

ПОПУЛЯЦИОННАЯ ГЕНЕТИКА

ЗАКОН ХАРДИ-ВАЙНБЕРГА И ПОПУЛЯЦИОННЫЙ МЕТОД

Популяционный метод и закон Харди-Вайнберга – открытия, сделанные независимо друг от друга.

Исключения.

Генетический груз.

Множественный аллелизм.

Дрейф генов.

Эффект основателя

В генетике человека особое значение имеет популяционный метод, который позволяет изучать гены и генотипы без постановки скрещиваний. В основе этого метода лежит закон, сформулированный в 1908 г. английским математиком Г. Харди и немецким врачом В. Вайнбергом независимо друг от друга, и названный законом Харди-Вайнберга. Условия для выполнения этого закона следующие:



*Годфри Харолд Харди
(1877–1947)*

- популяция должна иметь неограниченный размер (быть многочисленной по меркам статистики);
- генотип по изучаемым генам не должен влиять на выбор брачного партнера (скрещивание должно быть свободным);
- миграция не должна существенно изменять генотип популяции;
- должен отсутствовать отбор по аллелям изучаемых генов.

В большинстве популяций человека для большинства признаков эти условия соблюдения

ются. Но есть и исключения, когда закон Харди-Вайнберга не может выполняться:

- островные, отдаленные и высокогорные популяции, где из-за небольшого числа особей случайные факторы могут повлиять на частоты аллелей;
- избирательность (ассортативность) связей, приводящих к рождению детей (в США браки белых мужчин с белыми женщинами и черных мужчин с черными женщинами встречались намного чаще, чем смешанные);
- иммиграция большого числа носителей редких в популяции генотипов;

Если частота в популяции доминантного аллеля A составляет p , то частота рецессивного аллеля a будет $q = 1 - p$.

Согласно **первому положению закона Харди-Вайнберга** эти значения будут неизменны из поколения в поколение (при условии выполнения требований, изложенных выше) — это состояние генетического равновесия в популяции. Соотношение равновесных частот генотипов будет определяться возведением соотношения частот аллелей в квадрат — это **второе положение закона**. И согласно **третьему положению** закона Харди-Вайнберга равновесие частот генотипов достигается за одно поколение и остается неизменным. Математически это записывается так:

$$(P + q)^2 = P^2 + 2pq + q^2,$$

где p — частота доминантного аллеля A ; q — частота рецессивного аллеля a ; p^2 — частота генотипа AA (доминантные гомозиготы); $2pq$ — частота генотипа Aa (гетерозиготы); q^2 — частота генотипа aa (гомозиготных рецессивов).

Вот пример:

- одна из форм альбинизма (отсутствие пигментации кожи, радужной и пигментной оболочек глаза) у человека обусловлена редким рецессивным аллелем a (мутация в гене тирозиназы). В некоторой популяции частота альбиносов равна 0,0001.

Тогда, q — частота рецессивного аллеля a - 0,0001 = 0,01; p — частота доминантного аллеля A - 1 - 0,01 = 0,99; p^2 — частота генотипа AA (доминантные гомозиготы) — 0,99² = 0,98; $2pq$ — частота генотипа Aa (гетерозиготы) — 2 x 0,99 x 0,01 = 0,02.

Из примера видно, что гетерозигот по гену альбинизма в популяции в 200 раз больше, чем альбиносов.

В большинстве популяций наблюдается *дрейф генов* — изменение частот аллелей под влиянием случайных факторов. Подходящее выражение — *эффект бутылочного горлышка* — случайной гибели носителей того или иного генотипа при существенном снижении размера популяции — является наиболее частой причиной дрейфа генов.

В небольших популяциях можно встретить эффект основателя — когда одна особь (почти всегда мужчина, например, Чингисхан) оставляет огромное число потомков, вследствие чего изменяется соотношение частот аллелей и генотипов.



Вильгельм Вайнберг
(1862–1937)

Исходя из закона Харди-Вайнберга нетрудно убедиться, что отбор против гомозиготных рецессивов неэффективен: *элиминация* (устранение) q^2 носителей генотипа aa не влияет существенно на частоты аллелей. Большинство носителей рецессивного аллеля являются гетерозиготами. В этом причина генетического груза в популяциях человека — значительного числа гетерозиготных носителей летальных (приводящих к смерти) аллелей и аллелей, связанных со снижением жизнеспособности и репродуктивной функции.

Понятие генетического груза является фундаментальным в популяционной генетике, его ввел Г. Меллер в 1950 г. в своей книге «Наш груз мутаций» (концепция была предложена Дж. Холдейном в 1937 г.).

Термин «генетический груз популяции» отражает одно из фундаментальных понятий популяционной генетики. Впервые генетический груз в популяциях был выявлен в 20—30-х гг. в исследованиях природных популяций дрозофил. В 1929 гг. выдающийся русский генетик С.С. Четвериков с группой сотрудников провел генетические исследования дрозофил из популяций Крыма путем инбридинга потомства отловленных самок.

В *инбредных линиях* были обнаружены разнообразные видимые мутации, которые у исходных фенотипически нормальных самок были скрыты

в гетерозиготном состоянии. В результате этих работ впервые была выявлена насыщенность популяций мутациями, комплекс которых, как предположил С.С. Четвериков, является эволюционным резервом вида. В дальнейшем в 1931—1934 гг. Н.П. Дубинин с группой сотрудников при исследовании генетики природных популяций дрозофилы обнаружил, что дрозофилы из природных популяций необычайно часто несут в своем генотипе рецессивные летальные мутации. Так, в популяции Кутаиси более 40% дрозофил оказались гетерозиготными по летальным генам. Каждый из этих генов в гомозиготном состоянии приводил к гибели оплодотворенных яйцеклеток.



Герман Джозеф Меллер
(1890—1967)

Открытие отягощенности особей из природных популяций дрозофилы летальными мутациями положило начало учению о генетическом грузе популяций. В дальнейшем стало ясно, что генетический груз может быть выявлен практически в любой популяции разных видов — будь то растения, животные или человек. Американский генетик Г. Меллер и другие исследователи развили учение о генетическом грузе, показав, что он складывается из ряда категорий: *летальных, полулетальных и субвитальных изменений*. Величина генетического груза определяется как отношение разницы между наибольшей приспособленностью (W_{max}), что свойственно особям, обладающим лучшим генотипом в популяции, и фактической средней приспособленностью популяции (W), отнесенной к величине наибольшей приспособленности.

И еще уточним: в пределах ареала какого-либо вида условия среды различны. Это становится причиной различного направления отбора в разных частях ареала. Поэтому естественный отбор действует на популяцию (вид) одновременно по многим направлениям, а его конечный результат зависит от соотношения интенсивности разных векторов отбора и контротбора. Результатом многовекторного действия отбора в пределах ареала является поддержание в разнообразном состоянии и одновременная относительная стабилизация генофонда популяции. Генетически разнородная популяция более жизнеспособна, всегда получая селективное преимущество при часто наблюдаемых колебаниях

условий (параметров) среды. В генофонде такой популяции накапливается (особенно в гетерозиготном состоянии) большой объем резервной наследственной изменчивости. Такая популяция в эволюционном плане более пластична, может более гибко реагировать на изменения условий среды, приспосабливаясь к ним. Однако в такой популяции неизбежны особи, менее приспособленные к данным условиям среды. В каждый отдельно взятый момент жизнеспособность такой популяции ниже уровня, который был бы достигнут при наличии в популяции только наиболее подходящих для данных условий генотипов. **Часть наследственной изменчивости популяции, которая определяет появление менее приспособленных к данным условиям особей, и называется генетическим грузом. Иными словами, генетический груз — это величина, на которую приспособленность реальной популяции отличается от приспособленности идеальной для данных условий популяции, состоящей из «лучших» (при данном генофонде) генотипов. Источником генетического груза служат мутационные и сегрегационные процессы. Вместе с тем, поддерживая генетическое разнообразие и, следовательно, эволюционную пластичность популяций, генетический груз представляет собой одновременно генотипический резерв эволюции. При изменении направления естественного отбора особи с уклоняющимися от доминирующего фенотипами (генотипами) обеспечивают выживание и эволюционную перспективу целостной популяции. Следовательно, генетический груз — это своеобразная плата за экологическую пластичность и эволюционную перспективу. Генетический груз — неизбежное следствие генетического полиморфизма.**

Различают следующие виды генетического груза:

а) *мутационный груз* — обусловлен возникновением в популяции мутантных аллелей: поскольку отбор направлен против этих аллелей, их частота в популяции невелика, и она поддерживается благодаря повторному возникновению (мутационному давлению);

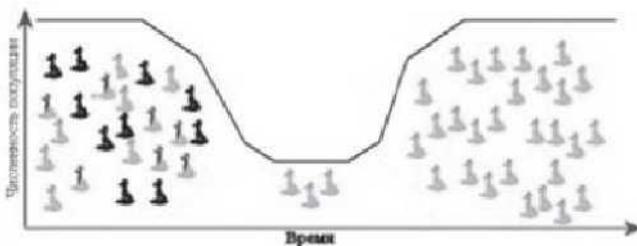
б) *сегрегационный груз* — возникает в результате выщепления гетерозиготными родителями менее приспособленных гомозиготных потомков; в связи с тем, что значительная часть мутантных аллелей оказывает в гетерозиготном состоянии положительное действие (эффект сверхдоминирования), то гетерозиготы (а следовательно, и вредные мутации) могут поддерживаться в ряду поколений;

в) *субституционный груз* — возникает при изменении адаптивной ценности особей и сохраняется в популяции до тех пор, пока другой аллель не заместит потерявший адаптивную ценность первый аллель.

Генетический груз, в целом, снижает реальную приспособленность популяций людей к данным условиям. Для оценки бремени генетического груза человечества используют понятие **летальных эквивалентов**. Их число у отдельных людей составляет от 3-х до 8-ми. Это значит, что преобладающее количество неблагоприятных аллелей, которое имеется в генотипе каждого человека, оказывает суммарное вредное действие, эквивалентное действию 3—8 рецессивных аллелей, каждый из которых вызывает в гомозиготном состоянии смерть индивидуума до наступления репродуктивного возраста. Из-за наличия неблагоприятных аллелей и их сочетаний примерно половина зигот, образующихся в каждом поколении людей, в биологическом плане несостоятельна, так как не участвует в передаче генов следующему поколению: около 15% организмов гибнет до рождения, 3% — при рождении, 2% — сразу после рождения, 3% людей умирает, не достигнув половой зрелости, 20% лиц не вступает в брак и 10% образующихся браков бездетны.

Выше уже прозвучало такое выражение как *дрейф генов* — один из факторов эволюции популяций. Благодаря дрейфу частоты аллелей могут случайно меняться в локальных популяциях, пока не достигнут *точки равновесия* — *утери одного аллеля и фиксации другого*. В разных популяциях гены «дрейфуют» независимо. Поэтому результаты дрейфа оказываются разными в различных популяциях — в одних фиксируется один набор аллелей, в других — другой. Дрейф генов ведет и к уменьшению генетического разнообразия внутри популяций, и к увеличению различий между популяциями, к *дивергенции* (расхождению) по ряду признаков. Эта дивергенция в свою очередь может служить основой для видообразования. *В ходе эволюции популяций дрейф генов взаимодействует с другими факторами эволюции, прежде всего, с естественным отбором*. Соотношение вкладов этих двух факторов зависит как от интенсивности отбора, так и от численности популяций. При высокой интенсивности отбора и высокой численности популяций влияние случайных процессов на динамику частот генов в популяциях становится пренебрежимо малым. Наоборот, в малых популяциях при небольших различиях по приспособленности между генотипами дрейф генов приобретает решающее значение. В таких ситуациях менее адаптивный аллель может

зафиксироваться в популяции, а более адаптивный может быть утрачен. Наиболее частым последствием дрейфа генов является уменьшение генетического разнообразия внутри популяций за счет фиксации одних аллелей и утраты других. Мутационный процесс, напротив, приводит к обогащению генетического разнообразия внутри популяций. Аллель, утраченный в результате дрейфа, может возникать вновь и вновь за счет мутирования. Поскольку дрейф генов — ненаправленный процесс, то, одновременно с уменьшением разнообразия внутри популяций, он увеличивает различия между локальными популяциями. Этому противодействует миграция. Если в одной популяции зафиксирован аллель A , а в другой a , то миграция особей между этими популяциями приводит к тому, что внутри обеих популяций вновь возникает аллельное разнообразие. Численность популяций редко остается постоянной во времени. За подъемами численности следуют спады. Российский ученый С.С. Четвериков (см. выше) одним из первых обратил внимание на периодические колебания численности природных популяций, **популяционные волны**. Они играют важную роль в эволюции популяций. Дрейф генов мало сказывается на частотах аллелей в многочисленных популяциях, но в периоды резкого спада численности его роль возрастает. В такие моменты он может становиться решающим фактором эволюции. В период спада частота определенных аллелей может резко и непредсказуемо меняться, может происходить утеря тех или иных аллелей и резкое обеднение генетического разнообразия популяций. Потом, когда численность популяции начинает возрастать, популяция будет из поколения в поколение воспроизводить ту генетическую структуру, которая установилась в момент прохождения через «бутылочное горлышко» численности.



Эффект бутылочного горлышка

Примером могут служить ситуация с гепардами — представителями кошачьих. Ученые обнаружили, что генетическая структура всех современных популяций гепардов очень сходна. При этом генетическая из-

менчивость внутри каждой из популяций крайне низка. Эти особенности генетической структуры популяций гепардов можно объяснить, предположив, что относительно недавно (чуть более двух сотен лет назад) данный вид прошел через *очень узкое горлышко численности*, и все современные гепарды являются потомками нескольких (по подсчетам американских исследователей, семи) особей.

Эффект бутылочного горлышка сыграл, по-видимому, значительную роль и в эволюции популяций человека. Предки современных людей в течение десятков тысяч лет расселялись по всему миру. И множество популяций просто полностью вымирало. А те, которые уцелели, часто оказывались на грани вымирания, и их численность падала до критического уровня. Во время прохождения через «бутылочное горлышко» численности частоты аллелей менялись по-разному в разных популяциях, определенные аллели утрачивались полностью в одних популяциях и фиксировались в других. После восстановления численности популяций их измененная генетическая структура воспроизводилась из поколения в поколение. Эти процессы, видимо, и обусловили мозаичное распределение некоторых аллелей, которое наблюдается в локальных популяциях человека.

Любопытно и еще одно явление: **эффект основателя**. Животные и растения, как правило, проникают на новые для вида территории (острова, иные континенты) относительно небольшими группами. Частоты тех или иных аллелей таких групп могут значительно отличаться от частот этих аллелей в исходных популяциях. За вселением на новую территорию следует увеличение численности колонистов. Возникающие многочисленные популяции воспроизводит генетическую структуру их основателей. Это явление американский зоолог Эрнст Майр³⁵, один из основоположников синтетической теории эволюции, назвал *эффектом основателя*. Эффект основателя играл, вероятно, ведущую роль в формировании генетической структуры

³⁵ **Эрнст Майр** (1904—2005) — американский биолог германского происхождения. Разрабатывал проблемы систематики, прежде всего, концепцию биологического вида.

видов животных и растений, населяющих вулканические и коралловые острова. Все эти виды происходят от очень небольших групп основателей, которым посчастливилось достигнуть островов. Эти основатели представляли собой очень маленькие выборки из родительских популяций и частоты аллелей *V* могли сильно отличаться. Именно эффект основателя объясняет удивительное разнообразие океанических фаун и флор и обилие эндемичных видов на островах. Эффект основателя сыграл важную роль и в эволюции человеческих популяций. Обратите внимание, что аллель *V* полностью отсутствует у американских индейцев и у аборигенов Австралии — эти континенты были заселены небольшими группами людей, и по случайным причинам среди основателей этих популяций могло не оказаться ни одного носителя аллеля *V*. Естественно, это отсутствует и в производных популяциях.

Подведем итоги всему вышесказанному и добавим:

- конечным результатом дрейфа генов является полное устранение одного аллеля из популяции и закрепление (фиксация) в ней другого аллеля;
- чем чаще тот или иной аллель встречается в популяции, тем выше вероятность его фиксации вследствие дрейфа генов;
- вероятность фиксации нейтрального аллеля равна его частоте в популяции;
- каждый аллель из наблюдаемых в популяциях, когда-то возник в результате мутации;
- мутации происходят со средней частотой 10—5 на ген на гамету на поколение. Следовательно, чем меньше популяция, тем меньше вероятность, что в каждом поколении хотя бы одна особь в этой популяции окажется носителем новой мутации. В популяции, состоящей из 100 000 особей, в каждом новом поколении с вероятностью близкой к единице найдется новый мутантный аллель, но частота его в популяции (1 на 200 000 аллелей) и, следовательно, вероятность его фиксации будет очень

низкой. Вероятность того, что эта же мутация в том же поколении возникнет у хотя бы одной особи в популяции, состоящей из 10 особей, ничтожно мала, но если такая мутация все же произойдет в этой популяции, то частота мутантного аллеля (1 на 20 аллелей) и шансы на его фиксацию будут относительно высокими;

- большие популяции недолго «ждут» мутационного возникновения нового аллеля, но долго его фиксируют, а малые популяции очень долго «ждут» возникновения мутации, но после того, как она возникла, она может быть быстро зафиксирована. Из этого следует парадоксальный на первый взгляд вывод: вероятность фиксации нейтральных аллелей зависит только от частоты их мутационного возникновения и не зависит от численности популяций;
- поскольку частоты возникновения нейтральных мутаций примерно одинаковы у разных видов, то и скорость фиксации этих мутаций должна быть примерно одинаковой. Отсюда следует, что число мутаций, накопленных в одном и том же гене, должно быть пропорционально времени независимой эволюции этих видов. Иными словами, чем больше времени прошло с момента выделения двух видов из общего предкового вида, тем больше нейтральных мутационных замен различают эти виды. На этом принципе строится метод «молекулярных часов эволюции» — определения времени, прошедшего с момента, когда предки разных систематических групп стали эволюционировать независимо друг от друга. Обнаружено, что количество различий в последовательности аминокислот в гемоглобине и цитохроме у разных видов млекопитающих тем больше, чем раньше разошлись их эволюционные пути. В дальнейшем эта закономерность была подтверждена на огромном экспериментальном материале, включающем десятки разных генов и сотни видов животных, растений и микроорганизмов. Оказалось, что молекулярные часы идут с постоянной скоростью, как следует из теории дрейфа генов. Калибровка молекулярных часов производится для каждого гена в отдельности, поскольку разные гены могут различаться по частоте возникновения нейтральных мутаций. Для этого можно оценить количество замен накопленных в опре

деленном гене у представителей таксонов, время дивергенции которых надежно установлено по палеонтологическим данным. После того, как молекулярные часы откалиброваны, их можно использовать для того, чтобы измерять время дивергенции между разными таксонами, даже в том случае, когда их общий предок пока не обнаружен в палеонтологической летописи.