

УДК 517:577.2:539.1:574.34

Губаль Г.М.

Луцький національний технічний університет

МАТЕМАТИЧНИЙ АНАЛІЗ ВПЛИВУ РАДІОАКТИВНОГО ОПРОМІНЮВАННЯ НА АУТОСОМНИЙ ГЕНОМ: МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ЗВ'ЯЗКИ

Губаль Г.М. Математичний аналіз впливу радіоактивного опромінювання на аутосомний генوم: міждисциплінарні зв'язки. У статті зроблено математичний аналіз та виведено рівняння впливу радіоактивного опромінювання на аутосомний геном з використанням міждисциплінарних зв'язків.

Ключові слова: радіація, мутація, аутосомний геном, частота, різницеве рівняння.

Губаль Г.Н. Математический анализ влияния радиоактивного облучения на аутосомный геном: междисциплинарные связи. В статье выполнено математический анализ и выведено уравнение влияния радиоактивного облучения на аутосомный геном с использованием междисциплинарных связей.

Ключевые слова: радиация, мутация, аутосомный геном, частота, разностное уравнение.

Hubal H.M. Mathematical analysis of the influence of radiation exposure on autosomal genome: interdisciplinary connections. The paper presents mathematical analysis and derives the equation of the influence of radiation exposure on the autosomal genome using interdisciplinary connections.

Keywords: radiation, mutation, autosomal genome, frequency, difference equation.

Вступ. Міждисциплінарні зв'язки необхідні як у наукових дослідженнях, так і в університетському навчанні майбутніх спеціалістів. Міждисциплінарні зв'язки найбільш ефективні, коли математики розуміють науки, знання яких необхідні для розв'язання поставленої задачі, а фахівці з напряму підготовки, до якого відноситься задана задача, вміють застосовувати набуті знання з вищої математики та інших необхідних для розв'язання поставленої задачі наук.

У наведеному нижче науковому дослідженні крім знань з вищої математики необхідні знання з екології, біології, фізики.

Основна частина. Зробимо математичний аналіз та виведемо рівняння впливу радіації на аутосомний геном у популяції.

Інтенсивний видобуток, одержання і використання радіоактивних елементів, недостатня система захисту, а також аварійні ситуації і ядерні випробовування – все це призводить до того, що підвищений радіоактивний фон являється джерелом мутацій, що зачіпає генотипи популяцій, у тому числі людської популяції. Це, у свою чергу, загрожує незворотними наслідками не тільки для теперішніх людей, але й для майбутніх поколінь.

Тому розглянемо існування і розвиток популяції в умовах дії на неї мутагенного радіоактивного випромінювання.

Англійський математик Г. Харді і німецький лікар Н. Вайнберг незалежно один від одного встановили закон про частотні співвідношення генотипів у популяції. Виявилось, що частотні співвідношення пари алельних генів у популяції відповідають формулі

$$(p + q)^2 = p^2 + 2pq + q^2.$$

Таким чином, при схрещуванні різностатевих особин, за одне покоління, для аутосомного геному встановлюється рівновага Харді–Вайнберга. Згідно з цим законом генотипи AA , Aa , aa мають наступні частотні співвідношення:

$$(AA)p^2 : (Aa)2pq : (aa)q^2, \quad (1)$$

де p – частота домінантного алельного гена (алеля) A ,

q – частота рецесивного алельного гена (алеля) a .

З закону Харді–Вайнберга виходить, що:

- число гомозиготних домінантних особин у популяції дорівнює p^2N ;

- число гомозиготних рецесивних особин у популяції дорівнює q^2N ;

- число гетерозиготних особин у популяції дорівнює $2pqN$, де N – загальне число особин у популяції.

Отже,

$$N = p^2N + q^2N + 2pqN = N(p^2 + q^2 + 2pq),$$

звідки

$$p^2 + q^2 + 2pq = 1 \quad \text{або} \quad (p + q)^2 = 1.$$

Таким чином, розподіл генотипів у популяції залежить від частоти домінантного p і рецесивного q алельних генів.

За законом Харді-Вайнберга, у популяції особин, що вільно схрещуються, вихідне співвідношення в потомстві гомозигот (домінантних і рецесивних) і гетерозигот залишається постійним. Наприклад, у популяції, в якій розподіляється одна пара алельних генів A і a , особини будуть мати один із наступних трьох генотипів: AA , Aa або aa . Інші поєднання неможливі.

Отже, будь-яка популяція, у якій розподіл алельних генів A і a відповідає співвідношенню (1), знаходиться в стані генетичної рівноваги.

Оскільки кожен ген однієї алельної пари може бути A або a , то їхні частоти $p + q = 1$. Отже, знаючи частоту одного гена, можна легко визначити частоту іншого, тобто якщо частота гена A дорівнює p , то частота гена a буде дорівнювати $q = 1 - p$.

Виведемо залежність частоти гетерозиготного генотипу від частоти рецесивного алельного гена. Для цього запишемо $2pq$ як функцію від q : $y = 2pq = f(q)$, звідки $p = \frac{y}{2q}$.

Оскільки $p + q = 1$, то $(p + q)^2 = 1$, тобто $p^2 + 2pq + q^2 = 1$, звідки $2pq = 1 - (p^2 + q^2)$. Тоді, підставивши $p = \frac{y}{2q}$, одержимо:

$$y = 1 - \left(\frac{y^2}{4q^2} + q^2 \right), \quad y^2 + 4q^2y + 4q^4 = 4q^2$$

або

$$(y + 2q^2)^2 = (2q)^2,$$

звідки, враховуючи, що $q \geq 0, y \geq 0$ (оскільки $p \geq 0$), одержимо:

$$y + 2q^2 = 2q$$

або

$$y = -2q^2 + 2q.$$

Графіком одержаної квадратної функції є парабола з вертикальною віссю симетрії. Загальний вигляд квадратної функції (квадратного тричлена): $y = ax^2 + bx + c$. Побудуємо графік одержаної квадратної функції.

Перша похідна $y' = -4q + 2$. Визначимо вершину параболи: розв'яжемо рівняння $y' = 0$, тобто $-4q + 2 = 0$, звідки $q = 0,5$. Тоді $y = -2q^2 + 2q = 0,5$. Отже, вершина параболи $(0,5; 0,5)$.

Друга похідна $y'' = -4 < 0$. Отже, парабола опукла.

В одержаному квадратному тричлені $c = 0$. Отже, парабола проходить через початок координат. Оскільки рівняння осі симетрії параболи $q = 0,5$ і ліва вітка параболи перетинає вісь Oq в точці $(0; 0)$, то права вітка параболи перетинає вісь Oq в точці $(1; 0)$. Зауважимо, що точки перетину параболи з віссю Oq можна знайти і так: розв'яжемо рівняння $-2q^2 + 2q = 0$, звідки $q_1 = 0, q_2 = 1$. Тоді точки перетину параболи з віссю Oq : $(0; 0)$ і $(1; 0)$.

Будуємо графік функції $y = -2q^2 + 2q$ (рис. 1).

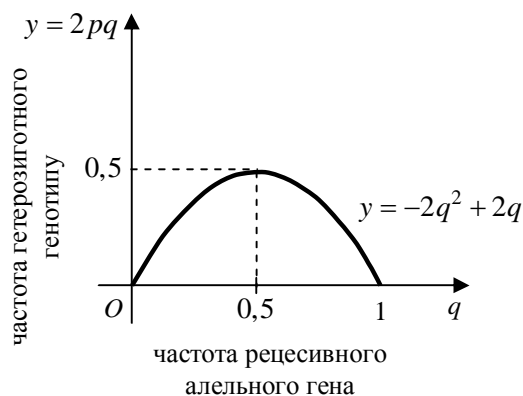


Рис. 1

Розподіл алелей у необмежено великій популяції при вільному схрещуванні, відсутності добору і без виникнення мутацій встановлюється на основі концентрації генів, які є в популяції. Частоту гена часто називають концентрацією гена. Частоту (концентрацію) гена часто виражають у процентах.

Співвідношення (1) залишається незмінним з покоління в покоління у випадку ідеальної популяції (число особин необмежено велике; немає добору, мутацій, міграції особин; існує панміксія і т.д.) [1]. Порушення співвідношення (1) за рахунок яких-небудь зовнішніх впливів: мутагенезу, міграції і т.д. – призводить тільки до зміни в наступному поколінні частотного співвідношення генів:

$$(A)p : (a)q,$$

відновлюючи співвідношення (1), тобто в наступному поколінні після схрещування буде новий зрівноважений розподіл генотипів. Постійна зміна станів рівноваги і перебудови генетичного складу популяції лежить в основі еволюції.

У процесі схрещування, яке відбувається під контролем природного добору, мутації набувають пристосовницького характеру – еволюція носить пристосовницький характер. Комбінації, що не забезпечують пристосування організму, усуваються добром. Навіть у бактерій і вірусів відбувається перекомбінація генетичного матеріалу, яка має таке саме біологічне значення, як і схрещування [2].

Одним із найбільш суттєвих факторів мутагенезу являється радіація. При цьому виникають порушення в генетичному апараті, які зазвичай несумісні з подальшим нормальним функціонуванням організму. Мутації генів в хромосомах можуть призвести або до зникнення репродуктивної функції в особини, або до появи у нащадків важких порушень.

Гени, зчеплені зі статтю, мають дещо більшу стійкість до радіоактивного впливу в порівнянні з аутосомними.

Зробимо математичний аналіз існування популяції і змін генотипу в умовах радіоактивної обстановки на прикладі зміни частот алелей, успадкованих аутосомно.

Нехай у процесі впливу на популяцію, частоти генотипів змінились в наступній пропорції:

$$(AA)(p^2 + Fpq + \alpha) : (Aa)[2pq(1 - F) + \beta] : (aa)(q^2 + Fpq + \gamma), \quad (2)$$

що порушує співвідношення Харді-Вайнберга.

У співвідношенні (2) числа α , β , γ відображають вплив радіації відповідно на генотипи AA, Aa, aa; F – коефіцієнт інбридингу.

Зауважимо, що співвідношення (2) одержано з урахуванням, що

$$2pq(1 - F) = 2pq - 2pqF = 2pq - Fpq - Fpq.$$

У співвідношенні (2) умова панміксії ослаблена. Введена можливість близькородичевих шлюбів з коефіцієнтом інбридингу F. При інбридингу (у людини близькородичеві шлюби) ймовірність зустрічі гетерозигот, що виділяють шкідливі і летальні гени, різко зростає. Навіть при невеликій частоті небажаних гомозигот з шкідливими рецесивними генами число гетерозигот, які

є їх носіями, у популяції досить велике. Реально вплив на популяцію може бути пов'язаний з міграціями, виникненням субпопуляцій, радіоактивним опромінюванням і т.д.

Уже в наступному поколінні рівновага Харді-Вайнберга відновлюється з новим співвідношенням частот алелей. Для одержання частоти домінантного алеля A в новому співвідношенні необхідно додати частоту появи гомозиготи AA і половину частоти появи гетерозиготи Aa з співвідношення (2). Аналогічно і для алеля a .

Тоді одержимо:

$$(A)(p + \alpha + \beta / 2) : (a)(q + \gamma + \beta / 2). \quad (3)$$

Таким чином, співвідношення частот генотипів в наступному поколінні:

$$(AA)(p + \alpha + \beta / 2)^2 : (Aa)2(p + \alpha + \beta / 2)(q + \gamma + \beta / 2) : (aa)(q + \gamma + \beta / 2)^2. \quad (4)$$

При цьому в (3) і (4) не входить коефіцієнт інбридингу F .

При відсутності впливів на популяцію $\alpha = \beta = \gamma = 0$ співвідношення (4) тотожно (1), тобто маємо відоме положення про збереження частотного співвідношення генотипів у поколіннях.

При впливі на популяцію мутагенних факторів різної природи рівновага Харді-Вайнберга відновлюється, однак популяція не компенсує впливу – частоти алелів змінилися. Тобто із типів рівноваги: стійка, нестійка, байдужа, рівновага Харді-Вайнберга – байдужа.

Нехай протягом довгого часу, поступово знижується радіоактивний вплив, в умовах якого розвивається популяція.

Розглянемо ситуацію, коли в регіоні існування популяції, на неї діє тільки один радіоактивний елемент з періодом піврозпаду T . Процент мутацій (зазвичай леталей) r (%) пропорційний потужності дози радіоактивного випромінювання. Враховуючи, що потужність дози радіоактивного випромінювання пропорційна активності радіоактивних елементів, розсіяних в навколишньому середовищі, можна записати, використовуючи основний закон радіоактивного розпаду,

$$r(\%) : (1/2)^{(t/T)^n},$$

де t років – приблизний час життя одного покоління, що існує в умовах радіації,

n – номер розглядуваного покоління, що існує в умовах радіації.

Приймаючи

$$(1/2)^{(t/T)} = R$$

і розглядаючи вплив на рецесивні гомозиготи aa , тобто $\frac{r(\%)}{100} = \gamma + \beta / 2$, одержуємо:

$$\gamma + \beta / 2 = kR^n.$$

Ця рівність одержана введенням коефіцієнта k .

Коефіцієнт $k : N_0 / T$, де N_0 – загальна початкова кількість радіоактивної речовини, що діє на популяцію. Коефіцієнт k характеризує початкову активність радіоактивних елементів, що впливають на популяцію.

З співвідношення (3) впливає рекурентна формула для зміни частоти алеля a в поколіннях для популяції:

$$q_n = q_{n-1} + \gamma + \beta / 2 = q_{n-1} + kR^n, \quad (5)$$

де $k < 0$, $0 < R < 1$ (при $t = T$, $R = 1/2$).

Розв'яжемо рівняння (5).

Перший спосіб. Запишемо рівняння (5) у вигляді:

$$q_i = q_{i-1} + kR^i, \quad i = 1, 2, K, n.$$

Тоді

$$q_1 = q_0 + kR,$$

$$q_2 = q_1 + kR^2 = (q_0 + kR) + kR^2 = q_0 + kR(1 + R),$$

$$q_3 = q_2 + kR^3 = [q_0 + kR(1 + R)] + kR^3 = q_0 + kR(1 + R + R^2),$$

$$q_4 = q_3 + kR^4 = [q_0 + kR(1 + R + R^2)] + kR^4 = q_0 + kR(1 + R + R^2 + R^3),$$

□ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □

Отже,

$$q_n = q_0 + kR \sum_{i=1}^n R^{i-1}, \tag{6}$$

де $\sum_{i=1}^n R^{i-1} = S_n$ – сума перших n членів геометричної прогресії. Тоді маємо $\sum_{i=1}^n R^{i-1} = \frac{1-R^n}{1-R}$. Таким чином, формула (6) набуде вигляду:

$$q_n = q_0 + k \frac{R(1-R^n)}{1-R}, \tag{7}$$

де q_0 – частота алеля a в початковому поколінні, n – кількість поколінь.

Зауважимо, що при $n \rightarrow \infty$

$$\lim_{n \rightarrow \infty} S_n = \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{1-R^n}{1-R} = \frac{1 - \lim_{n \rightarrow \infty} R^n}{1-R},$$

і враховуючи, що R додатне і менше 1, то $\lim_{n \rightarrow \infty} R^n = 0$, і звідси випливає, що

$$\lim_{n \rightarrow \infty} S_n = \frac{1}{1-R}.$$

Другий спосіб. Запишемо $q_i = \lambda^i$, $i = 1, 2, \dots, n$, тоді $q_n = \lambda^n$, $q_{n-1} = \lambda^{n-1}$, де λ – невідома змінна.

Запишемо рівняння (5) у вигляді:

$$q_n - q_{n-1} = kR^n. \tag{8}$$

Це рівняння – лінійне неоднорідне різницеве рівняння першого порядку зі сталими коефіцієнтами, в якому n – незалежна дискретна змінна [3]-[5]. Розв'язком q_n рівняння (8) є сума $q(n) + \varphi(n)$ загального розв'язку $q(n)$ відповідного лінійного однорідного різницєвого рівняння

$$q_n - q_{n-1} = 0 \tag{9}$$

і частинного розв'язку $\varphi(n)$ лінійного неоднорідного різницєвого рівняння (8).

Загальний розв'язок лінійного однорідного різницєвого рівняння шукаємо у вигляді:

$$q(n) = \lambda^n. \tag{10}$$

Підставивши (10) в (9), одержимо:

$$\lambda^n - \lambda^{n-1} = 0.$$

Оскільки $\lambda^{n-1} \neq 0$, то поділивши обидві частини цього рівняння на λ^{n-1} одержимо характеристичне рівняння $\lambda - 1 = 0$, звідки $\lambda = 1$.

Тоді загальний розв'язок рівняння (9) має вигляд:

$$q(n) = C\lambda^n = C \cdot 1^n = C,$$

де C – стала величина.

Частинний розв'язок лінійного неоднорідного різницевого рівняння шукаємо за виглядом правої частини рівняння (8) у вигляді:

$$\varphi(n) = \sigma R^n,$$

де σ – невідоме число.

Підставивши цю формулу в (8), одержимо:

$$\sigma R^n - \sigma R^{n-1} = kR^n.$$

Поділивши обидві частини цього рівняння на R^{n-1} , знайдемо σ :

$$\sigma = \frac{kR}{R-1}.$$

Тоді $\varphi(n) = \frac{kR}{R-1} R^n$.

Таким чином, знаходимо розв'язок рівняння (8):

$$q_n = q(n) + \varphi(n) = C + \frac{kR}{R-1} R^n. \quad (11)$$

Сталу C знаходимо, виходячи з початкової умови: при $n = 0$, $q_n = q_0$.

Тоді, використовуючи формулу (11), одержимо:

$$q_0 = C + \frac{kR}{R-1} R^0 = C + \frac{kR}{R-1},$$

звідки $C = q_0 - \frac{kR}{R-1}$.

Тоді, підставивши C в (11), одержимо розв'язок рівняння (8) і відповідно рівняння (5):

$$q_n = q_0 - \frac{kR}{R-1} + \frac{kR}{R-1} R^n$$

або

$$q_n = q_0 + k \frac{R(1 - R^n)}{1 - R}.$$

Як бачимо, одержане другим способом рівняння співпадає з рівнянням (7), одержаним першим способом.

Приймаючи $q_n = 0$, можна, розв'язуючи рівняння (7) відносно n , одержати кількість поколінь, за які пройде повна елімінація алеля a , що знижує варіабельність генофонду популяції.

Значення періоду піврозпаду, вище якого рівновага Харді-Вайнберга не відновлюється внаслідок повної елімінації алеля a , називається критичним. Для великих періодів піврозпаду частота алеля a падає повільніше, але при цьому алель елімінує повністю за рахунок тривалого радіоактивного впливу.

Висновки. Таким чином, у статті зроблено математичний аналіз та виведено рівняння впливу радіоактивного опромінювання на аутосомний геном з використанням міждисциплінарних зв'язків.

1. Altukhov Yu.P. Genetic processes in populations / Yu.P. Altukhov. – М.: РТС "Academkniga", 2003. – 431 p.
2. Огурцов А.Н. Основы молекулярной биологии. – Ч. 1: Молекулярная биология клетки / А.Н. Огурцов. – Харьков: НТУ «ХПИ», 2011. – 304 с.
3. Годунов С.К. Разностные схемы / С.К. Годунов, В.С. Рябенский. – М.: Наука, 1977. – 440 с.
4. Шарковский А.Н. Разностные уравнения и их приложения: монография / А.Н. Шарковский, Ю.Л. Майстренко, Е.Ю. Романенко. – К.: Наукова думка, 1986. – 280 с.
5. Shun-Zhou Wu, Xiu-Min Zheng. Growth of solutions of some kinds of linear difference equations / Shun-Zhou Wu, Xiu-Min Zheng // Advances in difference equations. – 2015. – Vol. 142. – doi:10.1186/s13662-015-0485-8.