

Лекция 6

Тема: Генофонд человеческих популяций, факторы его динамики. Популяционно-статистический анализ.

Статистический (математический) метод

В работе Г.Менделя этот метод впервые был применен для количественной оценки наследуемости отдельных признаков у анализируемых растений (горох), что позволило установить закономерности наследования при моно- и дигибридном скрещивании.

В настоящее время метод чаще используется в медико-генетических исследованиях для определения вероятности рождения детей (больных или здоровых) в семьях с отягощенной наследственностью. Вероятность выражается в процентах.

Метод широко применяется при проведении популяционных исследований - **популяционно-статистический анализ**

Популяция – это некоторая часть вида, которая исторически отделившись от основного массива своего вида, заняла новую экологическую нишу и сформировала собственный **генофонд**

Генофонд – это совокупность всего генетического материала всех членов одного вида (**генофонд вида**) или популяции (**генофонд популяции**).

Генофонд формируется из совокупности доминантных и рецессивных генов, определяющих все признаки всех членов сообщества.

Некую долю генофонда - составляют мутантные доминантные или рецессивные гены, которые обуславливают патологические признаки (наследственные болезни человека) - это **генетический груз** генофонда вида или популяции.

Для определения величины генетического груза в популяции или частоты отдельных патологических генов в её генофонде используется математическое уравнение

Харди-Вайнберга : $p^2 + 2pq + q^2 = 1$ или (100%), где :

p – доминантные гены, а q – рецессивные гены

Сумма всех доминантных и всех рецессивных генов образуют генофонд популяции ($p+q=1$)

p^2 - частота индивидов в популяции гомозиготных по доминантным генам (pp);

q^2 – частота индивидов гомозиготных по рецессивным генам (qq);

pq – частота индивидов гетерозиготных.

Для определения числа членов популяции с различными генотипами необходимо:

1. Установить размер популяции, т.е. численность всех членов;
2. Определить количество индивидов с рецессивными фенотипами по анализируемому признаку, что соответствует генотипам гомозиготным по рецессивным генам (qq или q^2);
3. Определить частоту гомозигот по рецессивным генам среди всех членов популяции (N/n^{qq});
4. Определить частоту рецессивного гена $q = \sqrt{N/n^{qq}}$
5. Определить частоту доминантного гена: $p = 1 - q$
6. Определить частоту гетерозигот - pq
7. Сопоставляя частоты генотипов с общей численностью популяции определяется количество гетерозигот – скрытых носителей рецессивных генов.

Пример: В популяции численностью 100 000 человек

у 10 человек диагностирован альбинизм (аутосомно - рецессивный признак). Необходимо определить предполагаемое количество фенотипически здоровых носителей рецессивных генов, т.е. гетерозигот, которые могут передать эти гены последующим поколениям.

По определению Н.В.Тимофеева-Ресовского (1933 г) **«Популяция** - это группа особей определенного вида, которая:

- 1) в течение достаточно длительного времени (большого числа поколений) населяет конкретный ареал;
- 2) в той или иной степени случайно скрещивается в его пределах;
- 3) не имеет внутри себя заметных изоляционных барьеров; отделена от соседних групп этого вида той или иной степенью давления тех или иных форм изоляции».

Человеческие популяции формируются исторически в течение нескольких поколений.

Поколение – это средний возраст родителей к моменту рождения среднего ребенка, в семьях с законченной репродуктивной функцией.

Пример: в ядерной семье (полная по составу), где возраст обоих супругов 56 лет, имеется 3 ребенка. Первый ребенок родился, когда родителям было по 23 года, 2-й - в возрасте 26 лет, а 3-й – 30 лет. Поскольку 2-й ребенок в данной семье является средним, то и средний возраст родителей будет составлять 26 лет. По совокупности аналогичных оценок в других семьях определяется средний размер поколения для конкретной исследуемой популяции.

Случайное скрещивание или **панмиксия** - подразумевает систему формирования брачных пар не зависящую от генотипов особей или других ограничивающих этот процесс факторов.

При этом все **брачные пары** формируются из членов одной популяции. В результате брачного миксиса формируется генофонд соответствующей популяции.

Генофонд популяции – это совокупность всех генов (доминантных и рецессивных) всех членов отдельной популяции.

Некоторая часть генофонда состоит из мутантных (патологических) генов, которые образуют **генетический груз** популяции. Величину генетического груза в отдельной популяции можно определить по уравнению Харди-Вайнберга ($p^2 + 2pq + q^2 = 1$).

Генофонд популяции – это совокупность всех генов всех членов одной популяции.

«... Мы стоим у края необъятного моря. Тысячи различных драгоценных или вредных веществ – гены растворены в этом море... и море это волнуется. Неслышными взрывами ежеминутно взрываются в нем мутации, даря нам ценности или отравляя это море новыми ядами. Медленно расползаются диффузными процессами эти гены, захватывая все новые и новые зоны. Сложными потоками переливаются, смешиваясь и крутясь, разноцветными струями, рождая новые комбинации генов, часто еще неведомые человеку... Имя этому морю – генофонд... Познать, понять и овладеть его взволнованной многосложной жизнью – наша благородная задача!»

А.С Серебровский

Факторы динамики генофонда:

демографические или *социальные*
биологические или *генетические*

Демографические факторы:

- 1) Размер популяции** (общая численность);
- 2) Половозрастной состав** (число мужских и женских индивидов, возраст по группам: дорепродуктивный, репродуктивный, пострепродуктивный возраст), **эффективный размер популяции;**
- 3) Брачная ассортативность** – предпочтительность в выборе брачного партнёра (по этническим, экономическим, религиозным и др. причинам);
- 4) Индекс эндогамии (экзогамии)** - % браков, заключенных между членами одной популяции (других популяций) за несколько прошедших лет;

- 5) **Брачные миграции** – географические расстояния (в км) между местами рождения обоих брачующихся;
- 6) **Гаметный индекс** – число гамет, возникших в пределах анализируемой популяции (зарегистрированные беременности), завершившихся живорожденными детьми за некоторый временной период;
- 7) **Изоляция** от других популяций (географическая, экологическая, этническая и др.)

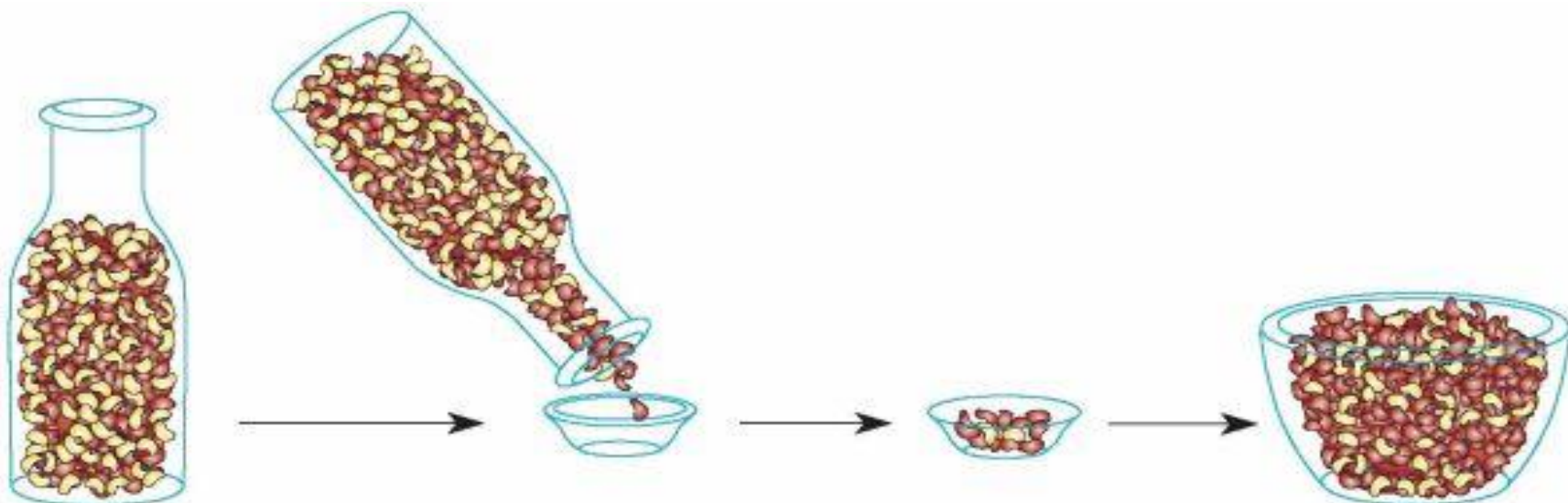
Популяции численностью до 1500 человек называются **изолят**, численностью от 1500 до 4000 – **дем**, более 4000 – **популяция**.

Генетические факторы:

1) Дрейф генов или генетико-автоматические процессы (эффект

основателя или эффект «горлышка бутылки») – это изменение частоты аллелей в ряду поколений в силу случайной ошибки выборки. Н.П.Дубинин, Д.Д.Ромашов и С.Райт в 30-х гг. показали, что дрейф генов приводит к изменению частот аллелей в популяциях конечной численности.

Популяция «не имеет памяти» о том, в каком состоянии она находилась много поколений назад, поскольку постоянно изменяются частоты аллелей в каждом поколении и эти случайные флуктуации частот генов могут проявиться накоплением доминантных или рецессивных генов в генофонде. Изменение частоты аллелей будет происходить тем быстрее, чем меньше



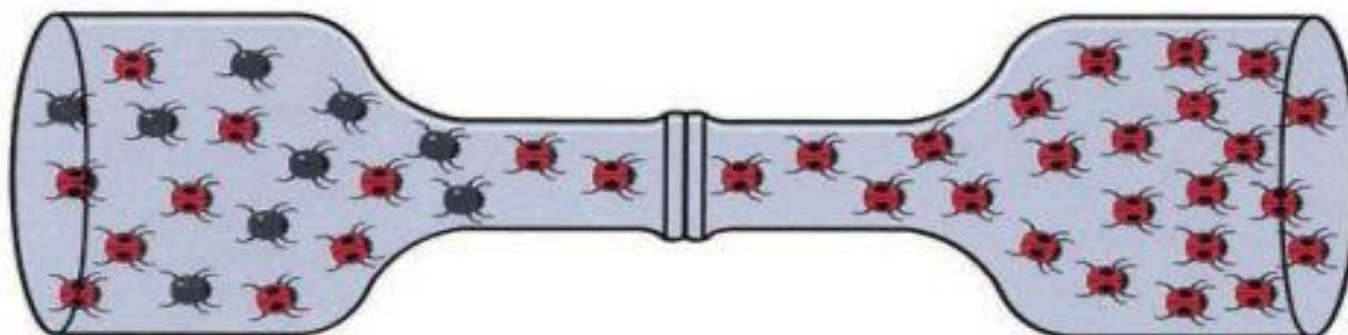
В исходной популяции частоты встречаемости красных и желтых аллелей были примерно одинаковы

А

Случайные события резко уменьшили размер популяций

Частоты аллелей в группе выживших организмов отличались от исходной популяции (красных осталось больше)

После восстановления численности в дочерней популяции красных аллелей стало гораздо больше, чем желтых



Б

Исходная популяция

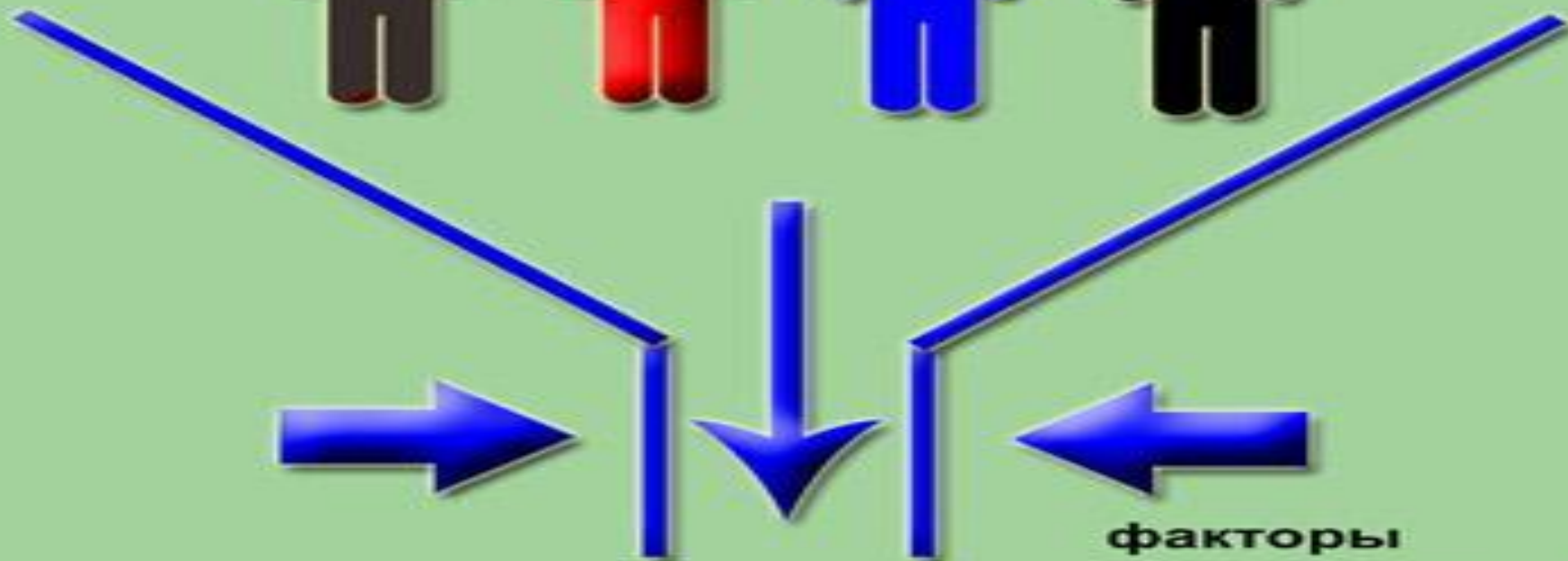
Популяция, прошедшая через «бутылочное горлышко»

Дрейф генов –

случайные ненаправленные изменения в частоте генов, происходящие в каждом поколении.

- Наблюдается при резких изменениях численности популяций (популяционные волны).
- При этом, ранее присутствующие в малых концентрациях мутантные гены могут исчезнуть из популяции, а концентрация других мутаций может случайно резко повыситься.
- Дрейф генов особенно заметен в изолятах.

исходные генотипы и фенотипы



**факторы
сокращающие
численность
популяции**



ИТОГОВЫЙ генотип и фенотип

2) Мутационный процесс. Спонтанный мутагенез в популяциях человека составляют 10^{-5} - 10^{-6} на одну гамету за одно поколение.

*Так, если частота доминантного аллеля **A** в результате мутации уменьшится с 1 до 0,99 потребуются 1000 поколений, для уменьшения частоты аллеля **A** с 0,5 до 0,49 , т.е на 0,01 потребуются 2000 поколений. Даже увеличение темпа мутирования вдвое не ускорит значительно процесс изменения частоты аллеля. Следовательно, изменение частоты нормального гена **A** за поколение будет падать по мере уменьшения частоты этого аллеля в генофонде популяции.*

Мутационный процесс характеризуется:

- Это постоянно действующий фактор.
- Ненаправленный фактор, ведет к появлению самых разных мутаций – элементарного эволюционного материала.
- Постоянно поддерживает высокую степень гетерогенности популяций.
- Приводит к накоплению отрицательных мутаций – «генетический груз» (6% от общего числа новорожденных). Каждый из нас – носитель 8 вредных мутаций, скрытых у Аа.

3) Естественный отбор. В нативных (природных) популяциях является одним из основных факторов изменения популяционной структуры.

В популяциях *Homo sapiens* роль естественного отбора, как фактора изменяющего генофонд и структуру популяций снижена (наука, медицина, социальное обустройство и др.). Однако, в результате спонтанных аборт, мертворождений и смерти детей после рождения не доживших до репродуктивного возраста и не реализовавших свои гены в последующих поколениях, формируют естественный отбор, величина которого в популяциях определяется как **индекс Кроу** по формуле:

$I_{tot} = I_m + 1 \mid P_s \times I_f$, где I_{tot} – величина естественного отбора, I_m – индекс смертности ($I_m = P_d \mid P_s$, где P_d - доля не доживших до репродуктивного возраста; P_s - доля, доживших до репродуктивного возраста; I_f – индекс плодовитости: $I_f = V_x \mid x^2$, где x - среднее число детей в семье (размер семьи), V_x - дисперсия.

4) **Инбридинг** – фактор генетической однородности популяции или выраженность гомозиготности ее членов.

Инбридинг в популяциях может быть: ***случайный, неслучайный (генеалогический), тотальный.***

Случайный инбридинг (F_{st}) – отражает корреляцию между случайно объединяющимися гаметами в субпопуляции относительно всей популяции.

Этой статистикой можно оценить степень генетической дифференциации популяций.

Неслучайный инбридинг (F_{is}) – это мера отклонения от панмиксии в элементарной популяции или усредненная оценка для нескольких популяций. Она позволяет оценить брачную ассортативность в популяции.

Инбридинг

Инбридинг – близкородственное скрещивание, которое приводит к повышению гомозиготности. Применяется для получения **чистых линий**.

Часто приводит к снижению общей жизнестойкости из-за накопления вредных рецессивных аллелей.

Единственный метод, используемый для сохранения сорта или породы в чистом виде.



Сорт яблок «Бужбон»



Буденовская порода лошадей

Методы селекции животных

Инбридинг

Скращивание внутри одной породы между близкими родственниками для сохранения важных признаков

Аутбридинг

Скращивание различных пород животных, отличающихся по ряду признаков для получения межвидовых гибридов

Гетерозис

Получение межпородных высокопродуктивных гибридов

Тесный инбридинг

(кровосмешение)

I – II (мать – сын)

II – I (дочь – отец)

II – II (сестра – брат)

Близкий инбридинг

II – II (полусестра-полубрат)

I – III (бабушка – внук)

III – I (внучка – дед)

Умеренный инбридинг

III – III, III – II, II – III,

IV – II, I – IV, IV – I, I – V,

V – I, III - IV, IV – III,

II – V, V - II

Отдаленный инбридинг

III – V, V – III, IV – IV и

далее

Тотальный инбридинг (Fit) – отношение доли объединяющихся гамет относительно всей популяции. Его определяют как сумму F_{st} и F_{it} .

Оценка случайного инбридинга в популяции проводится по формуле : $F_{st} = \sum q_i^2 / 4$, где q_i - частота признака в популяции.

Оценка неслучайного инбридинга (F_{is}) рассчитывается по формуле: $F_{is} = F_{it} - F_{st} / 1 - F_{st}$.

Величина тотального инбридинга складывается из случайного и неслучайного инбридинга: $F_{it} = F_{st} (1 - F_{is}) + F_{is}$

Дж.Кроу для оценки F - статистик предложил использовать фамилии членов популяции в качестве генетического маркера.

$$F_{st} = \frac{1}{4} S_{im} \cdot S_{if} , \text{ где}$$

S_{if} – частота фамилий у женщин,

S_{im} – частота фамилий у мужчин. Если различиями частот фамилий между мужчинами и женщинами пренебречь,

то
$$F_{st} = \sum q_i^2 / 4 .$$

F_{is} - компонента, возникающая в результате брачной ассортативности из уравнения: $F_{is} = F_{it} - F_{st} / 1 - F_{st}$.

F_{it} определяется как наблюдаемая доля изонимных (однофамильных) браков в популяции, разделенная на 4.