

Занятие 27

Тема: Популяционно-статистический метод в медицинской генетике

Цель занятия: изучить общую характеристику генетической структуры популяции, факторы динамики их генетического состава и особенности популяционно-статистического метода исследования.

Вопросы, рассматриваемые на занятии:

1. Гетерогенность и полиморфизм популяций.
2. Инбридинг, коэффициент инбридинга.
3. Популяционно-статистический метод в изучении наследственности человека.
4. Расчет генетического риска наследственных заболеваний

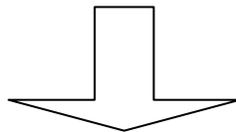
Формируемые понятия: популяционная генетика, гетерогенность и полиморфизм популяции, инбридинг, коэффициент инбридинга, популяционно

Ученые, работавшие (работающие) в данном направлении: Г. Харди, С. С. Четвериков, В. Иоганнсен, В. Вайнберг.

Некоторые аспекты темы:

Генетическая структура популяций включает в себя генофонд и аллелофонд.

Генофонд	Аллелофонд
совокупность всех генотипов популяции	совокупность аллелей в популяции



определяются генетической гетерогенностью популяции

Генетическая гетерогенность

- наличие в популяции нескольких аллельных вариантов гена (минимум двух). Чем большее число генов имеют аллельные варианты, тем выше генетическая гетерогенность популяции.
- поддерживается мутационным процессом

Наследственный полиморфизм

- наличие в популяции на протяжении многих поколений нескольких генетических форм (генотипов).
- определяется генетической гетерогенностью и процессом рекомбинации

Различают две формы наследственного полиморфизма:

- а) экологический (адаптационный),

б) гетерозиготный, который устанавливается в результате давления положительного отбора гетерозигот.

Генетически полиморфная популяция в каждый момент имеет приспособленность и жизнеспособность ниже уровня жизнеспособности популяции, состоящей только из «удачных» генотипов.

Популяционно-статистический метод изучения наследственности человека

В медицинской генетике используется популяционно-статистический метод для изучения структуры популяции человека, а также причин, приводящих к ее изменению в последующих поколениях. Особый интерес представляют данные о частоте генов (генотипов), определяющих развитие патологических признаков (наследственных заболеваний, болезней с наследственной предрасположенностью) в популяциях различных стран и народов. Так же этот метод исследует закономерности распространения наследственных болезней в разных по строению популяциях и возможность прогнозирования частоты заболеваний в последующих поколениях.

В основе метода – закон Харди-Вайнберга:

$$(p + q)^2 = p^2 + 2pq + q^2$$

Согласно закону частоты генов и генотипов данной популяции должны сохраняться неизменными из поколения в поколение, при выполнении ряда условий.

Условия:

- популяция безгранично большая
- характеризуется полной панмиксией
- отсутствуют факторы динамики (мутационный процесс, миграция, дрейф генов, естественный отбор)

Панмиксия (абсолютно свободный генетический обмен)

В популяции человека часто это условие нарушается, поскольку браки в большинстве случаев являются ассортативными (выбор супруга осуществляется по каким-либо предпочтительным фенотипическим признакам).

Разновидность ассортативного брака – близкородственный (инбридинг).

Так как родственные особи в генетическом отношении более сходны между собой, инбридинг ведет к повышению частоты гомозигот и снижению частоты гетерозигот по сравнению с ожидаемыми согласно закону Харди-Вайнберга.

Частота генотипов в инбрендной популяции имеет вид:

- частота гомозигот $AA = p^2 + pqF$
- частота гетерозигот $Aa = 2pq(1 - F)$
- частота гомозигот $aa = q^2 + pqF$

F – коэффициент инбридинга – представляет собой вероятность того, что у потомка от родственного брака в каком-то локусе будут находиться два идентичных гена, полученных от общего предка.

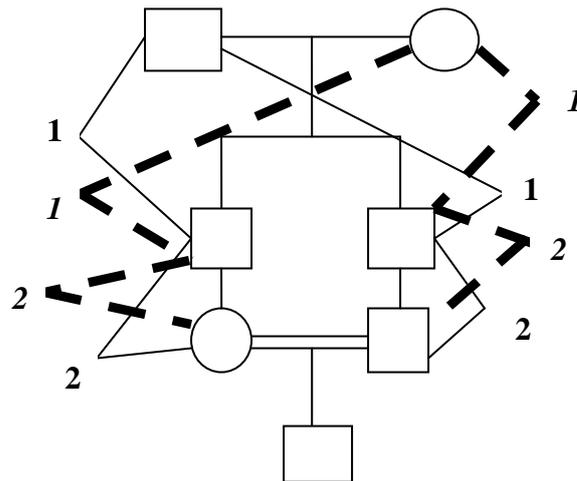
Вычисление:

методом коэффициентов путей С. Райта по формуле

$$F = \sum (1/2)^{n+n'+1}$$

Где n, n' – число шагов или поколений между общим предком и каждым из родителей инбрендного потомка.

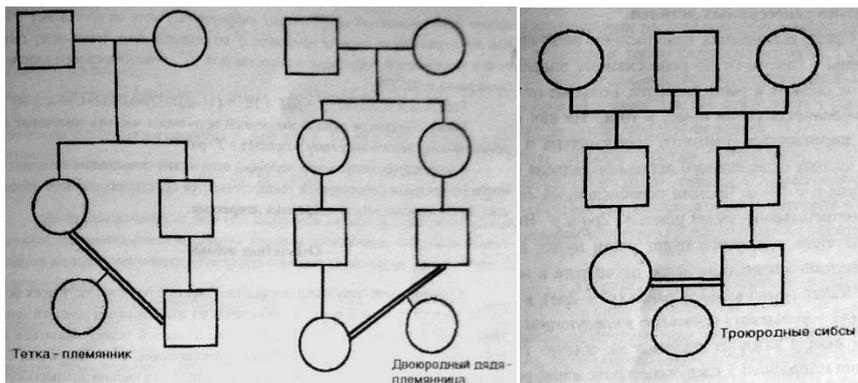
Пример:



Из приведенной родословной следует, что коэффициент инбридинга для брака двоюродных сибсов: $F = (1/2)^5 + (1/2)^5 = 1/16$, так как путь к общей бабушке и общему деду у этой пары супругов состоит из четырех шагов.

Самостоятельная работа.

Задача 1. Пользуясь родословными различных типов родственных браков, рассчитайте коэффициент инбридинга для них.



Задача 2. Частота аутосомно-рецессивного заболевания муковисцидоза в панмиктической популяции составляет 4 больных на 10 000 индивидов. Предположим, что размножение рецессивных гомозигот будет полностью отсутствовать. Принимая длительность поколения за 30 лет, рассчитайте, за какой промежуток времени частота аллеля, вызывающего заболевание, уменьшится в два раза.

Задача 3. Врожденный вывих бедра наследуется доминантно, средняя пенетрантность гена составляет 25%. Заболевание встречается с частотой 6 на 10 000. Определите число гомозиготных особей по рецессивному гену в городе с населением 1 млн.

Задача 4. Одно из заболеваний наследуется доминантно, средняя пенетрантность гена составляет 50%. Заболевание встречается с частотой 95:10 000. Определите число гетерозиготных особей в городе с населением 2 млн.

Задача 5. Наследственная метгемоглобинемия – аутосомно-рецессивный признак – встречается у эскимосов Аляски с частотой 0,09%. Определите генетическую структуру популяции по данному признаку.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гинтер Е. К. Медицинская генетика. - М.: Медицина, 2003.
2. Щипков В.Е., Кривошеина Г. Н. общая и медицинская генетика. – М.: ИЦ «Академия», 2003.
3. Шевченко В.А., Топорина Н.А., Стволинская Н. С. Генетика человека. – М.: ИЦ ВЛАДОС, 2002.
4. Фогель Ф., Мотульски А. генетика человека: В 3-х томах. – М.: Мир, 1989.
5. Бутвиловский В.Э., Заяц Р.Г., Рачковская И.В., Давыдов В.В. Сборник задач по общей и медицинской генетике. Мн.: Урожай, 2002.

