

**А.Н. Волобуев, И.Л. Давыдкин,
А.В. Колсанов, Д.А. Кудлай**

МАТЕМАТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГЕНЕТИКИ



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2020

СОДЕРЖАНИЕ

Авторы	5
Предисловие	7
1. Введение	9
2. Математическая генетика родословной	11
2.1. Закон Харди—Вайнберга для родословной	11
2.1.1. Эксперименты Менделя	11
2.1.2. Равновесие Харди—Вайнберга	16
2.1.3. Генетическая основа системы групп крови АВ0	20
2.1.4. Закон Харди—Вайнберга для наследования генома, сцепленного с X-хромосомой	22
2.1.5. Кроссинговер в родословной и биоразнообразие	26
2.2. Мутагенез и естественный отбор в родословной	30
2.2.1. Спонтанный мутагенез в родословной на примере гемофилии	32
2.2.2. Естественный отбор в родословной	33
2.2.3. Эквивалентный фактор гемофилии для родословной	35
2.3. Инбридинг в родословной	42
2.3.1. Генетический груз в родословной	49
2.3.2. Неслучайное скрещивание в родословной	52
2.4. Индуцированный мутагенез в родословной на примере радиационного воздействия	58
2.4.1. Действие радиации на аутосомный геном	59
2.4.2. Действие радиации на геном, сцепленный с X-хромосомой	63
2.5. Генотипы и фенотипы болезни Альцгеймера	68
3. Математическая генетика популяции	75
3.1. Закон Харди—Вайнберга для популяции	76
3.2. Мутагенез и естественный отбор в популяции	80
3.2.1. Случайный мутагенный фактор. Новообразования	81
3.2.2. Детерминированный мутагенный фактор	86
3.2.3. Естественный отбор в популяции	92
3.2.4. Эквивалентный фактор гемофилии для популяции	94
3.3. Индуцированный мутагенез в популяции	100
3.3.1. Радиационное воздействие на панмиктическую популяцию	102
3.4. Нелинейная генетика	108
3.4.1. Инбридинг в популяции	108

3.4.2. Почему не надо было убивать жирафа Мариуса в Копенгагенском зоопарке	114
3.4.3. Радиационное воздействие на инбредную популяцию	116
3.4.4. Естественный отбор в популяции как проблема нелинейной генетики. Сила отбора	119
3.5. Воздействие кроссинговера на популяцию	125
3.6. Миграция популяции	130
3.6.1. Миграция панмиктической популяции	131
3.6.2. Миграция инбредной популяции	139
3.6.3. Миграция инбредной популяции при наличии отбора	142
4. Мутационная теория возникновения человека	144
4.1. Мутагенный процесс изменения вида	149
4.2. Проблема генетической памяти	151
5. Генетическая лингвистика	154
5.1. Особенности формирования генетического кода	155
5.2. Принципы анализа нуклеотидных последовательностей дезоксирибонуклеиновой кислоты	157
5.3. Секвенирование цепей дезоксирибонуклеиновой кислоты	161
6. Заключение	164
Список литературы	165

АВТОРЫ

Волобуев Андрей Николаевич — д-р техн. наук, зав. кафедрой медицинской и биологической физики ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России, заслуженный работник высшего профессионального образования Самарской области

Давыдкин Игорь Леонидович — д-р мед. наук, проф., проректор по научной работе, директор НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России, главный внештатный гематолог Минздрава Самарской области, лауреат премии Правительства РФ

Колсанов Александр Владимирович — д-р мед. наук, проф. РАН, ректор, зав. кафедрой оперативной хирургии с курсом инновационных технологий ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России

Кудлай Дмитрий Анатольевич — д-р мед. наук, проф., ведущий научный сотрудник ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, лауреат премии Правительства РФ

1. ВВЕДЕНИЕ

Математическая генетика — это раздел генетики, который при описании совокупности живых размножающихся особей опирается на методы математического анализа.

В математической генетике, как и в любой математизированной области науки, объекты исследования носят идеализированный характер. При анализе выделяются только те свойства и характеристики объекта, которые наряду с основными параметрами объекта представляют интерес для целей исследования.

Совокупность живых размножающихся особей можно разделить на два типа, математический анализ которых осуществляется по-разному.

Первый тип объекта исследования — это **родословная**.

Принимается, что в какой-то условный момент времени мужчина и женщина — основатели родословной — дают потомство. Это потомство называется первым поколением. Далее потомки в свою очередь дают свое потомство, которое называется вторым поколением и т.д. Обычно особи данного поколения выбирают партнера для размножения из других родословных. Это связано с опытным наблюдением, которое показывает, что подобный выбор партнера дает более качественное потомство. Однако возможен выбор близкородственного партнера из своей родословной — так называемый **инбридинг**.

Для анализа родословной используются методы дискретной математики, теории вероятностей случайных событий и т.д.

Второй тип объекта — это **популяция**.

Популяция обычно состоит из большого количества родословных.

Рассматривают **панмиктические** (от греч. *pan* — «всеобщее» и *mixis* — «смешивание») и **инбредные** (от англ. *breeding* — «разведение») популяции.

Панмиктические популяции — это идеальные, бесконечно большие популяции, где нет отбора, мутаций, миграций, изоляции, в которых наблюдается случайное, свободное скрещивание разнополых особей. Панмиктические популяции, прежде всего, характеризуются отсутствием кровнородственных браков — инбридинга. В реальности популяцию считают панмиктической, если инбридингом в процессе анализа можно пренебречь. В родословной брак не считается кровнородственным, если в последних трех поколениях особей, вступающих в брак, нет

родственных связей. Панмиксию популяции снижает также отбор, который при размножении отдает предпочтение особям с определенными характеристиками.

Для инбредной популяции инбридинг играет существенную роль, и его нужно учитывать при анализе. Инбредные популяции обычно представляют собой замкнутую совокупность особей вследствие географической, этнической, классовой, религиозной обособленности.

При анализе популяций используются методы непрерывных функций, дифференциальных уравнений и т.д.

Переход к непрерывным функциям позволяет получить новые, нетривиальные результаты в популяционной генетике. В частности, позволяет рассмотреть проблему мигрирующей популяции при различных условиях, выявить нелинейный характер инбридинга и естественного отбора, по-новому подойти к явлению кроссинговера, к мутагенным явлениям и т.д.

Книга может быть полезна генетикам, студентам-биологам, аспирантам и всем интересующимся проблемами математической генетики.

2. МАТЕМАТИЧЕСКАЯ ГЕНЕТИКА РОДОСЛОВНОЙ

Родословная — принципиально дискретный объект исследования. Родословная представляет собой последовательно сменяющиеся поколения. Одновременно может существовать несколько поколений, обычно 3–4. Среднее время жизни, например, человеческой особи часто бывает довольно большим: 70–90 лет. Но время смены поколения, то есть появление нового поколения при наличии предыдущего поколения, значительно меньше и составляет $T = 25 - 30$ лет.

Заметим, что нас не будут интересовать изменения, происходящие с особью в процессе ее жизни, то есть ее онтогенез после завершения репродуктивного периода. Все генетические признаки, которые могут быть переданы потомству, должны присутствовать у особи до репродукции, то есть до времени смены поколения.

Если какой-либо признак особи не зафиксирован в ее геноме, он также не рассматривается при анализе, например инфекционное заболевание, травма и т.д.

2.1. ЗАКОН ХАРДИ-ВАЙНБЕРГА ДЛЯ РОДОСЛОВНОЙ

В основе математической генетики лежит фактически один закон, открытый одновременно английским математиком Харди и немецким врачом Вайнбергом в 1908 г. В своих исследованиях эти ученые базировались на более ранних экспериментах, которые провел Грегор Мендель.

2.1.1. ЭКСПЕРИМЕНТЫ МЕНДЕЛЯ

Первые указания на то, что математические методы могут играть большую роль в биологии, получил австрийский (чешский) ученый Г. Мендель (рис. 2.1). Свои выводы он опубликовал в 1865 г. в трудах Общества естествоиспытателей.

Мендель проводил свои опыты на различных сортах садового гороха (*Pisum sativum*),



Рис. 2.1. Грегор Мендель

которые отличались рядом признаков, например цветом семян (горошин) — желтым и зеленым, состоянием поверхности семян — гладким и морщинистым.

Он установил, что если скрестить горох с желтыми и зелеными семенами, то в первом поколении полученные растения будут только с желтыми семенами.

Во втором поколении с родительскими желтыми семенами произойдет расщепление цветковых признаков семян. У растений присутствуют как желтые, так и зеленые семена. При этом их соотношение равно 3:1 в пользу желтых семян.

Усложняя свои опыты, Мендель использовал горох с желтыми и гладкими семенами и с зелеными и морщинистыми семенами. При этом в первом поколении были только желтые гладкие семена. Во втором поколении оказалось, что расщепление признаков по цвету и по гладкости происходит независимо друг от друга. По цвету расщепление происходит в соотношении 3:1 в пользу желтых семян, по гладкости — в соотношении 3:1 в пользу гладких семян. Следовательно, оба расщепления как бы накладываются друг на друга. Расщепление обоих видов признаков происходит независимо по соотношению $(3:1)(3:1) = 9:3:3:1$ — желтые гладкие семена, желтые морщинистые, зеленые гладкие, зеленые морщинистые.

Отметим, что, несмотря на использование методов математической статистики при обработке результатов экспериментов, полученные закономерности носят не статистический, а детерминированный характер, то есть относятся к базовым законам биологии.

Эксперименты Менделя позволили начать создавать терминологию генетики. В дальнейшем обозначим только ту часть генетической терминологии, которая необходима для математической генетики.

Признаки, которые преобладают после скрещивания, называются **доминантными**, например желтый цвет семян гороха, гладкость их поверхности.

Признаки, которые выражены после скрещивания в меньшей степени, называются **рецессивными**, например зеленый цвет семян гороха, морщинистость их поверхности.

Совокупность всех признаков особи, обнаруживаемых визуальным наблюдением или при лабораторных исследованиях, не затрагивающих хромосомы, называется **фенотипом** особи. Например, цвет семян гороха, состояние их поверхности относятся к фенотипическим признакам.

Мендель предложил модель дискретных **генов**, которые контролируют данные признаки. Он также предположил, что один ген контролирует один признак.

Поскольку признаки бывают доминантными и рецессивными, то логично предположить, что каждый ген бывает, по крайней мере, в двух формах.

Аллель (от греч. *ἄλλήλων* — «друг друга, взаимно») — это одна из двух альтернативных форм или более одного гена.

Аллели, определяющие доминантные признаки особи, называются **доминантными**. Доминантные аллели часто обозначаются буквой *A*. Аллели, определяющие рецессивные признаки особи, носят название **рецессивных**. Рецессивные аллели часто обозначаются буквой *a*.

Вся генетическая информация (**геном**) находится в ядрах клеток, в так называемых **хромосомах**. Большая часть ядер клеток человека **диплоидные** (от греч. *diploos* — «двойной»), т.е. имеет 23 пары или двойной набор хромосом.

Лocus — местоположение данного гена на генетической карте хромосомы. Фактически гены — это участки хромосом.

В дальнейшем нас будет интересовать так называемое половое размножение организмов. Половая (репродуктивная) клетка организма (животных или растений) носит название «**гамета**». Для человека: у женщин это яйцо или яйцеклетка, у мужчин — сперматозоид.

Гаметы в своих ядрах имеют **хромосомы**, которые содержат различные гены. Гаметы — **гаплоидные** (от греч. *haploos* — «одинарный») клетки с одинарным набором хромосом. Причем хромосомы в гаметах имеют аллель только одного вида из данной пары: доминантный или рецессивный.

Каждый вид растений или животных, включая человека, имеет одинарный набор хромосом в гаметах. У человека 23 хромосомы. Из них 22 так называемые **аутосомы** и одна **половая хромосома**. В строении аутосом между мужчинами и женщинами нет принципиального различия. Половые хромосомы бывают двух видов: **X-хромосомы** или **Y-хромосомы**. При этом гаметы женщин (яйцеклетки) имеют только X-хромосому. Гаметы мужчин (сперматозоиды) могут иметь либо X-хромосому, либо Y-хромосому.

Аллели, находящиеся в половых хромосомах, называются **сцепленными с полом** или конкретно **сцепленными с X-хромосомой** либо с Y-хромосомой.

При половом акте возможно объединение гамет (яйцеклетки и сперматозоида). Возникает новая клетка, которая называется **зиготой** — оплодотворенной яйцеклеткой. В зиготе имеется двойной (диплоидный) набор хромосом. Если в зиготе объединились две половые X-хромосомы, то из такой зиготы разовьется женская особь. Если объ-

единились одна X -хромосома и одна Y -хромосома, то из такой зиготы разовьется мужская особь. Оба процесса практически равновероятны. Данное заключение полового скрещивания разнополых особей проиллюстрировано в табл. 1.

Таблица 1

$f \backslash m$	$\frac{1}{2}X$	$\frac{1}{2}Y$
$\frac{1}{2}X$	$\frac{1}{4}XX$	$\frac{1}{4}XY$
$\frac{1}{2}X$	$\frac{1}{4}XX$	$\frac{1}{4}XY$
Σ	$\frac{1}{2}XX$	$\frac{1}{2}XY$

В табл. 1 цифры перед обозначением половых хромосом являются вероятностями наличия в гамете или зиготе соответствующего вида половых хромосом. При скрещивании мужчины m (*male* — «мужской»), гаметы которого содержат либо X -хромосому, либо Y -хромосому, и женщины f (*female* — «женский»), гаметы которой содержат только X -хромосому, мужская и женская зиготы формируются в соотношении 1:1.

Зигота всегда имеет определенный **генотип** по данному (рассматриваемому) признаку (свойству). При объединении гамет в зиготе возможно появление двух доминантных аллелей. В этом случае возникает генотип AA , или **доминантная гомозигота** по рассматриваемому признаку. При объединении двух рецессивных аллелей возникает генотип aa , или **рецессивная гомозигота**. Если объединились доминантный и рецессивный аллели, то возникает генотип Aa , или **гетерозигота**.

Возможные сочетания аллелей при объединении гамет в зиготы и возникающие при этом генотипы показаны в табл. 2.

Таблица 2

$f \backslash m$	A	a
A	AA	Aa
a	Aa	aa

Таким образом, при скрещивании мужчины m , гаметы которого содержат либо аллель A , либо аллель a , и женщины f с таким же возможным набором аллелей по рассматриваемому признаку возможно появ-

ление потомства трех различных генотипов: AA , Aa , aa . Учитывая, что аллель A доминантный, а аллель a рецессивный, возникают два фенотипа. **Доминантный фенотип** образуется, если возникают генотипы AA и Aa . **Рецессивный фенотип** aa образуется при скрещивании рецессивных гамет. Из таблицы видно, что на три возможности возникновения доминантного фенотипа имеется одна возможность возникновения рецессивного фенотипа. В этом состоит суть закона Менделя расщепления признаков 3:1.

На рис. 2.2 показана схема, иллюстрирующая опыт Менделя по скрещиванию гороха с гладкими и морщинистыми семенами в соот-

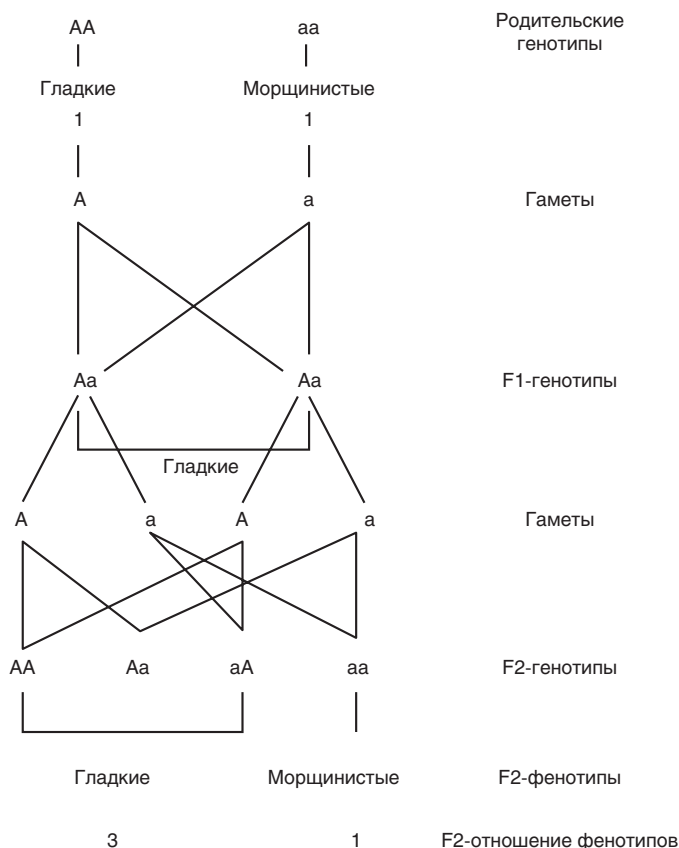


Рис. 2.2. Схема расщепления признаков (гладкие, морщинистые) у семян садового гороха по Менделю

ношении 1:1 [1]. Изначально для скрещивания Мендель взял у садоводов «чистые», то есть не дающие расщепления после самоопыления, по данным признакам сорта гороха. Фактически в качестве родительских сортов Мендель использовал доминантные AA и рецессивные aa генотипы.

На рисунке номера последующих поколений гороха обозначены F_1 и F_2 . Родительские генотипы AA — доминантные гомозиготы и aa — рецессивные гомозиготы образуют гаметы с доминантными аллелями A и рецессивными аллелями a . Эти гаметы, скрещиваясь, дают первое поколение F_1 с гладкими (генотип Aa — гетерозиготы) семенами. Генотипы первого поколения F_1 образуют, в свою очередь, гаметы с аллелями A и a . Эти гаметы, скрещиваясь, дают второе поколение F_2 с гладкими (генотипы AA — доминантные гомозиготы, Aa , aA — гетерозиготы) и морщинистыми (генотип aa — рецессивные гомозиготы) семенами в соотношении 3:1.

2.1.2. РАВНОВЕСИЕ ХАРДИ-ВАЙНБЕРГА

Рассмотрим суть закона Харди–Вайнберга.

Допустим, что в родословной у рассматриваемых особей данного поколения в аутосомном геноме в гаметах частота доминантного аллеля A равна p , а частота рецессивного аллеля a равна q . При этом сумма частот равна единице ($p + q = 1$).

Частота, например, аутосомного доминантного аллеля A равна $p = \frac{m}{n}$, где n — общее число особей родословной данного поколения, m — число особей, несущих доминантный аллель A . Поскольку остальные особи несут рецессивный аллель a , то сумма частот доминантных и рецессивных аллелей равна единице. В связи с тем что рассматривается аутосомный геном, половое различие гамет роли не играет. Как аллель A , так и аллель a могут нести мужские и женские особи.

Аутосомным геномом определяется, в частности, размер органов. Например, существует особенность организма — короткопалость (брахидактилия). У таких людей не только укорочены фаланги пальцев рук и ног, но бывает уменьшено число самих фаланг. Данная особенность наследуется по аутосомно-доминантному типу [3]. Репродуктивная функция у людей, пораженных брахидактилией, не нарушается.

Запишем соотношение частот аллелей в виде:

$$(A)p : (a)q. \quad (2.1)$$

При скрещивании разнополых особей в зиготах происходит удвоение аутосом. В следующем поколении для аутосомного генома (для генов, не находящихся в половых хромосомах) устанавливается частотное равновесие, или соотношение аллелей, — так называемое равновесие Харди–Вайнберга. Это равновесие определяется законом Харди–Вайнберга.

Согласно закону Харди–Вайнберга, генотипы AA , Aa и aa в зиготах имеют следующие частоты:

$$(AA)p^2 : (Aa)2pq : (aa)q^2. \quad (2.2)$$

Частотное соотношение (2.2) генотипов в зиготах особей можно получить, используя разложение квадратичного бинома:

$$(p+q)^2 = p^2 + 2pq + q^2 = 1. \quad (2.3)$$

Суть соотношения (2.2) состоит в том, что частота p^2 , возникающего в оплодотворенной зиготе генотипа AA , равна произведению вероятности p получить доминантный аллель A от матери и вероятности p получить доминантный аллель A от отца, то есть: $p \cdot p = p^2$. То же самое для генотипа aa , который имеет вероятность появления в зиготе: $q \cdot q = q^2$. Для генотипа Aa ситуация несколько иная. Он может возникнуть в зиготе, если гамета матери имеет аллель A с вероятностью p и гамета отца имеет аллель a с вероятностью q . Или возможен другой вариант: гамета матери имеет аллель a с вероятностью q и гамета отца имеет аллель A с вероятностью p . Именно поэтому общая вероятность появления в зиготе генотипа Aa равна: $p \cdot q + q \cdot p = 2pq$.

Как уже указывалось ранее, доминантные аллели определяют фенотип особи, то есть наблюдаемые, в том числе и лабораторным способом (не затрагивающим геном), признаки, например цвет глаз, волос, рост, группу крови и т.д. В соотношении (2.2) имеется три генотипа, но два фенотипа: первый фенотип определяется совокупностью генотипов $AA + Aa$, а второй фенотип — одним генотипом aa .

Соотношения (2.1) и (2.2) остаются неизменными в родословной из поколения в поколение только в случае идеальной популяции (число особей очень велико, существует панмиксия, нет отбора, мутаций, миграции особей и т.д.) [2].

Важнейшее свойство равновесия Харди–Вайнберга состоит в том, что оно **безразличное**.

Для аутосомного наследования аллельных частот в гаметах это достаточно очевидно. Используя распределение генотипов (2.2), мож-

но получить, например, частоту рецессивного аллеля a в следующем, $(n+1)$ -м поколении. Для этого нужно сложить половину частоты гетерозигот Aa с частотой гомозигот aa для предыдущего поколения n :

$$q_{n+1} = \frac{1}{2} 2p_n q_n + q_n^2 = q_n (p_n + q_n) = q_n. \quad (2.4)$$

В следующем поколении, так как $p_n + q_n = 1$, получена такая же частота аллеля a , что и в предыдущем.

Используемое правило получения частоты какого-либо аллеля в следующем поколении мы будем применять регулярно, поэтому проанализируем это правило более подробно.

Если имеются гаметы у мужчин и женщин с соотношением аллелей (2.1), то при их скрещивании получаются зиготы следующего поколения с соотношением генотипов (2.2). Это соотношение генотипов показано в табл. 3, аналогичной табл. 2, где вместо аллелей и генотипов показаны их частоты.

Таблица 3

$f \backslash m$	p	q
p	p^2	pq
q	pq	q^2

Из этих зигот развиваются особи следующего поколения, у которых возникают гаметы своего поколения. Для нахождения частот аллелей в этих гаметах нужно сложить частоты генотипов либо по строчкам, либо по столбцам с учетом $p + q = 1$. В этом и состоит суть формулы (2.4).

Нарушение соотношения (2.2) за счет каких-либо внешних воздействий (мутагенеза, миграции и т.д.) приводит лишь к изменению в следующем поколении частотного соотношения генов (2.1) и восстановлению соотношения (2.2).

Реально воздействия на популяцию могут быть связаны с миграциями, возникновением субпопуляций, электромагнитным и радиационным облучением и т.д. Для человеческой популяции существенным воздействием также могут быть войны, негативные общественные явления, связанные с уничтожением классов и общественных групп населения.

Механическая иллюстрация трех возможных типов равновесия (устойчивого — 1, неустойчивого — 2, безразличного — 3) показана на рис. 2.3.

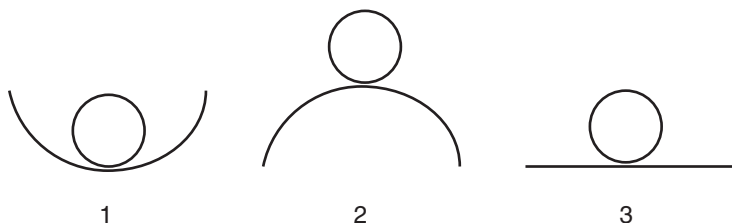


Рис. 2.3. Типы равновесия в механике: 1 — устойчивое; 2 — неустойчивое; 3 — безразличное

При воздействии на популяцию, например, мутагенных факторов различной природы равновесие Харди–Вайнберга восстанавливается, однако популяция не компенсирует воздействия. Частоты аллелей изменяются.

Безразличный характер равновесия Харди–Вайнберга приводит к тому, что появление внешнего воздействия, ведущего к ухудшению качества популяции, самой популяцией скомпенсировано быть не может, даже если это воздействие прекратилось. Восстановление первоначального соотношения аллелей возможно только за счет их поступления извне, иммиграции из других популяций.

Отметим, что русские цари Петр I и Екатерина II, приглашая на постоянное место жительства различных специалистов из Западной Европы, фактически занимались улучшением генофонда российского населения.

Отметим также, что закон Харди–Вайнберга играет такую же основополагающую роль в биологии, как второй закон Ньютона в механике. Однако в отношении к окружающему миру этих двух законов генетики и механики есть важное различие.

Второй закон Ньютона имеет один и тот же вид во всей Вселенной.

Иная ситуация с законом Харди–Вайнберга. Показатель степени 2 в биноме (2.3) указывает, что для получения потомства необходимы две разнополюсные особи. У человека — мужчина и женщина. Этот факт отражает конкретные условия возникновения жизни на Земле. Можно предположить, что на других планетах он будет иметь другое значение.

Например, при достаточно агрессивной окружающей среде для получения потомства может быть необходимы три особи различного пола. В частности, две разнополые особи при скрещивании должны помещаться внутрь третьей особи, каким-либо способом генетически контактируя с ней. В этом случае показатель степени в формуле (2.3) должен быть равен 3.

2.1.3. ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ОСНОВА СИСТЕМЫ ГРУПП КРОВИ АВ0

Рассмотрим наследование групп крови у человека. Формирование крови определяется большим количеством генов. Но та часть генов крови, которая определяет систему групп крови АВ0, находится на длинном плече хромосомы 9 (аутосомы). Частоты этих генных аллелей у мужчин и женщин одинаковые. Именно поэтому генная структура крови у мужчин и женщин одинаковая.

Проблема классификации крови возникла в результате необходимости переливания крови после большой кровопотери, например при ранении.

Впервые переливание крови от человека к человеку было проведено в Англии в 1819 г. профессором акушерства и гинекологии Бленделем. Но только в начале XX в. австрийский ученый К. Ландштейнер установил, что кровь людей по биологическим свойствам можно разделить на четыре группы — четыре фенотипа (за это он был удостоен Нобелевской премии).

В дальнейшем анализе будем следовать немецкому генетику Ф. Бернштейну, который сделал его в 1925 г. [4].

Если кровь какой-либо группы соединить с кровью несовместимой для нее группы, то происходит склеивание (агглютинация) эритроцитов, их разрушение.

К группе I (0, «ноль») относится кровь, которую можно переливать всем людям.

К группе II (A) относится кровь, которая совместима с кровью IV группы.

К группе III (B) относится кровь, которая также совместима с кровью IV группы.

Причем друг с другом группы крови II и III несовместимы.

К группе IV (AB) относится кровь, которую можно переливать только людям с этой же группой крови.

Группы крови передаются по наследству и не меняются в течение жизни.

В табл. 4 представлено распределение относительных частот групп крови в Берлине в 1925 г.

Таблица 4

Распределение относительных частот групп крови в Берлине в 1925 г.

Группа крови	0	A	B	AB
Частота	0,366	0,4323	0,1415	0,0601

Бернштейн в своем анализе исходил из трехаллельной модели генов крови.

Пусть имеются равновесные частоты аллелей p , q и r для генного локуса с тремя аллелями A , B и 0 , так что $p + q + r = 1$.

В соответствии с законом Харди–Вайнберга в потомстве распределение частот генотипов имеет вид, аналогичный разложению $(p + q + r)^2$:

$$p^2(AA) + q^2(BB) + r^2(00) + 2pq(AB) + 2pr(A0) + 2qr(B0). \quad (2.5)$$

Следовательно, в системе $AB0$ всего имеется шесть генотипов крови.

Четыре фенотипа крови возникают в результате доминирования аллелей A и B над аллелем 0 .

В табл. 5 в соответствии с распределением (2.5) показаны четыре фенотипа крови с их частотами, следующими из закона Харди–Вайнберга.

Таблица 5

Фенотипы крови с их частотами, следующими из закона Харди–Вайнберга

Группа крови	I (0)	II (A)	III (B)	IV (AB)
Фенотип крови	00	AA+A0	BB+B0	AB
Частота фенотипов	$\bar{0} = r^2$	$\bar{A} = p^2 + 2pr$	$\bar{B} = q^2 + 2qr$	$\bar{AB} = 2pq$

Обозначая частоты фенотипов крови черточками наверху, имеем:

$$\bar{0} + \bar{A} = (r + p)^2 = (1 - q)^2 \text{ и } \bar{0} + \bar{B} = (r + q)^2 = (1 - p)^2. \quad (2.6)$$

Следовательно, связь частот аллелей и частот фенотипов крови имеет вид:

$$q = 1 - \sqrt{\bar{0} + \bar{A}}, \quad p = 1 - \sqrt{\bar{0} + \bar{B}} \text{ и } r = \sqrt{\bar{0}}. \quad (2.7)$$

Подставляя в формулы (2.7) частоты фенотипов (групп крови) из табл. 4, находим частоты аллелей гена крови:

$$p = 0,2876; \quad q = 0,1065; \quad r = 0,6050. \quad (2.8)$$

Для проверки складываем частоты аллелей и получаем: $p + q + r = 0,9991$, что очень хорошо согласуется с ожидаемым значением, равным 1. Именно поэтому трехаллельная модель системы крови АВ0 представляется наиболее правдоподобной.

2.1.4. ЗАКОН ХАРДИ-ВАЙНБЕРГА ДЛЯ НАСЛЕДОВАНИЯ ГЕНОМА, СЦЕПЛЕННОГО С X-ХРОМОСОМОЙ

При рассмотрении закона Харди–Вайнберга для наследования генома, сцепленного с X-хромосомой, необходимо учитывать, что, в отличие от аутосом, частоты аллелей у мужчин и женщин в этих хромосомах различаются.

Рассмотрим наследование двухаллельного генома, сцепленного с X-хромосомой. Частоту доминантного аллеля A обозначим у мужчин p_m и у женщин p_f . Для рецессивного аллеля a соответственно q_m и q_f .

При скрещивании возникает соотношение генотипов у женщин в соответствии с произведением: $(p_f + q_f)(p_m + q_m)$. Таким образом:

$$(AA) p_f p_m : (Aa) (p_m q_f + p_f q_m) : (aa) q_m q_f. \quad (2.9)$$

У мужчин возникает **гемизиготное** (от греч. *hemi* — «полу») по генам в X-хромосоме частотное соотношение. Гемизиготным называется частотное соотношение аллелей в зиготе, обусловленное отсутствием **гомологичной** (от греч. *homologos* — «соответствующий, подобный») второй X-хромосомы. Вместо нее имеется Y-хромосома.

В связи с тем что X-хромосома у женщины при скрещивании переходит к мужскому потомку, в зиготе мужчин остается гемизиготное женское соотношение аллелей:

$$(A) p_f : (a) q_f. \quad (2.10)$$

Именно поэтому наибольший интерес и информативность представляет соотношение генотипов у женщин (2.9).

Найдем частоту рецессивного аллеля a у женщин в следующем поколении. Для этого воспользуемся правилом, примененным ранее для аутосомного генома.

Для получения частоты рецессивного аллеля a у женщин в новом поколении $n + 1$ нужно сложить частоту появления гомозиготы aa и половину частоты появления гетерозиготы Aa в поколении n . Аналогично нужно поступить и для аллеля A . Используя этот способ подсчета частот

аллелей, с учетом (2.9) находим, что изменение частоты аллеля a в поколениях женщин равно:

$$\begin{aligned} q_{f(n+1)} &= \frac{1}{2}(p_{mn}q_{fn} + p_{fn}q_{mn}) + q_{mn}q_{fn} = \\ &= \frac{1}{2}(p_{mn} + q_{mn})q_{fn} + \frac{1}{2}(p_{fn} + q_{fn})q_{mn} = \frac{1}{2}(q_{fn} + q_{mn}). \end{aligned} \quad (2.11)$$

При выводе (2.11) использованы условия двухаллельности гена для мужчин: $p_{mn} + q_{mn} = 1$ и для женщин: $p_{fn} + q_{fn} = 1$.

Частота доминантного аллеля A в поколениях женщин вычисляется по аналогичной формуле:

$$\begin{aligned} p_{f(n+1)} &= 1 - q_{f(n+1)} = 1 - \frac{1}{2}(q_{fn} + q_{mn}) = \\ &= \frac{1}{2}(1 - q_{fn} + 1 - q_{mn}) = \frac{1}{2}(p_{fn} + p_{mn}). \end{aligned} \quad (2.12)$$

Следовательно, для генов, сцепленных с X -хромосомой, равновесие Харди–Вайнберга устанавливается не сразу в следующем поколении, как у аутосомных генов (2.4). Частота аллеля, сцепленного с X -хромосомой, в следующем поколении у женщин равна полусумме частот этого аллеля в предыдущем поколении у мужчин и у женщин.

Кроме того, необходимо учитывать важнейшее условие, заключающееся в том, что частота аллелей в X -хромосоме у мужчин равна частоте этих же аллелей у женщин в предыдущем поколении. Для рецессивного аллеля a это условие имеет вид:

$$q_{mn} = q_{f(n-1)}. \quad (2.13)$$

Условие (2.13) обусловлено тем, что X -хромосома у женщины при наследовании (скрещивании) переходит к мужскому потомку.

Подставляя (2.13) в (2.12), находим:

$$q_{f(n+1)} = \frac{1}{2}(q_{fn} + q_{mn}) = \frac{1}{2}(q_{fn} + q_{f(n-1)}). \quad (2.14)$$

Полученная рекуррентная формула (2.14) позволяет понять, каким образом происходит приближение к равновесию Харди–Вайнберга для генов, сцепленных с X -хромосомой. Для решения рекуррентного соот-

ношения (2.14) запишем его в виде, сдвинутом на одно поколение назад:

$$q_{f(n-1)} - 2q_{fn} + q_{f(n-2)} = 0. \quad (2.15)$$

Решение разностного уравнения (2.15) ищем в виде: $q_{fn} = a^n$, где в данном случае a — постоянная величина. Подставляя это решение в формулу (2.15), имеем:

$$a^{n-1} - 2a^n + a^{n-2} = 0. \quad (2.16)$$

Разделим уравнение (2.16) на a^{n-2} :

$$a - 2a^2 + 1 = 0. \quad (2.17)$$

Находим два корня характеристического квадратного уравнения (2.17):

$$a_1 = 1 \quad \text{и} \quad a_2 = -\frac{1}{2}. \quad (2.18)$$

Следовательно, общее решение разностного уравнения (2.15) получается в виде:

$$q_{fn} = C_1 + C_2 \left(-\frac{1}{2}\right)^n. \quad (2.19)$$

Постоянные C_1 и C_2 найдем исходя из начальных условий: при $n=0$, $q_{fn} = q_{f0}$ и при $n=1$, согласно (2.11), $q_{fn} = q_{f1} = \frac{q_{m0} + q_{f0}}{2}$. Таким образом:

$$C_1 = \frac{2q_{f0} + q_{m0}}{3} \quad \text{и} \quad C_2 = \frac{q_{f0} - q_{m0}}{3}. \quad (2.20)$$

Именно поэтому решение (2.19) окончательно приобретает вид:

$$q_{fn} = \frac{2q_{f0} + q_{m0}}{3} + \left(\frac{q_{f0} - q_{m0}}{3}\right) \left(-\frac{1}{2}\right)^n. \quad (2.21)$$

На рис. 2.4 показан график изменения частоты q_{fn} аллеля a , сцепленного с X -хромосомой, в поколениях женщин. Поскольку

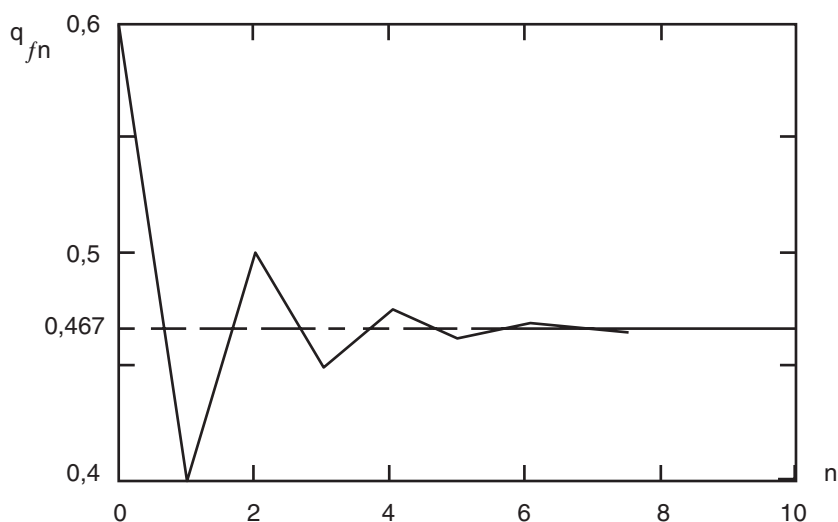


Рис. 2.4. Изменение частоты аллеля a , сцепленного с X-хромосомой, в поколениях женщин

аллельные частоты у женщин и мужчин изначально могут быть не равны, то начальные условия для расчета были приняты следующие: $q_{f0} = 0,6$ и $q_{m0} = 0,2$.

Как видно из графика, частота аллеля a в X-хромосоме у женщины постепенно приближается к равновесной частоте, равной, согласно

(2.21): $q_{f\text{рав}} = \frac{2q_{f0} + q_{m0}}{3} \approx 0,467$. Это равновесие устанавливается при-

мерно за $n = 8$ поколений.

Скорость, с которой устанавливается в родословной равновесие Харди–Вайнберга для генов, сцепленных с половыми хромосомами, можно оценить, используя равенство:

$$q_{f(n+1)} - q_{m(n+1)} = q_{f(n+1)} - q_{fn} = \frac{1}{2}(q_{fn} + q_{mn}) - q_{fn} = \frac{1}{2}(q_{mn} - q_{fn}). \quad (2.22)$$

Следовательно, в каждом поколении родословной разность между частотами аллелей в половых хромосомах мужчин и женщин уменьшается вдвое и в конечном счете исчезает.