

*Волгоградский государственный медицинский университет
Кафедра молекулярной биологии и генетики*

Лекция 10

МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА

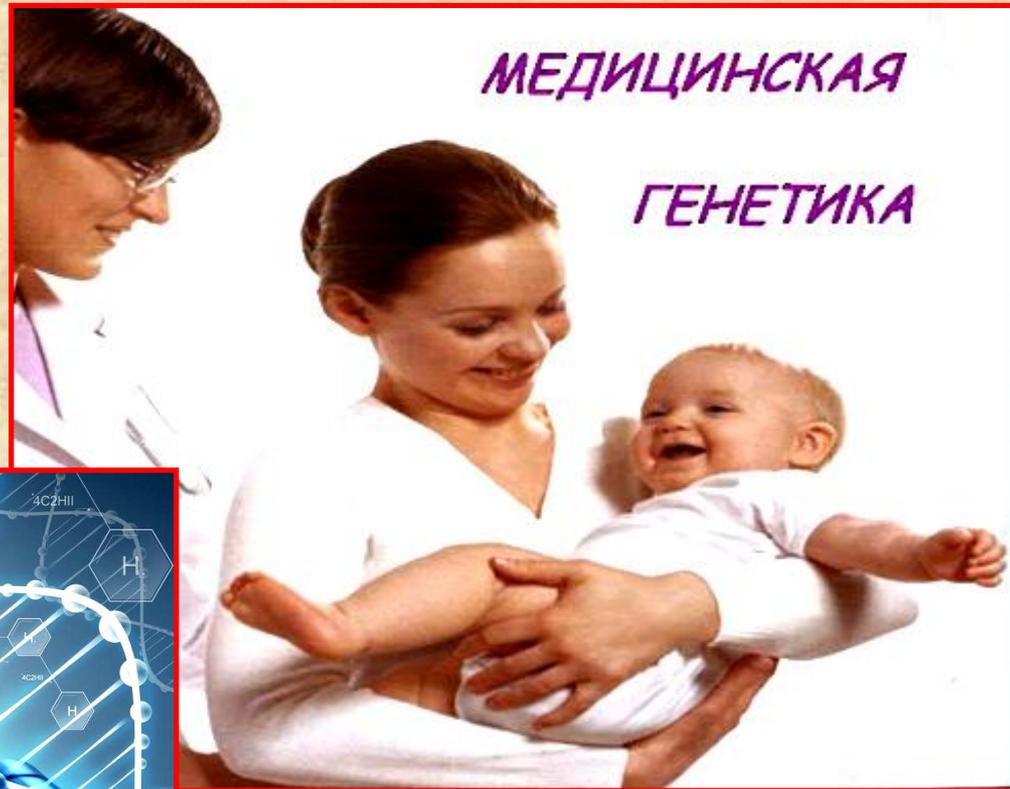
***Предмет и задачи медицинской
генетики***

***Генетика популяций
Закон Харди-Вайнберга***

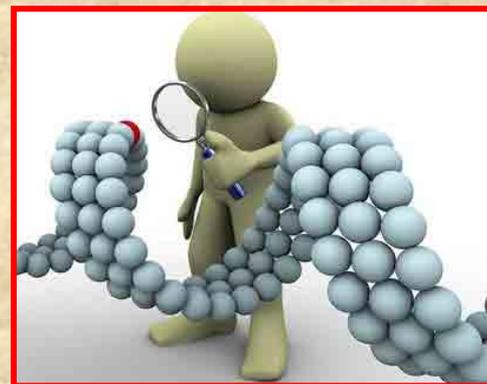
**Доц. Новицкая Ирина
Вячеславовна**

2020 г.

Приступаем к предмету: «Медицинская генетика»



- **Медицинская генетика** – наука, определяющая роль генетических факторов, а также систему мер диагностики, лечения и профилактики **наследственных заболеваний человека**
- Медицинская генетика изучает роль **наследственности и изменчивости в патологии (т.е. различных заболеваниях) человека**



Основные задачи медицинской генетики:

- **Изучение наследственно обусловленных заболеваний и синдромов**
- **Изучение роли наследственных и внешнесредовых факторов в возникновении заболеваний с генетической предрасположенностью**



Наследственная патология:

- **Моногенные болезни и синдромы** – связаны с мутацией конкретного гена или хромосомы (генные и хромосомные заболевания)
- **Мультифакториальные (полигенные) заболевания** – определенный тип патологии, возникающий в результате сложного взаимодействия генетических и внешнесредовых факторов

1. Наследственно обусловленные заболевания и синдромы



Альбинизм



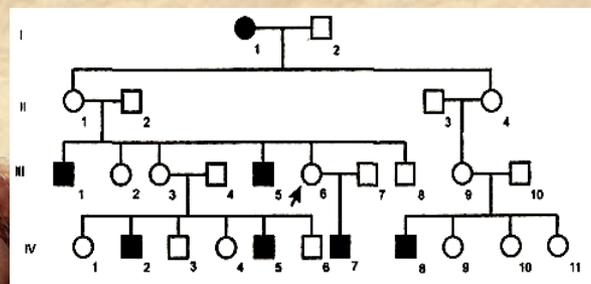
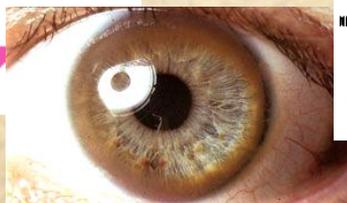
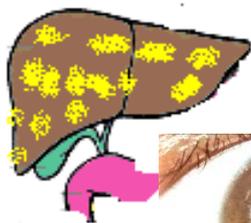
Брахидактилия



Поликистоз почек



Болезнь Вильсона -
накопление
меди в печени



Болезнь Дауна

2. Внешнесредовые факторы в возникновении ненаследуемых (мультифакториальных) заболеваний



Методы в медицинской генетике:

- ***Популяционно-статистический***
 - ***Клинико-генеалогический***
 - ***Близнецовый***
- ***Генетического картирования***

Популяционно-статистические методы:

1. Методы **установления частот** генов и генотипов в популяции

- Гены: A и a (их частоты - p и q);
- Генотипы: AA , Aa , aa (p^2 , $2pq$, q^2)

2. Методы **изучения изменений** частот генов и генотипов под влиянием популяционной динамики и факторов внешней среды

Популяция:

Генетический **подход -**

территориально
обособленная группа,
внутри которой
осуществляется
генетический обмен

• **Экологический** **подход -**

- **совокупность особей**
одного вида в
пределах одного
биоценоза, свободно
скрещивающихся
между собой и
дающих плодовитое
ПОТОМСТВО

Популяция – эколого-генетическая система:

(Синтетический подход)

Популяции – (лат. *populas* – население) - надорганизменные **биосистемы**, состоящие из особей **одного вида**, обладающие **генетической гетерогенностью** и существующие по определенным **законам**, отличным от законов существования вида

Популяции



Большие

(> 4 тыс. человек)



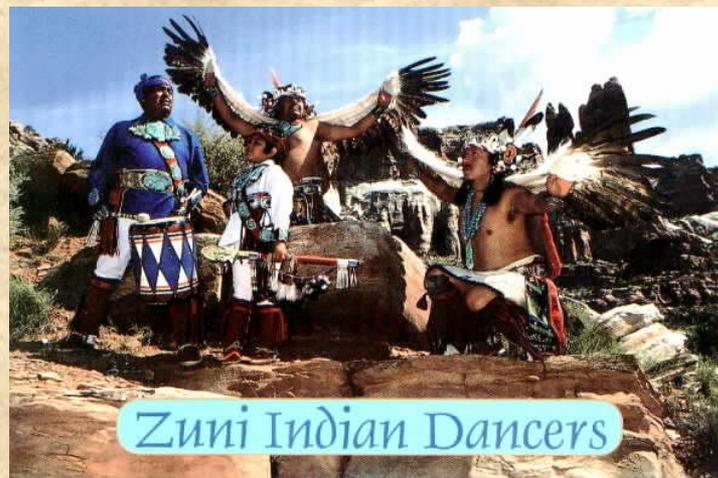
Малые

Демы

(1,5 – 4 тыс. человек)

Изоляты

(до 1,5 тыс. чел.)



Популяция:

- форма существования **вида**
- элементарная единица **эволюции**
- единица **биомониторинга**
- единица **управления**, то есть единица эксплуатации, охраны и подавления



Ирбис, или
Снежный барс –
млекопитающее
семейства
кошачьих
Ареал обитания –
горные массивы
Центральной
Азии

Генетическая структура популяции определяется:

- исходным соотношением аллелей генов
- естественным отбором
- динамическими эволюционными факторами

и включает в себя:

Аллелофонд - совокупность **аллелей** в популяции

Структура аллелофонда: $p_A + q_a = 1$

$$(p_{a1} + q_{a2} + r_{a3} = 1)$$

Генофонд – генетический потенциал – совокупность всех **генотипов** в популяции:

$$p_{AA}^2 + 2p_Aq_a + q_{aa}^2 = 1$$

Идеальная популяция -

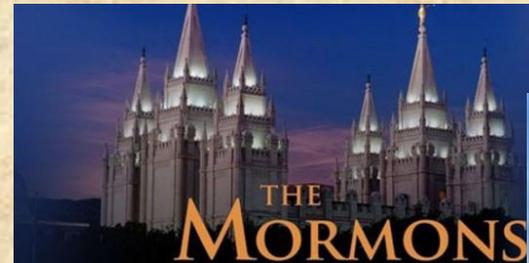
- **бесконечно большая по численности, которая характеризуется:**
 - полной панмиксией**
 - отсутствием мутаций**
 - отсутствием естественного отбора**

Панмиксия – случайное, ничем не ограниченное скрещивание внутри популяции на основе случайного выбора партнера



В популяциях человека:

- Многие признаки – полигенны
- Экспрессия генов происходит влиянием факторов внешней среды
- Отсутствует панмиксия (браки ассортативны)
- Нередко происходит формирование изолятов
- Возможен инбридинг



В 1908 г.:

- **Математик** из Кембриджа **Годфри Харди** сформулировал понятие панмиксии и создал **математическую модель** генетической структуры панмиктической популяции
- Немецкий **врач** из Штутгарта **Вильгельм Вайнберг** создал **модель структуры генофонда** в панмиктической популяции
 - **Харди и Вайнберг объяснили принцип постоянства частоты гена в популяции, на которую не действуют возмущающие факторы**

Закон Харди-Вайнберга – основной закон популяционной генетики:

- В идеальной панмиктической популяции частоты аллелей генов и генотипов находятся в равновесии и не изменяются в ряду поколений

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

$$(p_A + q_a)^2 = p^2_{AA} + 2pq_{Aa} + q^2_{aa}$$

$$p+q = 1 \text{ (100\%)}$$

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1 \text{ (100\%)}$$

	p	q
p	p^2	pq
q	pq	q^2

Частота аллеля A = p

Частота аллеля a = q

$$p + q = 1$$

$$AA = p^2$$

$$Aa = 2pq$$

$$aa = q^2$$

$$p^2 + 2pq + q^2 = (p+q)^2 = 1$$

Частота аллелей и генотипов

0,6

0,4

0,6	0,36	0,24
0,4	0,24	0,16

$$AA = 0,36 = 36\%$$

$$Aa = 0,48 = 48\%$$

$$aa = 0,16 = 16\%$$

Точные условия выполнения закона Харди-Вайнберга:

- Бесконечно большие **размеры** популяции
- Полная **панмиксия**
- **Отсутствие** факторов эволюции (дрейфа генов, естественного отбора и т.д.)

Математическое обоснование закона Харди-Вайнберга:

- Частоты генов: p – частота доминантного аллеля A
 q – частота рецессивного аллеля a

Для двухаллельной системы: $p+q = 1(100\%)$

P: $Aa \times Aa$

G: $A \ a \ A \ a$

F₁: $1AA+2Aa+1aa$, т.е.

$$p^2 + 2pq + q^2$$

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1(100\%)$$

$$p = p^2 + \frac{1}{2} 2pq$$

В панмиктической популяции:

$$AA \times AA = AA$$

$$*2 (AA \times Aa) = 2AA + 2Aa$$

$$*2 (AA \times aa) = 2Aa$$

$$*2 (Aa \times Aa) = 2AA + 4Aa + 2aa$$

$$*2 (Aa \times aa) = 2Aa + 2aa$$

$$aa \times aa = aa$$

(* - с учетом реципрокных скрещиваний)

$$\text{и т о г о: } = 5AA + 10Aa + 5aa, \text{ т.е.}$$

$$AA + 2Aa + aa$$

Вывод: соотношение гомо- и гетерозигот в панмиктической популяции не изменится

Соотношение типов браков в популяции при панмиксии:

	p^2	$2pq$	q^2
p^2	p^4	$2p^3q$	p^2q^2
$2pq$	$2p^3q$	$4p^2q^2$	$2pq^3$
q^2	p^2q^2	$2pq^3$	q^4

$(p+q)^4 = 1$ - бином Ньютона
в степени n

**Частоты генотипов AA, Aa и aa
в следующем поколении:**

$$AA = p^4 + 2p^3q + p^2q^2 = p^2(p^2 + 2pq + q^2) = p^2$$

$$Aa = 2p^3q + 4p^2q^2 + 2pq^3 = 2pq(p^2 + 2pq + q^2) = 2pq$$

$$aa = p^2q^2 + 2pq^3 + q^4 = q^2(p^2 + 2pq + q^2) = q^2$$

Закон Харди-Вайнберга:

- **Панмиксная популяция большого размера при отсутствии выраженного давления миграций, мутаций и естественного отбора находится в состоянии генетического равновесия, т.е. в такой популяции частоты генов и генотипов остаются неизменными из поколения в поколение**

Применение закона Харди-Вайнберга:



$A=a=50\%$



$A=90\%, a=10\%$



$A=99\%, a=1\%$

Пример решения задач:

- Задача 1. Определите генетическую структуру популяции по рецессивному гену альбинизма, если лица с признаками альбинизма встречаются у 1 из 40 000 обследованных.
- Решение: Генетическая структура популяции включает в себя показатели p , q , p^2 , $2pq$, q^2
- $q^2 = 1:40\ 000$, тогда после извлечения корня
- $q = 1:200$
- $p+q = 1$ (по закону Харди-Вайнберга), следовательно,
- $p = 1 - 1/200 = 199/200$
- $p^2 = (199/200)^2 = 39601/40000$
- $2pq = 2 \times 1/200 \times 199/200 = 398/40000$
- Проверяем: $p^2 + 2pq + q^2 = 1$;
- $1/40000 + 398/40000 + 39601/40000 = 40000/40000 = 1$

Пример решения задач:

- Задача 2. Среди населения Европы гиперхолестеринемия (аутосомно-доминантное наследование) встречается у 2 из 1000 новорожденных. Определите генетическую структуру популяции по этому признаку
- Решение:
- Аутосомно-доминантное заболевание связано с аллелем **A**, частоту которого в популяции обозначают **p**, а заболевание будет проявляться в генотипах **AA** и **Aa**, частоты которых составят **p²** и **2pq** соответственно, т.е. $p^2 + 2pq = 2/1000$, откуда
- $q^2 = 1 - 2/1000 = 998/1000$;
- $q = 0,99$
- $p = 1 - q = 0,01$
- $p^2 = 0,0001$
- $2pq = 0,0198 \sim 0,02$

PS. Из-за округления значений (от q и далее) общая сумма здесь может не составлять ровно 100%

Пример решения задач

- Задача 3. В Ирландии среди 747 обследованных группа крови М была обнаружена у 233, MN – 385 и N – 129 человек. Определите частоты аллелей и генотипов в этой популяции по этому признаку.
- Решение:
- Если группы крови «выразить» через частоты их генотипов, то получим: $p^2 = 233/747$; $2pq = 385/747$ и $q^2 = 129/747$
- Далее рассуждаем: гаметы с аллелем М из генотипа MM составят 100%; из генотипа NN – 100% будут с аллелем N;
- а из гетерозиготы MN половина гамет будут нести аллель М, половина – аллель N.
- Тогда в целом частота аллеля М (p) = $p^2 + \frac{1}{2} 2pq$
- аллеля N (q) = $q^2 + \frac{1}{2} 2pq$, или в числовом
- выражении: $p = 233/747 + \frac{1}{2} (385/747) = 0,312 + 0,257 = 0,569$ (~ 0,57)
- $q = 129/747 + \frac{1}{2} (385/747) = 0,173 + 0,257 = 0,43$
-

Пример решения задач

- Задача. Частота тяжелого аутосомно-рецессивного заболевания, при которых больные (гомозиготы по рецессивному аллелю) погибают в детском возрасте, не оставляя потомства, составляет в популяции 2 на 10 000 населения. Считая, что в среднем длительность репродуктивного поколения составляет 35 лет, рассчитайте, через какой промежуток частота аллеля, ответственного за патологию, уменьшится вдвое.
- Решение.
- Из условия следует, что $q^2 = 2/10000$, тогда
- $q = 1,414/100 = 0,014$;
- В этом поколении все генотипы (p^2 , $2pq$, q^2) представлены, но уже в следующее (по условию) попадут только p^2 , $2pq$, и опять рецессивные гомозиготы будут элиминированы и т.д., а частота каждого генотипа в следующем поколении составит доля его «вклада» от общей суммы «вкладов», т.е. $p^2/(p^2+ 2pq)$ и $2pq/(p^2+2pq)$; причем из последнего половину q составит только $\frac{1}{2}$ этой величины.

Продолжение

- После математических преобразований, необходимых для приведения этих многочленов к «q», получаем:
- $p^2 + 2pq = p(p + 2q) = p[(1 - q) + 2q] = p(1 + q)$, тогда
- Частота гетерозигот в следующем поколении составит $2pq / p(1 + q) = 2q / (1 + q)$, а частота рецессивного аллеля – половину этой величины, но при этом, в отличие от q_0 , это будет уже q_1 . И таким образом с каждым новым поколением частота рецессивного летального аллеля q в этой популяции будет изменяться (уменьшаться);
- Общая формула окажется: $q_n = q_0 / (1 + nq_0)$, где n – число поколений.
- Возвращаясь к задаче, если частота q_0 должна уменьшиться вдвое, то
- $q_0 / q_n = 2$, т.е. $q_0 / q_0(1 + nq_0) = 2$; т.е.
- $1 + nq_0 = 2$, или
- $nq_0 = 2 - 1 = 1$;
- $n = 1 / q_0$
- А так как мы высчитали ранее, что $q_0 = 0,014$, то
- Число поколений $n = 1 / 0,014 = 1000 : 14 = 71$
- Если каждое поколение – 35 лет, то через $(35 \times 71) = \underline{2485 \text{ лет}}$ частота данного рецессивного летального аллеля уменьшится вдвое