

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНСТВО ПО ОБРАЗОВАНИЮ**

**Государственное образовательное учреждение высшего  
профессионального образования**

**«Пензенский государственный университет»**

**Медицинский институт**

**Кафедра «Биология»**

**«Действие элементарных эволюционных факторов на  
генофонды человеческих популяций. Мутационный процесс  
и генетическая комбинаторика в формировании  
гетерогенности популяции и уникальности индивидов.  
Индукцированный мутагенез и его опасность»**

***Е.В. Горина***

## Содержание:

Введение .....	2
1. Элементарные эволюционные факторы и их действия в популяциях людей .....	4
1.1 Популяции людей.....	4
1.2 Влияние элементарных эволюционных факторов на генофонды человеческих популяций.....	8
1.2.1 Популяционные волны.....	9
1.2.2 Изоляция.....	10
1.2.3 Генетико-автоматические процессы.....	11
1.2.4 Естественный отбор.....	15
2. Генетическое разнообразие в популяциях людей, как вывод действия элементарных эволюционных факторов.....	18
3. Генетический груз в популяциях людей.....	22
4. Мутационный процесс и генетическая комбинаторика в формировании гетерогенности популяции и уникальности индивидов.....	23
4.1 Мутационный процесс.....	23
4.2 Генетическая комбинаторика.....	24
5. Индуцированный мутагенез и его опасность.....	25
Заключение.....	28
Список литературы.....	29
Приложения.....	30

## **Введение:**

Эволюция в широком смысле этого слова обозначает постепенное изменение сложных систем во времени. Говорят об эволюции звезд и галактик, ландшафтов и биоценозов, языков и общественных систем. В этой главе мы будем рассматривать эволюцию живых организмов или биологическую эволюцию.

Биологическая эволюция – это наследственное изменение свойств и признаков живых организмов в ряду поколений. В ходе биологической эволюции достигается и постоянно поддерживается согласование между свойствами живых организмов и условиями среды, в которой они живут. Поскольку условия постоянно меняются, в том числе и в результате жизненной активности самих организмов, а выживают и размножаются только те особи, которые наилучшим образом приспособлены к жизни в измененных условиях среды, то свойства и признаки живых существ постоянно меняются. Условия жизни на Земле бесконечно разнообразны, поэтому приспособление организмов к жизни в этих разных условиях породило в ходе эволюции фантастическое разнообразие жизненных форм.

Эволюционная биология - это наука, которая изучает, как происходила и происходит эволюция, исследует механизмы, закономерности и пути эволюции. Выдающийся биолог Феодосий Добржанский сказал: «Биология приобретает смысл только в свете эволюции». Эволюционная биология дает ключ к пониманию принципов, по которым устроена жизнь на Земле. Базируясь на знании эволюционной истории живых организмов и понимании процессов, которые определяют их наследственные изменения и приспособление друг к другу и окружающей среде, эволюционная биология дает объяснение всем биологическим явлениям: от молекулярных до биосферных. Она объясняет, как и почему ныне живущие организмы, включая нас самих, стали такими, какие они сейчас. Эволюционная биология внесла фундаментальный вклад в понимание того, как устроен мир вокруг нас и какое место мы занимаем в этом мире.

Идеи, методы и подходы эволюционной биологии внесли и продолжают вносить фундаментальный вклад во многие отрасли биологии, такие как генетика, молекулярная биология и биология развития, физиология, экология, а также в геологию, палеонтологию, медицину, сельскохозяйственные науки, психологию, антропологию, информатику и другие науки.

Понимание механизмов эволюции чрезвычайно важно для разработки методов сохранения фауны и флоры. Без анализа механизмов эволюции популяций исчезающих видов невозможна разработка эффективных методов их сохранения в природе. Изучение и сравнение геномов различных видов позволяет выделять гены, которые могут оказаться полезными для повышения продуктивности культивируемых растений и домашних животных. Тот же подход используется для выделения и картирования генов, вызывающих наследственные болезни человека. Методы и принципы эволюционной биологии позволяют установить механизмы появления и распространения инфекционных болезней, анализировать эволюцию устойчивости патогенных бактерий и вирусов к лекарственным средствам.

# 1. Элементарные эволюционные факторы и их действия в популяциях людей

## **1.1 Популяции людей.**

Размножение человека осуществляется половым путем, а репродуктивные ареалы в той или иной степени ограничены определенной группой населения. Это позволяет выделить в человечестве сообщества, аналогичные популяциям в биологическом понимании этого термина. В антропогенетике популяцией называют группу людей, занимающих общую территорию и свободно вступающих в брак. Изоляционные барьеры, препятствующие заключению брачных союзов, нередко носят выраженный социальный характер (например, различия в вероисповедании). Благодаря этому в формировании популяций людей главную роль играет не общность территории, а родственные связи.

Размер, уровень рождаемости и смертности, возрастной состав, экономическое состояние, уклад жизни являются демографическими показателями популяций людей. Генетически они характеризуются генофондами (аллелофондами). Демографические показатели оказывают серьезное воздействие на состоянии генофондов человеческих популяций, главным образом через структуру браков. Большое значение в определении структуры браков имеет размер группы.

Популяции из 1500-4000 человек называют демами, популяции численностью до 1500 человек – изолятами. Для демов и изолятов типичен относительно низкий естественный прирост населения - соответственно порядка 20 % и не более 25 % за поколение. Частота внутригрупповых браков в них составляет 80-90 % и свыше 90 %, а приток лиц из других групп сохраняется на уровне 1-2 % и менее 1 %. В силу высокой частоты внутригрупповых браков члены изолятов, просуществовавшие четыре поколения (примерно 100 лет) и более, являются не менее чем троюродными братьями и сестрами (сибсами).

В больших по размерам популяциях распределение аллелей отдельных генов в генотипах индивидуумов последовательных поколений подчиняется закону Харди – Вайнберга.

- Закон Харди-Вайнберга.

Свидетельствует о том, что наследование как таковое не меняет частоты аллелей в популяциях. Если обозначить частоту аллели А через р, а частоту аллели а через q, то при наличии по данному локусу только двух аллелей в популяции:  $pA + qa = 1$ . Соотношение генотипов в таком случае будет:  $(pA+qa)^2 = p^2AA + 2pqAa + q^2aa = 1$ , в чем легко убедиться, воспользовавшись решеткой Пеннета:

×	pA	qa
pA	P <sup>2</sup> AA	pqAa
qa	pqAa	q <sup>2</sup> aa

Если в популяции для данного гена присутствует три аллели с частотами р, q и r, то частоты генотипов также соответствуют формуле биномального распределения:

$$(p+q+r)^2 = p^2 + q^2 + r^2 + 2pq + 2pr + 2qr = 1$$

и т.д. при большем числе аллелей. Представим, что аллели А и а встречаются с частотами 0,5, тогда в F<sub>1</sub> частоты генотипов будут:

×	0,5 А	0,5 а
0,5 А	0,25 AA	0,25 Aa
0,5 а	0,25 Aa	0,25 aa

Таким образом,  $0,25 AA + 0,5 Aa + 0,25 aa = 1$ . Нетрудно видеть, что при этом сохраняется исходная частота аллелей: 0,5 А и 0,5а. В следующем поколении получают то же соотношение генотипов, что и в последующих поколениях. Пользуясь этим приемом и принимая иные значения р и q, легко

убедится, что уже в первом поколении в популяции устанавливается равновесие, сохраняющиеся и во всех последующих.

Эта закономерность была очевидна для математика Х. Харди, и он хотел, чтобы она стала известной биологам, считавшим, что частота доминантной аллели в смешанной популяции может автоматически возрастать.

В строгом смысле закон Харди-Вайнберга приложим к бесконечно большим популяциям, в которых осуществляется панмиксия и на которые не действуют никакие внешние факторы. Только при этих условиях популяция находится в равновесии, т.е. частоты аллелей и генотипов в ней постоянны. Очевидно, что это идеальное представление о популяции никогда не реализуется в природных условиях. На популяцию постоянно действуют многочисленные внешние и внутренние факторы, нарушающие генетическое равновесие. Как же определить частоту аллелей в популяции при полном доминировании? Поскольку, согласно формуле Харди-Вайнберга,  $(p+q+r)^2=p^2+q^2+r^2+2pq+2pr+2qr=1$ , то, зная частоту рецессивных гомозигот, достаточно извлечь квадратный корень из полученной величины, и мы найдем частоту рецессивной аллели  $q$ . Частота доминантной аллели составит  $p=1-q$ . Определив таким образом частоты аллелей  $A$  и  $a$ , можно выяснить частоты всех генотипов в популяции. Важным следствием закона Харди-Вайнберга является то, что редкие аллели в популяции присутствуют преимущественно в гетерозиготе. Например, если аллель  $a$  встречается с частотой 0,01, а аллель  $A$  – соответственно с частотой 0,99, то частота гетерозигот составит 0,0198, т.е. около 0,02, а рецессивных гомозигот-0,0001. Таким образом, в гетерозиготном состоянии рецессивная аллель встречается более чем в 100 раз чаще, нежели в гомозиготном. Этот закон используют в медико-генетической практике для расчета доли гетерозигот-носителей определенного рецессивного аллеля. Так, в Швеции в 1965-1974 гг. страдающие фенилкетонурией встречались с частотой примерно 1:40000. Исходя из закона Харди-Вейнберга, по локусу, представленному двумя

аллелями, три возможных генотипа ( $A_1A_1$ ,  $A_1A_2$  и  $A_2A_2$ ) распределялись с частотой  $p^2$ ,  $2pq$ ,  $q^2$ . Следовательно,  $q^2 = 1/40000$ , а  $q = 1/200$ . Частота доминантного аллеля нормального обмена веществ фенилаланина  $p = 1 - q = 1 - 1/200 = 199/200$ . Тогда частота гетерозигот  $2pq = 2 * (1/200) * (199/200) = 2 * (199/40000)$ . При найденных частотах доминантного и рецессивного аллелей популяции численностью 40000 человек содержит одного больного фенилкетонурией ( $A_2A_2$ ) и 400 носителей неблагоприятного аллеля в гетерозиготном состоянии ( $A_1A_2$ ). Остальные члены популяции гомозиготны по благоприятному доминантному аллелю ( $A_1A_1$ ). Ниже приведены данные о частоте гетерозиготного носительства и соответствующей ей частоте рецессивных гомозигот с фенотипическим проявлением определенного аллеля.

***Встречаемость гомозигот***

***Встречаемость***

***гетерозигот***

1 : 10	1 : 2,3
1 : 100	1 : 5,6
1 : 1000	1 : 16
1 : 10000	1 : 51
1 : 100000	1 : 159
1 : 1000000	1 : 501

Даже по редким рецессивным аллелям количество гетерозигот оказывается достаточно высоким, чтобы это учитывалось при медико-генетическом консультировании вступающих в брак.



## 1.2 Влияние элементарных эволюционных факторов на генофонды человеческих популяций

Клеточные и физико-химические механизмы наследственности и изменчивости универсальны для всех живых существ, включая человека. Установлена определенная зависимость жизнеспособности индивидуума от особенностей его генотипа. Большую часть своей истории человечество было совокупно более или менее изолированными в репродуктивном отношении относительно малочисленных групп. Вплоть до настоящего времени сохраняются изоляты. В отдельные исторические периоды происходили миграции значительных масс людей. Они сопровождались объединением ранее разобщенных групп, освоением новых территорий со своими климатогеографическими условиями. В настоящее время миграции населения усилились в связи с ростом численности людей, совершенствование видов транспорта, неравномерным развитием экономики. Благодаря отмеченному, генофонды популяций людей испытывали ранее и продолжают испытывать действие элементарных эволюционных факторов. Социальность человека вносит в это действие определенную специфику.

### ***1.2.1. Популяционные волны***

Численность населения планеты за обозримый исторический период в целом возросла. В эпоху неолита Число людей было равно примерно 5 млн., в период появления городов – 20-40 млн., во времена Римской империи к началу новой эры – 200 млн., к 1600 г. – 500 млн., в 1800 г. – 1млрд., в настоящее время – более 4 млрд. Представляя общую тенденцию в истории человечества, эти данные указывают также на изменение во времени темпов прироста народонаселения. Этот показатель, однако, не изменялся в историческом развитии неравномерно. Моменты ускорения прироста численности людей совпадают с важнейшими достижениями человечества – развитием земледелия примерно 8000 лет назад, началом индустриализации, эрой научно-технической революции. Так, в эпоху охотников и собирателей она составляла менее 1 человека на 3 км<sup>2</sup>, в век бронзы и железа – 10 человек, в настоящее время – от 4 до 900-1200 на 3 км<sup>2</sup>. Даже сейчас 50 % населения размещается всего на 5 % площади обитаемой суши. Крайне неравномерное распределение людей на Земном шаре имело место на любом этапе развития человечества. Ускорение роста численности при ограниченности заселяемой территории способствует усилению миграций.

На фоне общей тенденции к повышению численности людей имели место отдельные снижения этого показателя (рис.1, см. приложение). Причиной снижения, отраженного на диаграмме динамики населения планеты, явилась эпидемия чумы с большой смертностью, которая в средние века распространилась на значительные территории. Предполагают, что сокращение численности людей на территории Европы происходило также в начале каменного века. Причина состояла в уничтожении племенами, освоившими технику коллективной охоты, основного источника пищи – крупных травоядных животных. Заметные колебания численности на ограниченных территориях происходили вследствие, например, особо опасных инфекций. Периодические колебания численности людей на обширных или ограниченных территориях, изменяя плотность населения и вызывая миграции, влияли на состояние генофондов человеческих популяций.

### ***1.2.2 Изоляция***

Человеческое общество длительно развивалось как совокупность изолированных производственных коллективов, внутри которых в основном и совершались браки. Природа изоляционных барьеров между популяциями людей разнообразна. В ранней истории человечества важное место принадлежало, по-видимому, географической изоляции. Специфическими для человеческого общества являются формы изоляции, зависящие от разнообразия культур, экономических укладов, религиозных и морально-этнических установок.

Фактор изоляции оказывал влияние на генофонды популяций людей. Длительным проживанием в состоянии относительной культурной и географической изоляции объясняют, например, некоторые антропологические особенности представителей малых народностей: своеобразный рельеф ушной раковины бушменов, большая ширина нижнечелюстного диаметра коряков и ительменов, исключительное развитие бороды айнов. Среди горных таджиков, проживающих в одном районе, выделены группы с разным соотношением индивидуумов по антигенам эритроцитов системы АВ0. Причиной различий является изолированность от главных перевальных путей сообщения. Сохранению высокого уровня генетической изоляции двух популяций, существующих на одной территории, способствуют отличия по физическим признакам или образу жизни. Однако такие барьеры со временем ослабевают. Об этом свидетельствует судьба популяций белых негров в США и Бразилии. К настоящему времени доля генов от белых составляет у американских негров 25 %, а у бразильских – 40 %. Между двумя генетически различающимися популяциями, разделенными географически, иногда вклиниваются другие популяции, через которые и происходит обмен генами. В таких случаях наблюдается градиент признака.

### *1.2.3 Генетико-автоматические процессы*

Предположительно человеческие популяции в палеолите состояли из нескольких сотен индивидуумов. Всего одно-два столетия тому назад люди жили преимущественно поселениями в 25-35 домов. Вплоть до самого последнего времени количество индивидуумов в отдельных популяциях, непосредственно участвующих в размножении, редко превышало 400-3500 человек. Причины географического, экономического, расового, религиозного, культурного порядка ограничивали брачные связи масштабами определенного района, племени, поселения, секты. Высокая степень репродуктивной изоляции малочисленных человеческих популяций на протяжении многих поколений создавала благоприятные условия для дрейфа генов.

Генетико-автоматические процессы, или дрейф генов, приводят к сглаживанию изменчивости внутри группы и появлению случайных, не связанных с отбором различий между изолятами. Именно это выявили наблюдения за особенностями фенотипов малочисленных групп населения в условиях, например, географической изоляции. Так, среди жителей Памира рецессивно-отрицательные индивидуумы встречаются в 2-3 раза реже, чем в Европе. В большинстве кишлаков такие люди составляют 3-5 % популяции. В некоторых изолированных селениях, однако, их насчитывается до 15 %, т.е. примерно как в европейской популяции. В крови человека имеются гаптоглобины, которые связывают свободный гемоглобин после разрушения эритроцитов, чем предотвращают его выведение из организма. Синтез гаптоглобина Hp1-1 контролируется геном Hp. Частота этого гена у представителей двух соседних племен на Севере Южной Америки составляет 0,205 и 0,895, отличаясь более чем в 4 раза.

Примером действия дрейфа генов в человеческих популяциях служит эффект родоначальника. Он возникает, когда несколько семей порывают с родительской популяцией и создают новую на другой территории. Такая популяция обычно поддерживает высокий уровень брачной изоляции. Это

способствует случайному креплению в ее генофонде одних аллелей и утрате других. В результате частота очень редкого аллеля может стать значительной. Так, члены секты амишей в округе Ланкастер штата Пенсильвания, насчитывающей к середине текущего столетия примерно 8000 человек, почти все произошли от трех супружеских пар, иммигрировавших в Америку в 1770 году. В этом изоляте обнаружено 55 случаев особой формы карликовости с многопалостью, которая наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Эта аномалия не зарегистрирована среди амишей штатов Огайо и Индиана. В мировой медицинской литературе описано едва ли 50 таких случаев. Очевидно, среди членов первых трех семей, основавших популяцию, находился носитель соответствующего рецессивного мутантного аллеля – «родоначальник» соответствующего фенотипа.

В 18 веке из Германии в США иммигрировало 27 семей, основавших в штате Пенсильвания секту дункеров. За 200-летний период существования в условиях сильной брачной изоляции генофонд популяции дункеров изменился в сравнении с генофондом населения Рейнской области Германии, из которой они произошли. При этом степень различий во времени увеличивалась. У лиц в возрасте 55 лет и выше частоты аллелей системы групп крови MN ближе к цифрам, типичным для населения Рейнской области, чем у лиц в возрасте 28-55 лет. В возрастной группе 3-27 лет сдвиг достигает еще больших значений. (табл.1 см.приложение)

Рост среди дункеров лиц с группой крови MN и снижение – с группой крови N нельзя объяснить действием отбора, так как направление изменений не совпадает с таковым в целом для населения штата Пенсильвания. В пользу дрейфа генов говорит также то, что в генофонде американских дункеров увеличилась концентрация аллелей, контролирующих развитие заведомо биологически нейтральных признаков, например оволосение средней фаланги пальцев, способности отставлять большой палец кисти.

На протяжении большей части истории человечества дрейф генов оказывал влияние на генофонды популяций людей. Так, многие особенности

узкоместных типов в пределах арктической, байкальской, центрально-азиатской, уральской групп населения Сибири являются, по-видимому, результатом генетико-автоматических процессов в условиях изоляции малочисленных коллективов. Эти процессы, однако, не имели решающего значения в эволюции человека.

Последствия дрейфа генов, представляющие интерес для медицины, заключается в неравномерном распределении по группам населения земного шара некоторых наследственных заболеваний. Так, изоляцией и дрейфом генов объясняется, по-видимому, относительно высокая частота церебромолекулярной дегенерации в Квебеке и Ньюфаунленде, детского цестиноза во Франции, алкаптонурии в Чехии одного из типов порфирии среди европеоидного населения в Южной Америке, адрогенитального синдрома у эскимосов. Эти же факторы могли быть причиной низкой частоты фенилкетонурии у финнов и евреев-ашкенази.

Изменение генетического состава популяции вследствие генетико-автоматических процессов приводит к гомозиготации индивидуумов. При этом чаще фенотипические последствия оказываются неблагоприятными. Вместе следует помнить, что возможно образование и благоприятных комбинаций аллелей. В качестве примера можно рассмотреть родословные Тутанхамона и Клеопатры 7, в которых близкородственные браки были правилом на протяжении многих поколений.

Тутанхамон умер в возрасте 18 лет. Анализ его изображения в детском возрасте и подписи к этому изображению позволяют предположить, что он страдал генетическим заболеванием – целиакией, которая проявляется в изменении слизистой оболочки кишечника, исключая всасывание клейковины. Тутанхамон родился от брака Аменофиса 3 и Синтамоне, которая была дочерью Аменофиса 3. таким образом, мать фараона была его сводной сестрой. В могильном склепе Тутанхамона обнаружены две мумии, по всей видимости, мертворожденных, детей от брака с Анкесенамон, его племянницей. Первая жена фараона была или его сестрой, или дочерью. Брат

Тутанхамона Аменофис 4 предположительно страдал болезнью Фрелиха и мер в 25-26 лет. Его дети от браков с Нефертити и Анкесенамон (его дочерью) были бесплодны. С другой стороны, известная своим умом и красотой Клеопатра 8 была рождена в браке Птолемея 10 и его родной сестры, которому предшествовали кровнородственные браки на протяжении, по крайней мере, шести поколений.

#### ***1.2.4. Естественный отбор***

В процессе видообразования естественный отбор переводит случайную индивидуальную изменчивость в биологически полезную групповую – популяционную, видовую. Стабилизирующая его форма сохраняет «удачные» комбинации аллелей от предшествующих этапов эволюции. Отбор поддерживает также состояние генетического полиморфизма. Смена биологических факторов исторического развития социальными привела к тому, что в человеческих популяциях отбор утратил функцию видообразования. За ним сохранились функции стабилизации генофонда и поддержания наследственного разнообразия. В пользу действия стабилизирующей формы естественного отбора говорит, например, большая смертность среди недоношенных и переношенных новорожденных по сравнению с доношенными. Направление отбора среди таких детей зависит, по-видимому, от снижения общей жизнеспособности. Отрицательный отбор по одному локусу можно проиллюстрировать на примере системы групп крови «резус» (Rh). Около 85 % населения Европы имеет в эритроцитах антиген Rh и образует группу Rh-положительных индивидуумов. Остальные люди из европейской популяции лишены этого антигена и являются Rh-отрицательными. Синтез антигена Rh контролируется доминантным аллелем D и происходит у лиц с генотипами DD и Dd. Резус-отрицательные люди являются рецессивными гомозиготами (dd). При беременности Rh-отрицательной женщины (dd) Rh-положительным плодом (мужчина DD или Dd, плод Dd) при нарушении целостности плаценты в родах Rh-положительные эритроциты плода проникают в организм матери и иммунизируют его. Последующей беременности Rh-положительным плодом (Dd) анти- Rh-антитела проникают через плаценту в организм плода и разрушают его эритроциты. Развивается гемолитическая болезнь новорожденного. Ведущим ее симптомом является тяжелая анемия.

В настоящее время медицина располагает способами борьбы с этой формой патологии в виде быстрого переливания младенцу Rh-отрицательной крови или введения анти- Rh-антител для предотвращения иммунизации матери. В отсутствии медицинской помощи новорожденный с гемолитической болезнью



нередко погибал. При Rh-отрицательном фенотипе матери Rh-положительный плод всегда гетерозиготен (Dd). Это означает, что со смертью такого индивидуума из генофонда популяции, к которой он принадлежит, удаляется равное количество доминантных и рецессивных аллелей локуса «резус». Отбор в данном случае направлен против гетерозигот. При неравенстве исходных частот удаляемых из генофонда аллелей такой отбор приводит к постепенному снижению доли более редкого из них. В европейской популяции таковым является рецессивный аллель d. Подсчитано, что снижение его доли с 15 до 1 % путем отбора против гетерозигот потребует 600 поколений, или около 15000 лет.

Под действием отбора находятся аллели, контролирующие синтез антигенов системы групп крови АВ0. Об этом свидетельствует снижение против ожидаемого количества детей в АВ0-несовместимых браках женщин 0-группы с мужчинами А, В или АВ-групп. (табл. 2 см. приложение)

Особенность отбора по локусам группоспецифичных антигенов эритроцитов, таких, как «резус» или АВ0, заключается в том, что он действует на уровне зиготы или ранних стадий эмбриогенеза. Замечено, что в браках, где мать и отец несовместимы по фактору «резус», число детей с гемофилилитической болезнью меньше ожидаемого. Так, среди белого населения США Rh-отрицательные люди составляют примерно 16 %. В такой популяции частота аллеля d равна 40 %, а вероятность развития гемолитической болезни при случайном подборе брачных пар – 9 %. На самом деле частота этой болезни составляет 1:150 – 1:200. Одним из факторов снижения является одновременная несовместимость родителей по локусу АВ0. В этом случае Rh-положительные эритроциты плода, попавшие в организм матери, разрушаются, и иммунизация не происходит. Отрицательный отбор действует в большинстве популяций людей по аллелям аномальных гемоглобинов. Его особая жесткость обуславливается тем, что он направлен против гомозигот. Ребенок, умирающий, например, от серповидно-клеточной анемии, является гомозиготным по аллелю S. Каждая такая смерть устраняет из генофонда популяции аллели одного вида. Это приводит к сравнительно

быстрому снижению изменчивости по соответствующему локусу. Во многих популяциях людей частота аллелей аномальных гемоглобинов, в том числе и S, не превышает 1 %. Высокая частота аллелей таких аномальных гемоглобинов, как S,C,D,E, в некоторых районах планеты иллюстрирует действие естественного отбора по поддержанию в человеческих популяциях состояния сбалансированного генетического полиморфизма. Отрицательный отбор в отношении аллеля S перекрывается мощным положительным отбором гетерозигот HbA<sub>1</sub>HbS благодаря высокой жизнеспособности последних в очагах тропической малярии. Исследования в Уганде показали, что количество возбудителей в 1мл крови зависит от генотипа ребенка и составляет до 10000 у Hb<sub>1</sub>HbS, до 160000 у HbA<sub>1</sub>HbS и до 800000 у HbA<sub>1</sub>HbA. В Северной Греции обследовали 48 семей, в которых наблюдались и серповидно-клеточность, и малярия. Среди братьев и сестер, больных серповидно-клеточной анемией, болело малярией 16 из 25 с генотипами HbA<sub>1</sub>HbA и 1 из 23 с генотипами HbA<sub>1</sub>HbS.

Таким образом, нормальные люди болели в 13 раз чаще, чем индивидуумы с аномальным генотипом. Устранение фактора-контротбора приводит к снижению частоты аллеля серповидно-клеточности. Этой причиной, действующей на протяжении уже нескольких столетий наряду с метисацией, объясняют относительно низкую частоту гетерозигот HbA<sub>1</sub>HbS среди североамериканских негров (8-9 %) в сравнении с африканскими (около 20 %). В приведенных примерах действию отрицательного отбора, снижающего в генофондах некоторых популяций людей концентрацию определенных аллелей, противостоят контротборы, которые поддерживают частоту этих аллелей на достаточно высоком уровне. Результатом наложения многочисленных и разнонаправленных векторов отбора является формирование и поддержание генофондов популяций в состоянии, обеспечивающем возникновение в каждом поколении достаточной приспособленности с учетом местных условий, благодаря социально-экономическим преобразованиям, успехам лечебной и особенно профилактической медицины влияние отбора на генетический состав популяции прогрессивно снижается.

## 2 Генетическое разнообразие в популяциях людей, как вывод действия элементарных эволюционных факторов

Человечеству свойственен высокий уровень наследственного разнообразия, что проявляется в многообразии фенотипов. Люди отличаются друг от друга цветом кожных покровов, глаз, волос, формой носа и ушной раковины, рисунком эпидермальных гребней на подушечках и другими сложными признаками. Выявлены многочисленные варианты отдельных белков, различающиеся по одному или нескольким аминокислотным остаткам и, следовательно, функционально. Белки являются простыми признаками и прямо отражают генетическую конституцию организма. У людей не совпадают группы крови по системам эритроцитных антигенов «резус», АВ0, MN. Известно более 130 вариантов гемоглобина, более 70 вариантов фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФД), который участвует в бескислородном расщеплении глюкозы в эритроцитах. В целом не менее 30 % генов, контролирующих у человека синтез ферментных и других белков, имеют несколько аллельных форм. Частота встречаемости разных аллелей одного гена варьирует. Так, из многих вариантов гемоглобина лишь четыре обнаруживается в некоторых популяциях в высокой концентрации: HbC (Западная Африка), HbD (Индия), HbE (Юго-Восточная Азия). Концентрации других аллелей гемоглобина повсеместно не превышает, видимо, 0,01-0,0001. Вариабельность распространенности аллелей в популяциях людей зависит от действия элементарных эволюционных факторов. Важная роль принадлежит мутационному процессу, естественному отбору, генетико-автоматическим процессам, миграциям.

Мутационный процесс создает новые аллели. И в человеческих популяциях он действует ненаправленно, случайным образом. В силу этого отбор не приводит к выраженному преобладанию концентрации одних аллелей над другими. В достаточно большой популяции, где каждая пара родителей из поколения в поколение дает двух потомков, вероятность

сохранения новой нейтральной мутации через 15 поколений составляет всего 1/9.

Все многообразие вариантов белков, отражающее разнообразие аллелей в генофонде человечества, можно разделить на две группы. К одной из них относятся редкие варианты, встречающиеся повсеместно с частотой менее 1%. Появление их объясняется исключительно мутационным процессом. Вторую группу составляют варианты, обнаруживаемые относительно часто в избранных популяциях. Так, в примере с гемоглобинами к первой группе относятся все варианты, кроме HbS, HbC, HbD и HbE. Длительные различия в концентрации отдельных аллелей между популяциями, сохранение в достаточно высокой концентрации нескольких аллелей в одной популяции зависят от действия естественного отбора или дрейфа генов.

К межпопуляционным различиям в концентрации определенных аллелей приводит стабилизирующая форма естественного отбора. Неслучайное распределение по планете аллелей эритроцитных антигенов АВ0 может быть, например, обусловлено различной выживаемостью лиц, отличающихся по группе крови, в условиях частых эпидемий особо опасных инфекций. Области сравнительно низких частот аллеля  $I^0$  и относительно высоких частот аллеля  $I^B$  в Азии примерно совпадает с очагами чумы. Возбудитель этой инфекции имеет Н-подобный антиген, это делает людей с группой крови 0 особенно восприимчивыми к чуме, так как они, имея антиген Н, не способны вырабатывать противочумные антитела в достаточном количестве. Указанному объяснению соответствует факт, что относительно высокие концентрации аллеля  $I^0$  обнаруживаются в популяциях аборигенов Австралии и Полинезии, индейцев Америки, которые практически не поражались чумой.

Частота заболеваемости оспой, тяжесть симптомов, смертность выше у лиц с группой крови 0 или В. Объяснение состоит в том, что у людей первых двух групп отсутствует антитела, частично нейтрализующие оспенный антиген А. Лица с группой крови 0 в среднем имеют возможность прожить

дольше, однако для них выше вероятность заболеть язвенной болезнью. Ряд аллелей имеют приспособительное значение. (таблица 3, см. приложение). Вместе с тем для популяций из одного географического района, но изолированных в репродуктивном отношении, причиной различий в концентрации аллелей АВ0 мог быть дрейф генов. Так, частота группы крови А достигает у индейцев племени черноногих 80 %, а у индейцев штата Юта – 2 %.

В основе стойкого сохранения в популяции людей одновременно нескольких аллелей одного гена лежит, как правило, отбор в пользу гетерозигот, который ведет к состоянию сбалансированного полиморфизма. Классическим примером такой ситуации является распространение аллелей гемоглобинов S, С и Е в очагах тропической малярии.

Выше приведены примеры полиморфизма по конкретным локусам, который объясняется действием известного фактора отбора. В естественных условиях в силу воздействия на фенотипы организмов комплекса факторов отбор осуществляется по многим направлениям. В результате формируются генофонды, сбалансированные по набору и частотам аллелей, обеспечивающие в данных условиях достаточную выживаемость популяций. Это справедливо и для популяции людей. Так, люди с группой крови 0 более восприимчивы к чуме, чем люди с группой В. Туберкулез легких у них лечится с большим трудом, чем у лиц с группой крови А. Вместе с тем лечение больных сифилисом людей с группой крови 0 быстрее вызывает переход болезни в неактивную стадию. Для лиц с группой крови 0 вероятность заболеть раком желудка, раком шейки матки, ревматизмом, ишемической болезнью сердца, холесцитом, желчнокаменной болезнью примерно на 20 % ниже, чем для лиц с группой А. Генетический полиморфизм по многим локусам мог быть унаследован людьми от предков на досапиентной стадии развития. Полиморфизм по таким системам групп крови, как АВ0 и Rh, обнаружен у человекообразных обезьян. Факторы отбора, действие которых создавало современную картину распределения

аллелей в популяции людей, для подавляющего большинства локусов точно не установлены. Примеры, рассмотренные выше, указывают на их экологическую природу. Учитывая слабую техническую оснащенность, плохие экономические и гигиенические условия жизни основной массы населения планеты на протяжении значительной части истории человечества, можно представить, какую большую роль играли возбудители особо опасных инфекций, паразитарных заболеваний, туберкулеза. В этих условиях наследственный полиморфизм способствовал расселению людей, обуславливая удовлетворительную жизнеспособность в разных экологических ситуациях. Определенный вклад в наблюдаемое распределение аллелей внесли массовые миграции населения и сопутствующая им метизация. В период до Великих географических открытий и начала колониальной экспансии смешение больших контингентов людей разной расовой принадлежности имело место в Восточной Африке, Индии, средней Азии, Западной Сибири, Алтае-Саянском нагорье, Индокитае. Впоследствии это наблюдалось в Южной и Центральной Америке.

Генетический полиморфизм является основой межпопуляционной и внутрипопуляционной изменчивости людей. Изменчивость проявляется в неравномерном распределении по планете некоторых заболеваний, тяжести их протекания в разных человеческих популяциях, разной степени предрасположенности людей к определенным болезням, индивидуальных особенностях развития патологических процессов, различиях в реакции на лечебное воздействие. Наследственное долго было препятствием успешному переливанию крови. В настоящее время оно же создает большие трудности в решении проблемы пересадок тканей и органов.

### 3 Генетический груз в популяциях людей

Так же как и в популяциях других организмов, наследственное разнообразие снижает реальную приспособленность популяций людей. Бремя генетического груза человечества можно оценить, введя понятие летальных эквивалентов. Считают, что число их в пересчете на гамету колеблется от 1,5 до 2,5 или от 3 до 5 на зиготу. Это означает что, то количество неблагоприятных аллелей, которое имеется в генотипе каждого человека, по своему суммарному вредному действию эквивалентно действию 3-5 рецессивных аллелей, приводящих в гомозиготном состоянии к смерти индивидуума до наступления репродуктивного возраста.

При наличии неблагоприятных аллелей и их сочетаний примерно половина зигот, образующихся в каждом поколении людей, в биологическом плане несостоятельна. Такие зиготы не участвуют в передаче генов следующему поколению. Около 15 % зачатых организмов гибнет до рождения, 3 – при рождении, 2 – непосредственно после рождения 3 – умирают, не достигнув половой зрелости, 20 – не вступают в брак, 10 % браков бездетны.

Неблагоприятные последствия генетического груза в виде рецессивных аллелей, если они не приводят к гибели организма, проявляются в снижении ряда важных показателей состояния индивидуума, в частности его умственных способностей. Исследования, проведенные на популяции арабов в Израиле, для которой характерна высокая частота близкородственных браков (34 % между двоюродными и 4 % между дважды двоюродными сибсами), показали снижение умственных способностей у детей от таких браков.

Исторические перспективы человека в силу его социальной сущности не связаны с генетической информацией, накопленной видом *Homo sapiens* в ходе эволюции. Тем не менее, человечество продолжает «оплачивать» эти перспективы, теряя в каждом поколении часть своих членов из-за их генетической несостоятельности.

#### **4 Мутационный процесс и генетическая комбинаторика в формировании гетерогенности популяции и уникальности индивидов**

##### **4.1 Мутационный процесс**

Мутационный процесс у человека сходен с таковым у других организмов по всем основным показателям – средней частоте мутирования на локус или геном за поколение, генетико-физиологическим мутаций, наличием антимутационных барьеров. Это совпадение неслучайно. Основные характеристики спонтанного мутагенеза формировались на начальных этапах эволюции жизни под действием таких постоянных факторов, как ультрафиолетовое и иные виды излучения, температура, определенная химическая среда. Хотя оценка частоты возникновения мутации у людей встречает серьезные трудности, некоторые подходы к получению таких данных имеются. Согласно одному из них, максимальная определяемая вероятность новой мутации составляла  $2,24 \cdot 10^{-5}$  на один локус в поколении.

В настоящее время давление мутационного процесса на генофонд человечества, по-видимому, усиливается благодаря росту индуцированных мутаций. Их причиной нередко служат факторы, возникающие в связи с производственной деятельностью человека в условиях научно-технической революции, например ионизирующее излучение. Подсчет прироста количества мутаций сверх фоновых значений встречается с теми же трудностями, о которых шла речь выше. Согласно ориентированным данным, доза в 1 Гр (грей), получаемая при низком уровне радиации мужчинами, индуцирует от 1000 до 2000 мутаций с серьезными фенотипическими последствиями на каждый миллион живых новорожденных. У женщин эта цифра ниже – 900. Мутагенные факторы индуцируют мутации, как в половых, так и в соматических клетках. В последнем случае результат может состоять в повышении частоты определенных заболеваний, прежде всего злокачественных опухолей. В отношении ионизирующих излучений, в частности, это лейкозы. Далее идут рак молочной железы и щитовидной железы.



## **4.2 Генетическая комбинаторика**

В результате постоянных скрещиваний в популяции возникает множество новых сочетаний аллелей. Это генетическая комбинаторика многократно изменяет значение мутаций: они входят в новые геномы, оказываются в разной генотипической среде. Потенциально число таких комбинации имеющегося генетического материала в любой популяции невообразимо велико, но реализуется лишь ничтожная часть из этого теоретически возможного числа вариантов. Реально осуществленная часть комбинаций определяет то обстоятельство, что практически любая особь оказывается генетически уникальной. Это важно для действия естественного отбора.

Комбинативная изменчивость, связанная с механизмом распределения хромосом в мейозе, случайной встречи гамет при оплодотворении и процессом кроссинговера,- мощный фактор, повышающий гетерогенность популяций. Подсчитано, что около 98 % всех наследственных изменений в популяции обязано своим распространением процессу генетической комбинаторики первично сравнительно редких мутаций.

Безграничная изменчивость, однако, была бы вредна для организмов, т.к. не позволяла бы закрепляться полезным комбинациям генов. Поэтому в эволюции выработались механизмы, не только определяющие увеличение изменчивости, но и ведущие к понижению генотипической изменчивости. На уровне особи генетическая стабильность поддерживается механизмом митоза т распределением генов в геноме по группам сцепления в определенных хромосомах, а на уровне ДНК – механизмами репарации.

На уровне же популяции такое ограничение изменчивости связано с тем или иным нарушением панмиксии и гибелью части особей в процессе борьбы за существование. Обычно по любому признаку или свойству в природных популяциях наблюдается достаточная степень изменчивости, обеспечивающая потенциальную возможность изменения данного признака или свойства в чреде поколений под давлением эволюционных факторов.

## **5 Индуцированный мутагенез и его опасность.**

Чтобы оценить давление мутаций на популяции человека, необходимо выяснить ряд особенностей о влиянии на ДНК химических и физических мутагенов как в отношении зародышевых клеток, так и для соматических клеток человека. Ряд закономерностей выяснен на экспериментальных животных, растениях и микроорганизмах, на культурах клеток человека и других млекопитающих. Эти закономерности в основе имеют общий характер для всех организмов. Однако результаты этих экспериментов в качественном и количественном отношении невозможно прямо экстраполировать на человека.

Для общей радиочувствительности целых организмов большую роль играют их эволюционные особенности. Для человека смертельная доза облучения равна 6 Гр, для мыши — 9 Гр, для амебы — 100 Гр, для ряда бактерий — до нескольких сот тысяч. Разные виды ионизирующих излучений обладают разной генетической эффективностью. Если принять генетическую эффективность гамма-излучений за единицу, то рентгеновское излучение в той же дозе в среднем эффективнее в 2 раза, медленные нейтроны — в 5 раз, альфа-частицы и быстрые нейтроны — в 10 раз. Особой эффективностью обладают радионуклиды при проникновении их в клетку. Радиация вызывает весь спектр генных и хромосомных мутаций. Среди мутаций, возникающих в соматических клетках, имеются те, которые вызывают канцерогенез. Мутации, возникая в зародышевых клетках, при размножении особей могут передаваться следующим поколениям. При возникновении в соматической клетке все ее потомки будут обладать мутацией.

Фундаментальным принципом радиационной генетики, установленным при действии ионизирующих излучений, служит линейная зависимость от дозы облучения при индукции генных мутаций. Показано, что число сцепленных с полом рецессивных летальных мутаций, возникающих у

дрозофилы, изменяется в линейной зависимости при разных дозах облучения рентгеновским излучением.

Существенно, что линейная зависимость числа мутаций от дозы сохраняется при малых дозах облучения. Более сложная зависимость от дозы облучения установлена для хромосомных аберраций. При высоких дозах происходит спад числа мутаций. Одновременно изучена зависимость появления всех основных типов мутаций при разных дозах рентгеновского излучения (рис. 13). Наиболее часто возникают перестройки хромосом. Затем, с убывающей частотой — летальные рецессивные связанные с полом мутации. С меньшей частотой — они же без наличия хромосомных перестроек. Наиболее мала вероятность случайного совпадения двух летальных мутаций в хромосоме.

Огромное значение имеет мутагенез, индуцированный химическими веществами. Количество токсических веществ, антропогенно введенных в окружающую среду, по современным данным, превышает 182 000. В отношении структурной изменчивости хромосом химический мутагенез, хотя и имеет общие черты, но при этом отличается своеобразием сравнительно с радиационным мутагенезом. Химические мутагены, а также радиационное воздействие наряду с генными мутациями индуцируют анеуплоиды и полиплоиды. Ряд веществ, специфически активных в отношении веретена деления и мембран клетки, приводят к анеуплоидии (бензоданзипины, гормональные и другие канцерогены, органические соединения ртути и другие). ФЕНИЛАЛАНИН, ароматическая аминокислота. В организмах присутствует в свободном виде и в составе белков; превращается в аминокислоту тирозин. Незаменимая аминокислота. Врожденное нарушение обмена фенилаланина в организме человека (фенилкетонурия) приводит к умственной отсталости.

ТИРОЗИН (рис.2 см. приложение) - ароматическая аминокислота. Входит в состав многих белков и пептидов (казеин, инсулин и др.); в организме животных и человека — исходное вещество для синтеза гормонов

щитовидной железы, адреналина и др., в некоторых растениях — для синтеза алкалоидов (морфин, кодеин). Наследственные нарушения обмена тирозина в организме человека приводят к тяжелому заболеванию (род слабоумия). Заметные сдвиги в количестве мутаций может дать взаимодействие мутагенов. Так, при действии аминопурина, как и при действии  $\text{NaNO}_2$ , дозой в 25 и 50 мг/кг отдельная обработка каждым мутагеном неэффективна, при этих дозах проявляется наличие порога для обоих мутагенов. При 100 мг/кг оба мутагена слабо эффективны. Однако другая картина обнаруживается при взаимодействии мутагенов. Две первые допороговые дозы, данные одновременно, обеспечивают появление мутаций. При обеих дозах в 100 мг/кг число мутаций резко возрастает. Температурные условия оказывают влияние на мутагенез, вызванный действием химических мутагенов. При обработке клеток радиацией и химическими мутагенами с веществами, имеющими защитное значение, число мутаций резко уменьшается. В отношении действия радиации такие вещества получили название радиопротекторов. К радиопротекторам относятся в первую очередь серосодержащие вещества, а именно сульфгидрильные соединения, аминотиолы. Кроме того, радиопротекторами являются амины, соли синильной кислоты, гормоны, некоторые метаболиты. Факторы, введенные в организм и изменяющие в нем метаболизм веществ в том смысле, что они приводят к понижению числа мутаций называют десмутагенами. Такими свойствами обладают водные экстракты ряда растений — лопух, зеленый перец, капуста и другие.

В последние годы человечеству грозит появление нового могущественного мутагенного фактора. Речь идет о коротковолновом ультрафиолетовом излучении. Все прошлое существование жизни на Земле происходило под защитным покровом озонового слоя, расположенного в верхних слоях атмосферы. В последнее десятилетие зафиксирован самый высокий уровень химических веществ в атмосфере, которые разрушают озоновый слой.

### Заключение:

Действие элементарных эволюционных факторов приводит к дивергенции популяций и образованию новых видов. Многообразные виды связаны друг с другом разной степенью родства. Виды, дивергировавшие от общих предков относительно недавно, сохраняют нередко значительное фено- и генотипическое сходство. Дивергенция, произошедшая в отдаленное время, в результате оставляет меньшее количество общих фенотипических признаков и особенностей геномов.

Таким образом, благодаря совместному действию множества элементарных эволюционных факторов маловероятные события на протяжении длительного эволюционного времени становятся вполне реальными. В результате, по образному выражению С.С. Четверикова (1926), природные популяции насыщены мутациями, как губка водой.

В малых и сверхмалых популяциях число разных мутантных генов меньше, чем в больших популяциях, но зато частоты отдельных мутантных аллелей могут быть достаточно высокими. Каждая малая изолированная популяция характеризуется уникальным аллелофондом, на создание которого потребовались многие поколения. Каждый такой аллелофонд складывается под действием множества случайностей. Восстановить утраченные сочетания аллелей – невозможно.

**Список литературы:**

1. В.Н. Ярыгин, В.И. Васильева, И.Н. Волков, В.В. Синельщикова «Биология, эволюция, экосистема, биосфера, человечество» М., 1997
2. А.В. Яблоков, А.Г. Юсуфов «Эволюционное учение» М., 2006
3. Д.В. Вахненко, Т.С. Гарнизоненко, С.И. Колесников «Биология с основами экологии» Феникс, 2003
4. П.К. Лысов, А. П. Акифьев, Н. А. Добротина «Биология с основами экологии» М., 2007
5. А.А. Каменский, А.И. Ким, Л.Л. Великанов, О.Д. Лопина, С.А. Баландин, М.А. Валовая, Г.А. Беляков «Биология. Справочник студента» М., 2001
6. А. П. Пехов «Биология с основами экологии» СПб.: Изд-во «Лань», 2002
7. Н.Н. Иорданский «Эволюция жизни» М., Академия, 2001
8. А. С. Северцов «Теория эволюции» 2005
9. Ю. В. Чайковский «Наука о развитии жизни. Опыт теории эволюции» 2006

Приложения:

Рис. 1.

Сокращение численности людей в средние века и связи с эпидемией чумы

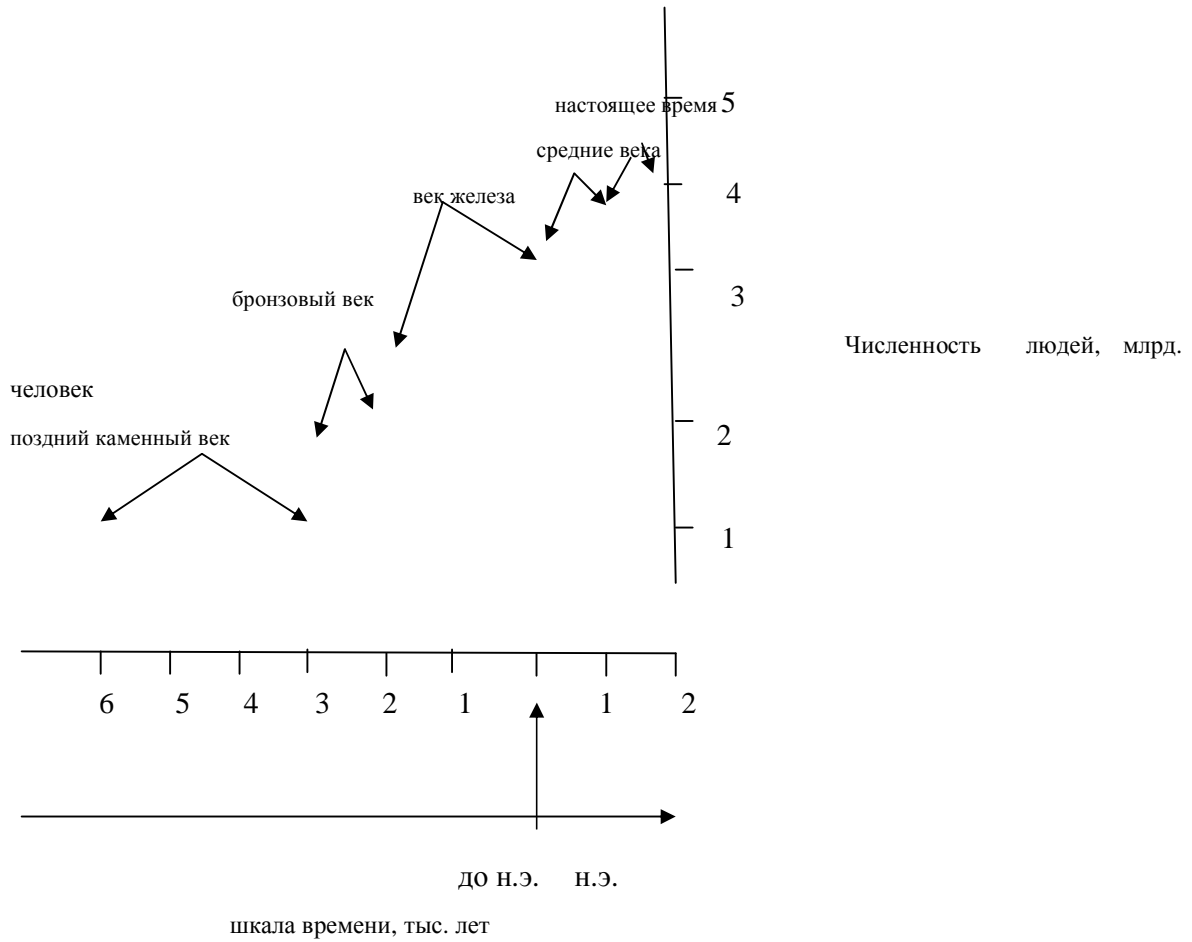


рис.2

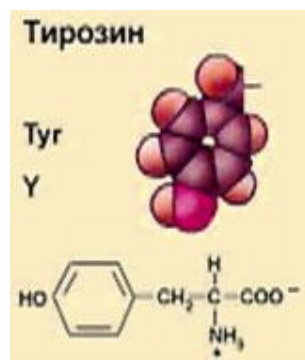


Таблица 1

Прогрессивное изменение концентрации аллелей системы групп крови MN  
в популяции дункеров

<i>Возраст изолята, лет</i>	<i>члена</i>	<i>Концентрация аллеля L<sub>M</sub></i>	<i>L<sub>N</sub></i>
Более 55		0,55	0,45
От 28 до 55		0,66	0,34
От 3 до 27		0,735	0,265

Таблица 2.

Влияние АВ0-несовместимости на плодовитость и эмбриогенез.

<i>Показатель</i>	<i>АВ0-совместимые</i>	<i>АВ0-несовместимые</i>
Число обследованных семей	812	617
Выкидыши, %	10,3	15,3
Бездетные браки, %	9,8	18,2
Среднее число детей на одну мать	2,6	2,2



Таблица 3.

## Примеры аллелей, имеющих адаптивное значение

Аллели и генотипы	Географическая распространенность	Адаптивное значение
Группы крови системы АВ0, аллель В	Повсеместно, чаще в Азии	Относительная устойчивость к чуме
Аллель А	Повсеместно	Относительная устойчивость к язве желудка и двенадцатиперстной кишки
Трансферрины-белки, связывающие железо, аллель Tf <sup>DI</sup>	Высокая частота в зоне тропического леса	Резистентность ко многим инфекционным заболеваниям
Кислая фосфатаза эритроцитов, аллель Аср <sup>r</sup>	Высокая частота у бушменов и негроидов Центр.Африки	Высокая активность фермента при повышении температуры
Аллель АсР и группа крови АВ	Высокая частота на о. Новая Гвинея	Устойчивость к тропической малярии
Аллель АсР и группа крови А или аллель АсР и группа крови АВ	Высокая частота у жителей Чукотки и Аляски	Легкость адаптации в условиях холодного климата
Ушная сера, аллель d	Высокая частота в Дальневосточном регионе	При генотипе dd низки уровень холестерина и концентрации липидов в крови, высокая концентрация лизоцима в ушной сере