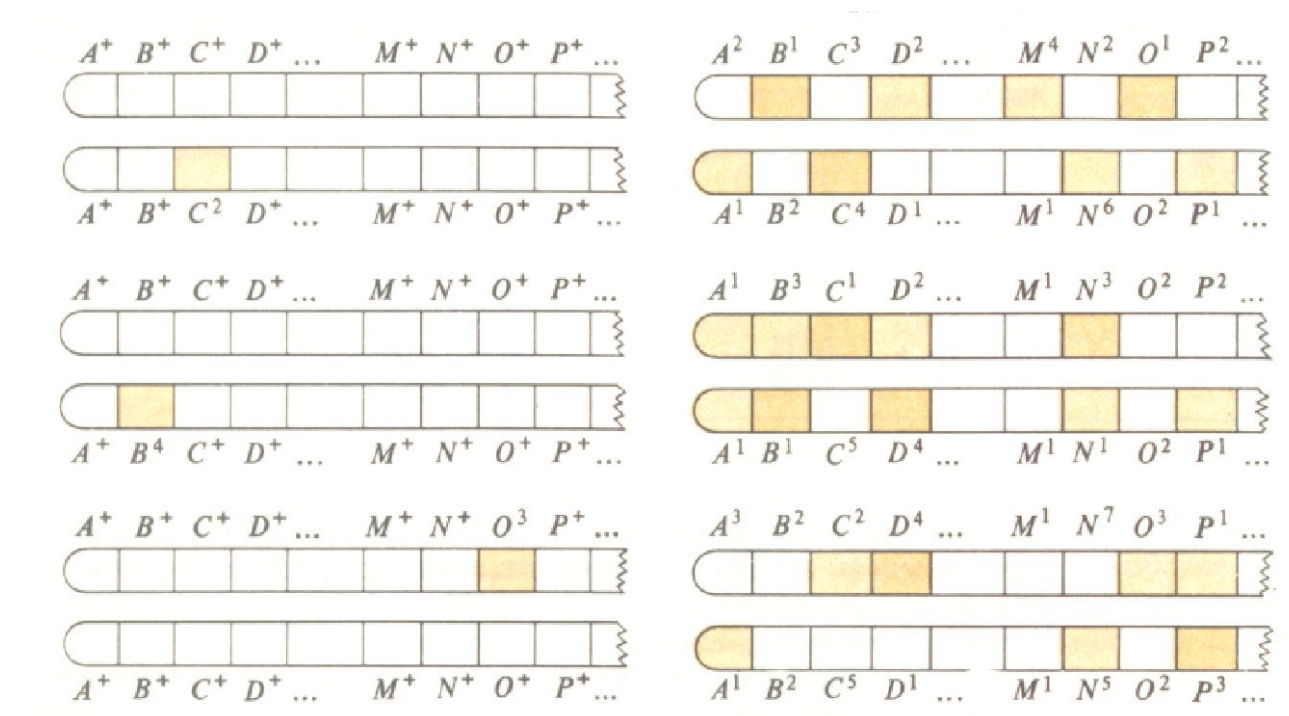
На лекции рассматриваются следующие вопросы:

- 1.** Современные представления о генетической структуре популяции
- 2.** Оценка генетической структуры популяции
- 3.** Генетический полиморфизм, его биологическое и медицинское значение

Согласно классической модели типичная особь природной популяции гомозиготна по аллелям дикого типа почти во всех локусах. Частота вредных аллелей, возникающих в результате мутационного процесса, в природных популяциях поддерживается на низком уровне

В соответствии с балансовой гипотезой многие или даже большинство локусов в природных популяциях представлены целым рядом аллелей с различными частотами, а каждая особь такой популяции гетерозиготна по значительной части локусов.

## Модели генетической структуры популяции

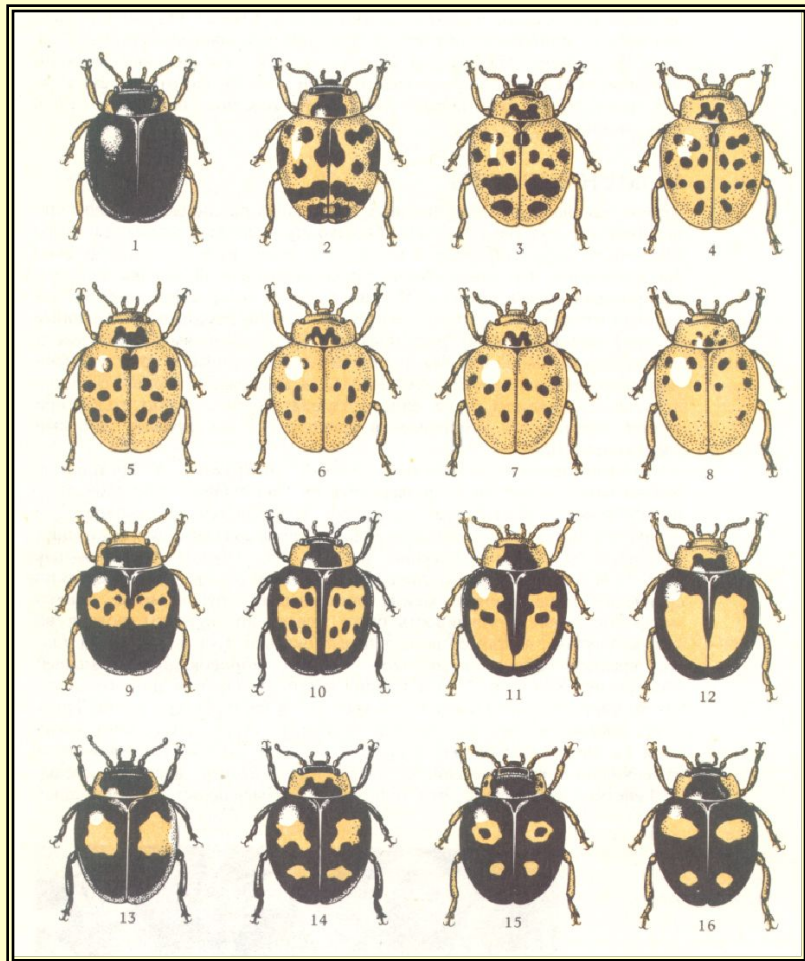


**Классическая модель**

**Балансовая модель**

Прописные буквы обозначают локусы  
 Цифры-номера различных аллелей  
 Аллели дикого типа обозначены +

# Изменчивость окраски надкрыльев божьей коровки *Harmonia axyridis*



**Вид обитает в Сибири , Корее ,  
Китае и Японии.  
Почти полностью черная  
окраска распространена в  
Сибири, чем дальше на  
восток, тем больше  
увеличивается частота  
божьих коровок с черными  
пятнами на желтом фоне.  
Божьи коровки с красными  
пятнами встречаются на  
Дальнем Востоке**

**Согласно современным данным примерно 10 000 генов, определяющих антигенную, ферментативную, рецепторную системы человека, представлены в виде полиморфных систем — 2 и более аллелями, и следовательно, число индивидуальных вариаций генотипов может быть  $2^{10000}$ . Для сравнения вариации лишь по 25 полиморфным системам ( $2^{25}$ ) дают число индивидуальных генотипов, приближающееся к численности населения нашей планеты**

Полиморфность – доля полиморфных локусов , представленных множественными аллелями в популяции.



## Расчет средних значений полиморфности четырех популяций

Популяция	Число локусов		Полиморфность
	всего	полиморфных	
1	30	18	$18/30 = 0.60$
2	30	15	$15/30 = 0.50$
3	30	16	$16/30 = 0.53$
4	30	14	$14/30 = 0.47$

Среднее: 0,525

С увеличением выборки возрастает вероятность выявления новых локусов

Слабополиморфные локусы равноценны сильнополиморфным

**Гетерозиготность - средняя частота особей  
гетерозиготных по определенным локусам**

## Расчет средней гетерозиготности по четырем локусам

Локус	Число обследованных Всего	гетерозиготных	Гетерозиготность
1	100	25	$25/100=0.25$
2	100	42	$42/100 =0.42$
3	100	9	$9/100 =0.09$
4	100	0	$0/100 =0$
			Среднее: 0,19

**Наследственность сама по себе не изменяет частоты аллелей и генотипов по определенному локусу. В свободно скрещивающейся популяции частоты генотипов связаны с частотой генов квадратичными соотношениями.**

$$(P + q)^2 = P^2 + 2Pq + q^2$$

**P-частота доминантного аллеля**

**q- частота рецессивного аллеля**

**Фенотипы**



**Генотипы**

*AA*

*Aa*

*aa*

**Кол-во растений**

320

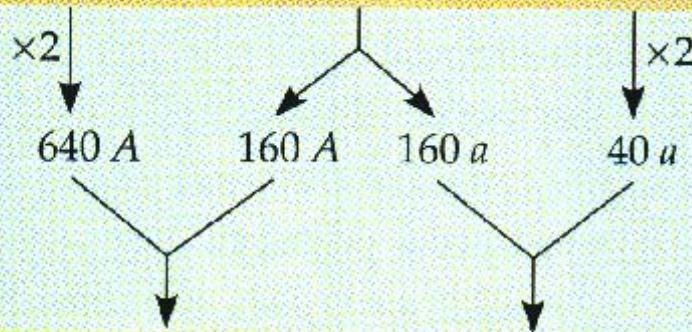
160

20

**Частоты генотипов**

$$\frac{320}{500} = 0.64 \text{ } AA \quad \frac{160}{500} = 0.32 \text{ } Aa \quad \frac{20}{500} = 0.04 \text{ } aa$$

**Кол-во аллелей**



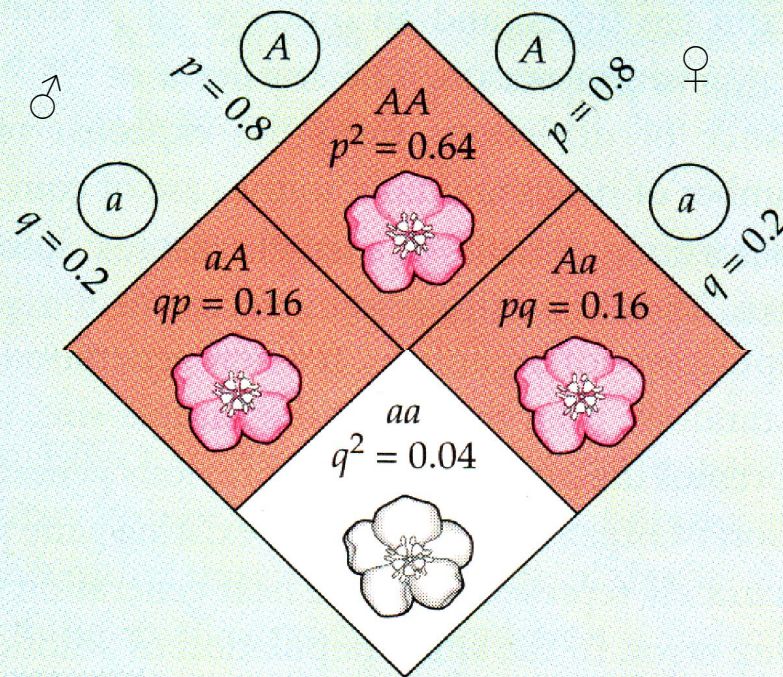
**Частоты аллелей**

$$\frac{800}{1000} = 0.8 \text{ } A$$

$$P = 0,8$$

$$\frac{200}{1000} = 0.2 \text{ } a$$

$$q = 0,2$$



**F<sub>2</sub>**

**Частота  
генотипов**

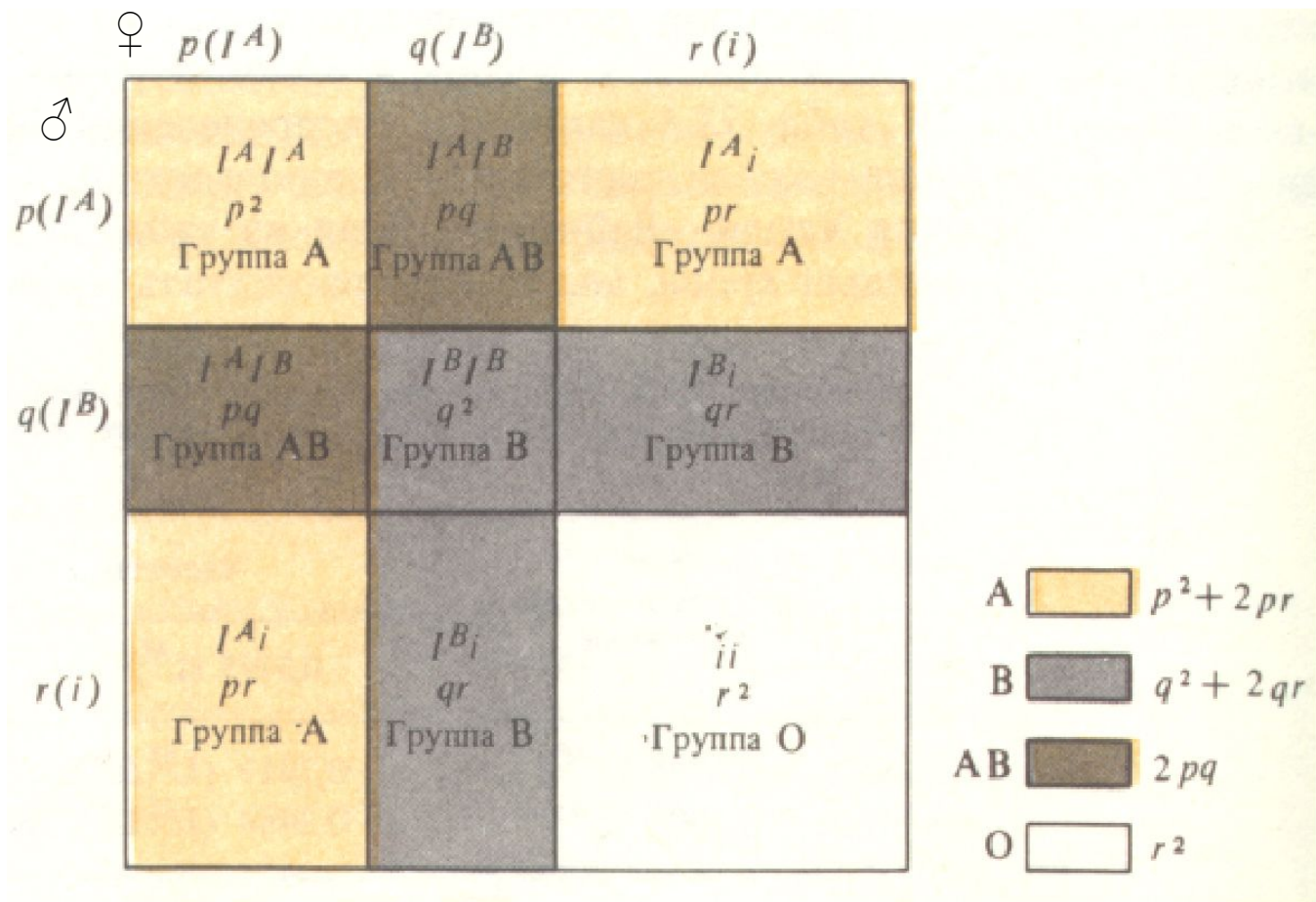
$p^2 = 0.64$  AA     $2pq = 0.32$  Aa     $q^2 = 0.04$  aa

**Частота аллелей**

$p = 0.8$  A     $q = 0.2$  a

**Генетическая структура популяции в F<sub>2</sub>**

# Геометрическое представление взаимосвязи между частотами аллелей и частотами генотипов для генов, определяющих группы крови человека



**В основе генетического полиморфизма лежит множественный аллелизм. Полиморфным считают локус, когда частота наименее распространенного аллеля превышает 1 %**



## **Генетический полиморфизм лежит в основе:**

- наследственно обусловленных индивидуальных реакций людей на действие факторов внешней среды абиотической и биотической природы, лекарственных препаратов и т.п. ;**
- иммунологической индивидуальности людей, с которой связаны проблемы трансплантологии.**
- возникновения болезней, обусловленных генетической несовместимостью организмов матери и плода, например, гемолитическая болезнь новорожденных.**

## НАСЛЕДСТВЕННО ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ НА ДЕЙСТВИЕ ВНЕШНИХ ФАКТОРОВ

- пылевых частиц
- пищевых веществ
- ультрафиолетовое облучение
- возбудителей болезней человека
- лекарственные препараты

**Полиморфная система по локусу **PI**, контролирующему синтез альфа-антитрипсина - белка сыворотки, который служит ингибитором протеиназ.**

**Идентифицировано 23 разных фенотипа этого белка.**

**Локус PI – полиморфный**

**Аллель M- определяет нормальную активность белка**

**Аллели C, S, Z- пониженную активность белка**

**Индивидуумы с наследственной недостаточностью альфа- антитрипсина, склонны к развитию заболеваний эмфиземы легких при длительном воздействии пылевых частиц и других атмосферных загрязнителей.**

**Среди гомозигот ZZ в возрасте старше 30 лет эмфизема легких встречается в 30 раз чаще, чем в общей популяции. Частота гомозигот у европейцев - 0,05%.**



**Частота гетерозигот по аллелю  $Z$  в некоторых популяциях достигает 2- 4 %. Для этой группы лиц в целях профилактики заболеваний легких необходимо исключить курение и воздействие промышленной пыли**

**Определённые пищевые продукты могут вызывать патологические реакции у генетически чувствительных индивидов. Примером может служить непереносимость лактозы, связанная с мутацией гена, контролирующего синтез фермента лактазы.**

В Швеции и Дании непереносимость лактозы встречается примерно у **3%** взрослых лиц, в Финляндии и Швейцарии — у **16%**, в Англии — у **20–30%**, во Франции — у **42%**, а в странах Юго-Восточной Азии и у афро-американцев в США — почти у **100%**.



**Конские бобы, употребляемые в пищу, вызывают гемолиз у лиц с недостаточностью фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.**

**Недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы наследуется как сцепленный с X-хромосомой рецессивный признак.**



# Общая схема детоксикации ксенобиотиков

**АКТИВАЦИЯ  
КСЕНОБИОТИКОВ С  
ОБРАЗОВАНИЕМ  
АКТИВНЫХ  
ПРОМЕЖУТОЧНЫХ  
ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫХ  
МЕТАБОЛИТОВ**



**ПРЕОБРАЗОВАНИЕ  
АКТИВНЫХ  
ПРОМЕЖУТОЧНЫХ  
ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫХ  
МЕТАБОЛИТОВ В  
ВОДОРАСТВОРИМЫЕ  
НЕТОКСИЧНЫЕ  
КОМПОНЕНТЫ**



**ВЫВЕДЕНИЕ  
ВОДОРАСТВОРИ-  
МЫХ  
НЕТОКСИЧНЫХ  
КОМПОНЕНТОВ ИЗ  
ОРГАНИЗМА**

**цитохром P450**

**N-ацетилтрансфераза,**

**У большинства людей монголоидных популяций после употребления малых доз алкоголя наблюдаются признаки отравления. Такая реакция на алкоголь объясняется наследственными вариациями в молекулах двух ферментов, расщепляющих спирт.**

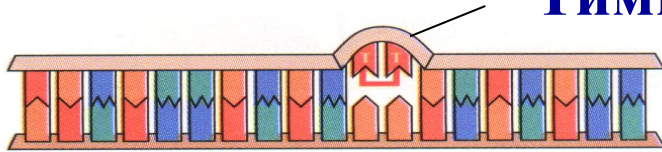
**Гены алкогольдегидрогеназы печени представлены тремя полиморфными локусами (*ADH-1*, *ADH-2*, *ADH-3*), альдегиддегидрогеназы — двумя (*ALDH-1* и *ALDH-2*).**

**Токсическая реакция на малые дозы алкоголя свойственна людям, у которых отсутствует изоформа *ALDH-1*.**

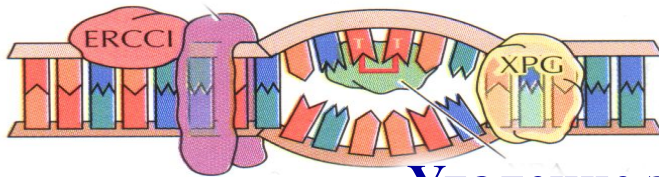


**Больной пигментной ксеродермой**

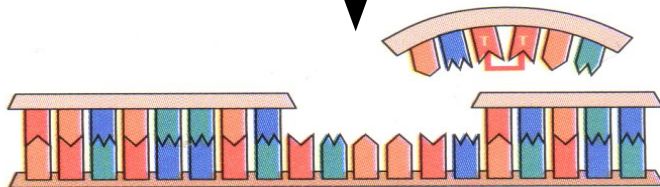
## Тиминовый димер



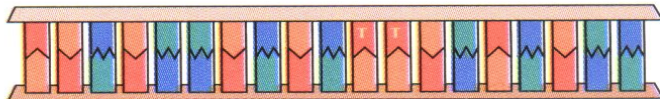
Распознавание и вырезание  
эндонуклеазой поврежденного участка



Удаление экзонуклеазой поврежденного  
участка

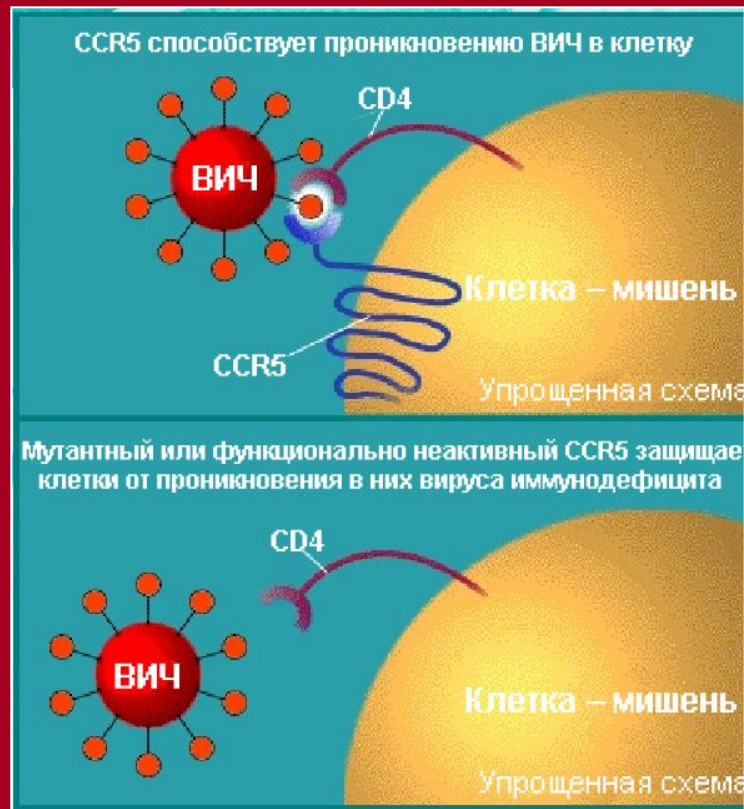


Застройка бреши ДНК-полимеразой и сшивание  
лигазой разрыва сахара-фосфатного остова

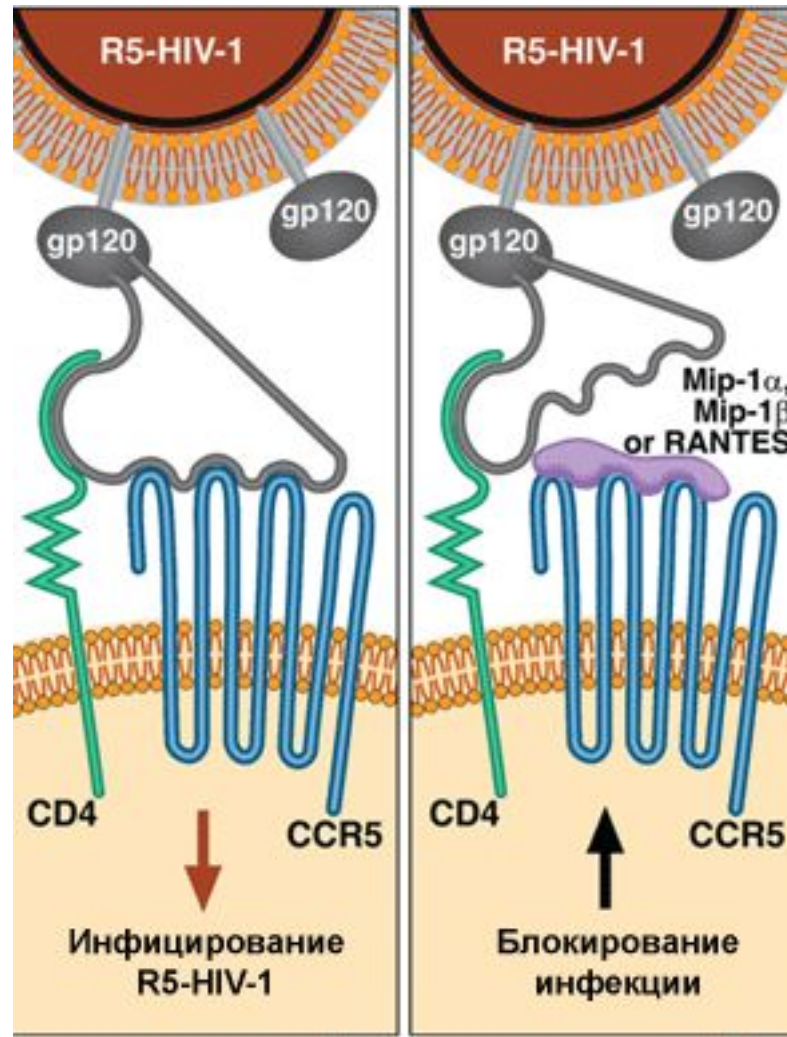


## Схема репарации ДНК

**С генетическим полиморфизмом связана неодинаковая чувствительность людей к возбудителям инфекционных болезней. Например к I типу вируса полиомиелита восприимчив один человек на миллион; к возбудителю туберкулеза один на 1000.**



**Частота мутации CCR5  $\Delta$  32 у европеоидов составляет 10%. гомозиготы по мутации хемокинового рецептора CCR5  $\Delta$  32, не инфицируются вирусом иммунодефицита *in vitro***



**Блокада хемокиновых рецепторов препятствует проникновению вируса в клетку**

ВИЧ поражает макрофаги, моноциты и Т-лимфоциты, которые имеют на поверхности клетки рецептор **CD4**. Вирус проникает в клетку с помощью взаимодействия с двумя рецепторами: **CD4** и хемокиновым рецептором **CCR-5**.

Инфицированный организм производит от одного до десяти миллиардов вирусных частиц в день. Среднее время до полного истощения клеток **CD4** и начала развития симптомов СПИДа составляет **10** лет.



## **Полиморфная система по локусу, контролирующему синтез сывороточной холинэстеразы**

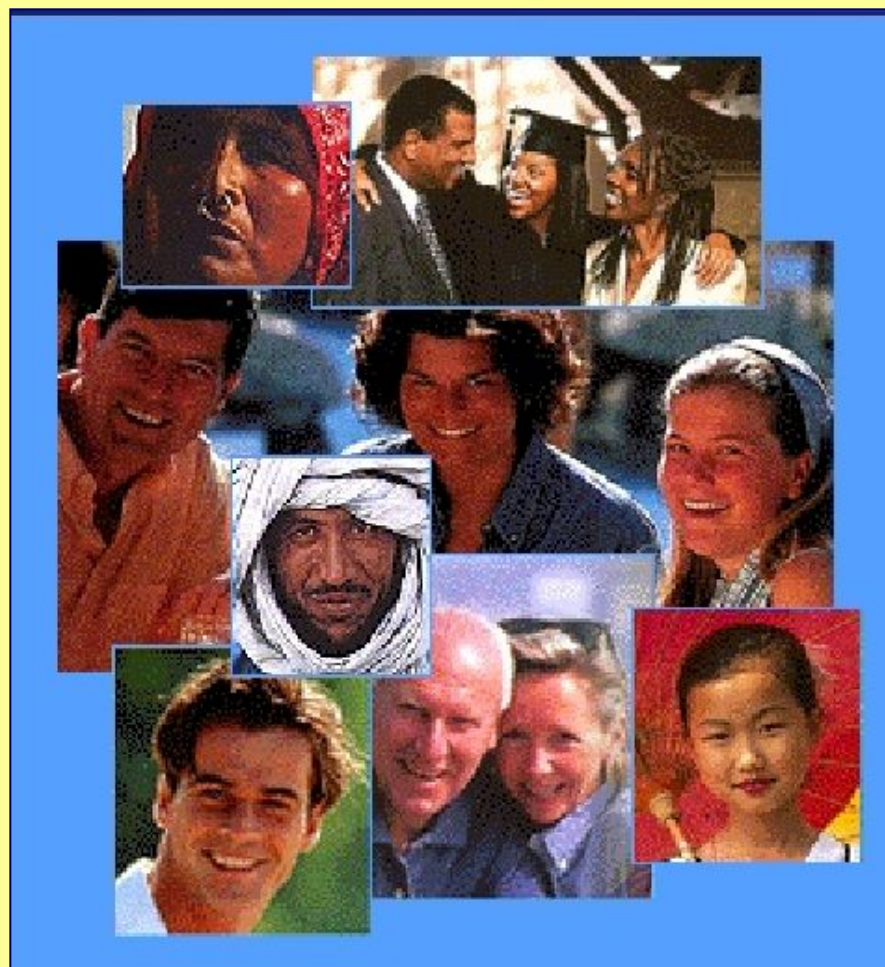
**Аномальная холинэстераза не инактивирует дитилин, применяющийся в хирургии как мышечный релаксант, поэтому у обладателей такого фермента наблюдается длительная остановка дыхания (в течение 1 ч).**

**Аллель  $E^U$  - контролирует синтез фермента с нормальной активностью, аллели  $E^S$  и  $E^f$  – с пониженной активностью**

**У гомозигот по аллелям  $S$  и  $f$  дитилин инактивируется медленно (в течение часа). Частота частота клинически значимых гомозигот- 1:3500.**

**В популяциях восточных и африканских народов патологические аллели встречаются очень редко.**

**Гомозиготы по аллелю  $E^S$  особенно чувствительны к дитилину. Этот аллель широко распространён среди эскимосов Аляски.**



**При лечении представителей азиатских народов нужно использовать более низкие дозы психотропных препаратов, таких как антидепрессанты и нейролептики, чем у европейцев.**



**Генетически сбалансированный полиморфизм лежит в основе неодинаковой подверженности людей мультифакториальным заболеваниям.**

**Известен случай, когда 88-летний мужчина, страдавший умственным расстройством, поглощал 25 яиц в день на протяжении большей части своей жизни, однако уровень холестерина в его крови был нормальным.**



Аборигены Австралии



Эскимосы Гренландии

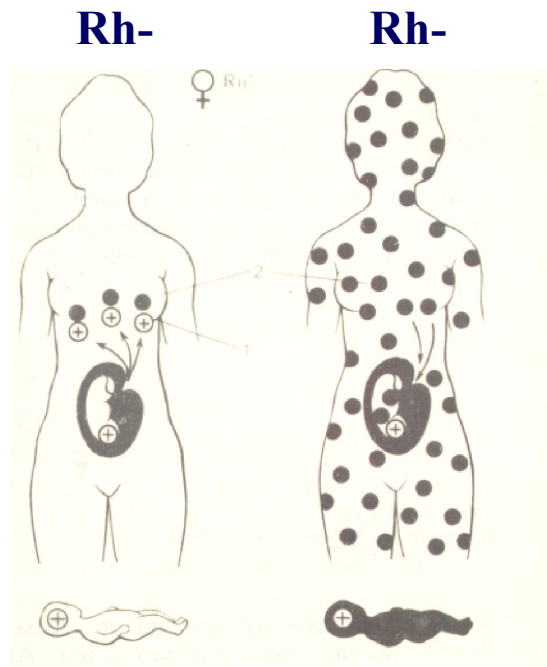
Не зарегистрировано  
ни одного случая  
диабета типа 1 или  
рассеянного склероза

Влияние генетических факторов на заболеваемость  
диабетом аборигенов Австралии и эскимосов Гренландии

**С генетическим полиморфизмом связана антигенная индивидуальность людей.**

**Антигены –это вещества , которые несут признаки генетической чужеродности и при введении в организм вызывают специфические иммунологические реакции.**

# Генетическая основа резус-конфликта



Аллель **D** - контролирует синтез антигена (резус антигена или резус -фактора)  
 Аллель **d** – определяет отсутствие антигена **Rh**

	<b>Rh<sup>-</sup></b>		<b>Rh<sup>+</sup></b>
<b>P</b>	♀ <b>dd</b>	x	♂ <b>DD</b>
<b>G</b>	<b>d,d</b>		<b>D,D</b>
		<b>Rh<sup>+</sup></b>	
<b>F<sub>1</sub></b>		<b>Dd</b>	
	<b>Rh<sup>-</sup></b>		<b>Rh<sup>+</sup></b>
<b>P</b>	♀ <b>dd</b>	x	♂ <b>Dd</b>
<b>G</b>	<b>d ,d</b>		<b>D,d</b>
		<b>Rh<sup>+</sup></b>	<b>Rh<sup>-</sup></b>
<b>F<sub>1</sub></b>		<b>Dd</b>	<b>dd</b>

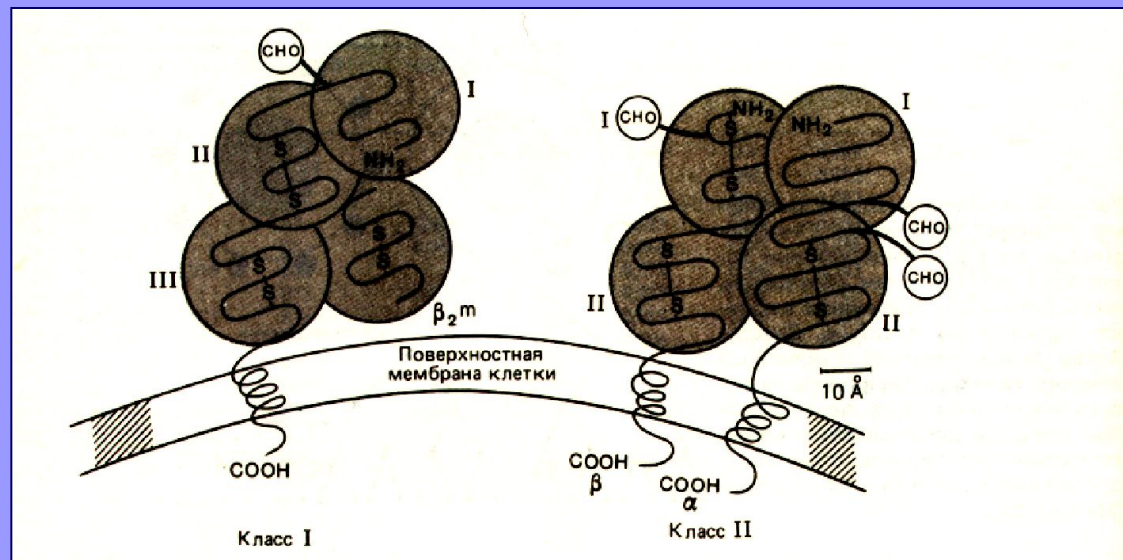
Резус отрицательные люди составляют примерно 16 %

Вероятность возникновения резус-конфликта -9 % от всего числа беременностей.

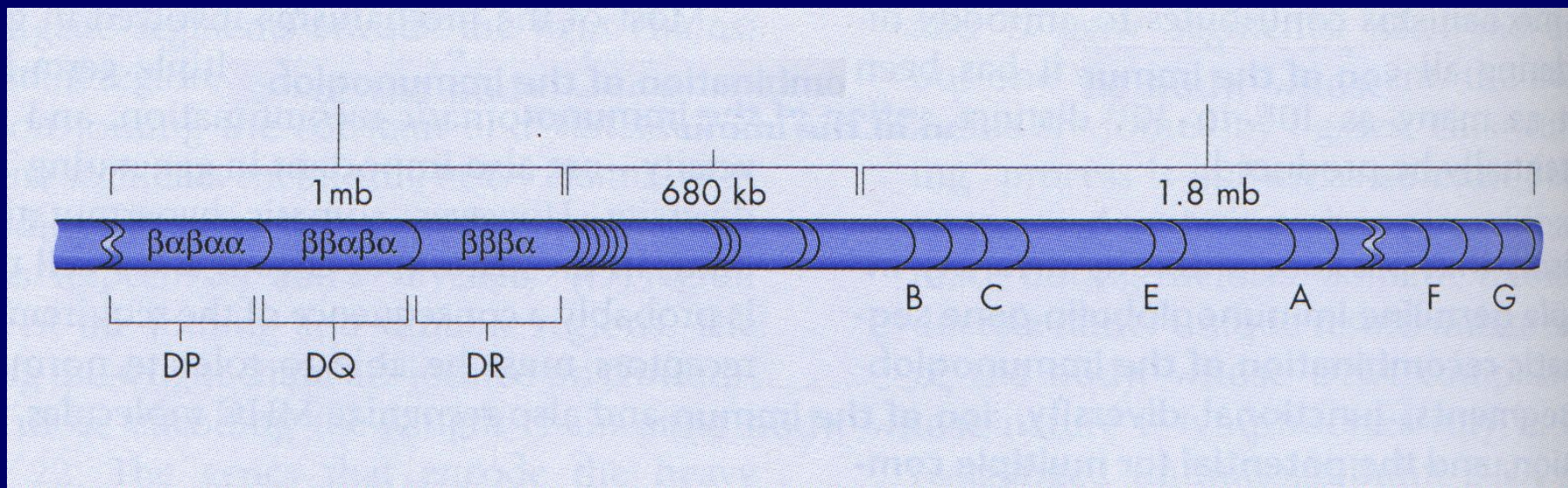
Частота болезни среди новорожденных - 1:150 – 1:200

**Знание особенностей распространения в популяции разных генетических маркеров дает возможность прогнозировать ожидаемые частоты возникновения заболеваний, предрасположенность к которым сцеплена с тем или иным геном.**

# Структура комплекса гистосовместимости







**Группа сцепления локусов главного комплекса  
гистосовместимости ( МНС) на хромосоме 6.**

**Существует большое количества различных аллелей для  
каждого локуса: 245 HLA-A, 480 HLA-B, 117 HLA-C**

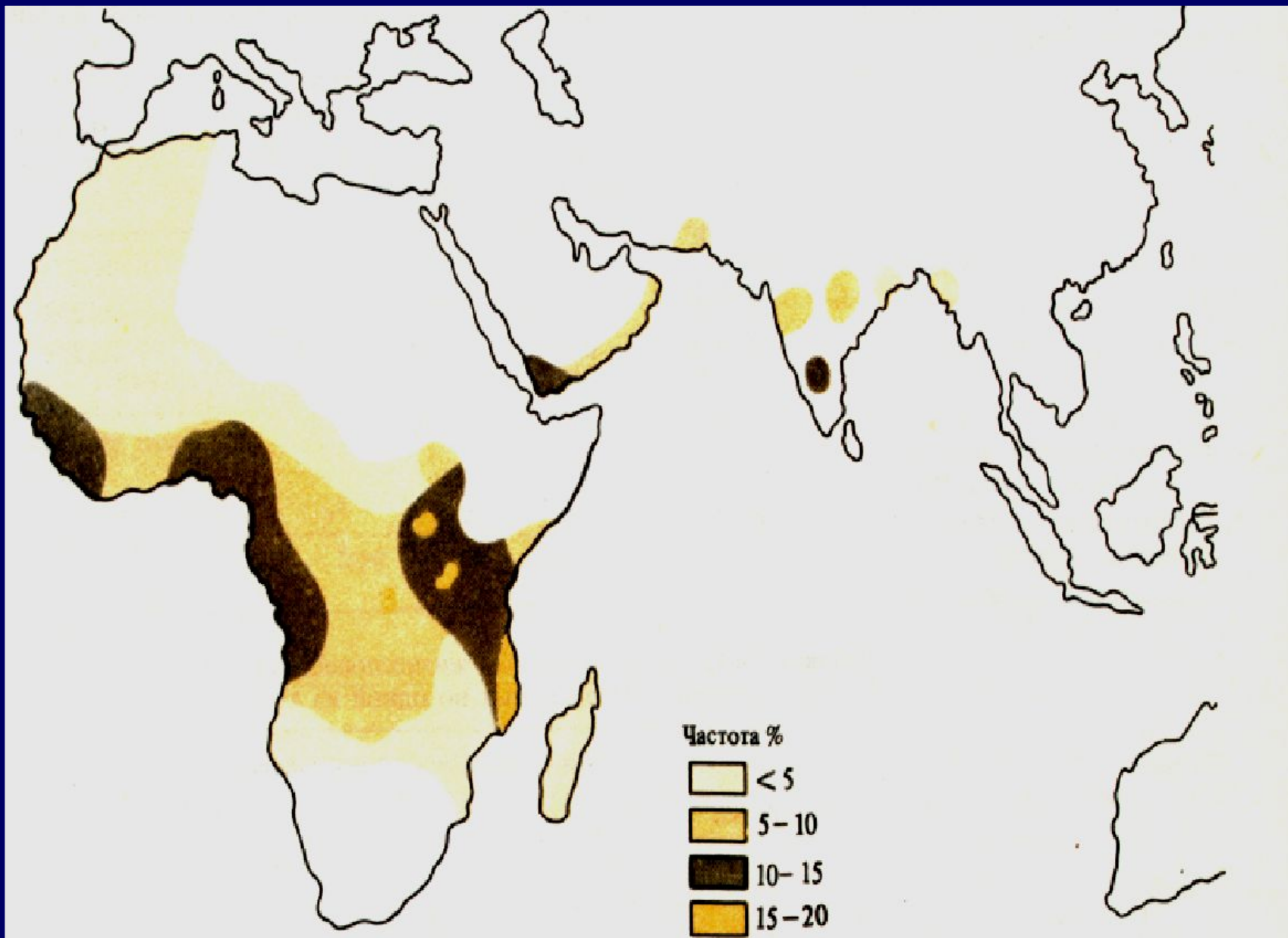
**Все ядродержащие клетки человека имеют четыре пары антигенов (А, В, С и D), из которых 4 антигена унаследованы от одного родителя и 4 от другого родителя .**

**Поскольку каждый антиген имеет много вариантов, то возможны огромное число комбинаций антигенов , что приводит к низкой вероятности того, что два индивида будут иметь идентичный тип HLA.**

**Наиболее частые гаплотипы ( под гаплотипами понимают комбинации генов в хромосоме ):  $A_1 - B_8$  и  $A_3 - B_7$**

**Возможность нахождения доноров, соответствующих по генам гистосовместимости в случаях редких гаплотипов равна 1: 7000**

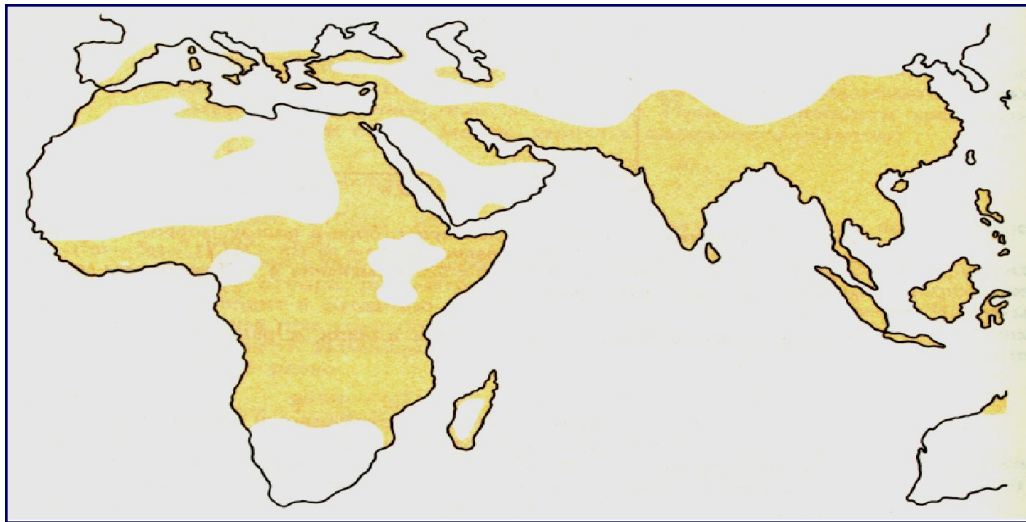
Биологическое значение генетического полиморфизма определяется дополнительными адаптивными возможностями и эволюционными перспективами, которые полиморфизм обеспечивает популяциям живых организмов.



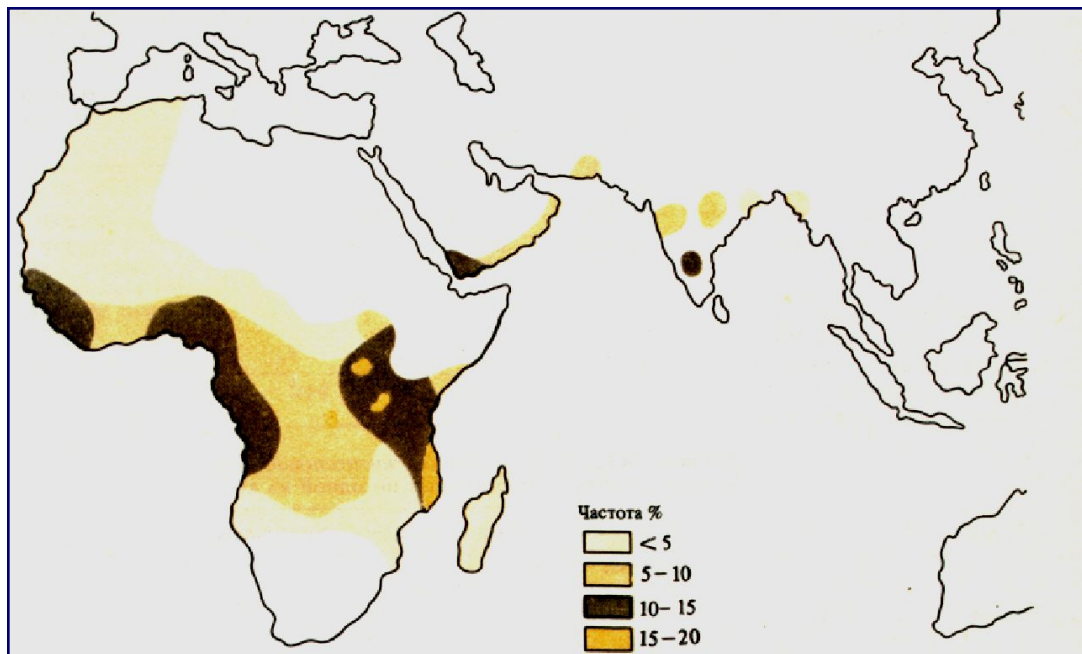
Географическое распределение аллеля **Hb<sup>S</sup>**



**Распространение тропической малярии в Старом Свете**

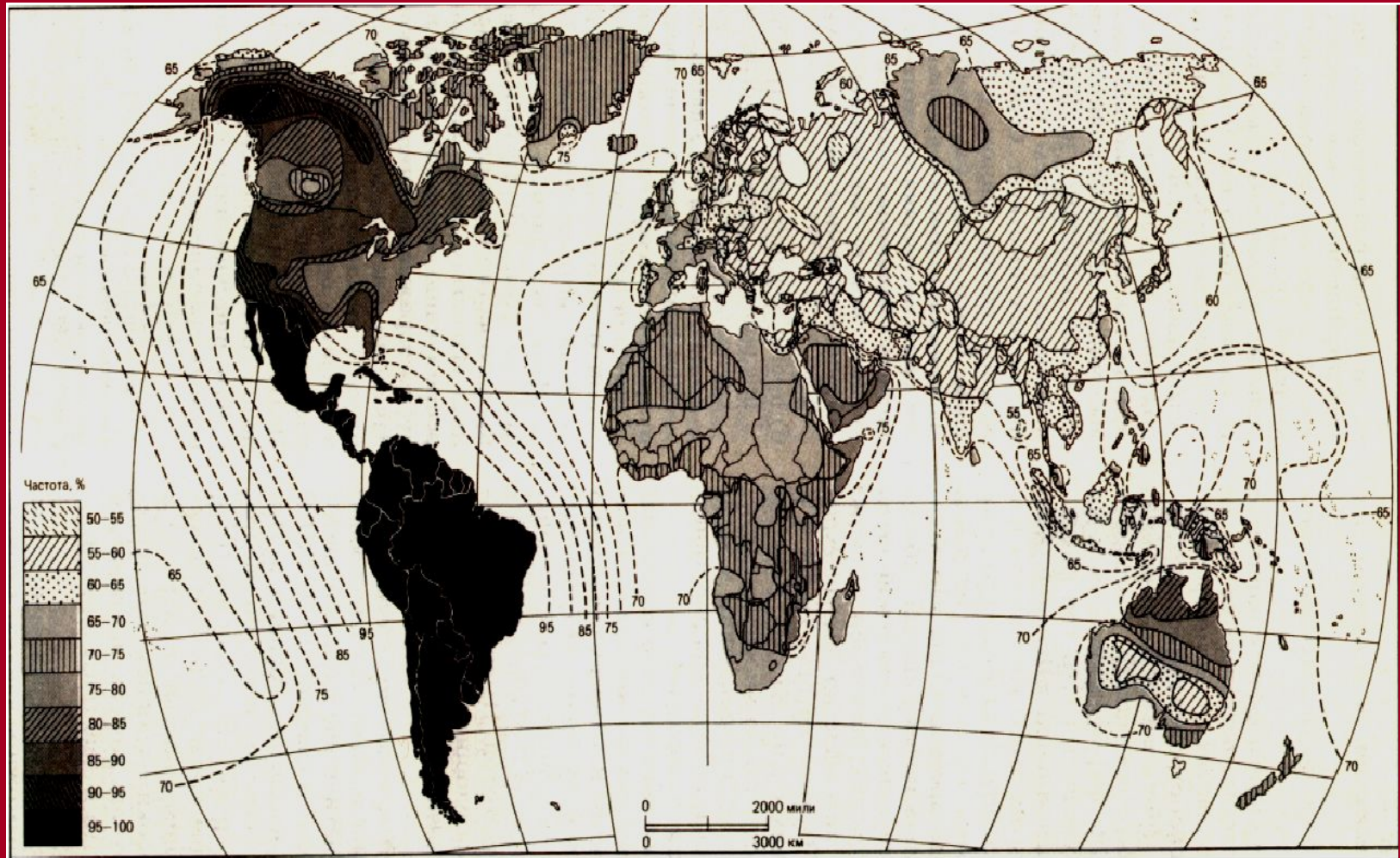


**Распространение тропической малярии в Старом Свете**



**Географическое распределение аллеля Hb<sup>S</sup>**

## Распределение частоты аллеля O в популяциях коренного населения разных регионов планеты



Аллель O с высокой частотой встречается в популяциях, которые в течение длительного времени находились в изоляции: коренное население Австралии, Полинезии, Арктики и особенно Центральной и Южной Америки