

Волгоградский государственный медицинский университет
Кафедра молекулярной биологии и генетики

Лекция 10

**ФАКТОРЫ ДИНАМИКИ
ГЕНЕТИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ
ПОПУЛЯЦИИ**

**Доц. Новицкая Ирина
Вячеславовна**

2020 г.

**Факторы генетической эволюции
реальной популяции, нарушающие ее
равновесие:**

- **Мутационный процесс**
 - **Дрейф генов**
 - **Миграция**
- **Естественный отбор**
 - **(Инбридинг)**

Роль давления мутаций в изменении структуры популяции:

Мутации – «поставщики» новых аллелей генов

- **Мутации разнонаправленны и взаимно обратимы**
- **Прямые мутации: $A \longrightarrow a$**
- **Обратные мутации: $a \longrightarrow A$**
- **Соматические и генеративные!**
- **Могут влиять на жизнеспособность и плодовитость особей**
- **Могут как усиливать мутабельность локуса, так и стабилизировать его**
- **Мутации формируют генетический груз популяции**

Мутагенез — одно из самых фундаментальных биологических явлений. Все без исключения живые существа подвержены мутациям. Случайные изменения в последовательности нуклеотидов ДНК возникают как во время репликации молекул ДНК, так и в промежутках между актами репликации (например, под действием физических, химических или биологических мутагенов). Большинство мутаций сразу исправляется системой репарации ДНК, но даже самые сложные и совершенные системы репарации не обеспечивают абсолютную защиту.

Темп мутагенеза может различаться у разных организмов, однако ни у одного существа — от вирусов до человека — он не равен нулю. Мутации затрагивают как кодирующие, так и — гораздо чаще — некодирующие участки генома

Мутации позволяют нам лучше приспособливаться к изменяющимся условиям внешней среды — как физическим, так и социальным

Принцип Анны Карениной: «Все хорошо приспособленные системы имеют одинаковые черты, а все неприспособленные системы не справляются с адаптацией каждая по-своему - вспомните, с какой фразы (про счастливые семьи) начинается одноименный роман Л.Н. Толстого

Подсчитав различия в нейтральных (не находящихся под действием отбора) участках генома, можно сопоставить полученный результат со временем жизни последнего общего предка сравниваемых видов (насколько его можно оценить по палеонтологическим данным). Согласно нейтральной теории молекулярной эволюции, скорость накопления нейтральных генетических различий между видами в идеале должна быть равна скорости нейтрального мутагенеза (за одно поколение между двумя видами накапливается столько же различий, сколько новых мутаций возникает у каждой особи). Поэтому, зная время дивергенции, темп мутагенеза можно рассчитать по формуле $m = D/2t$, где D — число нейтральных различий между видами, t — время жизни последнего общего предка в «поколениях назад». Двойка в формуле появляется из-за того, что оба вида после расхождения накапливали мутации независимо друг от друга.

В последние годы благодаря полногеномному анализу появилась возможность оценивать темп мутагенеза («молекулярные часы» эволюции) напрямую, просто сравнивая геномы родителей с геномами их потомков и подсчитывая новые мутации. Появились и другие подходы, в частности, основанные на палеогенетических данных. Например, прочтение геномов неандертальцев и других древних людей позволило оценивать темп мутагенеза по числу «недостающих мутаций» в этих геномах, то есть по тому, насколько меньше генетических отличий от общего предка успела накопить линия, вымершая десятки тысяч лет назад, по сравнению с нами сегодняшними. Эти и другие новые методы дают оценки в диапазоне от $1,0 \times 10^{-8}$ до $1,2 \times 10^{-8}$ замен на нуклеотид за поколение, то есть 60–72 новых мутаций у каждого новорожденного, из которых 3–7 могут быть вредными и даже летальными (но так как это будет гетерозиготное носительство, мутации в 1 поколении могут не иметь фенотипического выражения, хотя будут накапливаться в популяции в виде «генетического груза» и проявляться впоследствии).

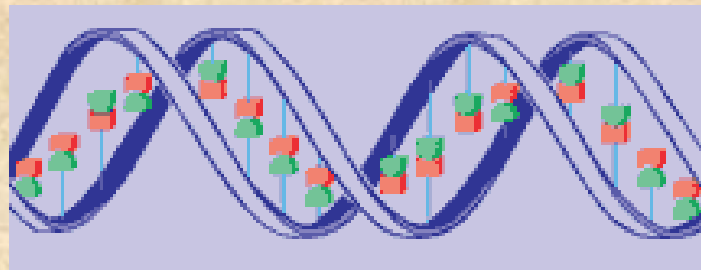
Генетический груз популяции – ее насыщенность рецессивными мутациями

- Теоретические расчеты показывают, что суммарная величина генетического груза достигает 0,2, т.е. **1/5** всего генофонда современных популяций подвержена мутациям, которые проявляются как пре- и постнатальная смертность, ВПР, наследственные болезни, бесплодие
- Величина генетического груза иногда значительно колеблется от популяции к популяции

Величина генетического груза в популяциях (летальные эквиваленты)

ПОПУЛЯЦИИ	1	2	3	4	5	6	7	8
ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ГРУЗ	1-3	7-8	6,6-7,2	13-20	1/3	14,8	1	4-6

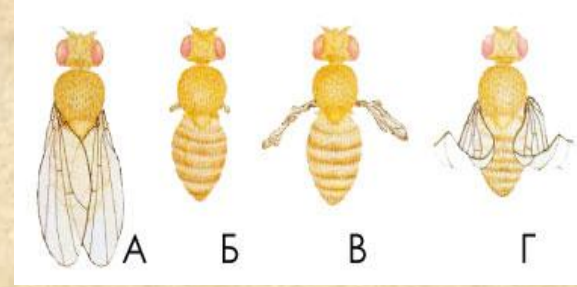
- 1- Бразилия (белые)
- 2 - Бразилия (афроамериканцы)
- 3 – США (белые)
- 4 – Франция
- 5 – Северная Швеция
- 6 – Индия
- 7 – Танганьика
- 8 - Чехия



Мутационный процесс в популяции – давление вновь возникающих мутаций:

- Частота возникновения новых мутаций может зависеть от физиологического состояния организма, возраста, естественного фона радиации и др.
- **Повышение уровня мутаций до 0,001 не имеет существенного значения для вероятности рождения больного ребенка у конкретного человека, а в популяции – это тысячи больных детей**

Мутации



Доминантные

Рецессивные

Проявляются в F₁

Накапливаются в популяции



Проявляются в рецессивных гомозиготах

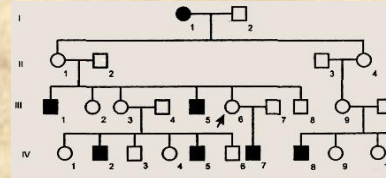
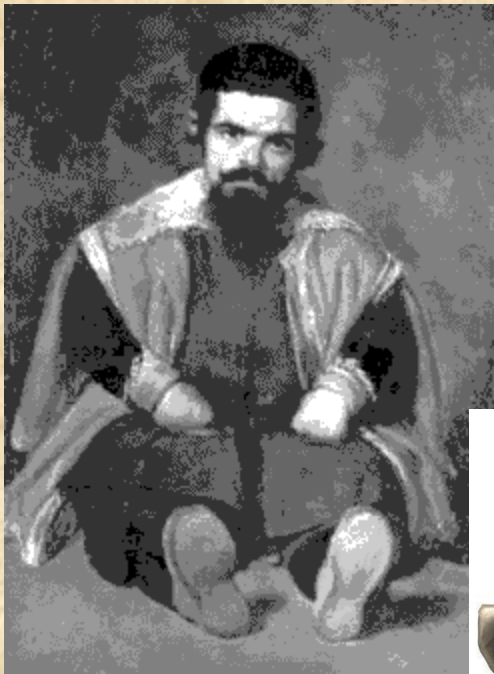


photo from www.talks.ru

Частые болезни России (по данным МГНЦ)

№	ДИАГНОЗ	Распр.
Аутосомно-доминантные		
1.	НМСН	1:17 261
2.	Нейрофиброматоз	1:20 575
3.	ПТОЗ	1:31 364
4.	ПИГМЕНТНЫЙ РЕТИНИТ	1:34 755
5.	КАТАРАКТА	1:19 051
6.	ГИПОХОНДРОПАЗИЯ	1:24 263
7.	ПОСТАКСИАЛЬНАЯ ПОЛИДАКТИЛИЯ	1:37 273
8.	МНОЖЕСТВЕННЫЙ ЛИПОМАТОЗ	1:35 720
9.	ИХТИОЗ	1:4 816
10.	НЕСОВЕРШЕННЫЙ ОСТЕОГЕНЕЗ	1:39 567
11.	ЛАДОНО-ПОДОШВ. КЕРАТОДЕРМИЯ	1:31 127
12.	СИНДРОМ МАРФАНА	1:32 973

АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНЫЕ		
1	ПМД, ПОЯСНО-КОНЕЧНОСТНАЯ	1:35 230
2	МИКРОЦЕФАЛИЯ, ОЛИГОФРЕНИЯ	1:17 032
3	ОЛИГОФРЕНИЯ	1:15 493
4	ПИГМЕНТНЫЙ РЕТИНИТ	1: 22 560
5	ВРОЖДЕННАЯ КАТАРАКТА	1:33 400
6	ИХТИОЗИФОРМНАЯ ЭРИТРОДЕРМИЯ	1:31 750
7	НЕЙРОСЕНСОРНАЯ ТУГОУХОСТЬ	1:6 645
X-СЦЕПЛЕННО-РЕЦЕССИВНЫЕ (НА МУЖЧИН)		
1.	МИОПАТИЯ ДЮШЕННА	1:32 148
2.	ОЛИГОФРЕНИЯ	1:15 682
3.	НИСТАГМ	1:30 617
4.	ИХТИОЗ	1:17 146
5.	ГЕМОФИЛИЯ А	1:23 814

Дрейф генов:

- В малых популяциях имеется большая вероятность случайного распределения генов. Поскольку генотипы потомства определяются генотипами родителей, то чем меньше популяция, тем **меньше выбор** для родительских гамет, тем **интенсивнее** протекает в ней **процесс дрейфа**, что приводит к снижению частоты одних аллелей и увеличению и закреплению других
- Так появились «финские», «еврейские» болезни, болезни «американских мормонов» и т.п.

Дрейф генов — случайное «*появление, выплывание*» одних и кажущее «*исчезновение, потопление*» других аллелей генов в отдельных популяциях



Дрейф генов – случайное изменение частоты аллелей генов при переходе популяции в следующее поколение

Аллель **a**

❖ **Может полностью элиминироваться**
(Тогда аллель **A** составит 1, или 100%)

❖ **Может закрепиться**
(«**эфф**фект родоначальника», или «**эфф**фект основателя»)

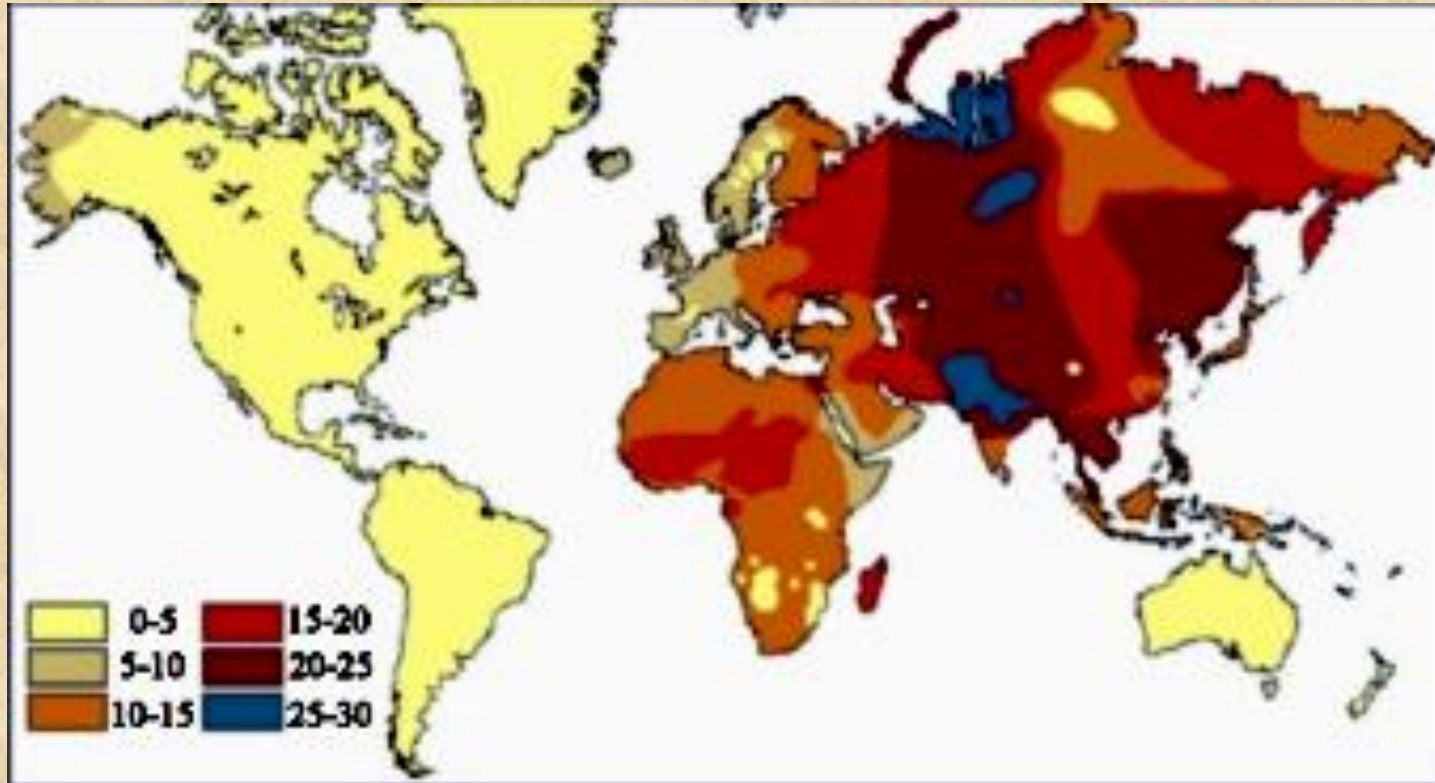
Пример эффекта основателя у человека:

- Секта **меннонитов** в Пенсильвании, США насчитывает сейчас около 8 000 человек, все - потомки трёх супружеских пар, эмигрировавших в 1770 году. 13% из них страдают редкой формой карликовости с многопалостью. Видимо, один из предков был гетерозиготным носителем этой мутации.

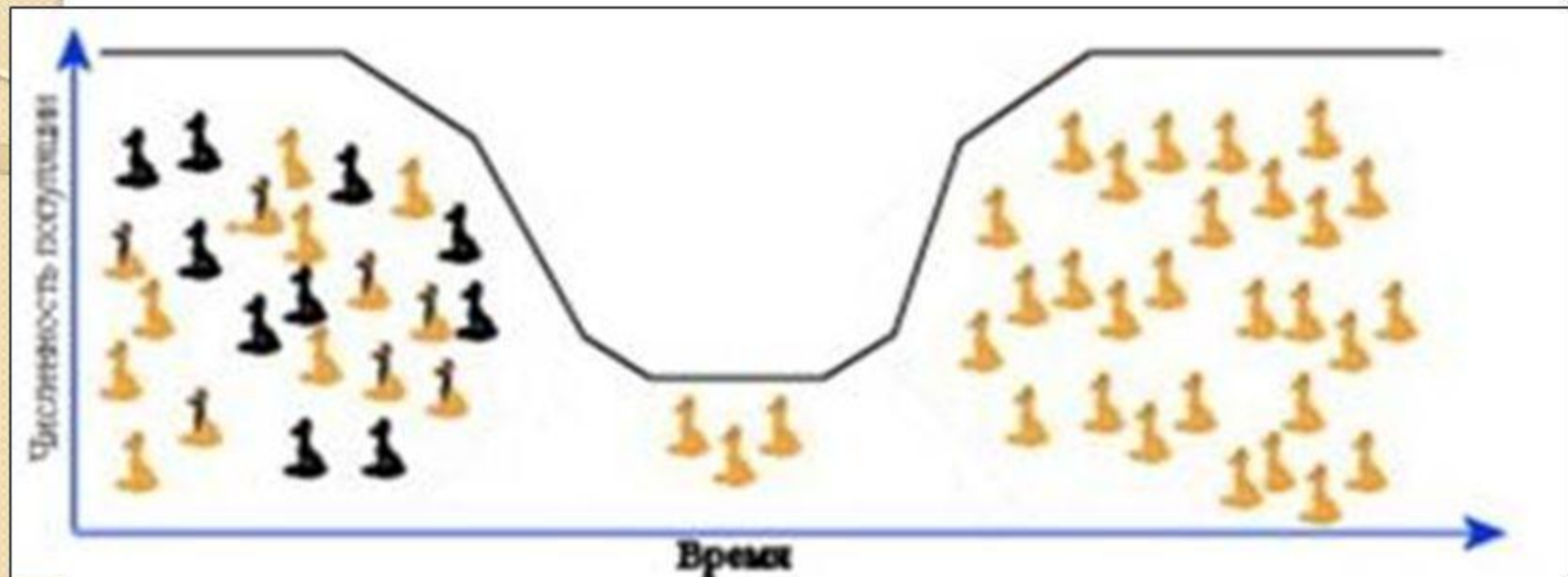


Ellis–van Creveld syndrome

Частота аллеля В по системе групп крови АВ0 в популяциях людей



«Бутылочное горлышко» Эффект Болдуина



Результаты:

- ✘ уменьшение генетического разнообразия внутри популяций
- ✘ увеличение различий между популяциями, к их дивергенции по ряду признаков

Дрейфом генов обусловлены:

Болезни изолятов мормонов (США)

**Порфирия (ЮАР) — от 2-3 семей
переселенцев**

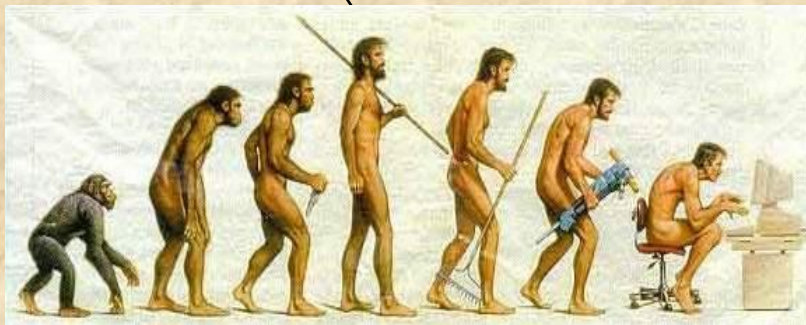
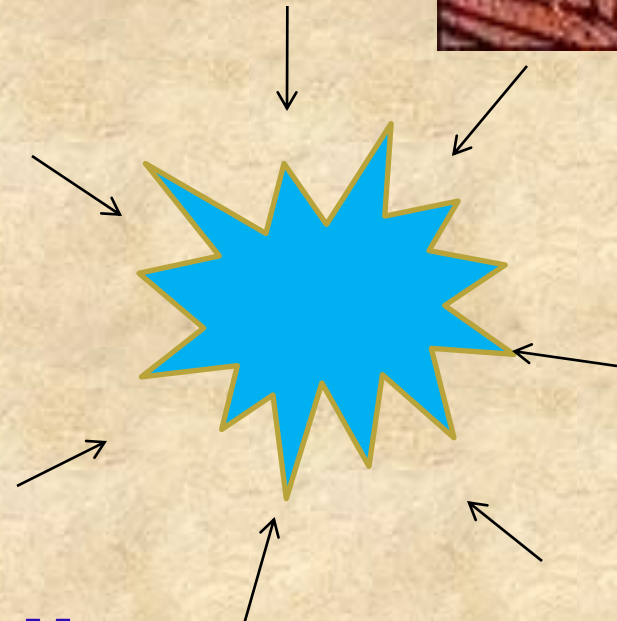
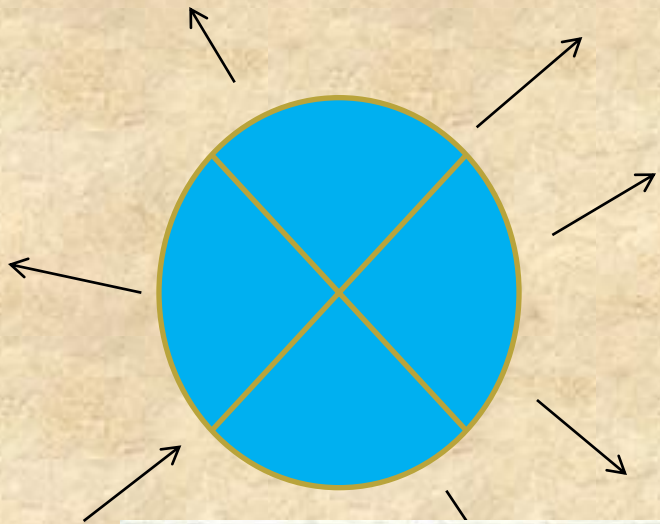
Болезни евреев-ашкенази (Тея-Сакса, Гоше)

«Финские» болезни

• **и т.д.**



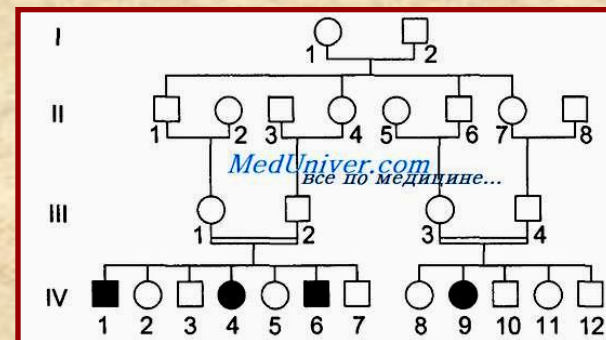
Миграция – поток генов в популяциях



Миграция – процесс, функционально противоположный дрейфу генов

Уровень миграции генов в популяциях **обратно пропорционален расстоянию** между ними

- **Миграция** выступает как фактор, по эффекту противоположный дрейфу генов
- **Миграционный поток** приводит к нарушению границ браков, способствует выравниванию генных частот и гетерозиготизации населения
- Однако, **миграция** может привести и к накоплению генов в гомозиготном состоянии, когда мигрируют семьи, группы родственников, кланы

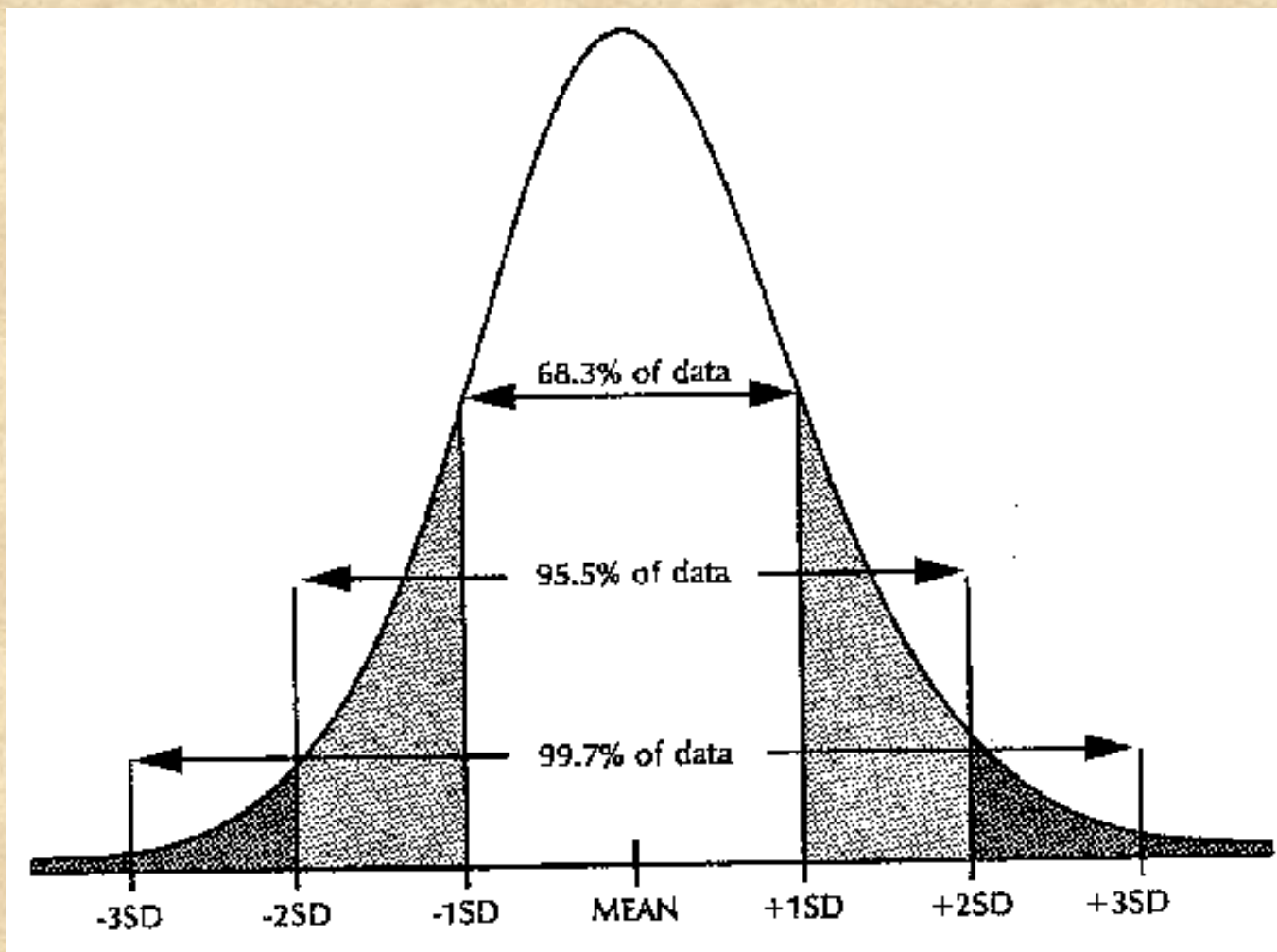


Естественный отбор – основа адаптивной эволюции:

Альфред Рассел Уоллес, Ч.Дарвин:

- **1) особям в популяции свойственна фенотипическая изменчивость;**
- **2) возникающие различия могут передаваться потомству;**
- **3) рождается больше организмов, чем выживает и размножается;**
- **4) некоторые формы выживают и размножаются чаще, чем другие**

Распределение особей в популяции по количественным признакам происходит в соответствии с Гауссовской кривой:



В популяциях, где действует естественный отбор,

- **Нарушается выживаемость определенных генотипов;**
- **При смене поколений изменяется соотношение фенотипов**
- **Иными словами, такие популяции эволюционируют**

Естественный отбор, казалось бы, всегда должен способствовать снижению темпов мутагенеза: под его действием должны развиваться всё более точные системы репликации и репарации. Почему же эти системы так и не стали абсолютно безошибочными? Причин, скорее всего, две. Первую можно условно назвать «экономической». Сверхточные системы репликации и репарации, скорее всего, были бы слишком «дороги» и энергозатратны для организма: громоздки, энергоёмки, их работа замедляла бы репликацию или имела какие-то другие вредные побочные эффекты. К тому же чем точнее работают эти системы, тем слабее давление отбора, направленного на их дальнейшее совершенствование. Вторая причина - в том, что полезные мутации происходят тоже. (Ранние этапы адаптации предсказуемы, поздние — случайны). Поэтому, хотя средняя приспособленность потомков мутлирующих организмов всегда будет ниже, чем у немутлирующих, разброс приспособленности и максимальная приспособленность у первых будут выше. Поэтому во многих ситуациях, особенно при изменениях среды, явное преимущество будет на стороне мутлирующих организмов не только в долгосрочной (тысячи и миллионы лет), но и в краткосрочной перспективе (в масштабе одного или нескольких поколений)

Отбор и количественные признаки:

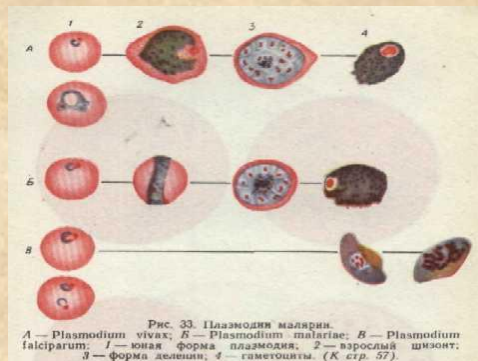
- **Направленный** – отбор какого-либо крайнего фенотипического варианта
- **Стабилизирующий** – отбор особей с промежуточными значениями признака
- **Дизруптивный** – отбор против промежуточных значений в пользу обоих крайних вариантов (*при различиях в окружающей среде*)

- **Наследственные болезни в большинстве случаев снижают репродуктивные возможности их носителей. Больные (наиболее тяжелые – гомозиготы) имеют меньшие шансы оставить потомство. Следовательно, отбор преимущественно направлен против гомозигот**
- **Однако, успешная разработка методов лечения наследственных болезней способствует увеличению продолжительности жизни больных и закреплению мутантных аллелей в популяции**
- **Нередко действие отбора направлено в пользу гетерозигот по некоторым мутантным генам**

Естественный отбор – фактор динамики генетической структуры популяции, направленно изменяющий частоту аллеля гена

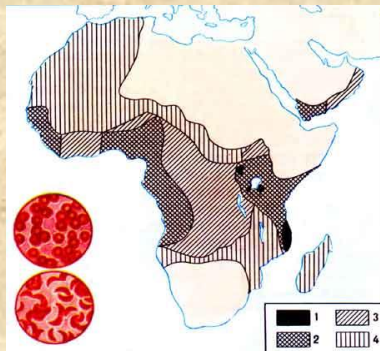


ОТБОР



Против гомозигот (aa, AA)

В пользу гетерозигот (Aa)



Серповидноклеточная анемия (HbS) и малярия – факторы естественного отбора

Популяционные волны:

- **Популяционные волны (или волны жизни)** — колебания численности организмов в популяциях под влиянием различных факторов, изменяющих генетическую структуру популяций
- Как на подъеме, так и на спаде популяционной волны происходит изменение генофондов популяций. При росте численности организмов наблюдается *слияние ранее разобщенных популяций и объединение их генофондов*. Так как популяции по своему генетическому составу уникальны, в результате такого слияния возникают новые генофонды с измененными по сравнению с исходными частотами аллелей. В условиях возросшей численности *интенсифицируются межпопуляционные миграции особей*, что также способствует перераспределению аллелей. Рост количества организмов обычно сопровождается расширением занимаемой территории
- На гребне популяционной волны некоторые группы особей *выселяются за пределы ареала вида и оказываются в необычных условиях существования*. В таком случае они испытывают действие новых факторов естественного отбора. Повышение концентрации особей в связи с ростом их численности *усиливает внутривидовую борьбу за существование*

- При спаде численности наблюдается *распад крупных популяций*. Возникающие малочисленные популяции характеризуются измененными генофондами. В условиях массовой гибели организмов *редкие мутантные* аллели могут быть генофондом потеряны. При сохранении редкого аллеля его концентрация в генофонде малочисленной популяции автоматически возрастает. На спаде волны жизни часть популяций, как правило, небольших по размерам, остается за пределами обычного ареала вида. Чаще они, испытывая действие необычных условий жизни, вымирают. Реже, при благоприятном генетическом составе, такие популяции переживают период спада численности. Будучи изолированными от основной массы вида, существуя в необычной среде, они нередко являются родоначальниками новых видов
- **Популяционные волны — это эффективное преодоление генетической инертности природных популяций. Вместе с тем их действие на генофонды не является направленным. Популяционные волны, так же, как и мутационный процесс, подготавливают эволюционный материал к развитию под влиянием всех элементарных эволюционных факторов.**

Инбридинг -

- **отклонение от случайного вступления в брак в сторону кровнородственных браков – главный фактор, нарушающий равновесие генотипов в популяции**
- *Инбридинг является частным случаем ассортативных браков*
- *Браки между родственниками встречаются в разных популяциях с разной частотой, что приводит к разной отягощенности наследственными болезнями*

Коэффициент инбридинга F для различных случаев скрещивания:

- $F(\text{дядя}\backslash\text{тетя} \times \text{племянница}\backslash\text{племянник}) = 1/8$
- $F(\text{двоюродные сибсы}) = 1/16$
- $F(\text{двоюродный(-ая) дядя}\backslash\text{тетя} \times \text{племянница}\backslash\text{племянник}) = 1/32$
- $F(\text{троюродные сибсы}) = 1/64$

F отражает в популяции избыток особей, гомозиготных по какому-нибудь локусу, показывая также увеличение доли гомозиготных генотипов отдельных особей

Рис. 2. СХЕМЫ ОЧЕНЬ ТЕСНОГО И ТЕСНОГО ИНБРИДИНГА.

обозначения:



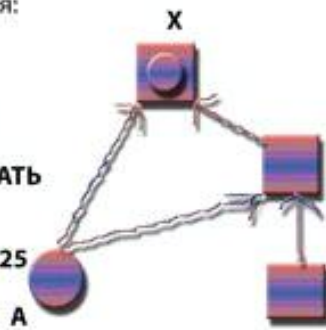
КОТ



КОШКА

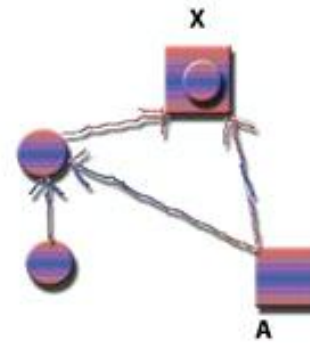
(а) СЫН x МАТЬ
(I-II)

$$F_x = 1/4 = 0,25$$



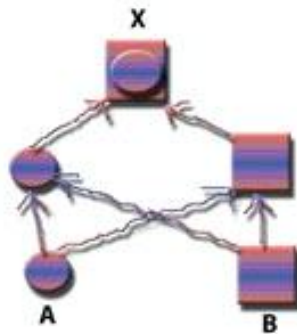
(б) ОТЕЦ x ДОЧЬ
(II-I)

$$F_x = 1/4 = 0,25$$



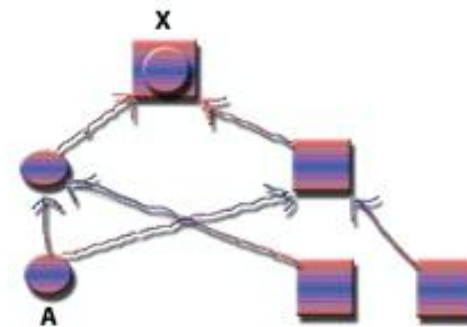
(в) РОДНЫЕ
БРАТ x СЕСТРА
(II-II)

$$F_x = 1/4 = 0,25$$



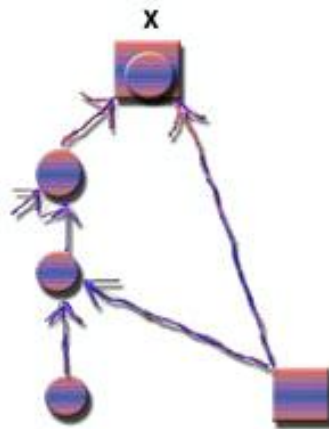
(г) СВОДНЫЕ
БРАТ x СЕСТРА
(II-II)

$$F_x = 1/8 = 0,125$$



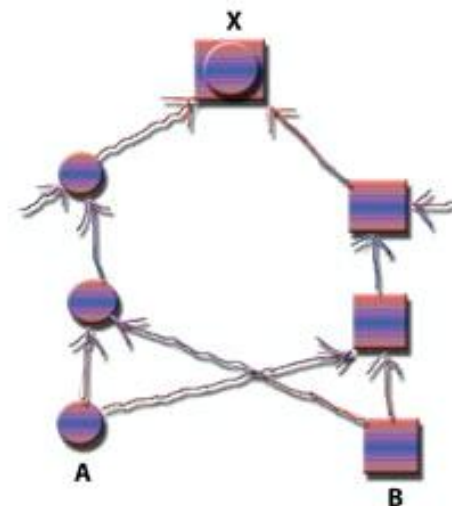
(д) ДЕД x ВНУЧКА
(III-I)

$$F_x = 1/8 = 0,125$$



(е) ДВОЮРОДНЫЕ
БРАТ x СЕСТРА
(III=III)

$$F_x = 1/16 = 0,0625$$



При инбридинге:

- Частота **гомозигот увеличивается**, а частота **гетерозигот уменьшается**
- При этом коэффициент инбридинга Райта (F) **не связан** с изменением частот аллелей, а указывает на то, **как аллели, имеющие общего предка, объединяются в пары**

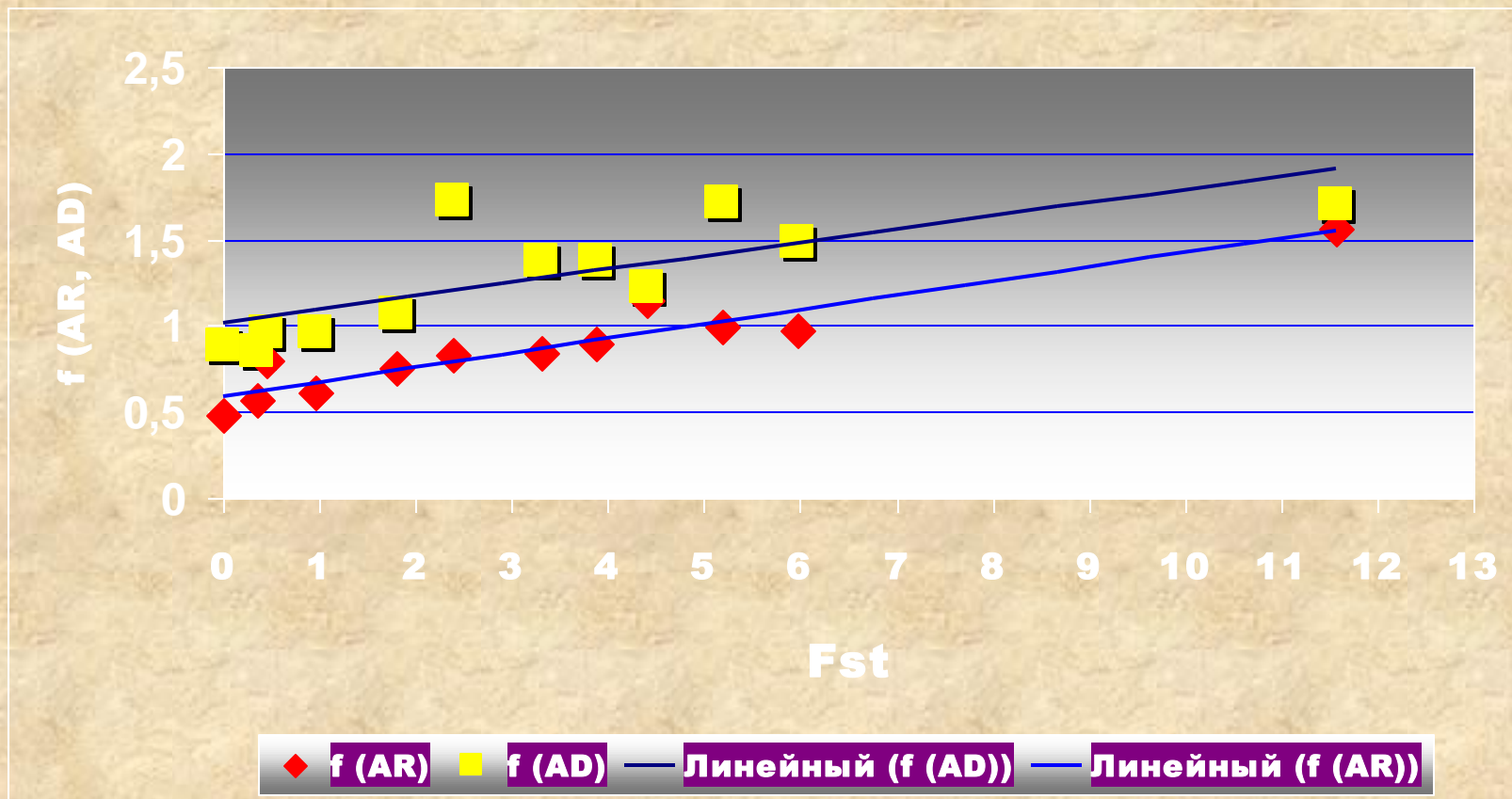
Закон Райта - обобщенный закон Харди-Вайнберга в случае инбридинга:

- **F** – вероятность того, что в гомозиготе оба аллеля идентичны, т.е. происходят от одних предковых организмов
- Частота **AA** равна **p**, частота **aa** – **q**;
 - с вероятностью **pF** гомозигота **AA** будет идентична,
- с вероятностью **qF** будет идентична гомозигота **aa**

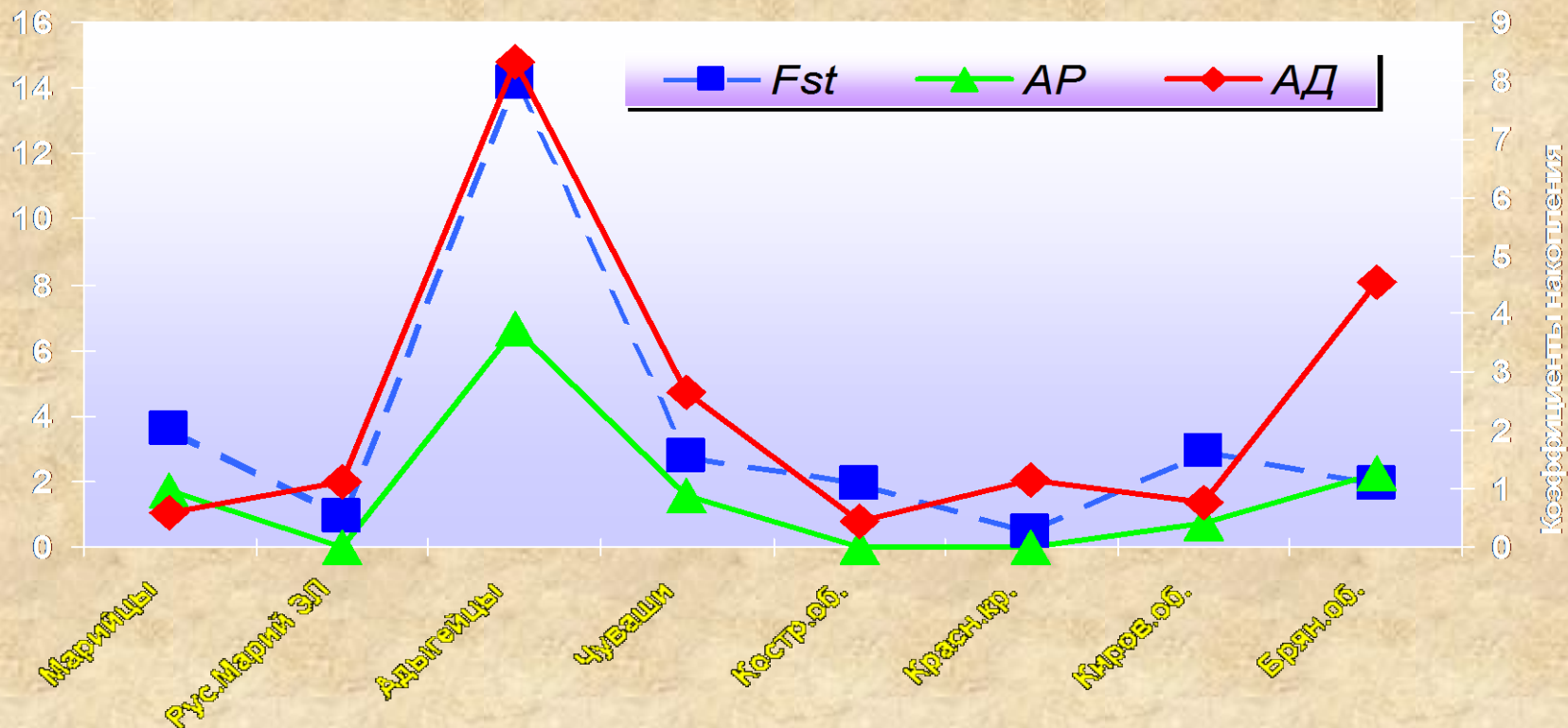
Частоты генотипов в популяции (при инбридинге) будут следующие:

$$\begin{aligned}AA &= p^2 + Fpq \\ Aa &= 2pq - 2Fpq \\ aa &= q^2 + Fpq\end{aligned}$$

Зависимость груза АД и АР наследственных болезней от значений случайной составляющей инбридинга (F_{st})



Связь между инбридингом и коэффициентами накопления наследственных болезней



Коэффициент накопления -- отношение числа накопившихся в популяции заболеваний (AD, AP) к численности обследованной популяции (по Е.К. Гинтеру)