

## **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.)

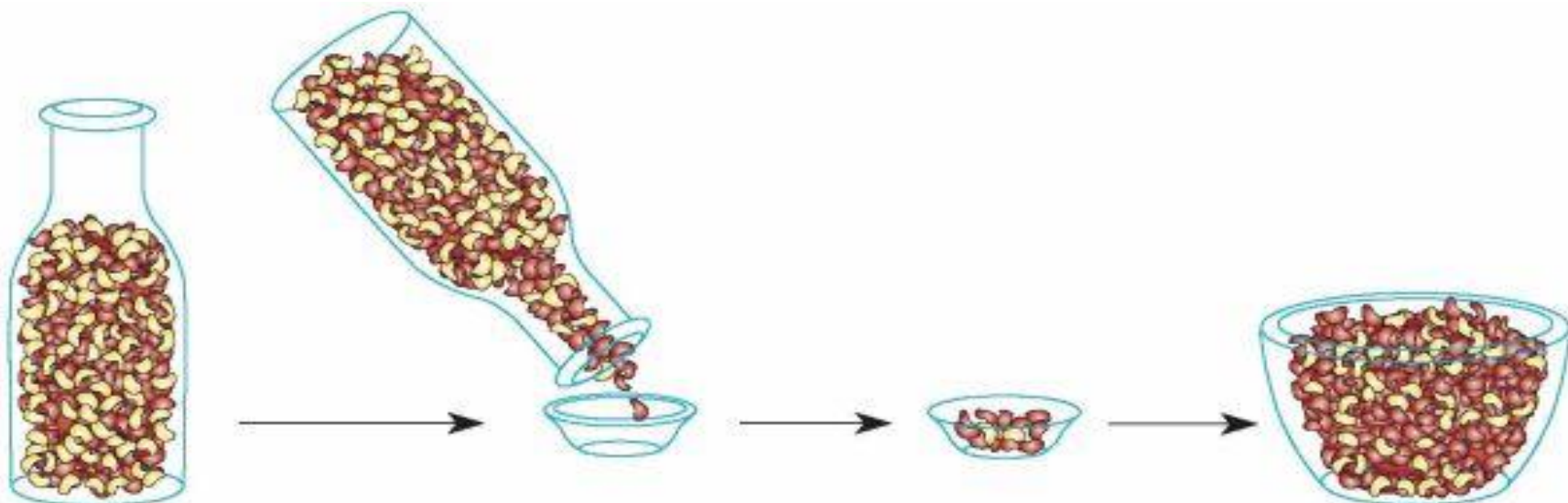
Популяции численностью до 1500 человек называются **изолят**, численностью от 1500 до 4000 – **дем**, более 4000 – **популяция**.

# 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



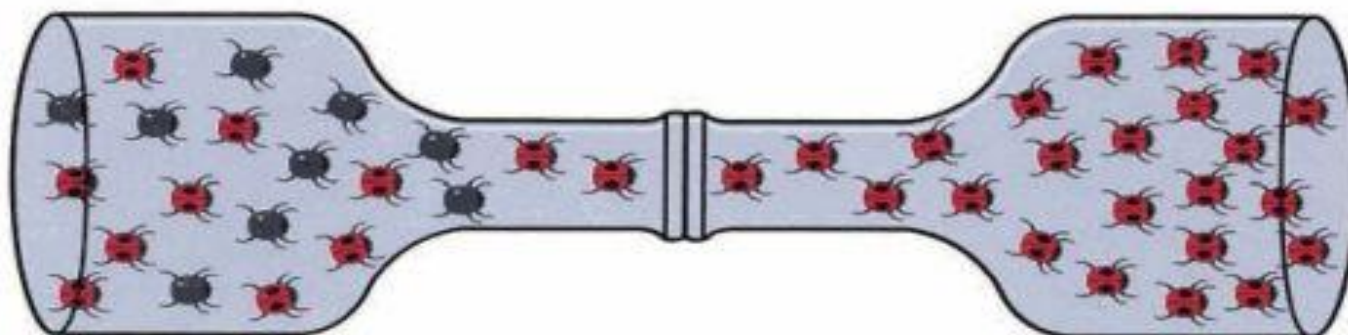
В исходной популяции частоты встречаемости красных и желтых аллелей были примерно одинаковы

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

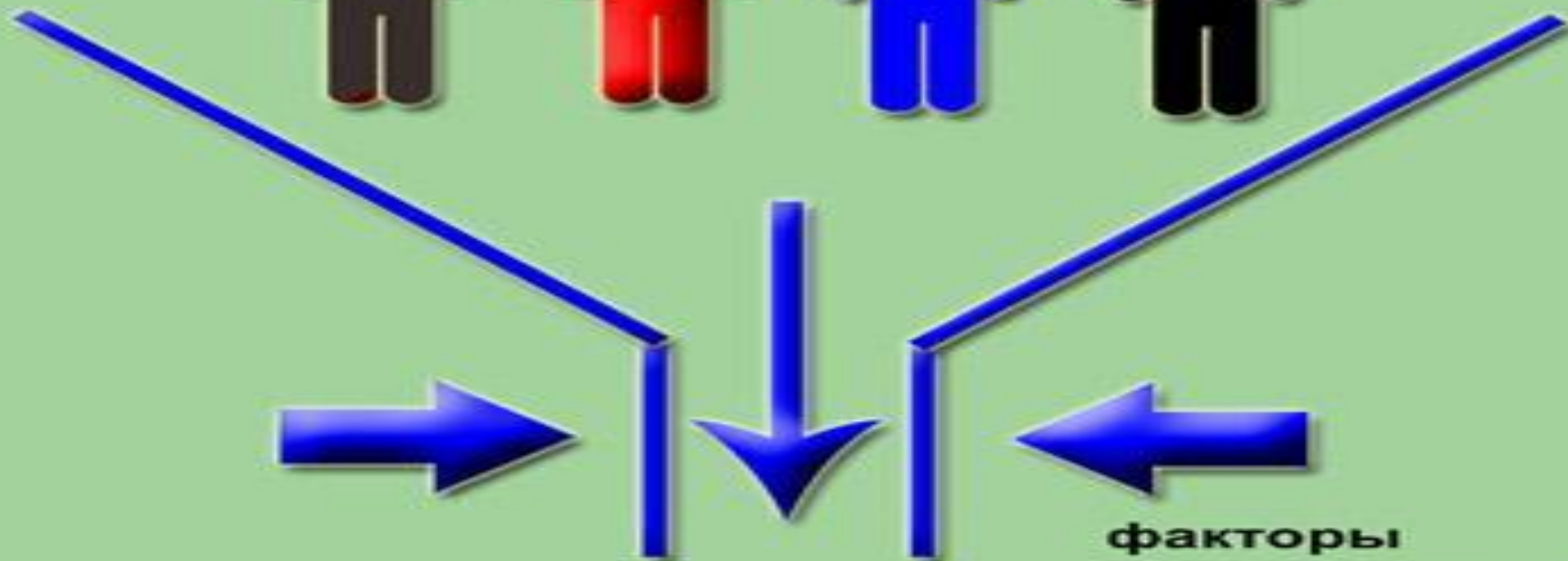
Популяция, прошедшая через «бутылочное горлышко»

# 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**



**ИТОВО́ЫЙ 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 абортов, 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.