

Нелинейная генетика. Инбридинг и генетический груз

А.Н. Волобуев, Т.А. Антипова

Самарский государственный медицинский университет
443099, Российская Федерация, г. Самара
ул. Чапаевская, 89

Дано сравнение концепций возникновения и накопления генетического груза в результате инбридинга для родословной и популяции. Показано, что для популяции анализ генетического груза относится к области нелинейной генетики. Найдено нелинейное дифференциальное уравнение второго порядка, являющееся частным случаем закона Харди – Вайнберга для популяции при наличии инбридинга. Дано численное решение этого уравнения, позволившее найти закон роста частоты рецессивного аллеля в популяции. Рассмотрены некоторые аспекты традиционной теории генетического груза.

Ключевые слова: генетический груз, инбридинг, закон Харди – Вайнберга, нелинейная генетика.

Введение

В [1] показано, что изменение в течение времени жизни популяции частоты рецессивного гена, сцепленного с X-хромосомой, в состоянии равновесия популяции описывается линейным дифференциальным уравнением второго порядка. Это уравнение выражает закон Харди – Вайнберга для панмиктической популяции. Также линейными дифференциальными уравнениями второго порядка описываются, например, мутационный процесс, приводящий к гемофилии [1], или мутационный процесс под действием радиации [2]. Подобные процессы можно отнести к процессам линейной генетики.

Однако в генетике существуют процессы, приводящие к нелинейным дифференциальным уравнениям. Эти процессы относятся к нелинейной генетике. В качестве примера подобного процесса рассмотрим развитие популяции при наличии инбридинга.

1. Генетический груз в результате инбридинга в родословной

Проблема влияния инбридинга на популяцию является важной проблемой генетики [3]. В настоящее время эта проблема еще не получила окончательного решения.

В законе Харди – Вайнберга инбридинг в родословной для аутосомного генома учитывается с помощью коэффициента инбридинга [4]:

$$(AA) (p_n^2 + F_t p_n q_n) : (Aa) [2p_n q_n (1 - F_t)] : (aa) (q_n^2 + F_t p_n q_n), \quad (1)$$

где использовано стандартное обозначение зигот двухаллельного генома AA , Aa , и aa . p_n – частота доминантного аллеля A в поколении n , q_n – частота рецессивного аллеля a , так что $p_n + q_n = 1$, F_t – коэффициент инбридинга для родословной.

Соотношение (1) называется также соотношением Райта. Соотношение Райта показывает, что после кровнородственного скрещивания особей наблюдаются следующие эффекты: происходит увеличение доли гомозигот в родословной на $F_t p_n q_n$ и уменьшение доли гетерозигот в $(1 - F_t)$ раз по сравнению с панмиктической популяцией.

Но уже через поколение равновесие Харди – Вайнберга восстанавливается, что указывает на небольшую значимость отдельного кровнородственного скрещивания для родословной:

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

Естественно, для популяции в целом отдельный акт кровнородственного скрещивания будет иметь еще меньшее значение, чем для родословной.

Такой же эффект изменения частоты зигот наблюдается и для генов, сцепленных с полом [2]:

$$(AA) \left[p_{fn} p_{mn} + (p_{mn} q_{fn} + p_{fn} q_{mn}) \frac{F_t}{2} \right] : (Aa) [(p_{mn} q_{fn} + p_{fn} q_{mn})(1 - F_t)] : (aa) \left[q_{mn} q_{fn} + (p_{mn} q_{fn} + p_{fn} q_{mn}) \frac{F_t}{2} \right], \quad (3)$$

где p_{mn} – частота аллеля A у мужчин и p_{fn} у женщин. Для аллеля a соответственно q_{mn} и q_{fn} .

В следующем поколении частота рецессивного аллеля a у женщин равна:

$$\begin{aligned} q_{f(n+1)} &= \frac{1}{2}(p_{mn}q_{fn} + p_{fn}q_{mn})(1 - F_t) + \\ &+ q_{mn}q_{fn} + (p_{mn}q_{fn} + p_{fn}q_{mn})\frac{F_t}{2} = \\ &= \frac{1}{2}[(1 - q_{mn})q_{fn} + (1 - q_{fn})q_{mn}] \times \\ &\times (1 - F_t + F_t) + q_{mn}q_{fn} = \frac{1}{2}[q_{fn} + q_{mn}], \end{aligned} \quad (4)$$

что полностью соответствует этой же частоте при отсутствии инбридинга [1], т. е. происходит восстановление равновесия Харди – Вайнберга. Таким образом, и для генов, сцепленных с X-хромосомой, отдельный акт кровнородственного скрещивания большого значения для родословной не имеет.

Существуют популяции, где принцип панмиктического скрещивания существенно нарушен. Обычно это географически или социально относительно изолированные небольшие популяции. В этих популяциях инбридинг, т. е. кровнородственные скрещивания различных порядков (родитель – ребенок, сибсы, двоюродные сибсы, дядя – племянница и т. д.), могут быть распространены достаточно широко. Поэтому в таких популяциях накапливается т. н. генетический груз, часто связанный с вредными мутациями только рецессивных аллелей, передаваемых потомству. Понятие генетического груза популяции впервые ввел известный генетик, лауреат Нобелевской премии Г. Меллер [5]. Однако фактически теория генетического груза была разработана только для родословной.

В результате роста частоты рецессивных гомозигот в процессе инбридинга в популяции наблюдается и рост их вредных мутаций. Поэтому предполагается, что инбридинг является одной из основных причин возникновения и накопления генетического груза.

Генетический груз принято выражать в летальных эквивалентах. Летальный эквивалент – это, например, одна летальная мутация, приводящая к гибели особи во всех случаях, или две летальные мутации, каждая из которых приводит к гибели особи в 50 % случаев и т. д.

При исследовании инбридинга в популяции действие отбора, чтобы не усложнять анализ, учитывать не будем. Это допустимо, т. к. отбор

идет по другим законам, нежели возникновение мутаций [1].

В соответствии с теорией генетического груза соотношение (3) нужно преобразовать [3]:

$$\begin{aligned} &(AA) \left[p_{fn}p_{mn} + (p_{mn}q_{fn} + p_{fn}q_{mn})\frac{F_t}{2} \right]: \\ &: (Aa) [(p_{mn}q_{fn} + p_{fn}q_{mn})(1 - F_t)(1 - sh)]: \\ &: (aa) \left[q_{mn}q_{fn} + (p_{mn}q_{fn} + p_{fn}q_{mn})(1 - s)\frac{F_t}{2} \right], \end{aligned} \quad (5)$$

где s – вероятность гибели рецессивной гомозиготы как следствие инбридинга; sh – вероятность гибели гетерозиготы как следствие инбридинга; h – т. н. степень доминантности мутации, возникшей вследствие инбридинга. Если $h = 1$ гетерозиготы и рецессивные гомозиготы гибнут с одинаковой частотой, если $h = 0$, гетерозиготы устойчивы к инбридингу. Доминантные гомозиготы предполагаются абсолютно устойчивыми к мутациям. В этом состоит мутационная модель процесса.

Заметим, что соотношение (5) относится к родословной как отдельной, обычно небольшой составляющей популяции.

Используя (5), найдем частоту рецессивного аллеля a у женщин в следующем поколении:

$$\begin{aligned} q_{f(n+1)} &= \frac{1}{2}(p_{mn}q_{fn} + p_{fn}q_{mn})(1 - F_t) \times \\ &\times (1 - sh) + q_{mn}q_{fn} + (p_{mn}q_{fn} + p_{fn}q_{mn}) \times \\ &\times (1 - s)\frac{F_t}{2} = (p_{mn}q_{fn} + p_{fn}q_{mn}) \times \\ &\times \left[\frac{1}{2}(1 - F_t)(1 - sh) + (1 - s)\frac{F_t}{2} \right] + q_{mn}q_{fn} = \\ &= \frac{1}{2}[(1 - q_{mn})q_{fn} + (1 - q_{fn})q_{mn}] \times \\ &\times [1 - sh - F_t + F_tsh + F_t - F_t s] + q_{mn}q_{fn} = \\ &= \left(\frac{1}{2}(q_{fn} + q_{mn}) - q_{mn}q_{fn} \right) \times \\ &\times (1 - sh + F_tsh - F_t s) + q_{mn}q_{fn} = \\ &= \frac{1}{2}(q_{fn} + q_{mn}) - \left(\frac{1}{2}(q_{fn} + q_{mn}) - q_{mn}q_{fn} \right) \times \\ &\times (sh - F_tsh + F_t s) = \frac{1}{2}(q_{fn} + q_{mn}) - \\ &- \frac{1}{2}(q_{fn} + q_{mn})(sh - F_tsh + F_t s) + \\ &+ q_{mn}q_{fn}(sh - F_tsh + F_t s) = \\ &= \frac{1}{2}(q_{fn} + q_{mn})(1 - sh + F_tsh - F_t s) + \\ &+ q_{mn}q_{fn}(sh - F_tsh + F_t s). \end{aligned} \quad (6)$$

Отметим, что в следующем поколении не происходит восстановления равновесия Харди – Вайнберга, т. е. наблюдается накопление генетического груза в родословной, а следовательно, и в популяции.

Введем обозначение $F = sh - F_t sh + F_t s$ – коэффициент инбридинга для популяции. Отметим, что если гетерозиготы устойчивы к мутациям вследствие инбридинга $h = 0$, а рецессивные гомозиготы гибнут с вероятностью $s = 1$, то коэффициенты инбридинга популяции и родословной равны между собой $F = F_t$. Таким образом, соотношение (6) можно записать в виде

$$q_{f(n+1)} = \frac{1}{2}(q_{fn} + q_{mn})(1 - F) + q_{mn}q_{fn}F. \quad (7)$$

Недостатком формулы (7) является отсутствие нормировки на общую долю генов меньше 1, оставшихся после летальных мутаций. Однако стандартный способ нормировки [3] приводит к слишком сложным выражениям, которые не позволяют перейти к анализу популяции.

Для корректировки формулы (7) используем следующую логику. В состоянии равновесия родословной с инбридингом справедлива формула (4) для вычисления доли рецессивного аллеля a . Формула (4) абсолютно справедлива, т. к. нормирована на общую долю генов, равную 1.

Учитывая (4), а также $F \ll 1$ [3] и малую величину второго слагаемого в правой части (7), можно предположить, что для нормировки (7) нужно разделить правую часть на величину $1 - F$.

Поэтому скорректированная формула (7) имеет вид

$$q_{f(n+1)} = \frac{1}{2}(q_{fn} + q_{mn}) + q_{mn}q_{fn} \frac{F}{1 - F}. \quad (8)$$

Формула (8) представляет долю рецессивного аллеля a у женщин в следующем поколении родословной в виде суммы равновесного слагаемого и постепенно нарастающего генетического груза, вследствие инбридинга.

2. Генетический груз как результат инбридинга в популяции

Осуществим теперь переход от родословной к популяции по методике, предложенной в [1].

Учитывая, что X-хромосому мужчина наследует от матери, т. е. $q_{mn} = q_{f(n-1)}$, можно преобразовать (7) к виду

$$q_{fn} - 2q_{f(n+1)} + q_{f(n-1)} = -2 \frac{F}{1 - F} q_{f(n-1)}q_{fn}. \quad (9)$$

Дифференциальное уравнение для изменения частоты q_{fn} рецессивного аллеля a в популяции запишем в общем виде:

$$\frac{d^2 q_{fn}}{dn^2} + \eta \frac{dq_{fn}}{dn} = \mu q_{fn}^2, \quad (10)$$

где независимая переменная n – в данном случае время жизни популяции, нормированное на среднее по родословным популяции время смены одного поколения (примерно 25 лет), т. е. фактически непрерывное безразмерное время, η и μ – постоянные величины.

Перейдем в (10) к конечным разностям:

$$\frac{q_{f(n+1)} - 2q_{fn} + q_{f(n-1)}}{\Delta n^2} + \eta \frac{q_{fn} - q_{f(n-1)}}{\Delta n} = \mu q_{fn}^2. \quad (11)$$

Приведем подобные члены:

$$q_{f(n+1)} - (2 - \eta \Delta n) q_{fn} + (1 - \eta \Delta n) q_{f(n-1)} = \mu \Delta n^2 q_{fn}^2. \quad (12)$$

Умножим (12) на -2 , кроме того, заменим $q_{fn}^2 = q_{f(n-1)}q_{fn}$, что допустимо для непрерывной во времени шкалы смены поколений, т. е. для популяции:

$$-2q_{f(n+1)} + 2(2 - \eta \Delta n) q_{fn} - 2(1 - \eta \Delta n) q_{f(n-1)} = -2\mu \Delta n^2 q_{f(n-1)}q_{fn}. \quad (13)$$

Отождествим (13) и (9). В результате имеем систему трех алгебраических уравнений:

$$2(2 - \eta \Delta n) = 1, \quad (14)$$

$$-2(1 - \eta \Delta n) = 1, \quad (15)$$

$$\mu \Delta n^2 = \frac{F}{1 - F}. \quad (16)$$

Решение данной системы имеет вид

$$\eta = \frac{3}{2\Delta n}, \quad (17)$$

что аналогично равновесной панмиктической популяции [1].

$$\mu = \frac{F}{\Delta n^2 (1 - F)}. \quad (18)$$

Следовательно, дифференциальное уравнение (10) можно представить в виде

$$\frac{d^2 q_f}{dn^2} + \frac{3}{2\Delta n} \frac{dq_f}{dn} = \frac{F}{\Delta n^2 (1 - F)} q_f^2. \quad (19)$$

Номер поколения для популяции роли не играет – непрерывная шкала времени, поэтому индекс n опускаем.

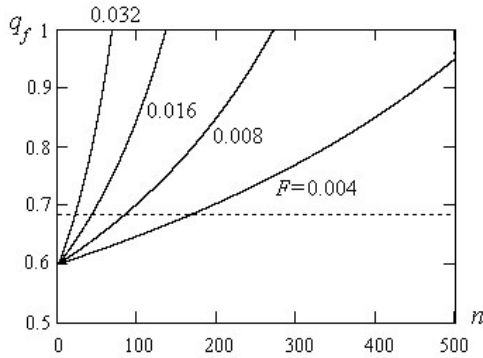


Рис. 1. Временная динамика нарастания рецессивного аллеля a в популяции для различных коэффициентов инбридинга. Для Японии $F = 0.004$

Найденное нелинейное дифференциальное уравнение (19) представляет собой закон Харди – Вайнберга для популяции с учетом инбридинга.

При $F = 0$ (инбридинг отсутствует) уравнение (19) преобразуется к виду

$$\frac{d^2 q_f}{dn^2} + \frac{3}{2\Delta n} \frac{dq_f}{dn} = 0, \quad (20)$$

что соответствует равновесной панмиктической популяции [1].

Используем в (19) новую независимую переменную

$$t = \frac{n}{\Delta n} \sqrt{\frac{F}{1-F}}.$$

Если принять [1]

$$\Delta n = \frac{3}{2 \ln 2},$$

то найдем

$$t = \frac{2 \ln 2 n}{3} \sqrt{\frac{F}{1-F}} \approx 0.462 n \sqrt{\frac{F}{1-F}}.$$

Для новой переменной t уравнение (19) зависит только от одного постоянного параметра ε :

$$\frac{d^2 q_f}{dt^2} + \varepsilon \frac{dq_f}{dt} = q_f^2, \quad (21)$$

где обозначено

$$\varepsilon = \frac{3}{2} \sqrt{\frac{1-F}{F}}.$$

При изменении коэффициента инбридинга $0 \leq F \leq 1$, величина $\infty \geq \varepsilon \geq 0$.

Нелинейное дифференциальное уравнение (21) может быть решено только численно.

Для решения дифференциального уравнения (21) прежде всего необходимы начальные условия: начальная частота рецессивного аллеля a q_{f0} и начальная скорость роста этой частоты

$$\left(\frac{dq_f}{dt} \right)_0 \text{ или } \left(\frac{dq_f}{dn} \right)_0.$$

Начальная частота q_{f0} зависит от времени начала анализа популяции. Поэтому без уменьшения общности анализа при $t = 0$ или $n = 0$ примем $q_{f0} = 0.6$.

Различные варианты численных расчетов по формуле (21) показывают, что результат расчета при небольших начальных скоростях роста частоты q_f практически не зависит от этой скорости. Поэтому принималось

$$\left(\frac{dq_f}{dt} \right)_0 = \left(\frac{dq_f}{dn} \right)_0 = 0.$$

Использовался шаг расчета по переменной t , равный $\Delta t = 0.001$, количество шагов 20 000.

Результат расчета популяционной динамики рецессивного аллеля a на основе уравнения (21) при различных коэффициентах инбридинга F показан на рис. 1. По оси абсцисс отложена величина

$$n \approx \frac{t}{0.462} \sqrt{\frac{1-F}{F}}.$$

Из графиков видно, что при наличии инбридинга в популяции происходит непрерывное нарастание частоты q_f рецессивного аллеля a , в котором могут появляться летально (при объединении в гомозиготы) неблагоприятные мутации, т. е. возникает негативный генетический груз популяции.

Традиционно [7] генетический груз оценивается на основе анализа мертворождений или детской смертности с помощью двух параметров A и B , входящих в приближенное уравнение для доли выживших зигот:

$$S = \exp(A + BF). \quad (22)$$

К сожалению, данные по экспериментальным величинам параметров A и B имеют очень большой разброс значений. В [3] приводятся данные по населению Франции $B = 1.5 - 2.5$ и $B/A = 15.06 - 21.41$.

Более подробные данные имеются по населению Японии. В разных префектурах отношение $B/A = 15.2 - (-5)$. Отрицательное значение B/A означает, что детская смертность в кровнородственных браках была ниже, чем в некровнородственных [3]. Среднее значение величин по стране $A = 0.1036$, $B = 0.67$ и $B/A = 6.7$.

Можно предположить [3], что существует некоторый порог допустимой частоты рецессивных

гомозиготных генов, совместимой с выживанием особи.

Учитывая величины A и B , а также коэффициент инбридинга для Японии $F = 0.004$ [3], по формуле (22) найдем долю выживших зигот $S = 0.9$. Доля погибших зигот $1 - S = 0.1$. Простейшая оценка по формуле $1 - S = q_f^2 = 0.1$ дает долю летальных (параметр отбора равен единице) при объединении в гомозиготы рецессивных аллелей $q_f \approx 0.316$ [4]. Следовательно, доля немутантных генов, равная граничной частоте рецессивных аллелей, $q_{f \max} = 1 - q_f = 0.684$.

На рис. 1 пунктиром показана граничная частота. Для Японии эта частота достигается примерно в 167-м поколении.

Полученный результат показывает, что накопление генетического груза – процесс очень медленный. Достижение граничной частоты для Японии осуществится только через 167 поколений, или 4175 лет при времени смены одного поколения $T = 25$ лет.

В [3] отмечается, что от начала развития популяции с инбридингом $F = 0.003 - 0.005$ до достижения равновесной частоты, которая устанавливается с учетом действия отбора, должно пройти около 4500 лет. В расчете использовалась формула линейного нарастания частоты рецессивных аллелей при скорости мутирования $\mu = 10^{-5}$. Возрастание числа мутантных аллелей компенсировалось отбором против рецессивных гомозигот с параметром отбора 0.5.

Поэтому вероятнее всего, что предельные значения генетического груза в человеческой популяции многих стран, особенно учитывая низкие величины коэффициента инбридинга (Канада $F = 45 \cdot 10^{-5}$, Франция $F = 23 \cdot 10^{-5}$, Германия $F = 19 \cdot 10^{-5}$, Италия $F = 16 \cdot 10^{-5}$ [3] и т. д.), даже при наличии отбора, до сих пор не достигнуты. С этим связаны некоторые опасения Г. Меллера об опасности будущего биологического вырождения человечества [5].

Заключение

Среди процессов популяционной генетики можно выделить линейные процессы, например, развитие панмиктической популяции, мутационный процесс, приводящий к гемофилии, мутационный процесс под действием радиации, которые описываются линейными дифференциальными уравнениями второго порядка. Для нелинейной генетики характерны процессы, которые описываются нелинейными дифферен-

циальными уравнениями второго порядка, например, развитие популяции при наличии инбридинга.

Концепция генетического груза позволяет провести анализ популяции с инбридингом, в частности найти закон роста частоты рецессивного аллеля в популяции.

Существующая теория возникновения и накопления генетического груза фактически разработана только для родословной как небольшой составляющей популяции.

С использованием предлагаемой авторами методики перехода от анализа родословной к анализу популяции разработана теория генетического груза, возникающего за счет инбридинга в популяции.

Список литературы

1. Активное долголетие: биофизика генома, нутригеномика, нутригенетика, ревитализация: научно-практическое пособие / П.И. Романчук [и др.]. Самара: ООО «Волга-бизнес», 2013. С. 19, 20, 24, 30.
2. Волобуев А.Н. Популяционное развитие генома в условиях радиационной обстановки // Математическое моделирование. 2005. Т. 17. № 7. С. 31–38.
3. Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека. Т. 2 / пер. с англ. М.: Мир, 1990. С. 346, 349, 351–354, 358.
4. Айала Ф., Кайгер Дж. Современная генетика. Т. 3 / пер. с англ. М.: Мир, 1988. С. 153, 171.
5. Muller H.J. Our load of mutation // Am. J. Hum. Genet. 1950. № 2. P. 111–176.
6. Волобуев А.Н. Основы медицинской и биологической физики: учебное пособие. Самара: Самарский дом печати, 2011. С. 20.
7. Morton N.E., Crow J.F., Muller H.J. An estimate of the mutational damage in man from data on consanguineous marriages // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1956. № 42. P. 855–863.

Nonlinear genetics. Inbreeding and genetic load

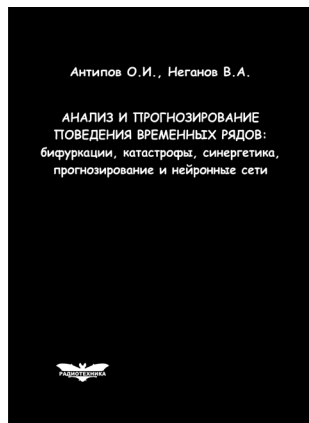
A.N. Volobuev, T.A. Antipova

Comparison of concepts of occurrence and accumulation of the genetic load in result of inbreeding for a family tree and a population is given. It is shown that for the population the analysis of the genetic load concerns to area of nonlinear genetics. The nonlinear differential equation of the second order being the special case of the Hardy-Weinberg law at presence inbreeding for the population is found. The numerical decision of this equation allowed to find the law of recessive allele frequency growth in the population is given. Some aspects of the traditional theory of the genetic load are considered.

Keywords: genetic load, inbreeding, Hardy-Weinberg law, nonlinear genetics.

Антипов, О.И.

Анализ и прогнозирование поведения временных рядов: бифуркации, катастрофы, синергетика, фракталы и нейронные сети / О.И. Антипов, В.А. Неганов. – М.: Радиотехника, 2011. – 350 с. ISBN 978-5-88070-294-7



УДК 530.1:621.372+621.396

ББК 32.96

Монография посвящена объединению нескольких направлений в науке: бифуркаций в нелинейных динамических (или детерминированных) системах, причем внимание уделяется бифуркациям-кризисам, которые отождествляются с катастрофами в синергетике – науке о самоорганизации в сложных системах, где велика роль коллективных, кооперативных эффектов, возникновения порядка – фрактальных структур в турбулентности (или хаосе). В синергетике общим является принцип подчинения, который позволяет исключать большое число переменных в сложных системах и описывать в них сложные процессы. Использование в роли одной из основных количественных характеристик катастроф фрактального показателя Херста связывает фракталы с бифуркациями. Объединение этих четырех направлений позволяет упростить проектирование прогнозирующих нейронных сетей, которое в настоящее время отчасти является искусством.

Даны авторские модификации некоторых известных фрактальных методов, позволяющие проводить более глубокий анализ хаотических процессов. Эти результаты, на наш взгляд, должны являться необходимой частью полного алгоритма построения прогностических моделей, описанного в книге. В частности, описан авторский алгоритм определения временного лага, необходимого для реконструкции аттрактора динамической системы и модификация метода ближайших ложных соседей, которую можно использовать в качестве индикатора приближающейся катастрофы.

Приведены конкретные примеры из таких областей науки, как радиотехника, экономика и медицина.

Монография представляет интерес для научных работников, аспирантов и докторантов, работающих в области прикладных задач анализа, моделирования и прогнозирования хаотических процессов в нелинейных системах из различных отраслей науки и техники.