

**Гены и аллели.
Аллельные
взаимодействия**

МЕНДЕЛЕВСКАЯ ГЕНЕТИКА

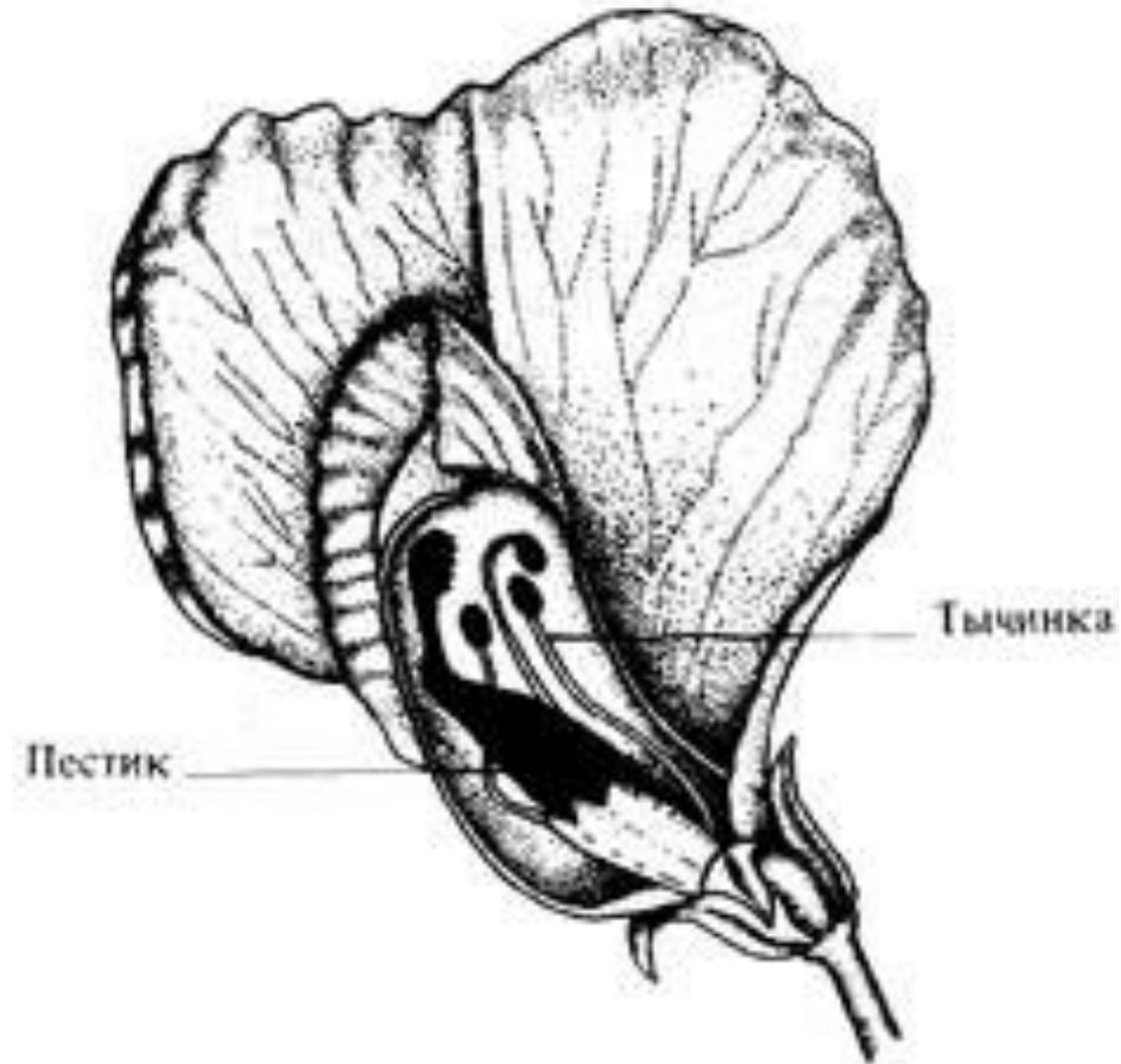
Мендель: наследуемость отдельных признаков у гороха (*Pisum sativum*).

- цитологические наблюдения за хромосомами подтвердили менделевские принципы наследования, а сами законы легли в основу **менделевской**, или **трансмиссионной генетики**.



- Горох размножается самоопылением: растения устроены таким образом, что пыльца обычно попадает на рыльце пестика того же цветка и опыляет его.

- **Мендель** раскрывал бутоны и удалял тычинки с еще не созревшей пыльцой, предотвращая тем самым самоопыление, а затем опылял этот цветок пыльцой другого растения.



Семь наследственных признаков гороха, которые проявляются в двух хорошо различимых формах (в каждой паре слева помещена доминантная форма)

ПОВЕРХНОСТЬ СЕМЯН



Гладкие
семена



Морщинистые
семена

ОКРАСКА СЕМЯН



Желтые
семена



Зеленые
семена

ОКРАСКА ЦВЕТКОВ



Красные
цветки



Белые цветки

ФОРМА БОБОВ



Простые
бобы



Членистые
бобы

ОКРАСКА БОБОВ



Зеленые
бобы



Желтые
бобы

ПОЛОЖЕНИЕ ЦВЕТКОВ



Пазушные
цветки



Верхушечные
цветки

ДЛИНА СТЕБЛЯ



Длинные
стебли

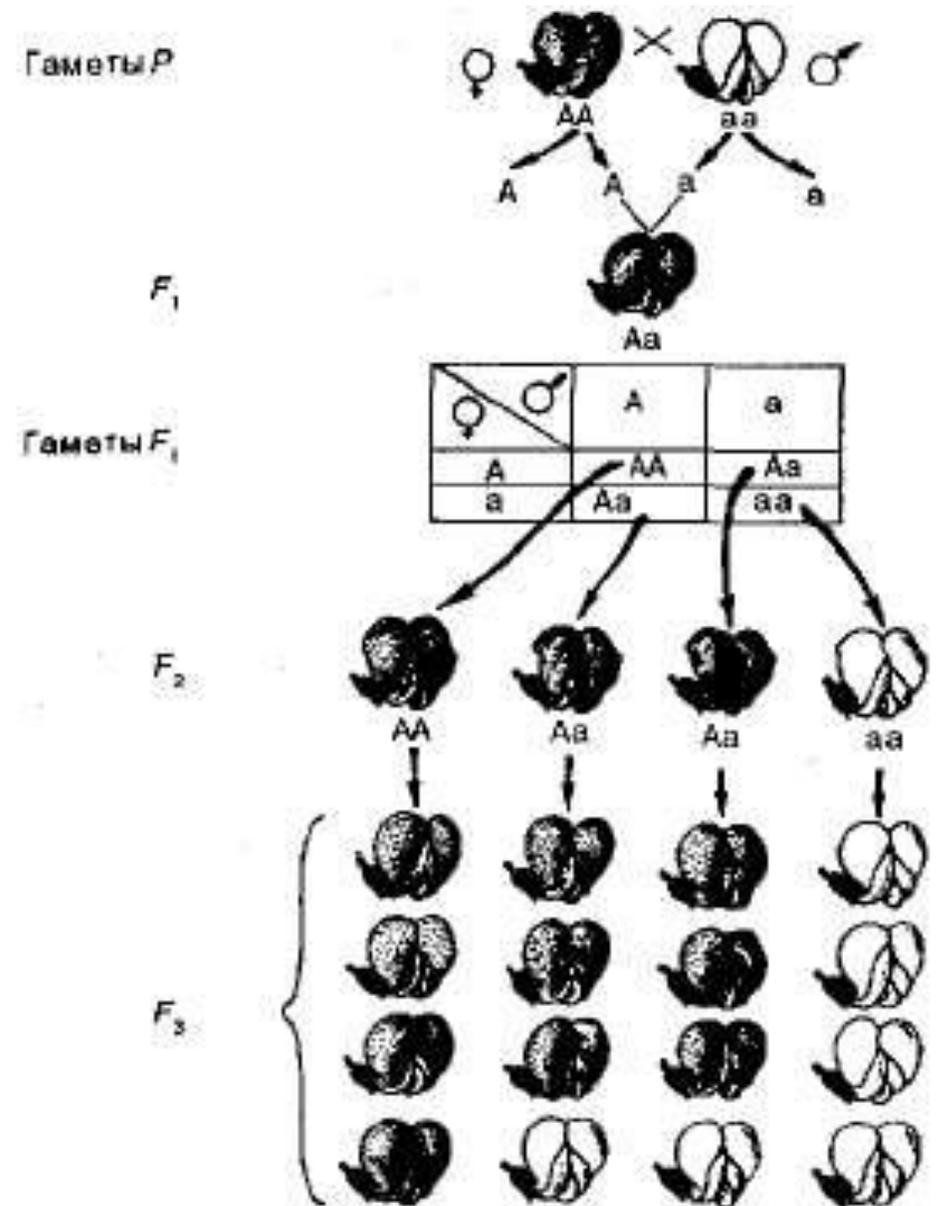


Короткие
стебли

Моногибридное скрещивание

одна пара контрастных признаков
Моногибридное скрещивание

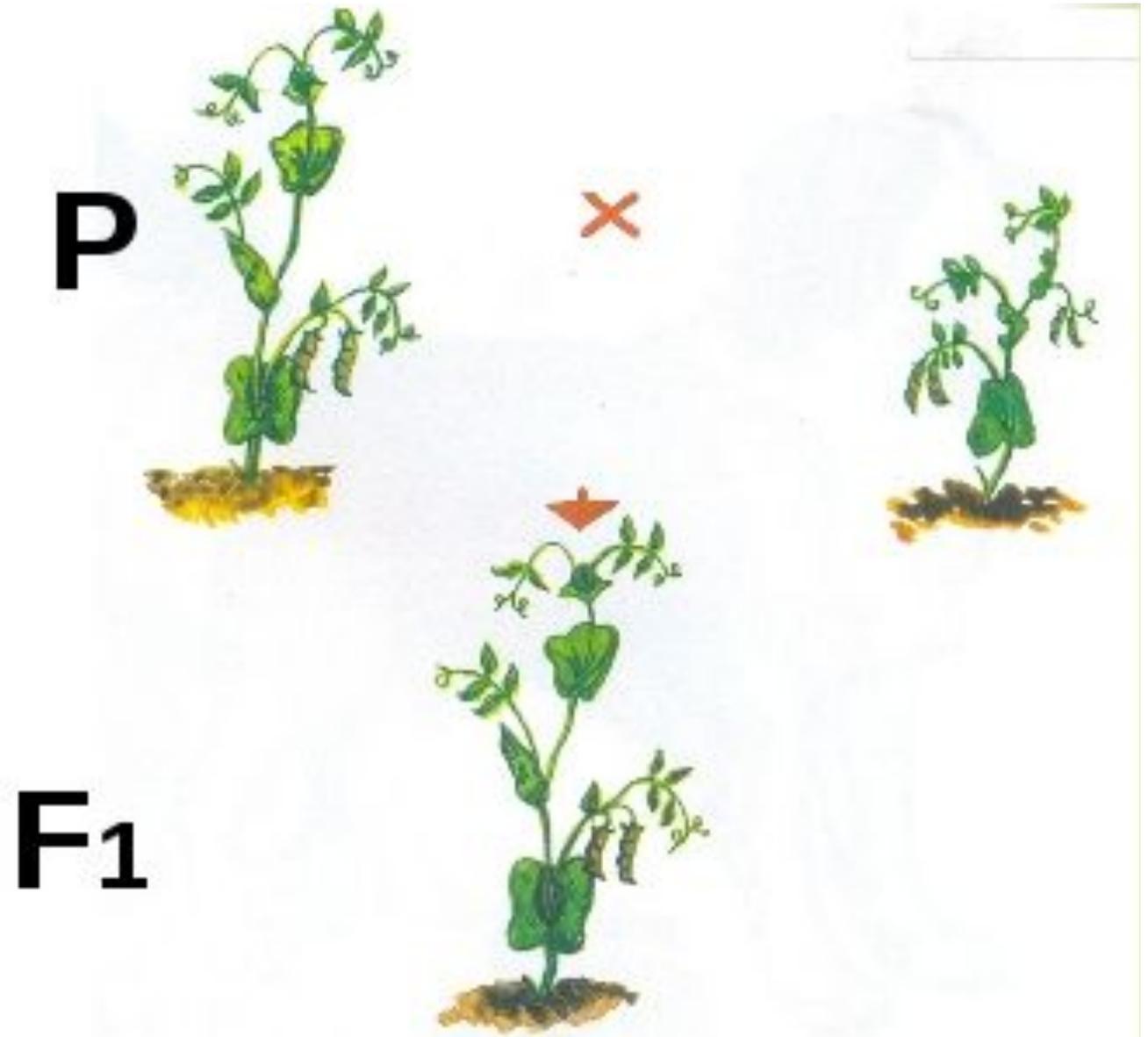
- родители – **P1 (parental generation)**
- ПОТОМСТВО – **F1 (first filial generation)**
- ПОТОМСТВО ОТ САМООПЫЛЕНИЯ ВО ВТОРОМ ПОКОЛЕНИИ – **F2 (second filial generation)**



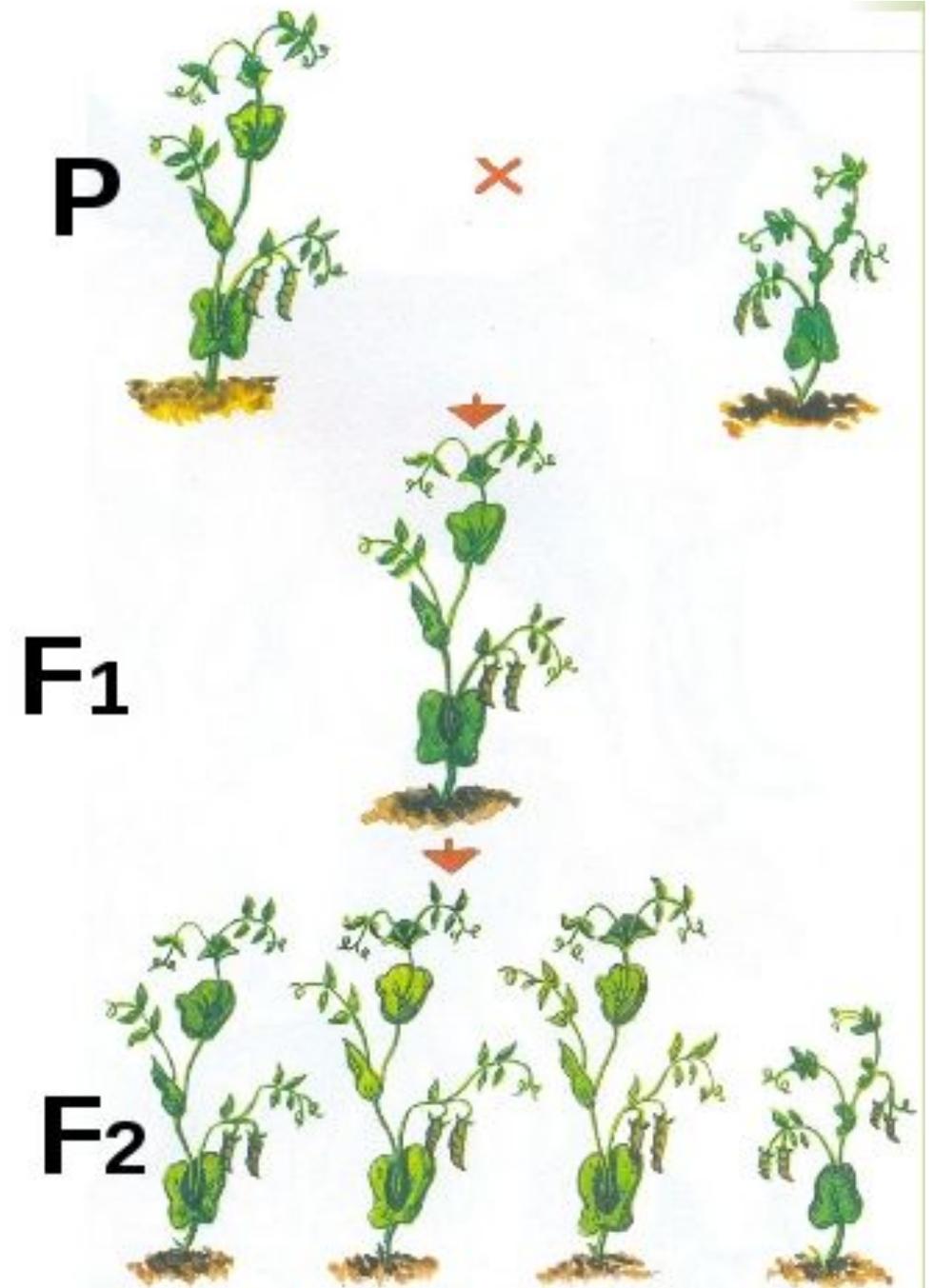
- моногибридное скрещивание растений с *длинным* и *коротким* стеблем

- **F1** – только высокие растения

При опылении низких растений пыльцой с высоких в **реципрокных** скрещиваниях в **F1** от этих скрещиваний были получены только высокие растения.



- В **F1** было зарегистрировано лишь одно из пары альтернативных проявлений каждого признака, названное *доминантным*.
- **Первый закон Менделя** – закон единообразия гибридов первого поколения, а также правило доминирования.
- Признак короткого стебля исчез в первом гибридном поколении и вновь появился в **F2**.



Анализируя результаты скрещиваний по другим парам контрастных признаков, Мендель получил такую же картину.

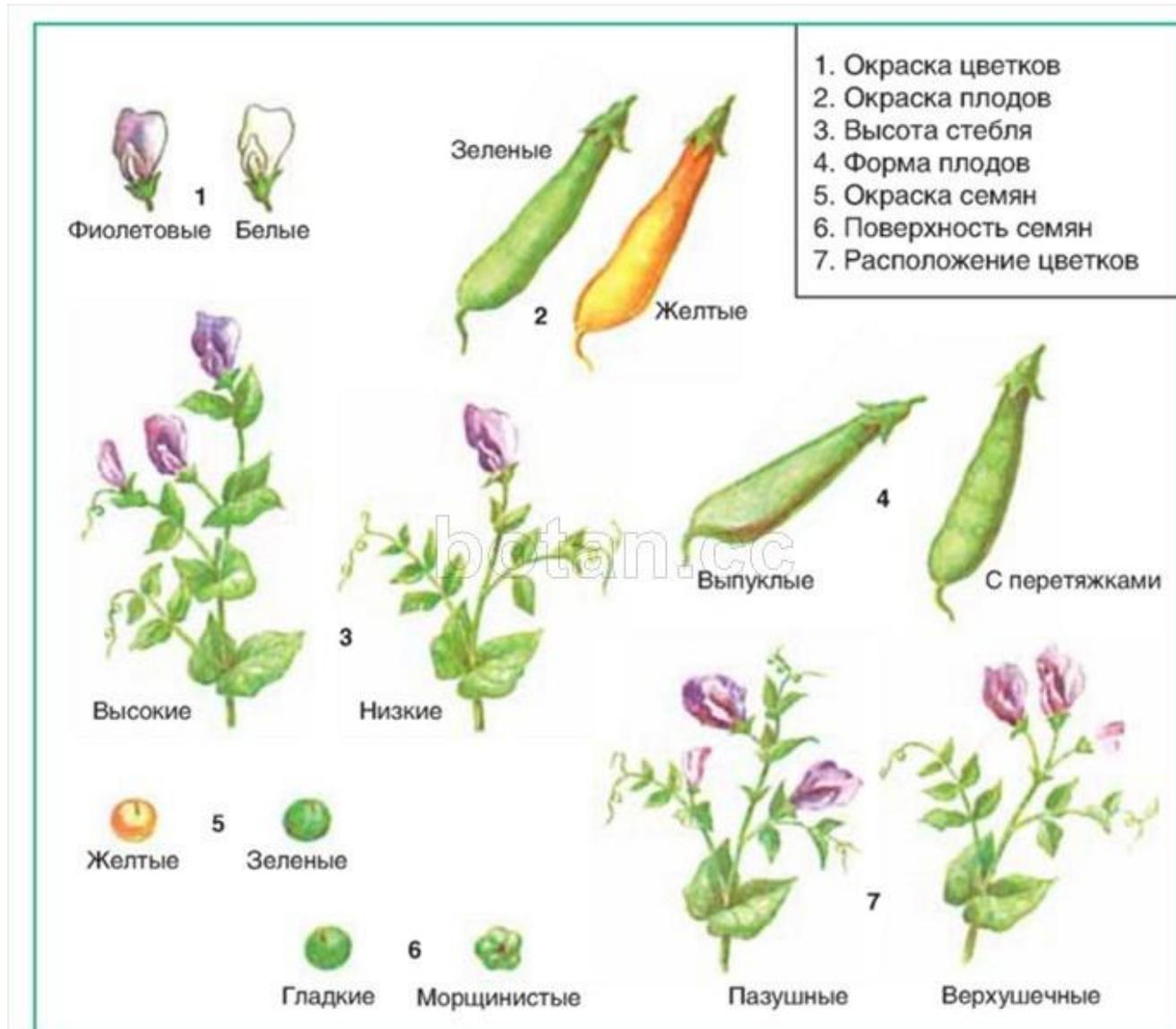


Рис. 87. Пары альтернативных признаков гороха, наследование которых изучал Г. Мендель

Мендель предположил существование **единиц наследственности**, отвечающих за каждый признак.

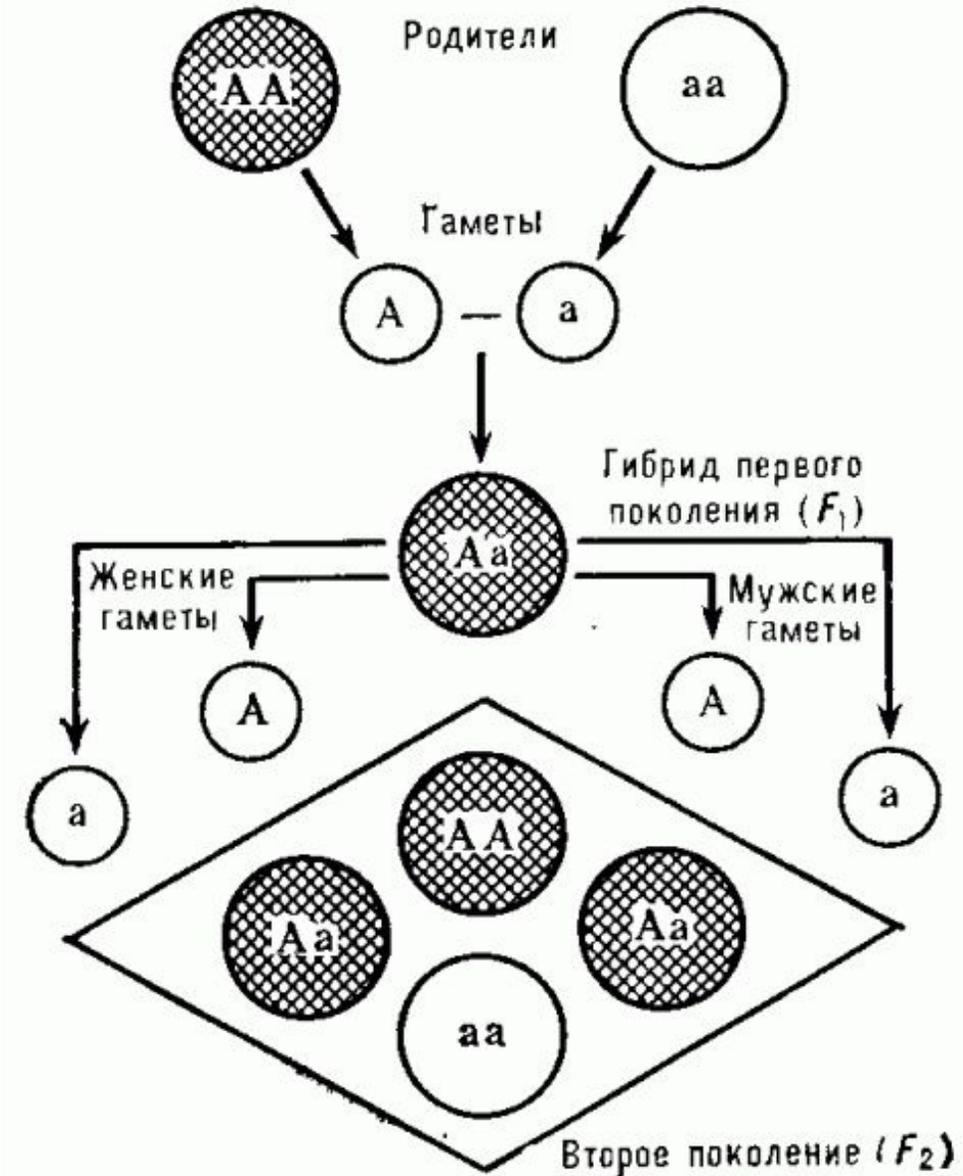
Наследственные признаки контролируются единицами, представленными у каждого организма в виде пары факторов.

Фенотипы первого поколения	Доминантный	×	Доминантный
Генотипы первого поколения	Aa	×	Aa
Случайное оплодотворение	Гаметы	A (p)	a (q)
	A (p)	AA (p ²)	Aa (pq)
	a (q)	Aa (pq)	aa (q ²)
Генотипы второго поколения	AA (p ²)	2Aa (2pq)	aa (q ²)
Фенотипы второго поколения	Доминантные гомозиготы	Доминантные гетерозиготы	Рецессивные гомозиготы

- Если один организм несет два наследственных фактора, отвечающих за разные контрастные признаки, то одна единица наследственности доминантна по отношению к другой – рецессивной.

- Соотношение потомков 3 : 1 – второй закон Менделя – закон расщепления.

При образовании гамет разные единицы наследственности расщепляются (сегрегируют) независимо, так что в каждую из гамет попадает один или другой фактор из этой пары.

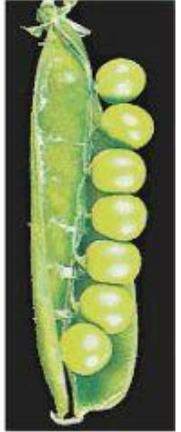
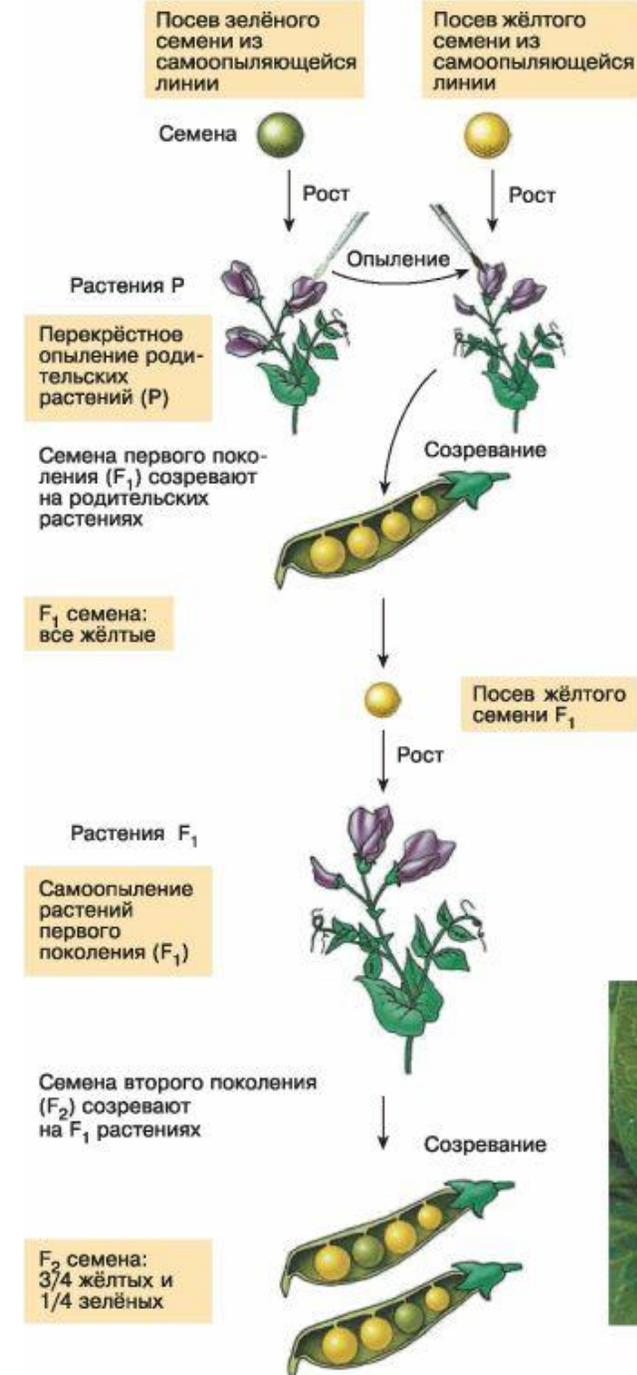


Родительские формы (P) были константны

каждый из них содержал задатки только одного типа

- *гомозиготны* по задаткам исследуемого признака
- образовывали гаметы либо *A*, либо *a*

Гомозиготным называется организм, произошедший от слияния гамет, несущих одинаковые наследственные задатки.

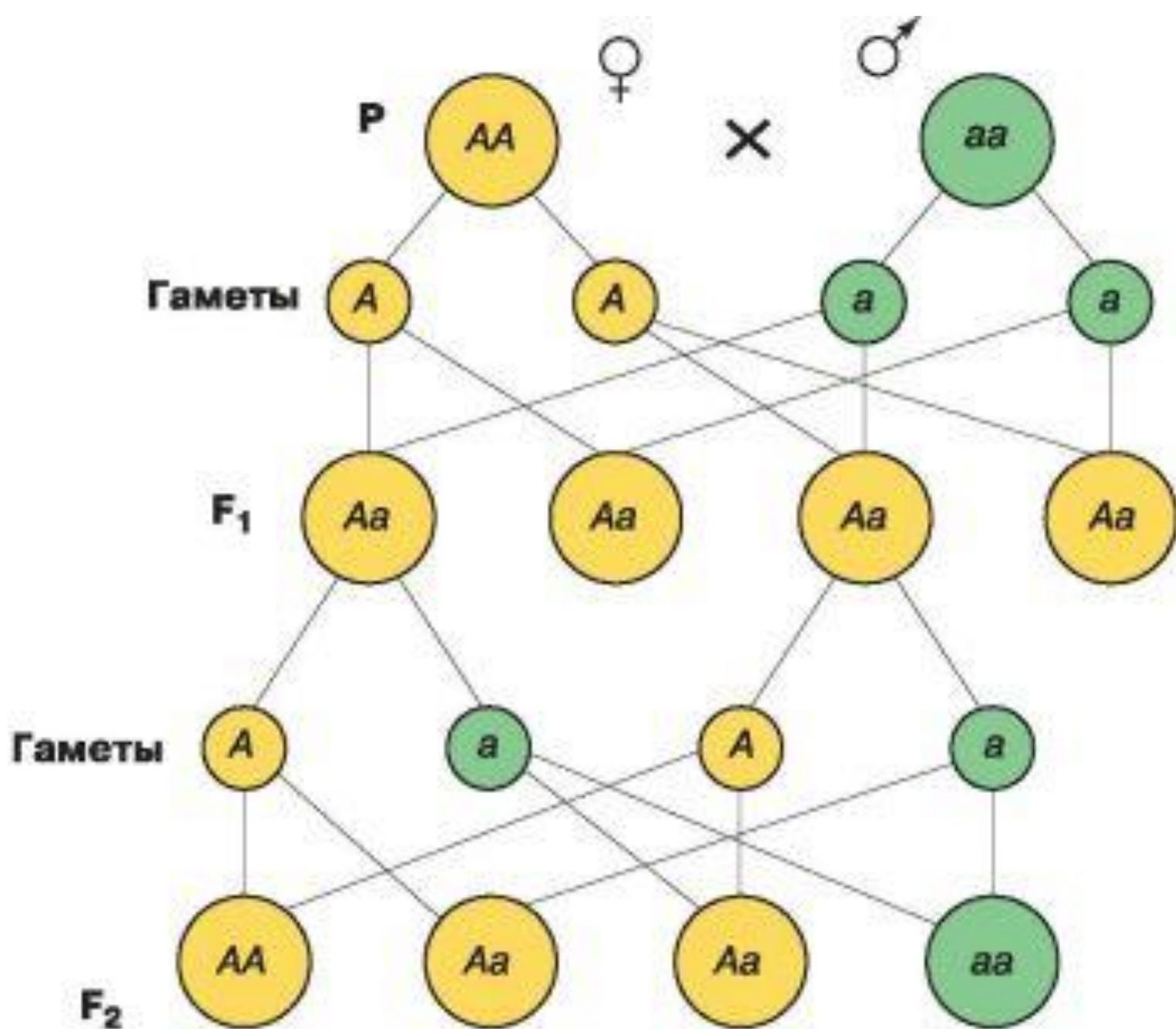


наследование задатков в моногибридном

Гибриды **F1** образуются в результате слияния гамет с задатками альтернативных признаков, т.е. гибриды *гетерозиготны (Aa)*.

Гетерозиготным называется организм, произошедший от слияния гамет, несущих различные наследственные задатки.

среди гибридов **F2** происходит расщепление в соответствии со случайной комбинаторикой двух типов гамет **A** и **a**.



P: ♀ Aa × ♂ Aa

Г: (A) (a) (A) (a)

F₁:

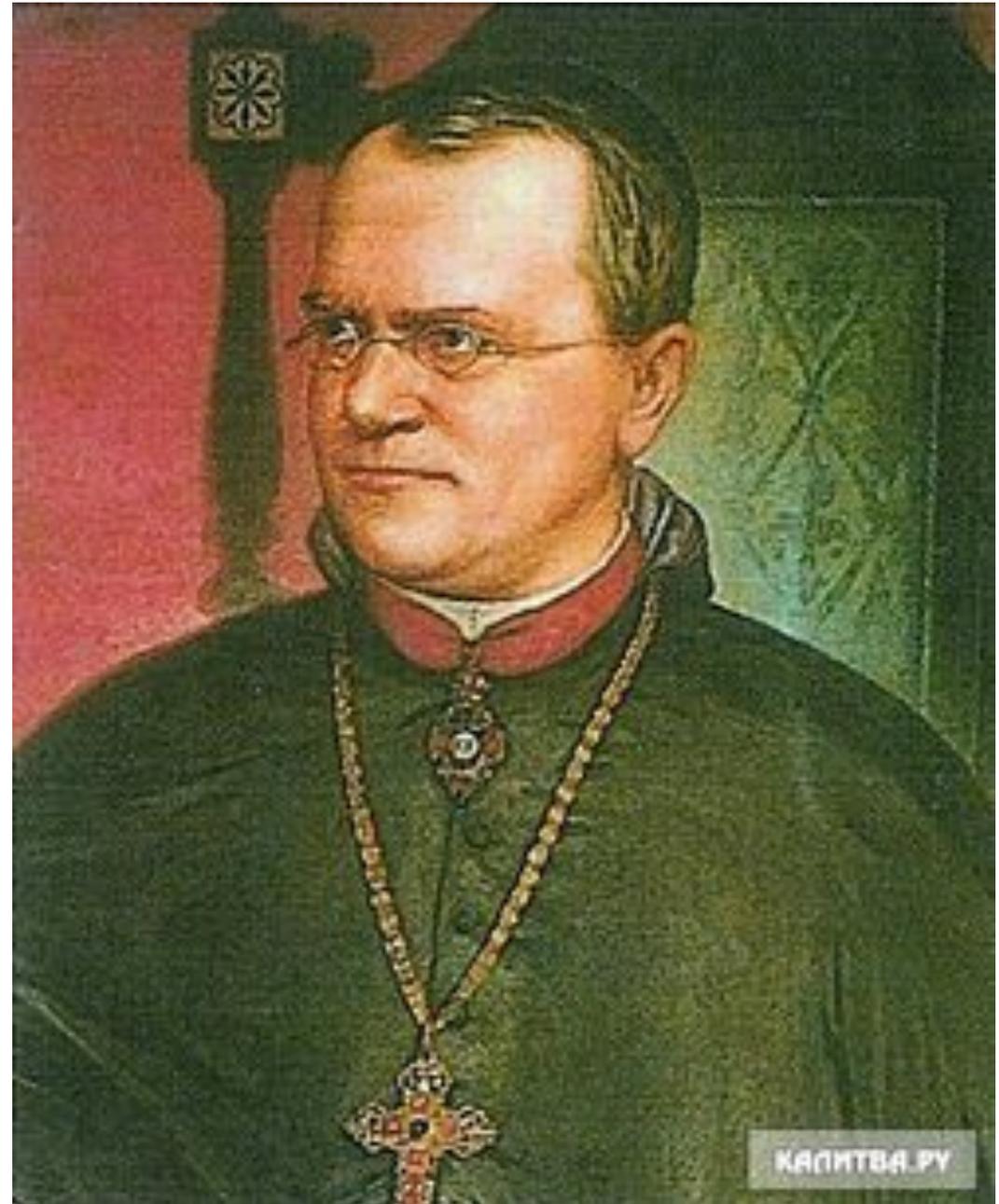
♀ \ ♂	A	a
A	AA	Aa
a	Aa	aa

AA Aa Aa aa

решетка Пеннета для моногибридного скрещивания

Г. Мендель:

- выдвинул математически обоснованную и проверяемую **гипотезу** комбинирования наследственных задатков, с помощью которой можно предсказать характер расщепления.
- разработал довольно простой **способ определения генотипов** – метод **контрольных скрещиваний**.

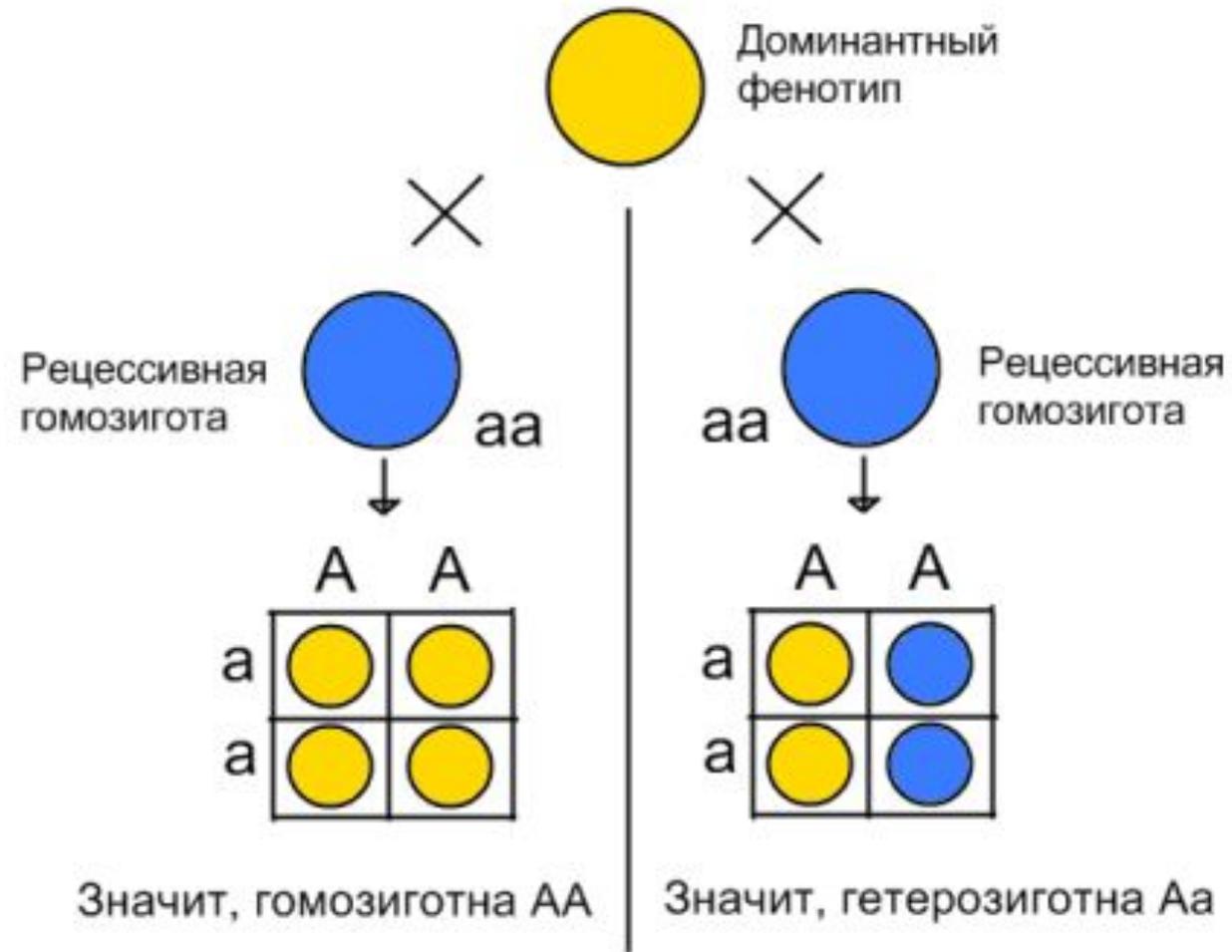


Современная терминология

- Наследственные единичные формы гена называют аллелями.
- Единицы или факторы, которые постулировал Мендель, обуславливают внешние признаки или **фенотип** особи.
- Менделевские факторы – гены.
 - Как правило, каждый из признаков, например роста растения, детерминирован определенным **геном** (генами).
- Альтернативные формы гена называют **аллелями**.
 - **АЛЛЕЛЬ** (или аллельные гены) – это гены, определяющие развитие одного и того же признака и расположенные в идентичных участках гомологичных хромосом

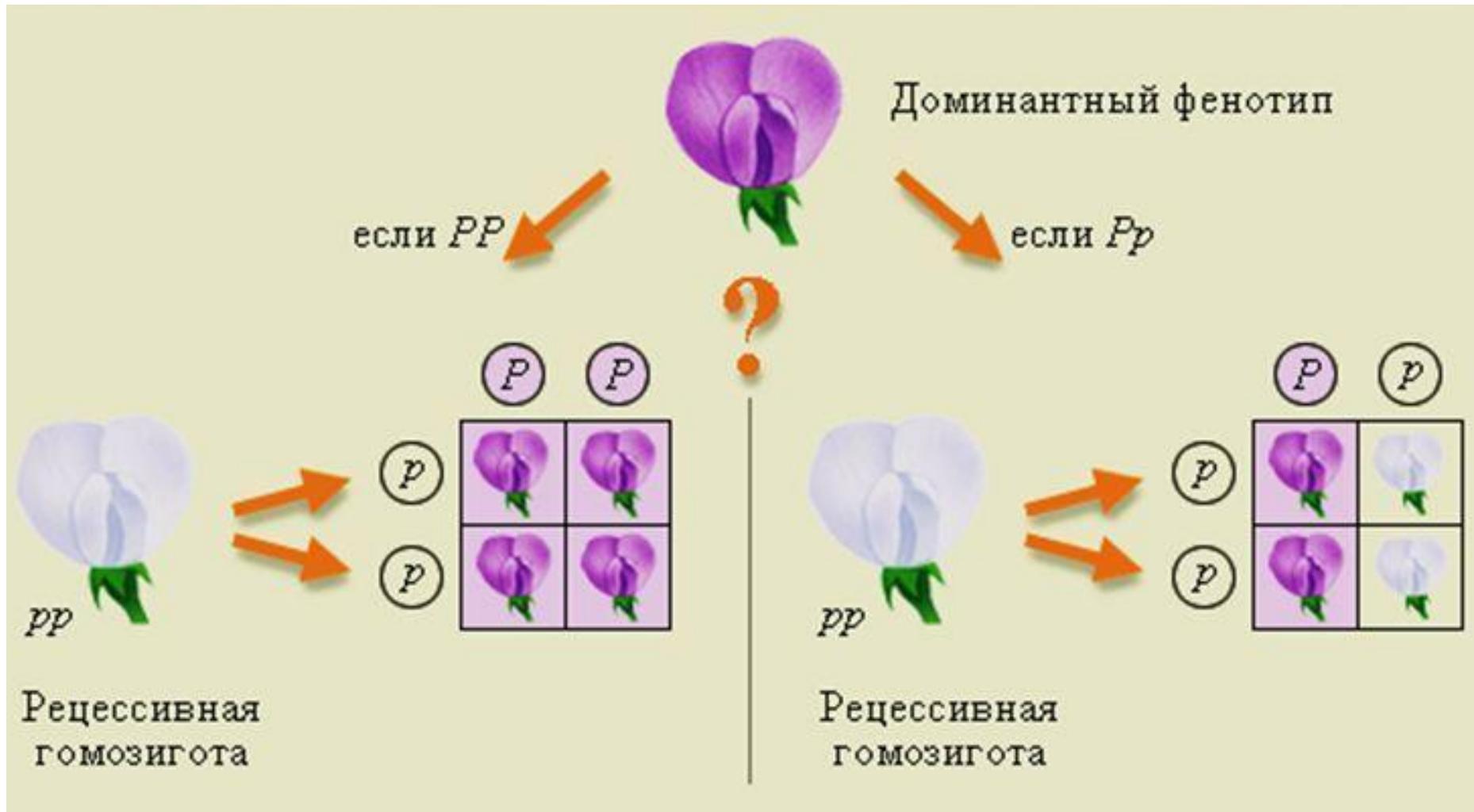
Анализирующее скрещивание

- если действительно гетерозиготы **F1** образуют с равной вероятностью гаметы, несущие доминантные и рецессивные задатки
- то при возвратном скрещивании гибридов **F1** (**Aa**) с растениями, гомозиготными по рецессивным задаткам (**aa**), следует ожидать совпадения в расщеплении по генотипу и фенотипу.
- При этом число особей с доминантным и рецессивным проявлением признака должно быть одинаковым.



скрещивая гибриды **F1**, гетерозиготные (**Aa**) по признаку окраски цветка (пурпурная/белая), с растениями, имеющими белые цветки (**aa**)

соотношение:
85 растений с пурпурными цветками и **81** с белыми



очень близко к ожидаемому соотношению **1Aa** : **1aa**.

Скрещивание формы с доминантным признаком и формы – гомозиготного рецессива получило название анализирующего скрещивания.

рецессивные задатки не исчезают в гетерозиготном организме, а остаются неизменными и вновь проявляются при встрече с такими же рецессивными задатками в последующих поколениях или в анализиру

Анализирующее скрещивание

P ♀ AA X ♂ aa

чер рыж

G A a

Fa Aa

aa

Если потомство от такого скрещивания окажется однородным, значит, особь гомозиготна, её генотип AA.

P ♀ Aa X ♂ aa

чер рыж

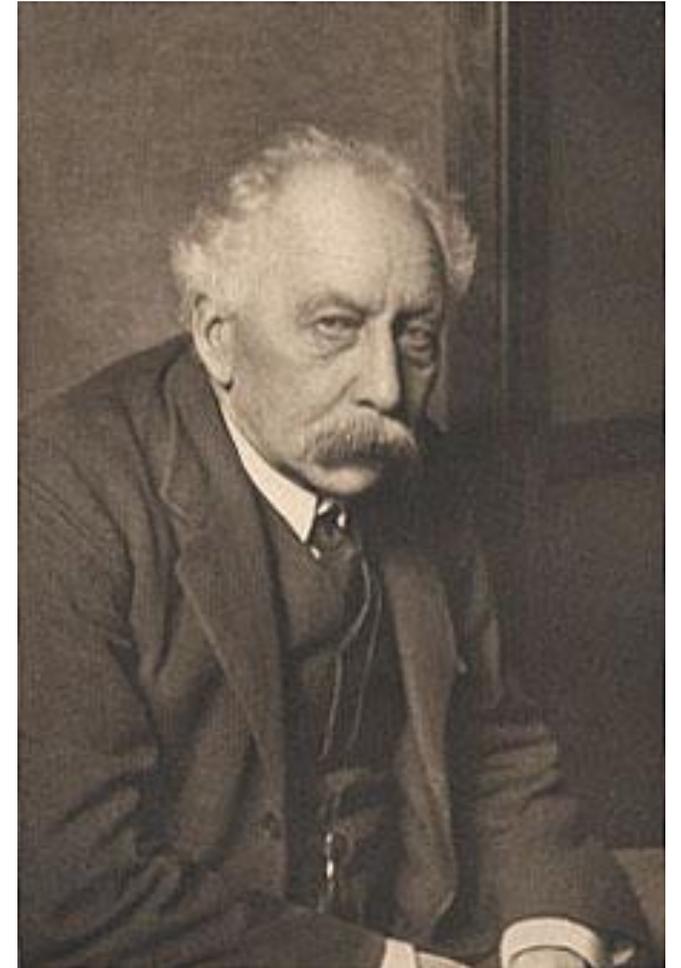
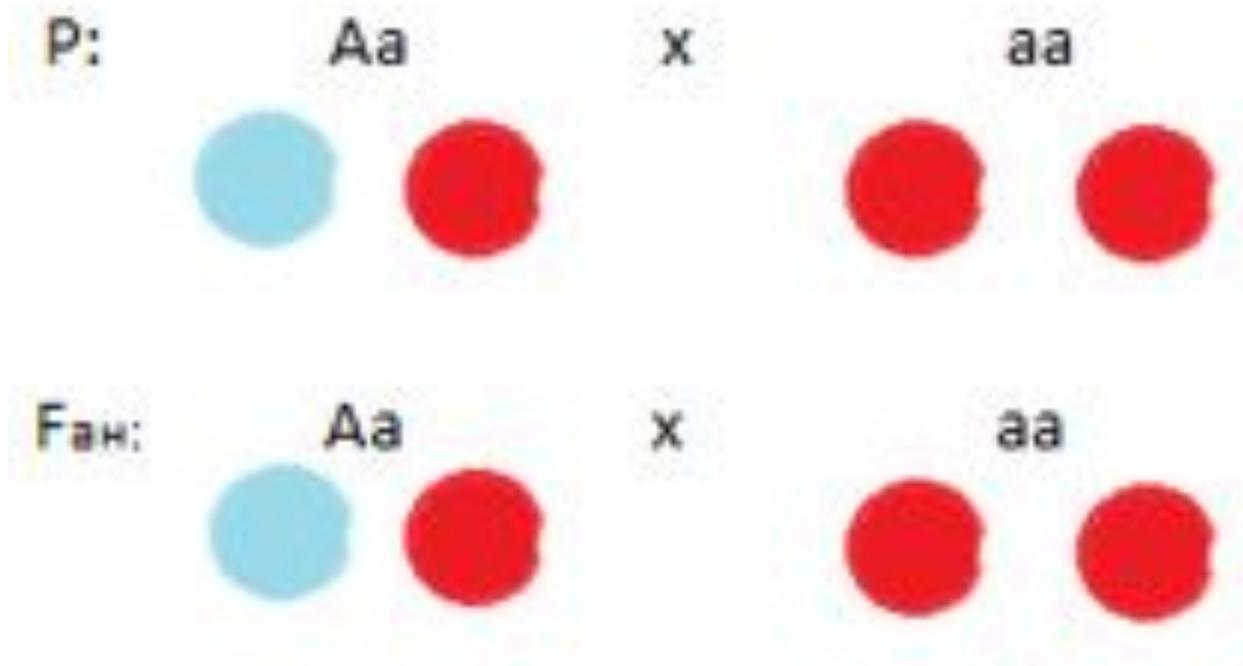
G A; a a

Fa Aa :

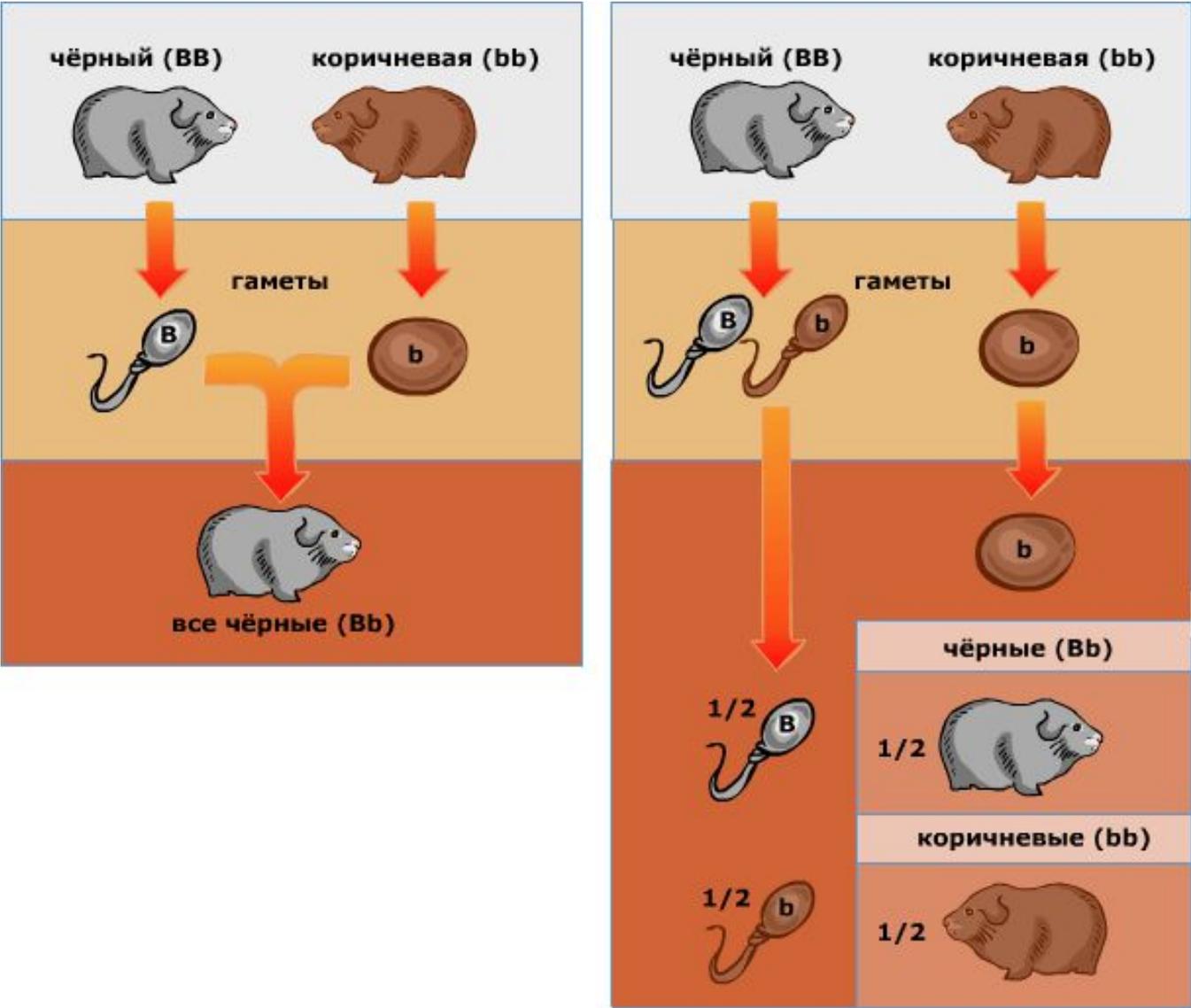
Если в потомстве будет 50 % особей с доминантными признаками, а 50 %-с рецессивными значит, особь гетерозиготна, её генотип Aa.

Позднее **У. Бэтсон**, исходя из этого феномена, сформулировал правило чистоты гамет, согласно которому явление расщепления основано на наследовании дискретных единиц – доминантных и рецессивных задатков, не смешивающихся в гетерозиготном организме и расходящихся «чистыми» при образовании гамет.

У. Бэтсон в 1902 г. предложил называть их аллеломорфами



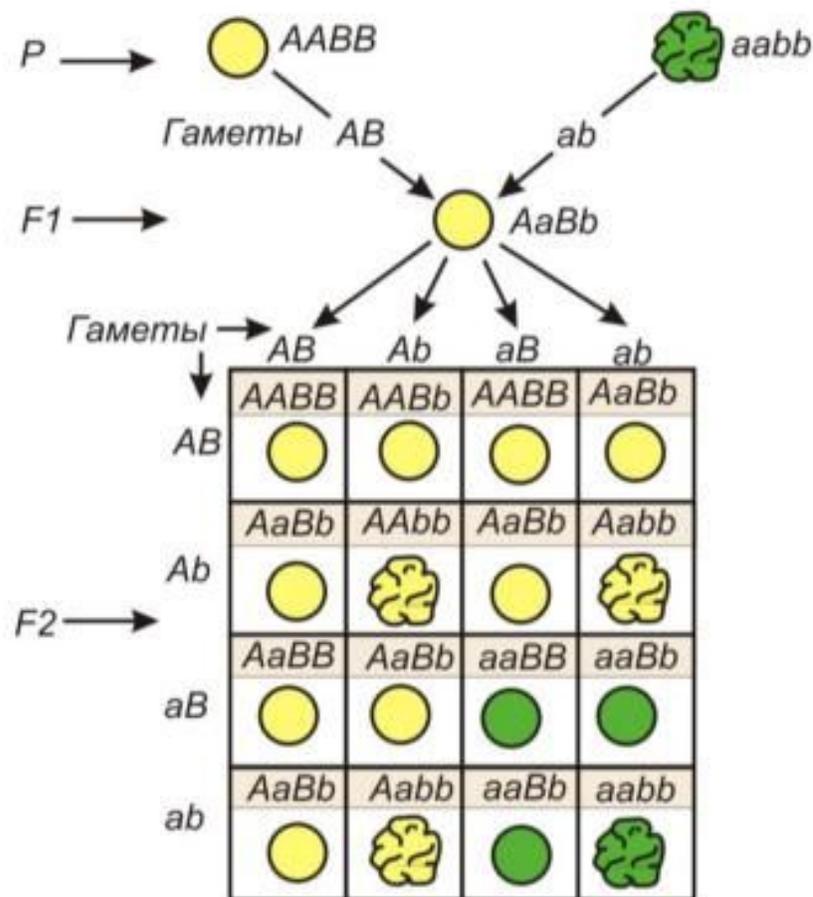
*Генотип – это совокупность наследственных задатков организма;
фенотип – совокупность признаков организма.*



Закон независимого наследования признаков

- **Г. Мендель:** две формы гороха, различающийся одновременно по форме и по окраске семян (семядолей)
- *Скрещивание, в котором родительские формы различаются аллелями двух генов – дигибридное.*
- Гибриды, гетерозиготные по двум генам (в данном случае гибриды **F1**) – называют *дигетерозиготами*.

Дигибридное скрещивание гороха



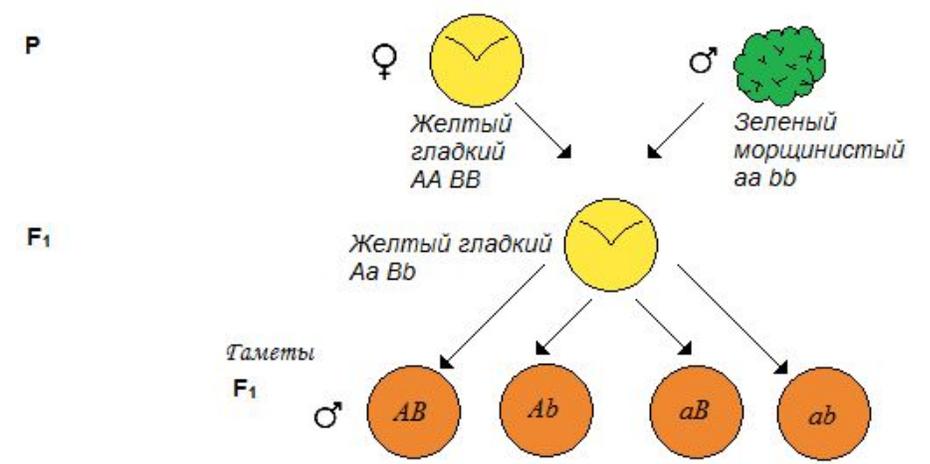
Исходные родительские формы отличаются по двум парам аллелей: желтая - зеленая окраска семян (A-a); гладкая - морщинистая форма семян (B-b).

Частоты фенотипов: **правило произведения вероятностей:**

- *если два независимых события происходят одновременно, то вероятность двух исходов равна произведению каждого из них*

третий закон Менделя – независимого наследования признаков, или независимого комбинирования генов:

- *во время образования гамет пары наследственных факторов расходятся в гаметы независимо друг от друга.*
- соотношение фенотипов **9 : 3 : 3 : 1**, основанное на расщеплении, независимом комбинировании и случайном сочетании гамет.



♀ Гаметы	Желтый гладкий	Желтый гладкий	Желтый гладкий	Желтый гладкий
AB	Желтый гладкий AA BB	Желтый гладкий AA BB	Желтый гладкий AA BB	Желтый гладкий AA BB
Ab	Желтый гладкий AA BB	Желтый морщинистый AA bb	Желтый гладкий AA BB	Желтый морщинистый AA bb
aB	Желтый гладкий AA BB	Желтый гладкий AA BB	Зеленый гладкий aa BB	Зеленый гладкий aa BB
ab	Желтый гладкий AA BB	Желтый морщинистый AA bb	Зеленый гладкий aa BB	Зеленый морщинистый aa bb

рис. 1. Схема наследования признаков при дигибридном скрещивании

		Ж е н с к и е			
М У Ж С К И Е	Гаметы	<i>AB</i>	<i>Ab</i>	<i>aB</i>	<i>ab</i>
	<i>AB</i>	<i>AABV</i>	<i>AABb</i>	<i>AaBV</i>	<i>AaBb</i>
	<i>Ab</i>	<i>AABb</i>	<i>AAbb</i>	<i>AaBb</i>	<i>Aabb</i>
	<i>aB</i>	<i>AaBV</i>	<i>AaBb</i>	<i>aaBV</i>	<i>aaBb</i>
	<i>ab</i>	<i>AaBb</i>	<i>Aabb</i>	<i>aaBb</i>	<i>aabb</i>



– 9 комбинаций *A-B-* ,



– 3 комбинации *A-bb* ,



– 3 комбинации *aaB-* ,



– 1 комбинация *aabb* .

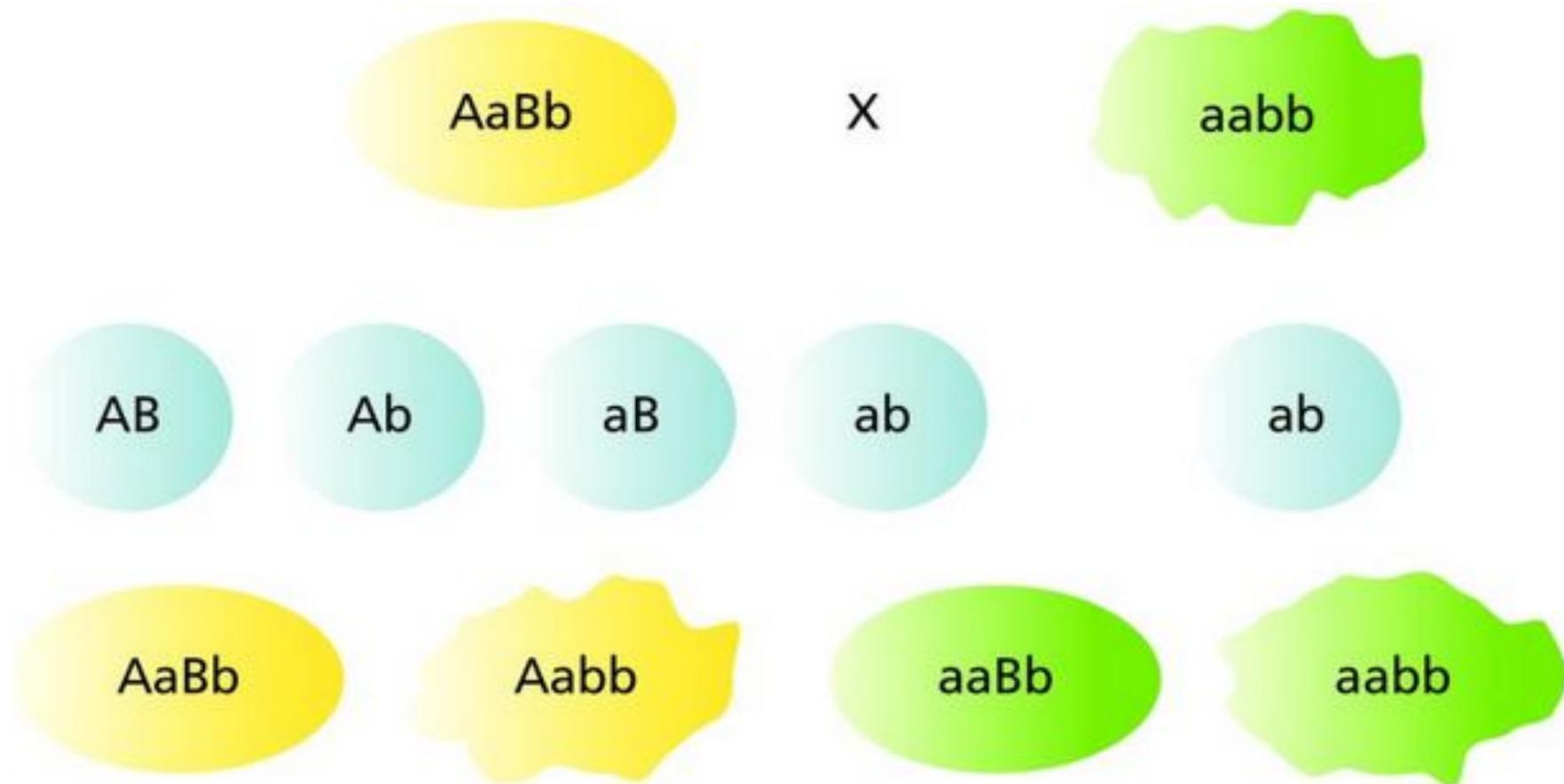
Контрольное скрещивание: два признака

31 круглых желтых ($AaBb$)

26 круглых зеленых ($Aabb$)

27 морщинистых желтых ($aaBb$)

26 морщинистых зеленых ($aabb$)



Тригибридное скрещивание

Результаты тригибридного, или трехфакторного скрещивания выглядят более сложными, чем при дигибридном скрещивании.

	AABBCC							
	AABbCC							
	AABBCc	AABbCc	AABVcc	AaBBCc	AaBbCc	AaBBcc	AABhcc	AaBbcc
	AaBBCC	AaBbCC	AaBBCc	aaBBCC	aaBbCC	aaBBCc	AaBhCc	aaBbCc
	AaBbCC							
	AaBBCc							
	AaBbCc							

Закон независимого наследования признаков

С учетом независимого комбинирования аллелей можно определить эти соотношения для любого числа пар генов, - справедливо для любых признаков, наследующихся независимо друг от друга.

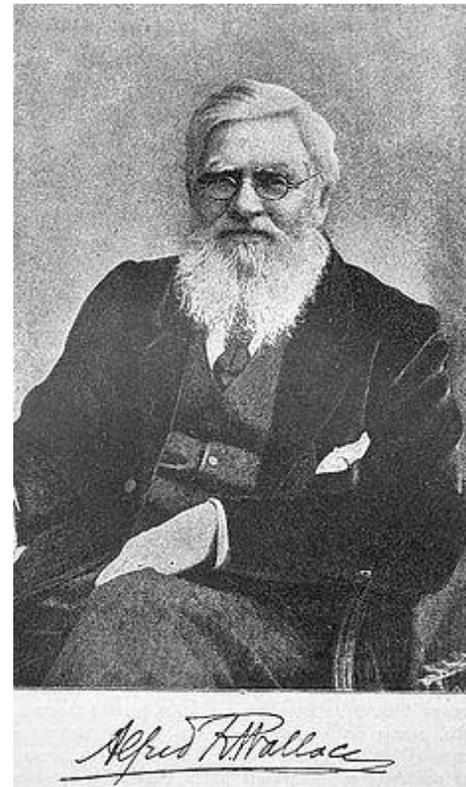
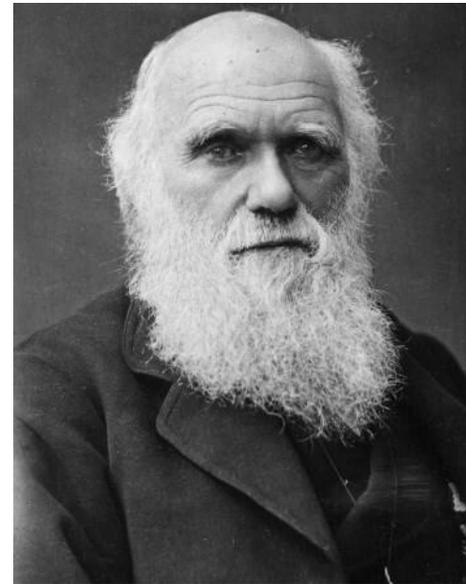
Число классов гибридного потомства и расщепление в F_2 при различных комбинациях признаков при скрещивании

Скрещивание	Число различающихся признаков, P	Число возможных типов гамет	Число возможных генотипов	Число классов		Пропорции фенотипов
				фенотип	генотип	
Моногибридное	1	$2^1 = 2$	$4^1 = 4$	$2^1 = 2$	$3^1 = 3$	3 : 1
Дигибридное	2	$2^2 = 4$	$4^2 = 16$	$2^2 = 4$	$3^2 = 9$	9 : 3 : 3 : 1
Тригибридное	3	$2^3 = 8$	$4^3 = 64$	$2^3 = 8$	$3^3 = 27$	27:9:9:9:3:3:3:1
Тетрагибридное	4	$2^4 = 16$	$4^4 = 256$	$2^4 = 16$	$3^4 = 81$	81:27:27:27:27:9:9:9:9:3:3:3:3:1
Полигибридное	n	2^n	4^n	2^n	3^n	$(3 : 1)^n$

Повторное открытие законов Менделя

Выводы Менделя не соответствовали представлениям о причинах изменчивости организмов.

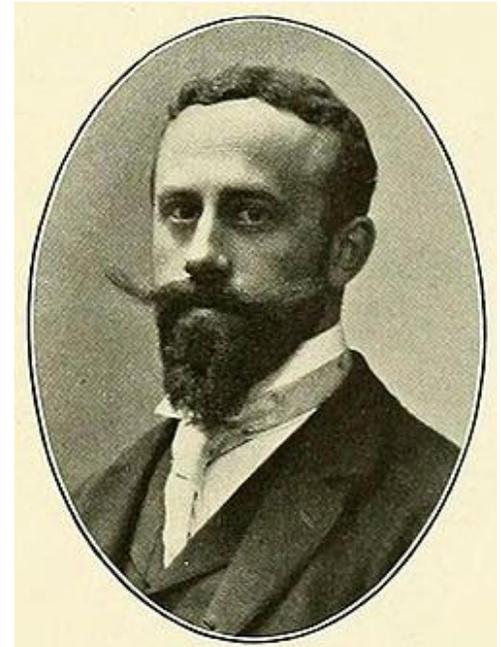
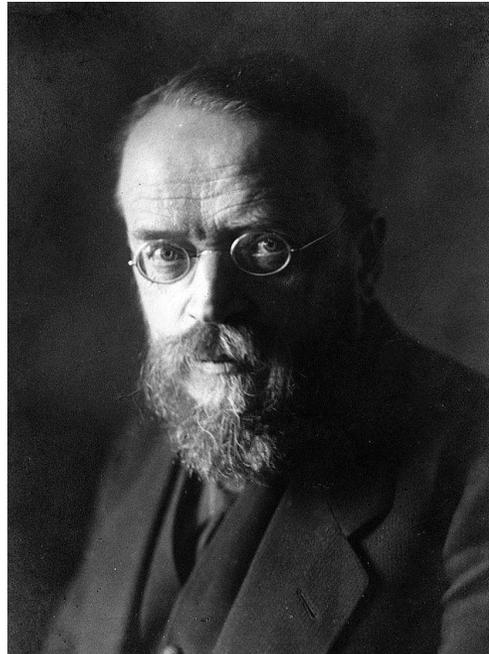
- Считалось, что **изменчивость непрерывная** и потомство представляет собой «смесь» родительских фенотипов
 - Дарвин, Уоллес
- Мендель – изменчивость **не непрерывная и обусловлена дискретными наследственными единицами.**



- В конце XIX в. Вальтер Флемминг, исследуя клетки саламандры, впервые описал клеточное ядро и хромосомы.
 - 1879 г. исследовал поведение хромосом во время деления клетки.
- Работы Флемминга и других цитологов подтвердили наличие в ядре клетки дискретных единиц – основы наследственности.



- начало XX в. Гуго де Фриз, Карл Корренс и Эрих Чермак, независимо друг от друга, провели серии экспериментов.
 - Исследуя поведение хромосом в клетках некоторых видов растений, **де Фриз обнаружил**, что два фактора (гена), определяющие альтернативные признаки, при образовании гамет расходятся в разные гаметы, так что половина гамет получает один ген, а вторая половина – другой.
 - **Корренс и Чермак** также пришли к аналогичным заключениям.
- Они признали **приоритет Менделя** в открытии законов передачи наследственных признаков.



- 1902 г. Вальтер Саттон в США и Теодор Бовери в Германии предположили, что гены находятся в хромосомах.
- Саттон и Бовери заложили основы **хромосомной теории наследственности** и показали ее связь с менделевской генетикой.



Моногенное наследование

- Вальсирующие мыши (в F1 нормальное поведение; в F2 – $\frac{3}{4}$ нормальных : $\frac{1}{4}$ вальсирующих)
- Дрозофила – «скорость впадения в эфирный наркоз»



- В 1902 г. А. Гаррод начал публикации о врожденных аномалиях метаболизма у человека.

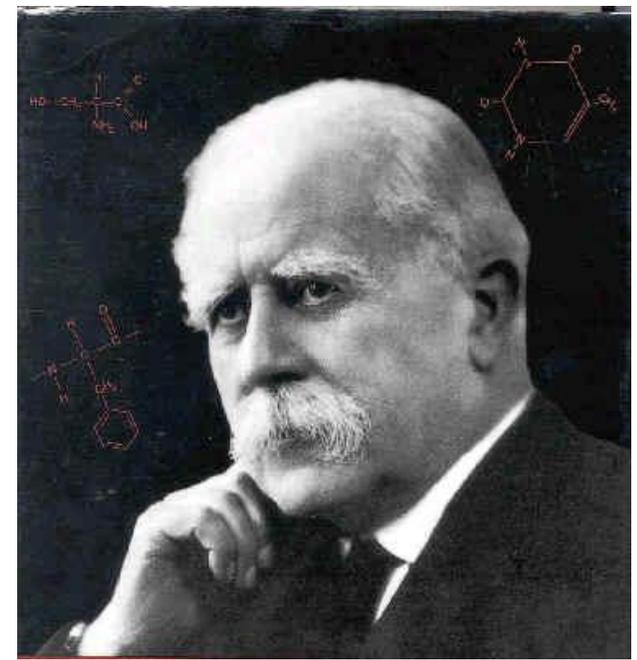
- известно более 100 видов метаболических аномалий у человека, наследующихся по менделевской моногибридной схеме.

- Галактоземия — наследственное заболевание, в основе которого лежит нарушение обмена веществ на пути преобразования галактозы в глюкозу

- Галактозо-1 фосфатуридилтрансфераза

- Фенилкетонурия — наследственное заболевание группы ферментопатий, связанное с нарушением метаболизма аминокислот, главным образом фенилаланина.

- *гемоглабинопатии* человека — «болезни гемоглобина».

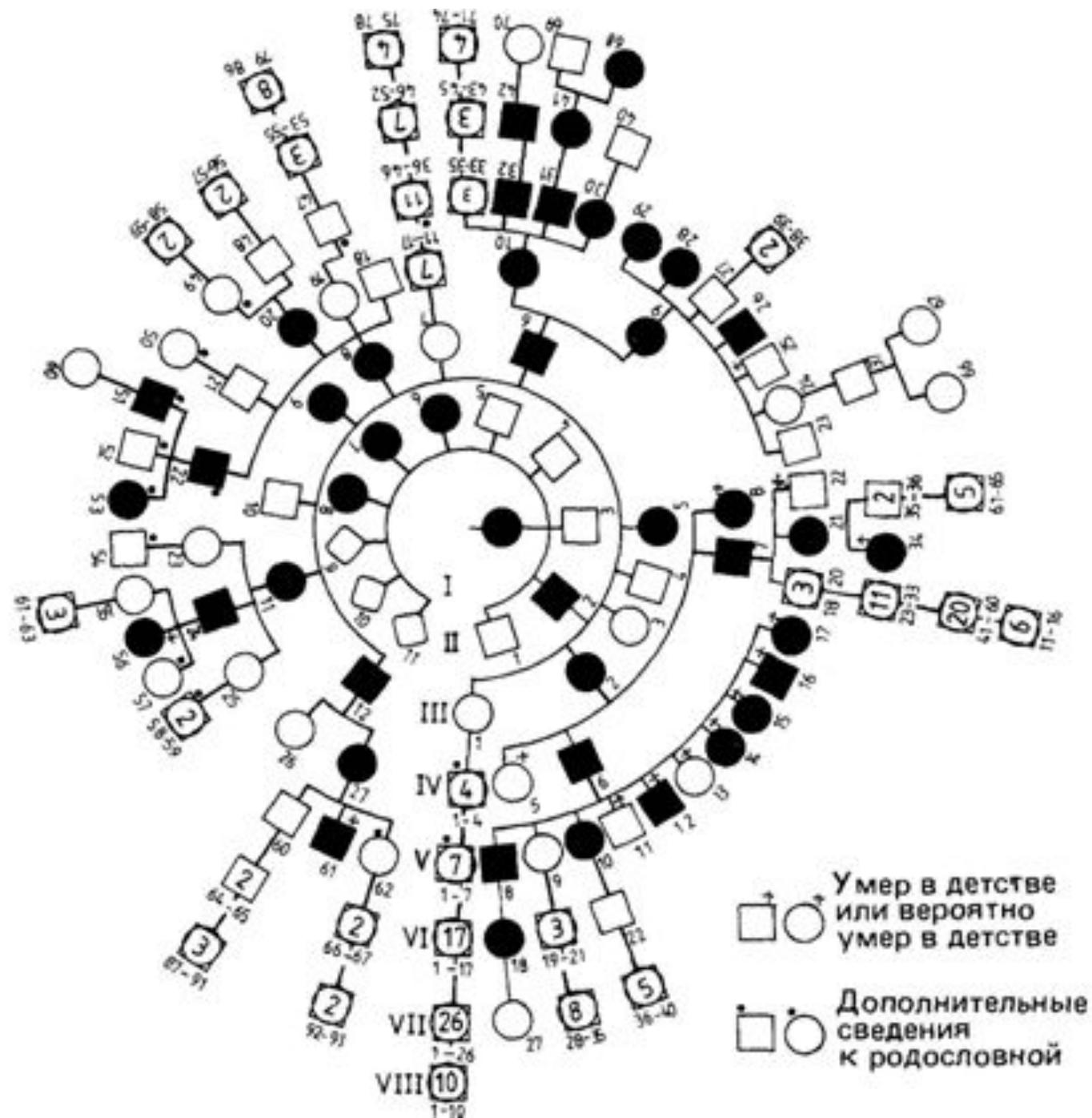


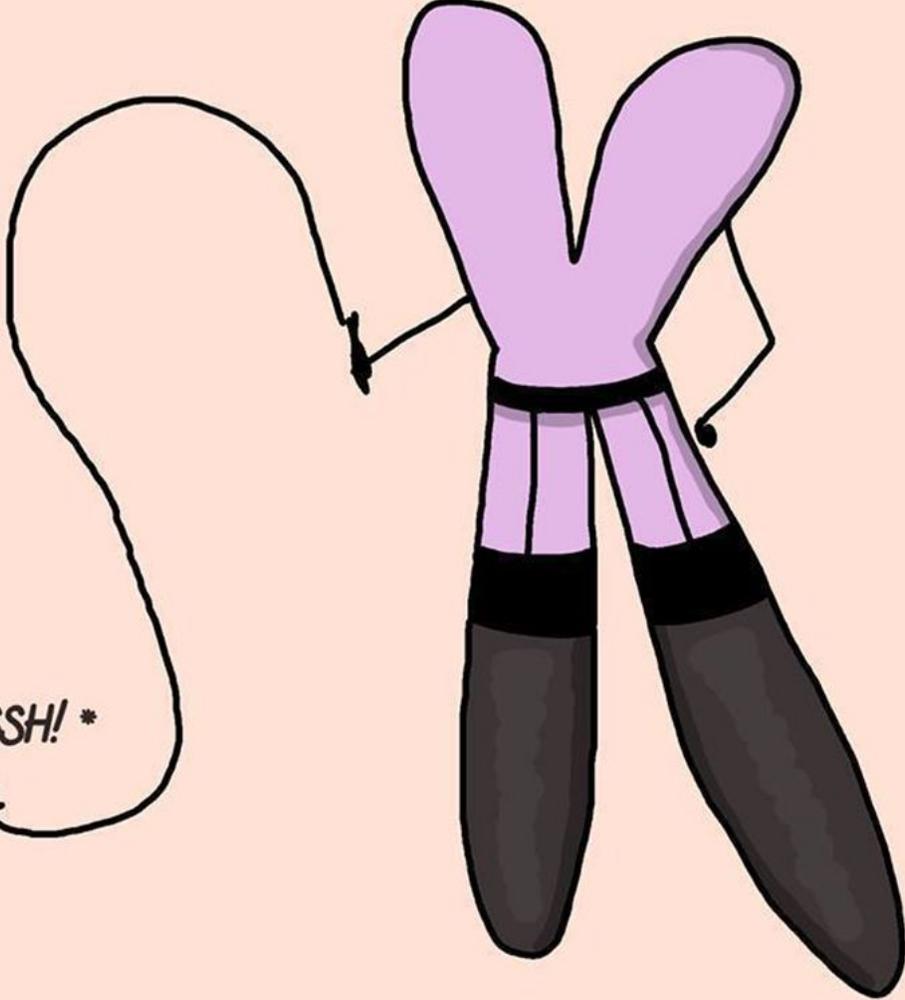
Аутосомно-доминантный тип наследования



Брахидактилия

Родословная с брахидактилией





* wuh-PSSSH! *
*

***DOMINANT* Gene**

FB.COM/RATHERHUMERUS

Отклонение от пропорций Менделя



Узнайте



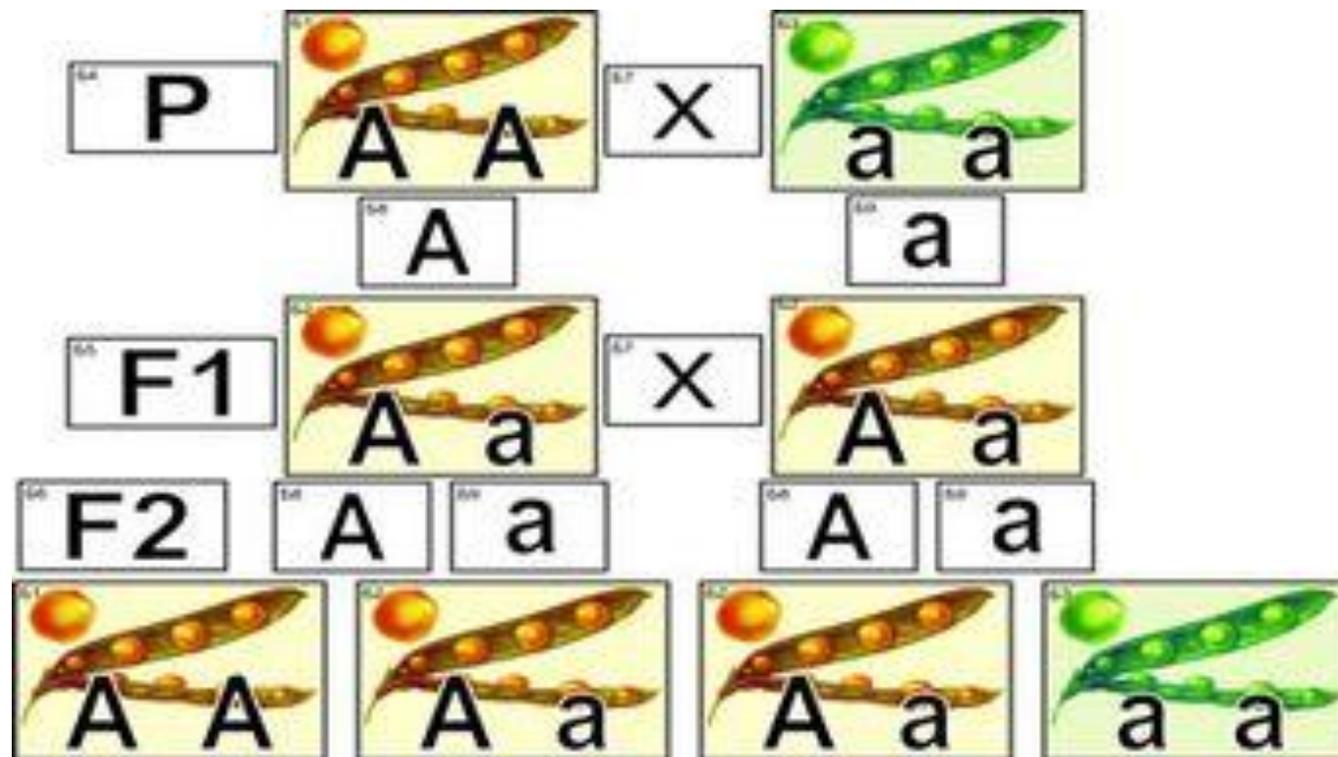
Генотип и фенотип

В случае полного доминирования расщепление по генотипу

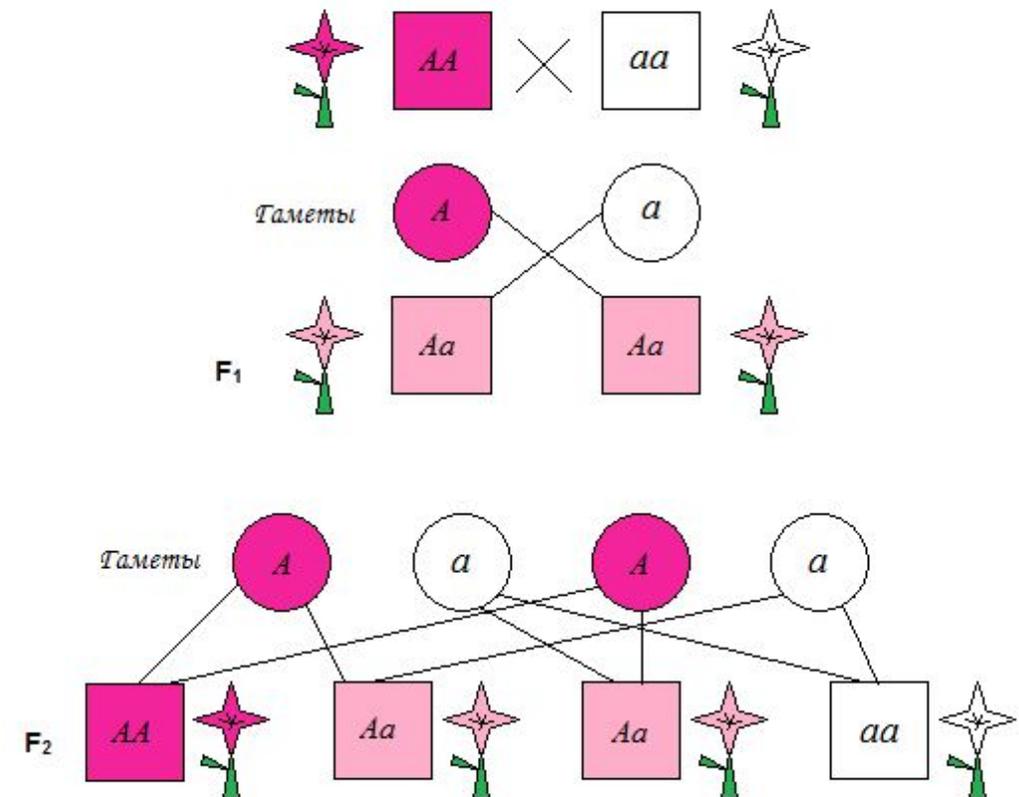
1AA : 2Aa : 1aa

не совпадает с расщеплением по фенотипу:

3A- : 1aa.



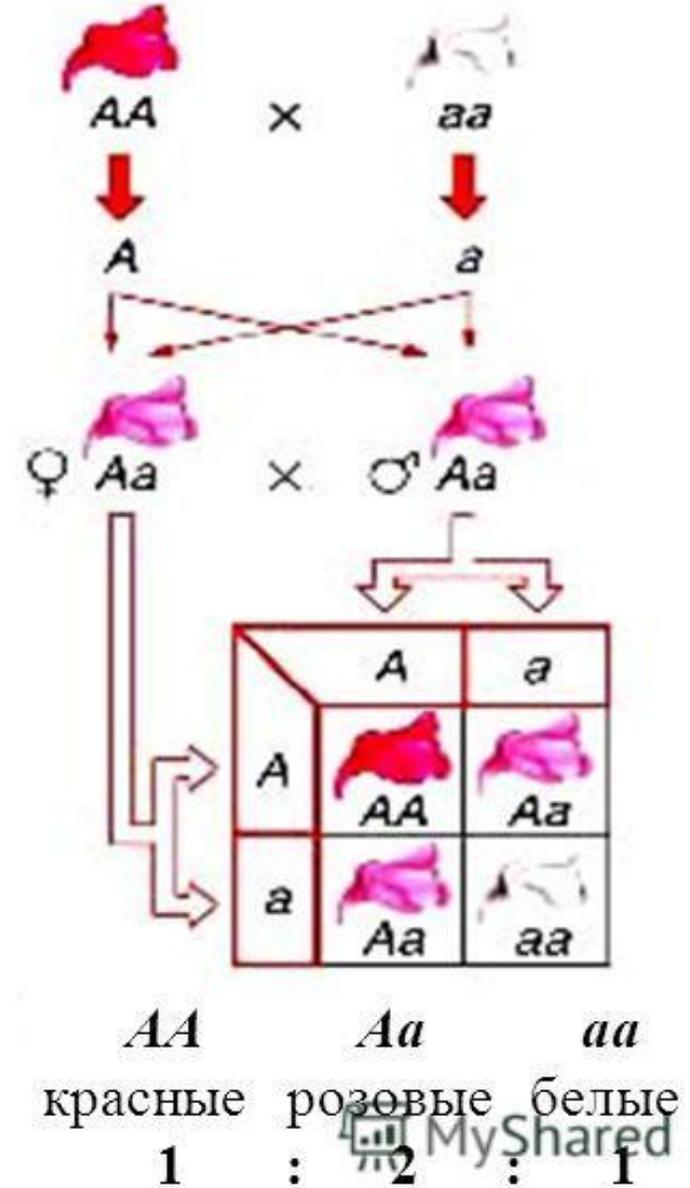
неполное доминирование – наблюдается промежуточное выражение у гетерозигот при сравнении с обеими гомозиготными родительскими формами
красная и белая окраска цветков у ночной красавицы (*Mirabilis jalapa*).



окраска цветков у львиного зева



Расщепление *по фенотипам*
совпадает с
расщеплением *по генотипам!*



Синдром Тея-Сакса

- **aa** – тяжелое нарушение липидного обмена
 - смерть в течение первых трех лет жизни
 - нарушения обусловлены дефектностью фермента **гексоаминидазы**, участвующего в обмене липидов.
- **Aa** – только одна копия мутантного гена
 - фенотипически они нормальны
 - активность фермента у них снижена наполовину



Кодоминирование

- Совместная экспрессия двух аллелей в гетерозиготном фенотипе называется **кодоминированием**.
- наследование **группы крови MN** у человека.
 - молекулы гликопротеина на поверхности красных кровяных клеток, или эритроцитов
 - Локализован в локусе четвертой хромосомы



Фенотипическое проявление кодоминантного взаимодействия генов на примере цветка рододендрона (*Rhododendron*).



Другие взаимодействия аллелей



множественный аллелизм

Группы крови **ABO** описанны в 1900-х годах Карлом Ландштайнером

- ген **I** представлен тремя разными аллелями, которые комбинируют в зиготах только попарно.
- локализован в **хромосоме 9**
 - Переливание крови
 - В судебной медицине для идентификации пятен крови и при установлении отцовства



а



б



в



г

Рис. 93. Окраска шерсти кроликов: *а* — черная; *б* — шиншилловая; *в* — гималайская; *г* — белая

Локус *white* у *Drosophila*

1921 г. Томас Хант Морган и Кальвин Бриджес

- рецессивная мутация белоглазости у *Drosophila* .
- в этом локусе было обнаружено еще **более 100 мутантных аллелей**
 - различный цвет глаз: от белого (полное отсутствие пигмента при наличии аллелей *white*) до бледно-розового (аллели *white-satsuma*), светло-оранжевого (аллели *white-apricot*) и желтоватого (аллели *white-buff*).



SOME OF THE ALLELES PRESENT AT THE *WHITE* LOCUS OF *DROSOPHILA*

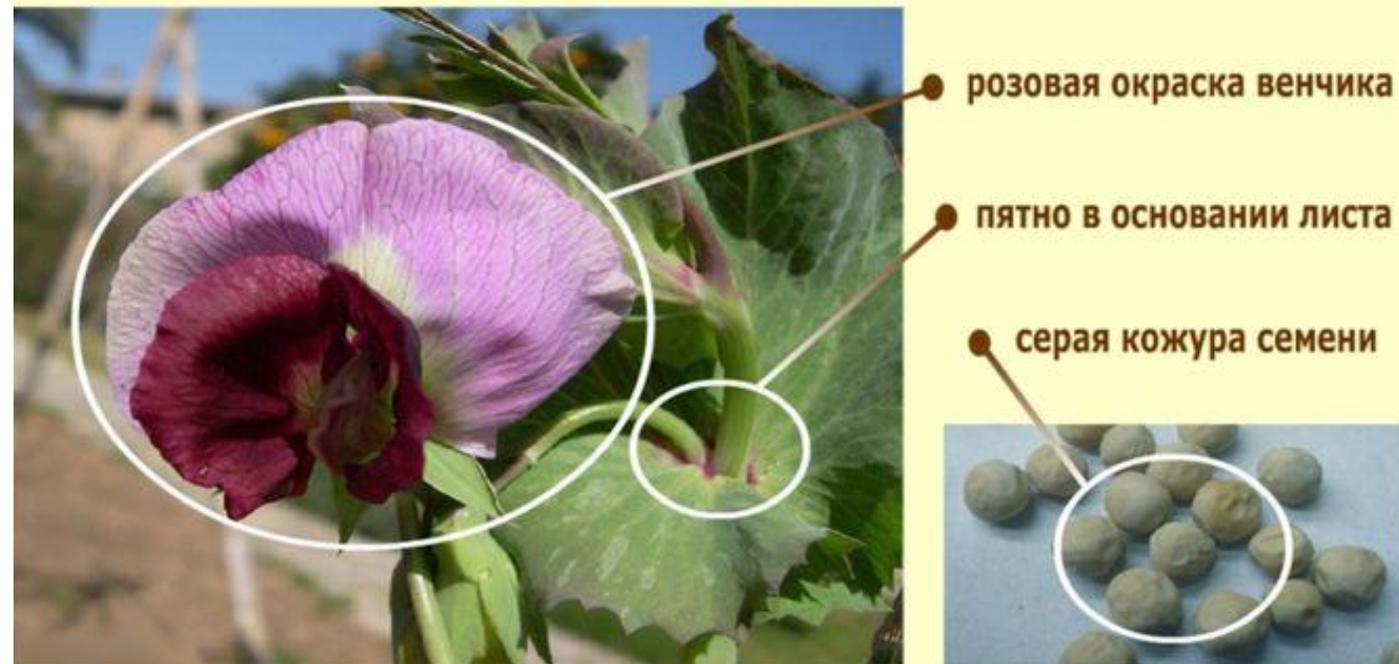
Allele	Name	Eye Color
<i>w</i>	<i>white</i>	pure white
<i>w^a</i>	<i>white-apricot</i>	yellowish orange
<i>w^{bf}</i>	<i>white-buff</i>	light buff
<i>w^{bl}</i>	<i>white-blood</i>	yellowish ruby
<i>w^{cf}</i>	<i>white-coffee</i>	deep ruby
<i>w^e</i>	<i>white-eosin</i>	yellowish pink
<i>w^{mo}</i>	<i>white-mottled orange</i>	light mottled orange
<i>w^{sat}</i>	<i>white-satsuma</i>	deep ruby
<i>w^{sp}</i>	<i>white spotted</i>	fine grain, yellow mottling
<i>w^t</i>	<i>white-tinged</i>	light pink

Плейотропия.

- один ген оказывает влияние на несколько признаков.

- **Мендель** отмечал, что один из изучаемых им генов воздействовал одновременно на:

- ✓ окраску цветов (белая или красная),
- ✓ окраску семян (серая или коричневая)
- ✓ окраску пазух листьев (наличие или отсутствие красноватых пятен)



- У высших растений гены, обуславливающие красную (антоциановую) окраску цветков, одновременно контролируют красную окраску стебля.
- У человека известен доминантный ген, определяющий признак «паучьи пальцы» (*арахнодактилия*, или *синдром Марфана*).
- В Западном Пакистане обнаружены люди – носители гена, определяющего отсутствие потовых желез на отдельных участках тела.

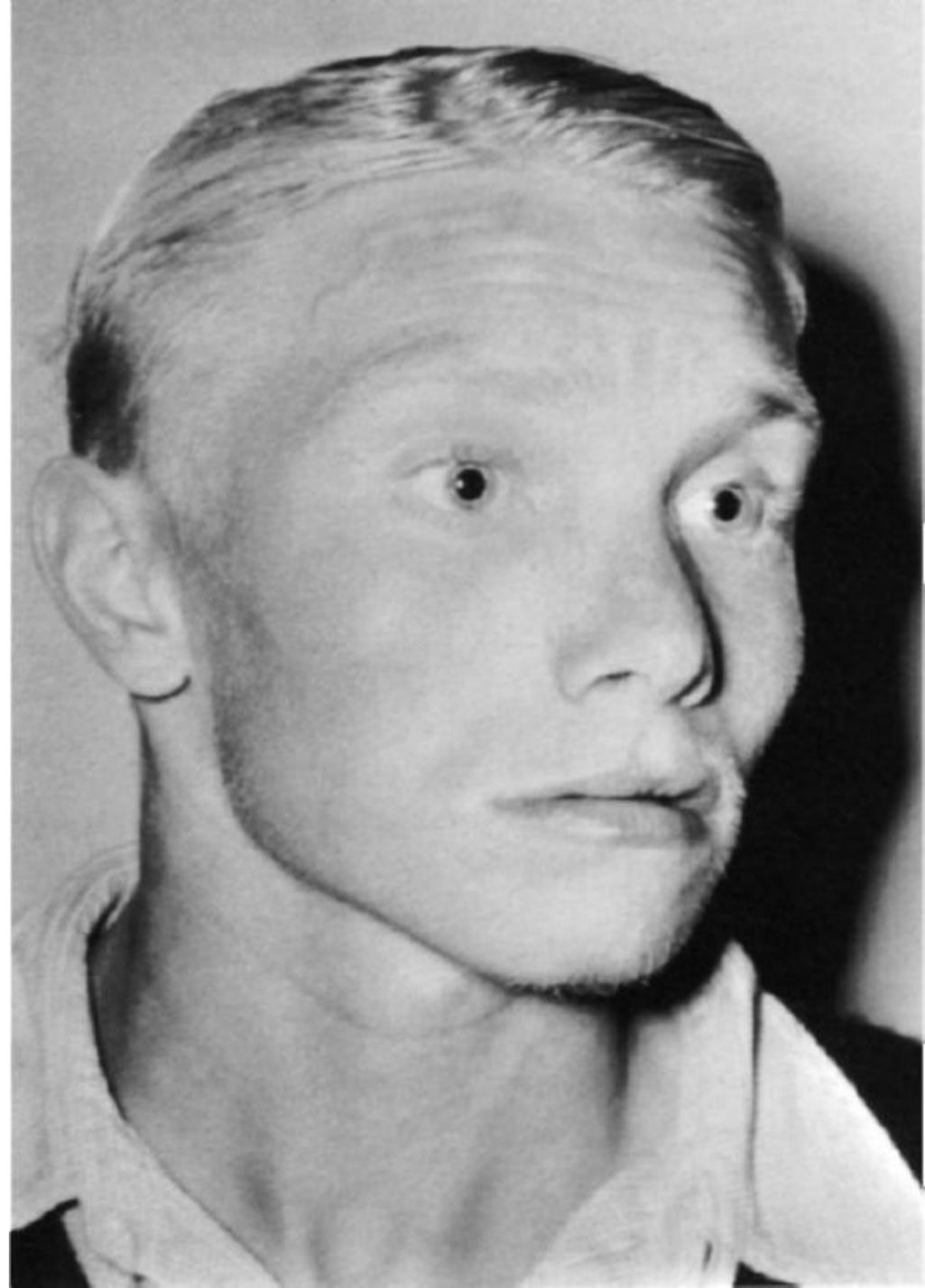


Дрозофилы, гомозиготные по аллелю *vg*, имеют зачаточные крылья.

- ✓ изменены жужальца
- ✓ одна из пар дорзальных щетинок расположена вертикально, а не горизонтально
- ✓ несколько изменены репродуктивные органы,
- ✓ снижена продолжительность жизни и плодовитость.



- У человека – рецессивный ген определяющий фенилкетонурию – болезнь, приводящую к серьезным умственным нарушениям.
- Нормальный ген кодирует фермент, синтезирующий тирозин из фенилаланина
- У больных фенилаланин накапливается в крови.
- В результате: нарушение развития мозга, что приводит к уменьшению размеров головы и **снижению IQ**.



• Люди, гомозиготные по этому гену и не подвергавшиеся лечению, отличаются от нормальных

- ✓ по уровню содержания фенилаланина в крови,
- ✓ по коэффициенту умственного развития (IQ),
- ✓ размеру головы,
- ✓ цвету волос (из тирозина образуется пигмент волос)

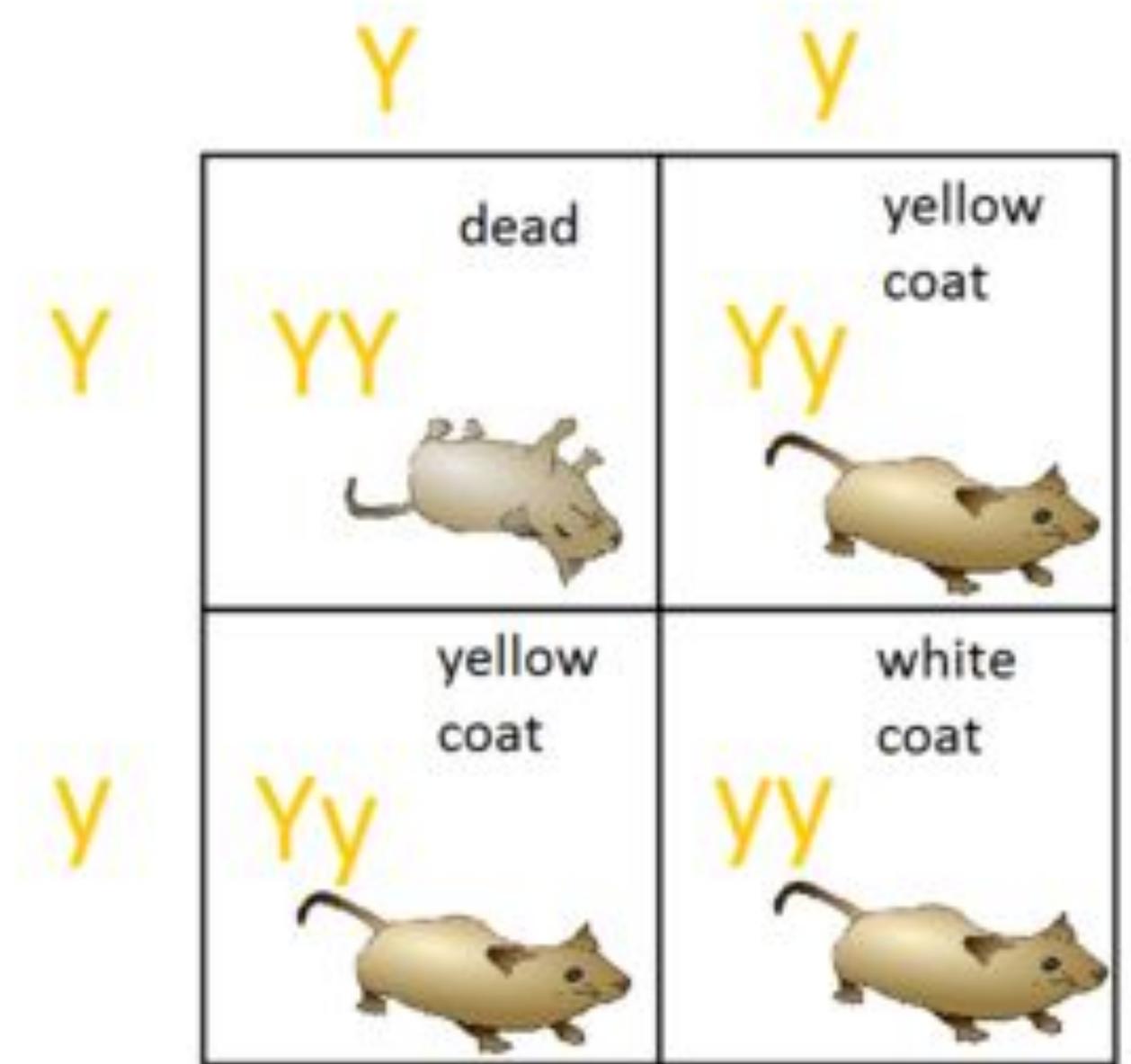
• можно проследить влияние внешней среды на экспрессивность гена.

больные дети, которые с рождения находятся на диете с пониженным содержанием фенилаланина,



Летальные аллели

если мутация относится к **летальным**, то гомозиготные носители рецессивных леталей не выживают.



- Платиновая окраска шерсти у лисиц

- доминантный ген, который существует только в гетерозиготе, поскольку обладает рецессивным летальным действием.
- при анализирующем скрещивании получается расщепление на платиновых и серебристо-черных в отношении **1 : 1**.

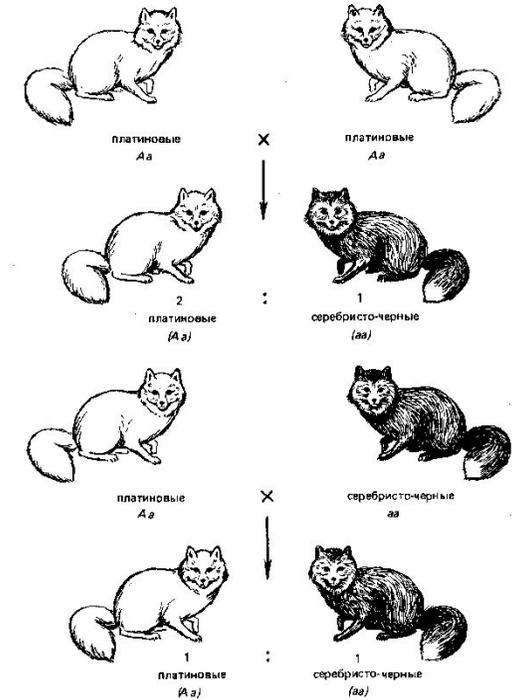
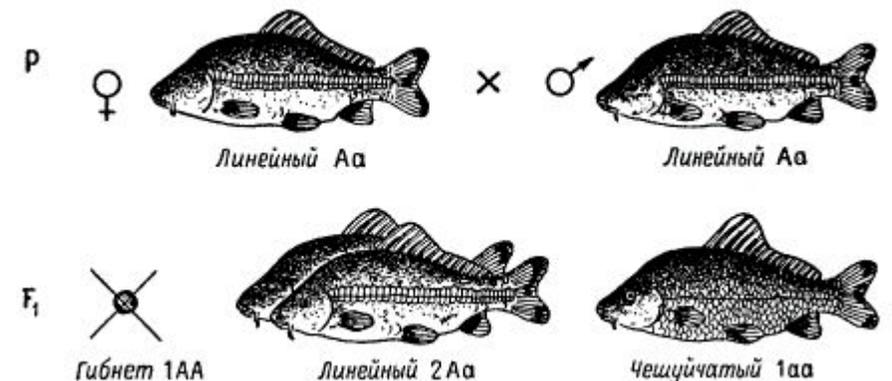


Рис. 3.6. Генетический анализ наследования платиновой окраски лисиц. Ген *A* — доминантный, с рецессивным летальным действием; *I* — скрещивание платиновых лис между собой; *II* — анализирующее скрещивание

51

- наличие (*aa*) и отсутствие (*Aa*) чешуи у зеркального карпа,

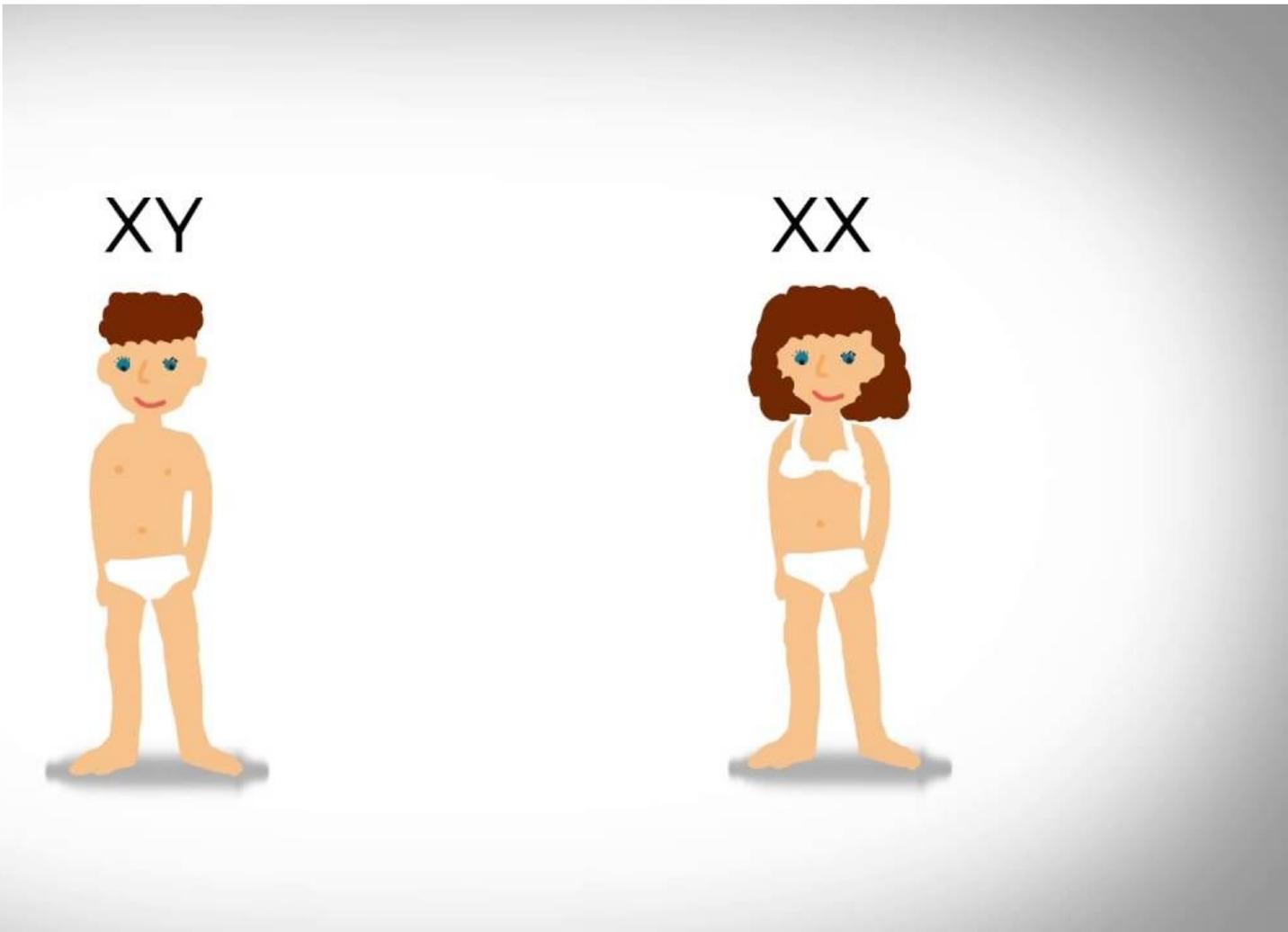
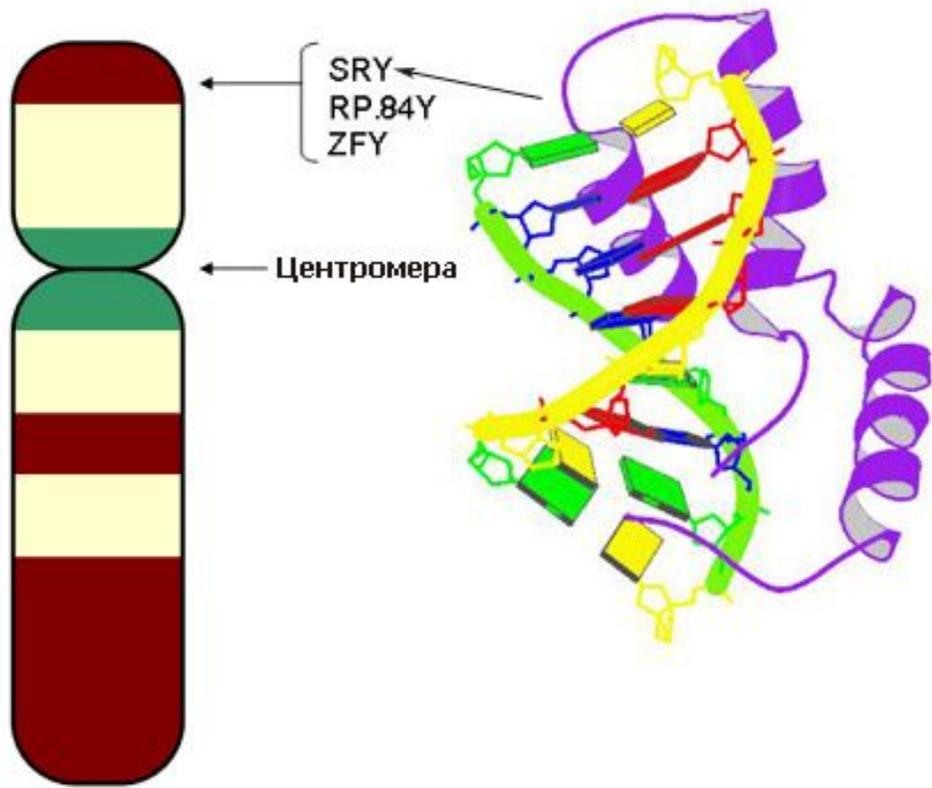
- серая (*Aa*) и черная (*aa*) окраска каракулевых овец.



Гены X-хромосомы

Гены, передающиеся в составе X-хромосомы называются X-сцепленными.





Ограниченное полом и зависящее от пола наследование признаков

Самки и самцы у домашних кур резко отличаются по оперенью на шее и хвосте



У кур, независимо от того, несут они доминантный (H) или рецессивный аллель (h) этого гена, оперенье короткое, а у петухов с генотипом hh –



- Куры породы Леггорн генотип hh , поэтому петухи сильно отличаются по своему оперенью от кур.

- Все особи породы Себрайтские бантамки гомозиготны по доминантному аллелю HH , поэтому сильных различий между петухами и курами не наблюдается.



- Продукция молока у крупного рогатого скота.
- Независимо от генотипа, который влияет на количество молока, оно вырабатывается только у самок.



- Частичное облысение у человека
- рога у некоторых пород овец (например, у **Дорсеттской**)



Пенетрантность и экспрессивность

Доля особей, у которых, в той или иной мере, проявляется мутантный фенотип, указывает на **пенетрантность** данной мутации.

примула

окраска цветка

розовая (**P-**) – белая (**pp**)

- наследуется по моногибридной схеме, если растения развиваются в интервале температур **15 – 25 С**.
- **30 – 35 С** – все белые.
- **Около 30 С** – различные соотношения



- **Пенетрантность** гена –доля особей, у которых проявляется ожидаемый фенотип.
- **Экспрессивность** –степень выраженности фенотипа (у тех особей, у которых он проявился)



Доминантная мутация *Lobe (L)* у *D. melanogaster* характеризуется уменьшением размера глаза.

- пенетрантность этого гена – **75%**.
- варьирующая экспрессивность



- влияние внешней среды и (или) генотипа.

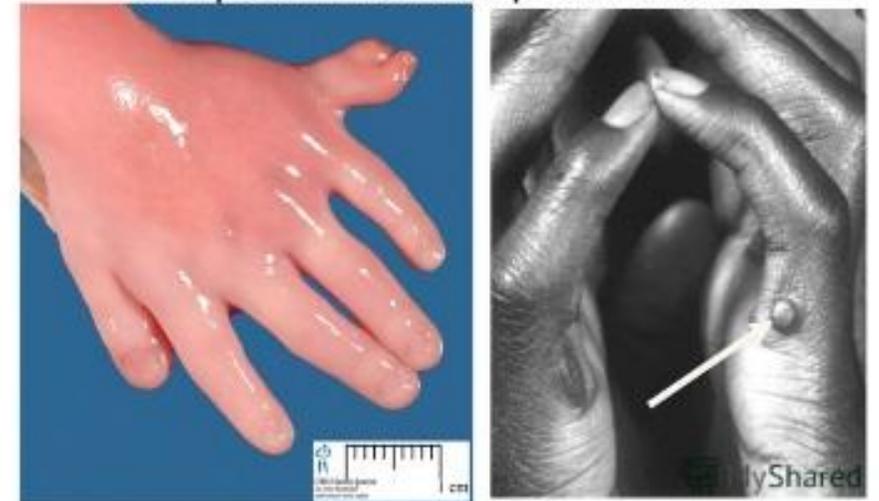
- ✓ Сальмонелла, несущая мутацию гена, кодирующего ИГФ-синтетазу, неспособна расти на минимальной среде, однако растет при добавлении в среду индола.
- ✓ Дрозофилы, несущие некоторые температурочувствительные летальные мутации, обладают нормальной жизнеспособностью при 20°C , но при 29° они теряют подвижность, или погибают.



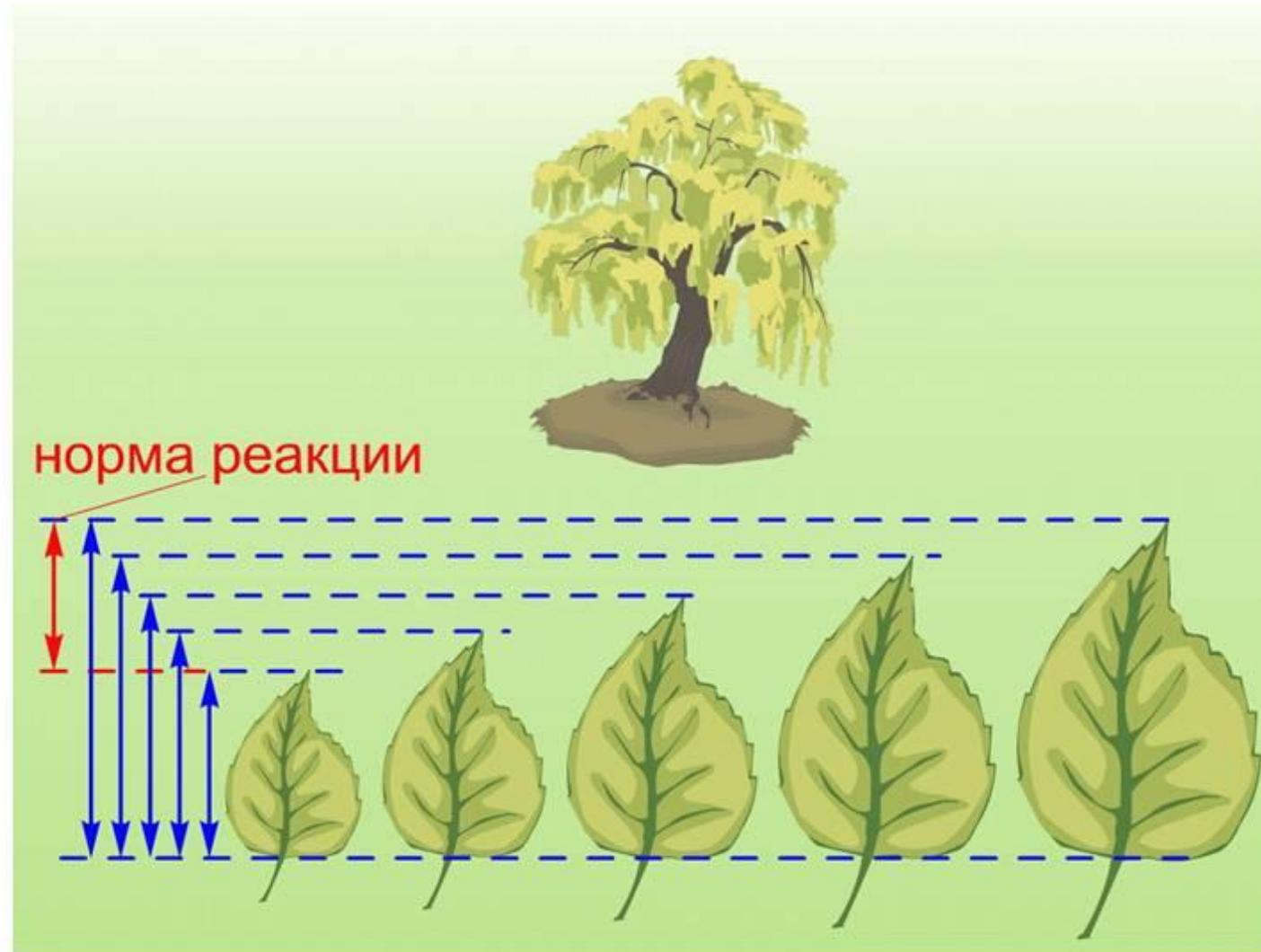
- Внешняя среда оказывает влияние и на экспрессивность морфологических признаков

- ✓ Все особи *D.melanogaster*, гомозиготные по гену *vestigial (vg)*, имеют фенотип *vestigial* (зачаточные крылья), однако размер их крыльев зависит от температуры, при которой происходило развитие.

Полидактилия – признак, для которого характерна как неполная пенетрантность, так и различная экспрессивность

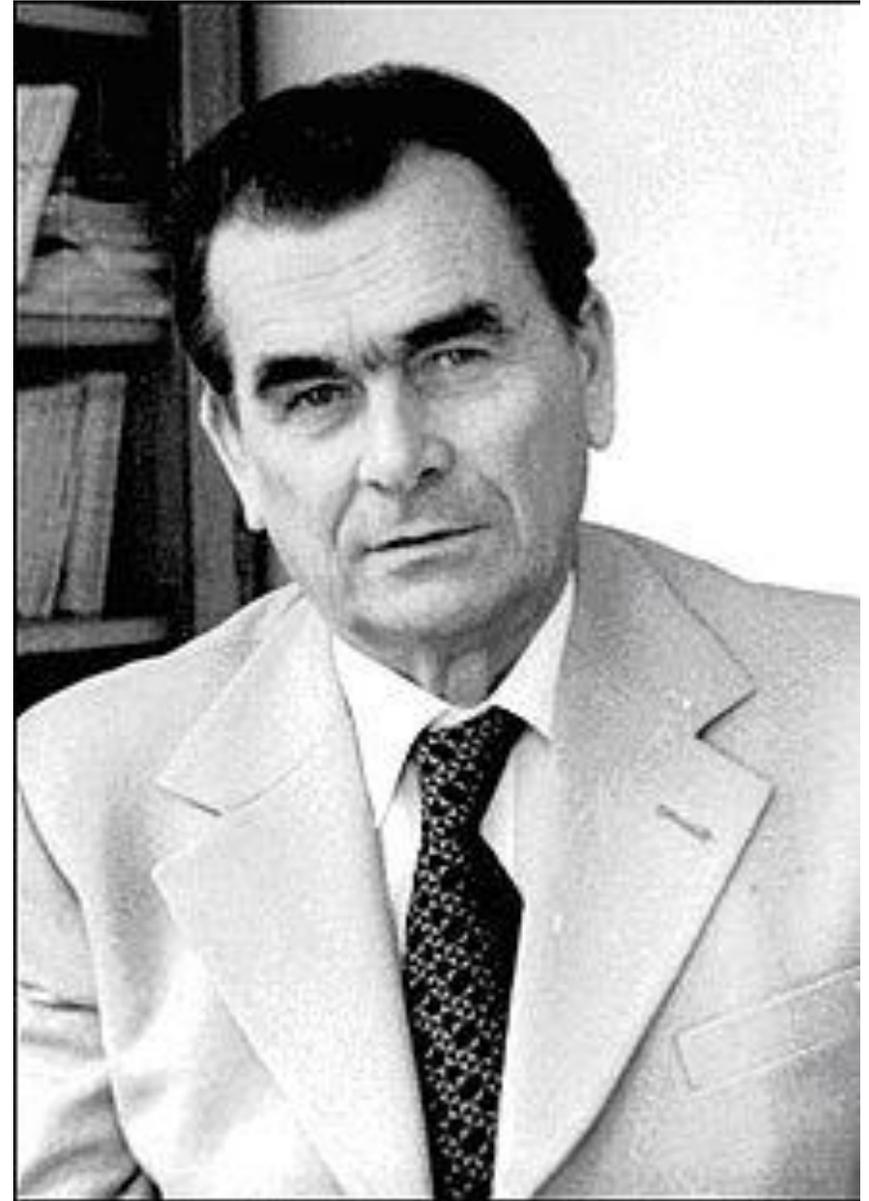


Способность генотипа так или иначе проявляться в различных условиях среды отражает *норму* его *реакции* – способность реагировать на варьирующие условия развития.

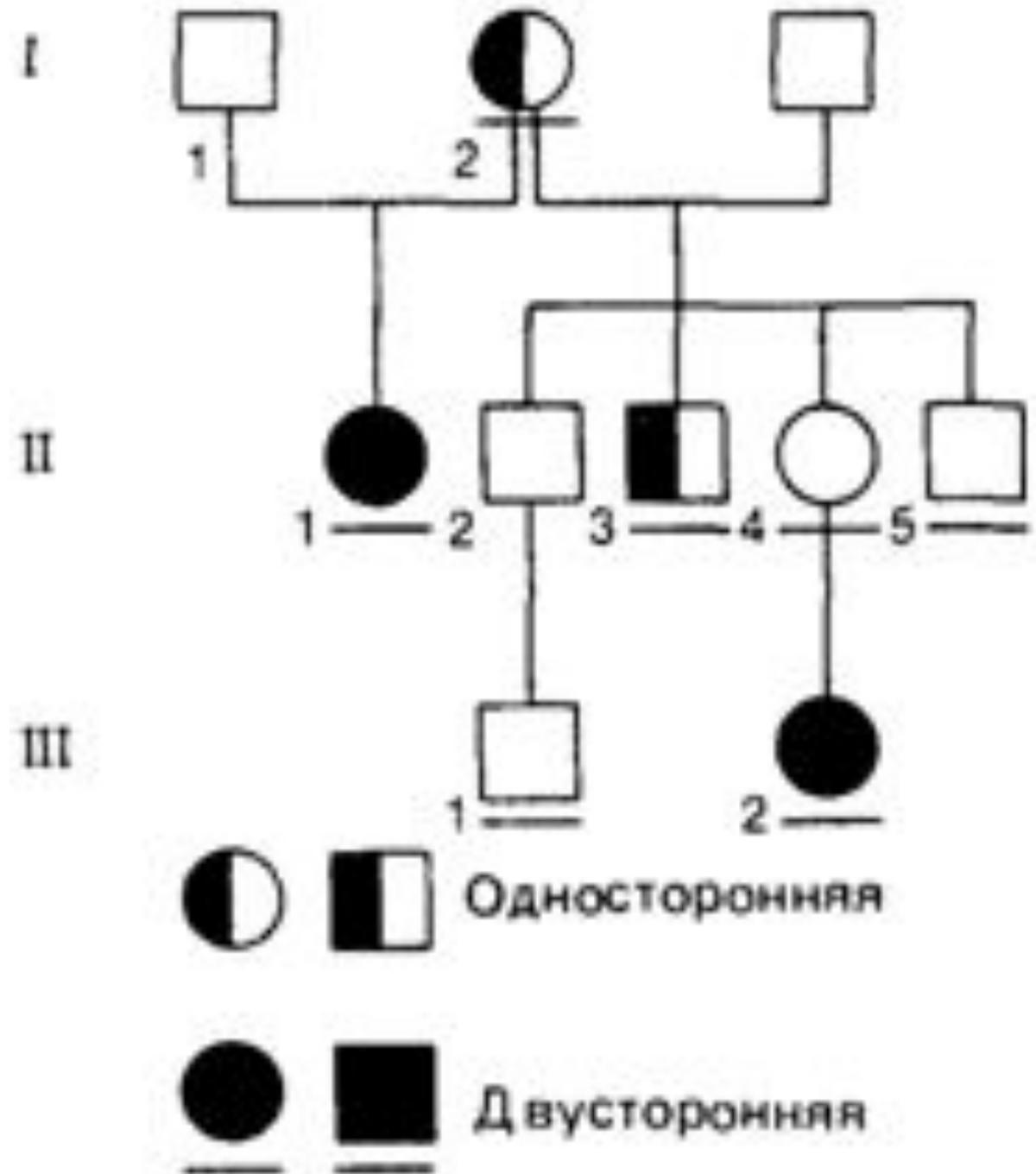


Д.К. Беляев с сотрудниками показал

можно добиться рождения живых щенков, гомозиготных по доминантной аллели платиновой окраски, если варьировать длину дня беременных самок.



Родословная с ретинобластомой в случае неполной пенетрантности. Непораженная женщина II. 4 должна быть гетерозиготой, поскольку ее мать I. 2 и дочь III. 2 поражены.



Проявление экспрессии генов

- **Хорея Гентингтона** – аутосомно доминантный тип
 - ✓ Поражение переднего отдела и коры головного мозга
 - ✓ Первые проявления в возрасте **от 30 до 50 лет**.

• **Болезнь Гентингтона** (первоначально **Гентингтона**) у человека наследуется по доминантно-аутосомному типу.

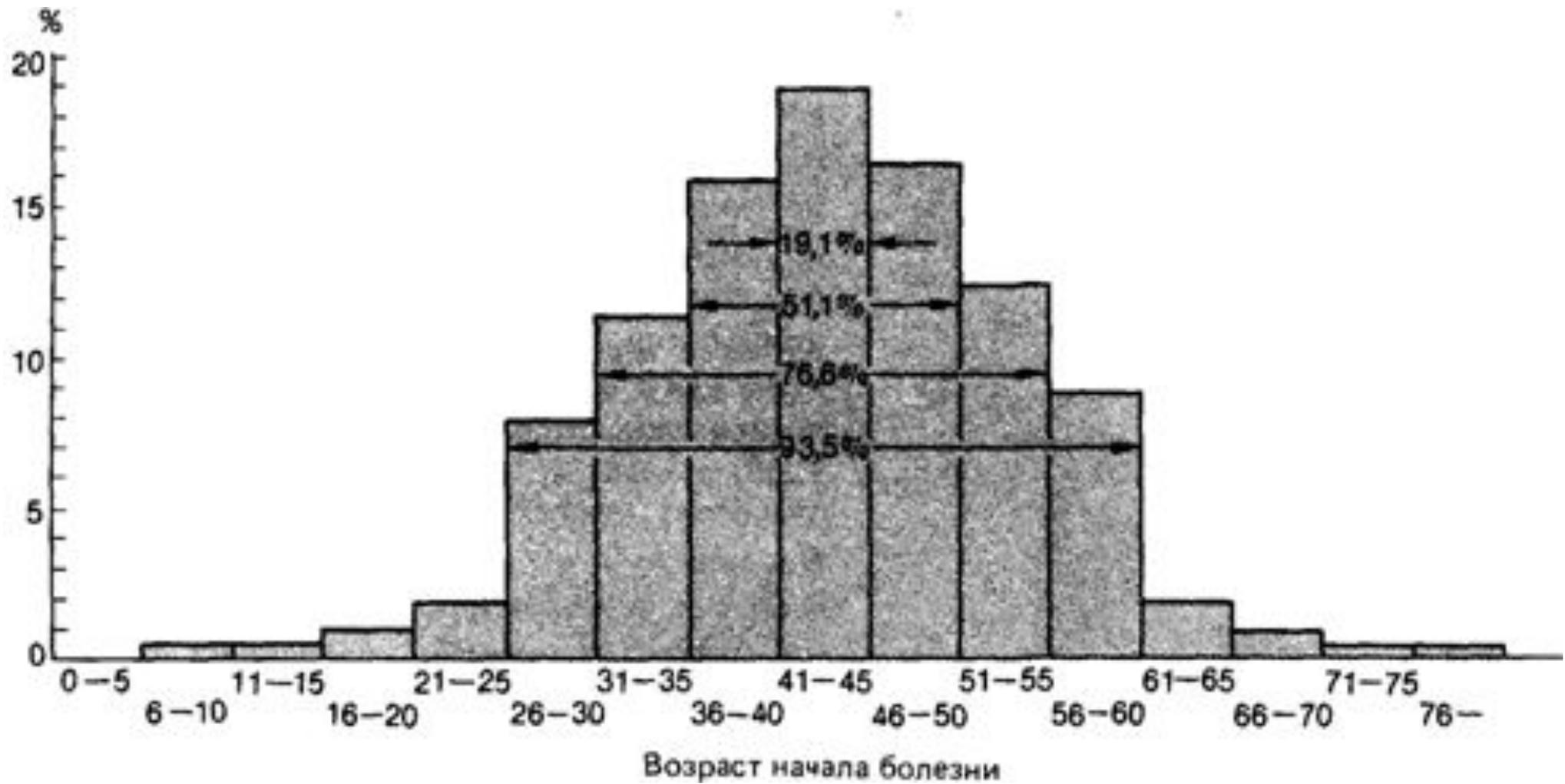
- ✓ Поражение переднего отдела и коры головного мозга
- ✓ Первые проявления в возрасте **от 30 до 50 лет.**

• У гетерозигот по мутантному аллелю (***Hh***) это заболевание, поражающее нервную систему, развивается уже в зрелом возрасте (**после 40 лет**), поэтому они обычно успевают оставить потомство.



- неполная пенетрантности и варьирующая экспрессивность – проявление доминантного гена, вызывающего **хорею Гентингтона** у человека.
 - ✓ произвольные подергивания головы, конечностей и туловища
 - ✓ Прогрессируя приводит к дегенеративным изменениям нервной системы, потере физических и умственных сил и смерти.
 - ✓ Возраст первого проявления – от младенчества до старости.
- Данный ген имеет неполную пенетрантность
 - у некоторых носителей он так и не проявляется



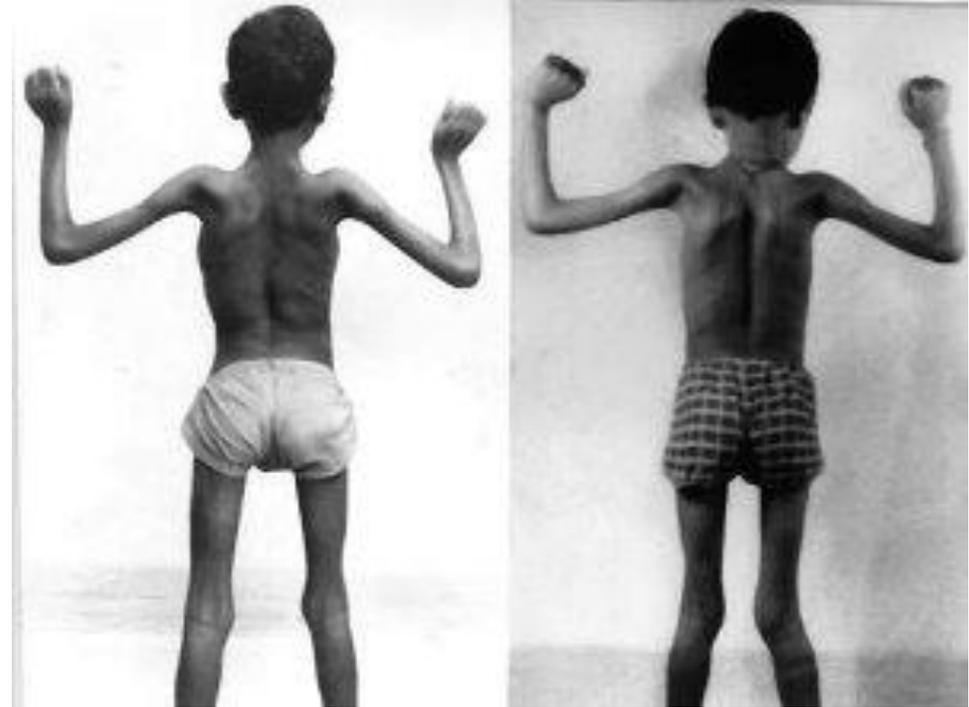


Распределение 802 случаев хореи Гентингтона по возрасту начала заболевания

Генетическая антисипация

Генетические болезни, симптомы которых появляются в раннем возрасте и усиливаются в каждом последующем поколении - **генетическая антисипация** (опережение).

- Мышечная дистрофия взрослых – **миотонической дистрофии (МД)**.
 - ✓ Аутосомно-доминантный тип, варьирование по тяжести.
 - ✓ Средняя тяжесть: катаракта, небольшая мышечная слабость.
 - ✓ Сильно пораженные: тяжелая миопатия, умственная отсталость.
 - ✓ Наиболее тяжелые случаи: развивается вскоре после рождения и вскоре заканчивается смертью.
- В 1989 г. К. Дж. Наулер с сотрудниками подтвердили, что тяжесть заболевания связана с возрастом появления первых его симптомов.



- Участок гена МД представлен в виде вариабельного числа повторов.
- У здоровых людей около пяти копий этого участка.
- У больных **около 50**, а у тяжелобольных **около 1000**.
- В последующих поколениях происходит увеличение копийности этого участка гена.

Хорея Гентингтона

После 35 лет



Массовое отмирание нейронов
головного мозга в результате
постепенного накопления
в них амилоидов.
Ослабление кратковременной затем
и долговременной памяти

Ключевой ген: HTT

В последовательности гена *HTT* встречаются повторы $(CAG)_n$

CAG кодирует глутамин

Если $n < 26$, развитие болезни не происходит

Если $27 < n < 35$, группа риска развития, $p = 10\%$

Если $36 < n < 40$, заболевание развивается с высокой вероятностью

Если $n > 40$, развитие заболевания неизбежно

Геномный (родительский) импринтинг

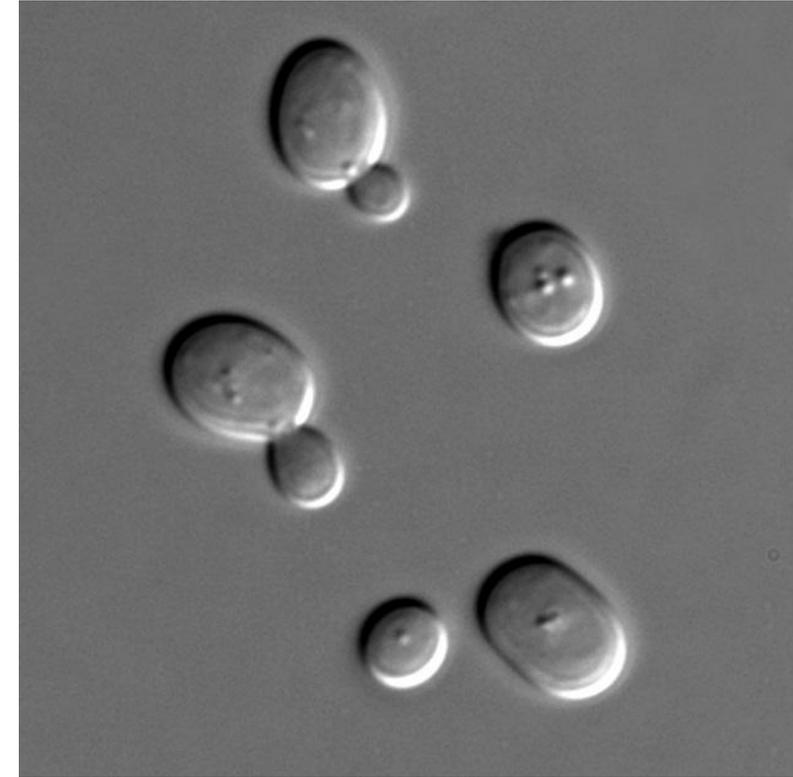
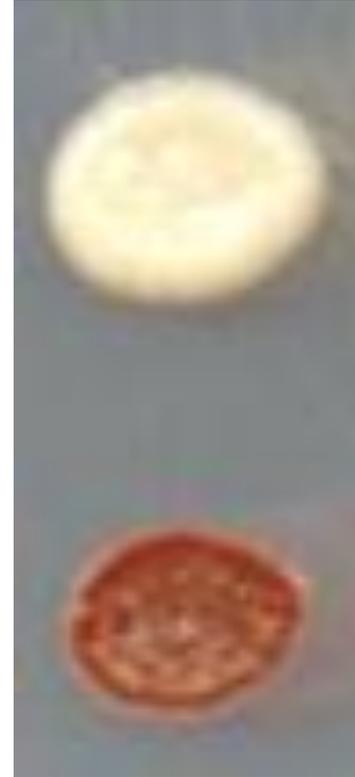
- Зависит от происхождения хромосомы несущей определенный ген.
- Отдельные участки хромосом у некоторых видов обладают импринтингом (памятью) своего происхождения от одного из родителей, и это влияет на экспрессию генов, локализованных в этих участках.

- Инактивация одной из **X-хромосом** у самок млекопитающих.
- У мышей на ранних стадиях развития зародыша во всех клетках происходит инактивация отцовских **X-хромосом**, экспрессируются только гены материнских **X-хромосом**.

- Дифференциальный импринтинг человеческой **хромосомы 15** обусловил два наследственных заболевания.
- происходит одинаковая по размеру делеция участка одной из гомологичных хромосом.
- **Синдром Прадера-Вилли** проявляется только в тех случаях, когда материнская хромосома остается неделетированной.
 - ✓ Умственная отсталость, неконтролируемый аппетит, ожирение, сахарный диабет
- Если делеция не затрагивает отцовскую хромосому, то проявляется совершенно другой **синдром Ангельмана**.
 - ✓ Нарушается адекватное поведение, умственная отсталость.

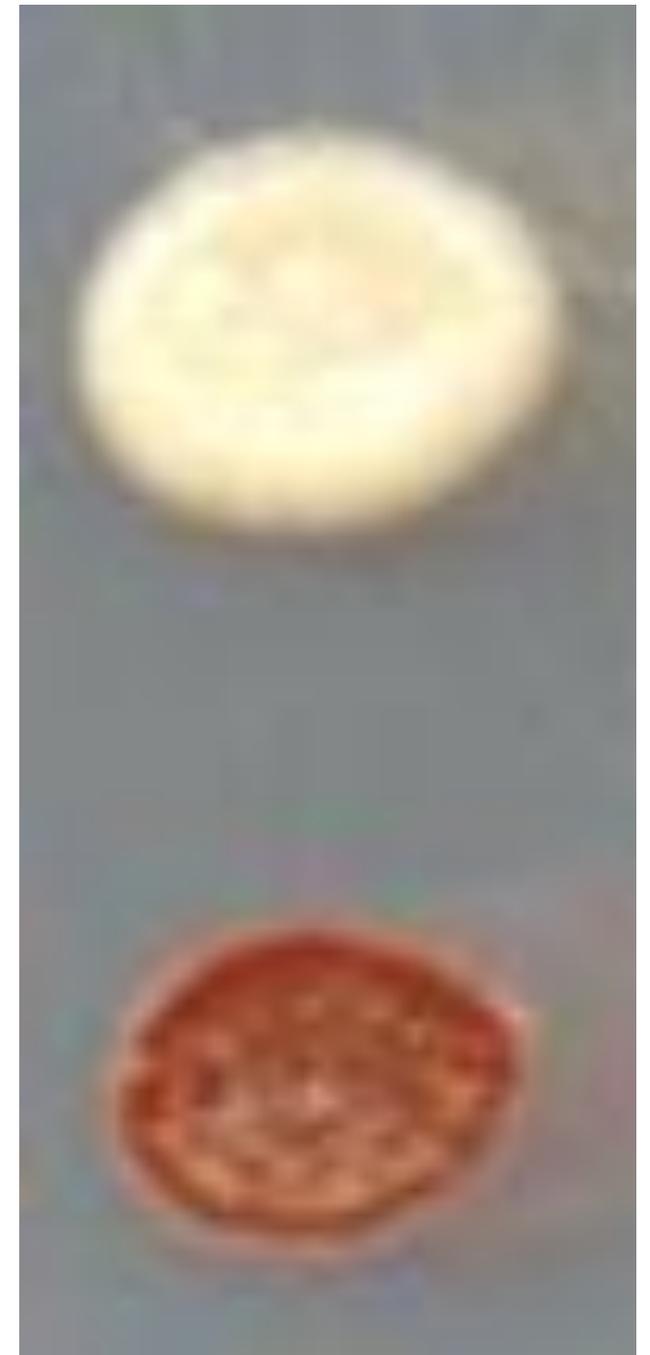
Другие взаимодействия аллелей

- У дрожжей *S. cerevisiae* есть формы, наследственно различающиеся по окраске колоний: красные и белые.
- Красная пигментация — рецессивный признак.



Нормальная клетка (сверху) и мутант *ade* (снизу) у дрожжей *S. cerevisiae*.

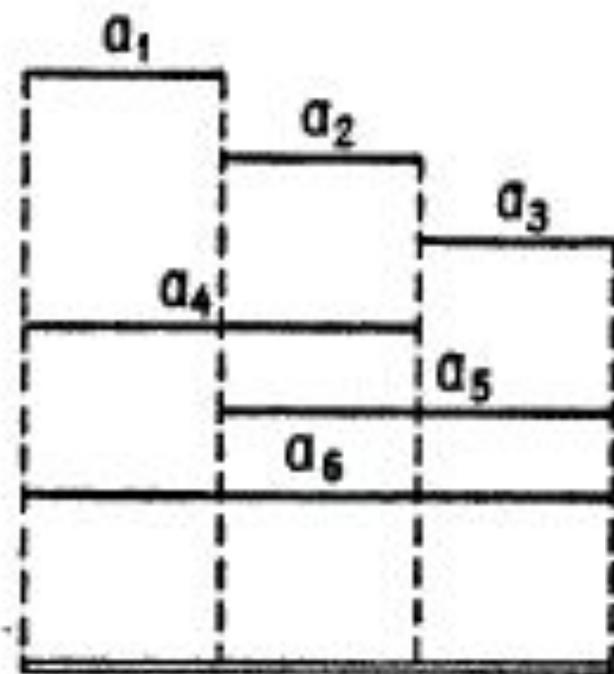
- генетический блок в биосинтезе пуринов: отсутствует активность фермента фосфорибозиламиноимидазокарбоксилазы (мутант *ade2*), и поэтому дрожжи для своего роста нуждаются в экзогенном аденине.
- Субстрат реакции (аминоимидазопривотид) накапливается в клетке и конденсируется в красный пигмент.



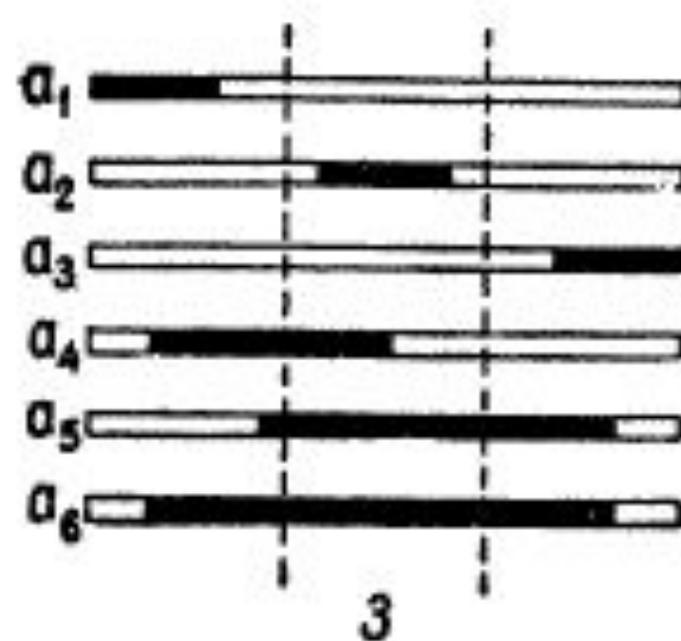
- Если исследовать *гомозиготы* по рецессивным аллелям *ade 2*, то в этом случае неактивная молекула белка состоит из одинаковых и одинаково испорченных субъединиц.
- если изучать гибриды, гетерозиготные по разным рецессивным аллелям (такие гибриды также называют *компаундами*): *ade 2-1/ade 2-2*; *ade 2-1/ade 2-3* и т.д., то в этом случае фермент будет состоять из субъединиц испорченных по-разному.

	a_1	a_2	a_3	a_4	a_5	a_6
a_6	-	-	-	-	-	-
a_5	+	-	-	-	-	-
a_4	-	-	+	-	-	-
a_3	+	+	-	+	-	-
a_2	+	-	+	-	-	-
a_1	-	+	+	-	+	-

1



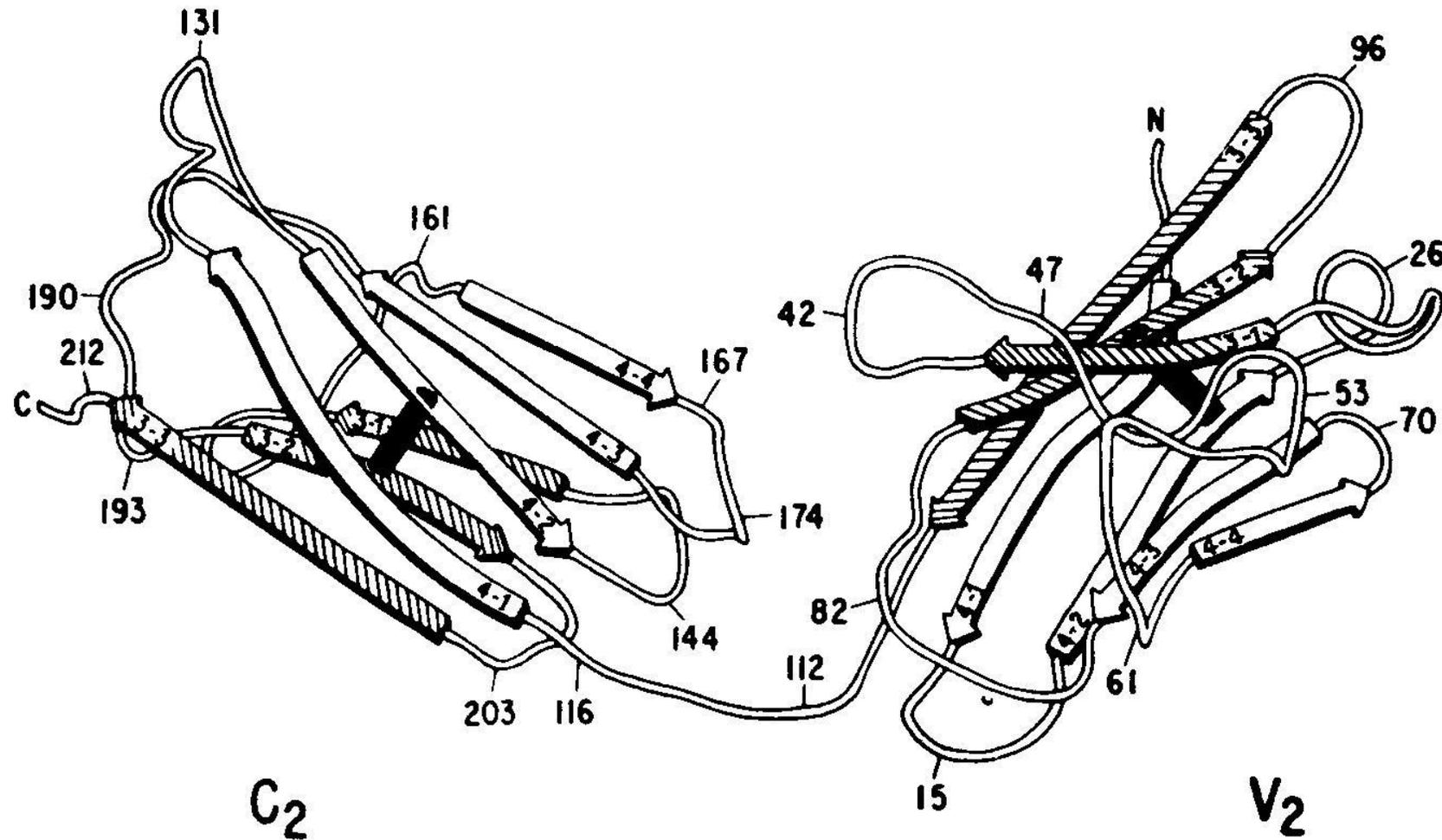
2



3

$a_1 - a_6$ — разные мутантные аллели одного гена; 1 — наличие (+) или отсутствие (-) комплементации при всех возможных комбинациях этих мутаций; 2 — построение карты комплементации (мутации изображены в виде отрезков; перекрывание отрезков соответствует отсутствию комплементации между данными мутациями, неперекрывание отрезков — наличие комплементации); 3 — вероятная картина повреждения (зачернено) в белковых субъединицах, соответствующих разным мутантным аллелям одного гена.

Каждый функциональный центр обычно представлен отдельным доменом – полуавтономным участком специфически уложенной полипептидной цепи



- В некоторых случаях при объединении в гибриде двух разных аллелей независимого происхождения, рецессивных по отношению к дикому типу, наблюдают восстановление нормы, т.е. признака дикого типа.
- Такое восстановление дикого фенотипа происходит весьма специфично – только в некоторых комбинациях аллелей.

- Это явление описано для многих объектов: дрозофилы, мышей, зеленой водоросли *Chlamydomonas*, многих грибов и т.д.



- Примерно для **50% генов**, которые исследованы таким образом, обнаружен данный тип взаимодействия, получивший название **межаллельной комплементации**.

- Так, межаллельная комплементация наблюдается у *S. cerevisiae* в гене **ADE 2** (кодирует фермент, состоящий из идентичных субъединиц), но не в гене **ADE 1** (кодирует белок, не имеющий четвертичной структуры).



А ТЫ ВСТУПИЛ



В ЮНЫЕ НАТУРАЛИСТЫ ?

Гены

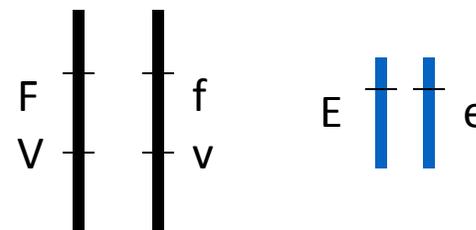
аллельные

- Лежат в одинаковых локусах гомологичных хромосом и отвечают за один признак
- Обозначаются (обычно) одинаковыми буквами латинского алфавита

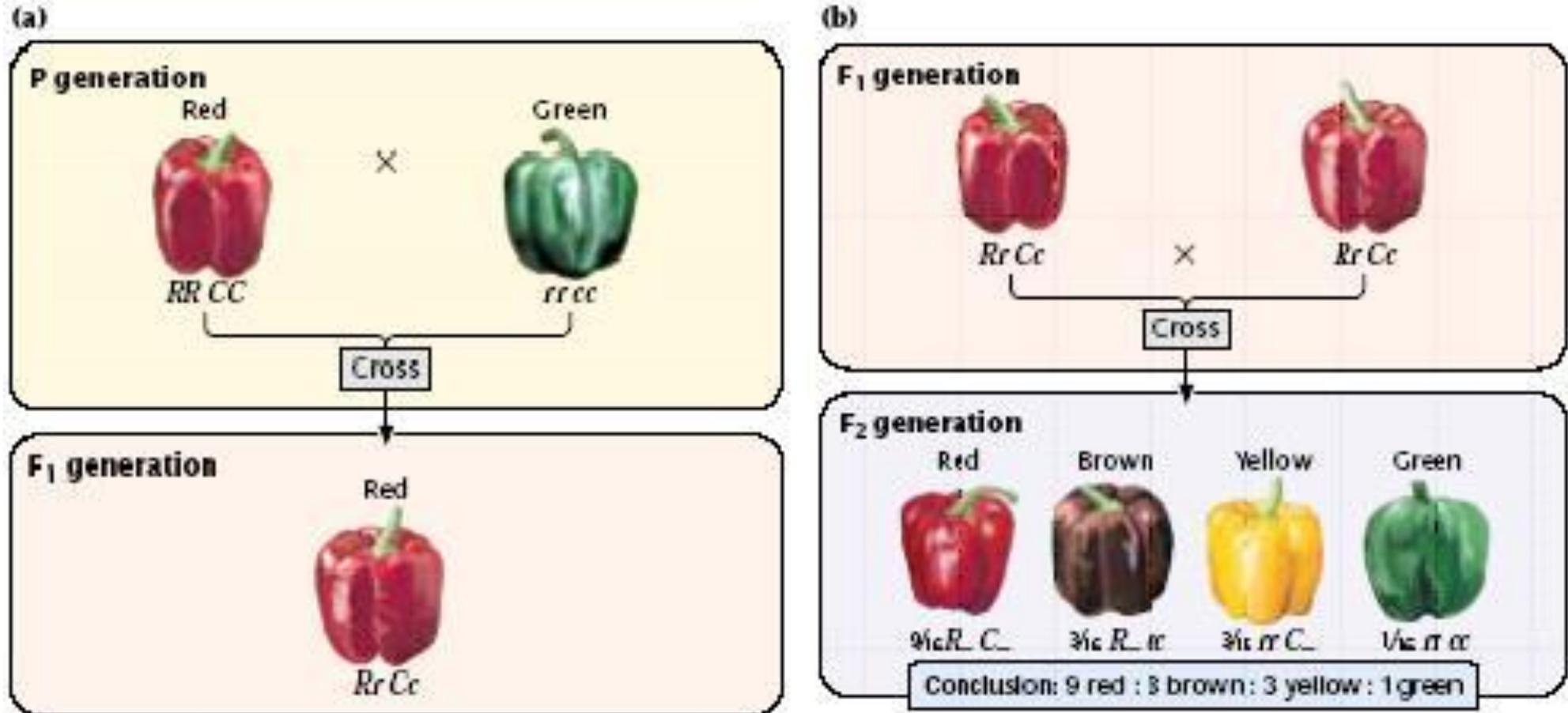


неаллельные

- Лежат в разных локусах гомологичных или негомологичных хромосом и отвечают за разные признаки
- Обозначаются разными буквами латинского алфавита



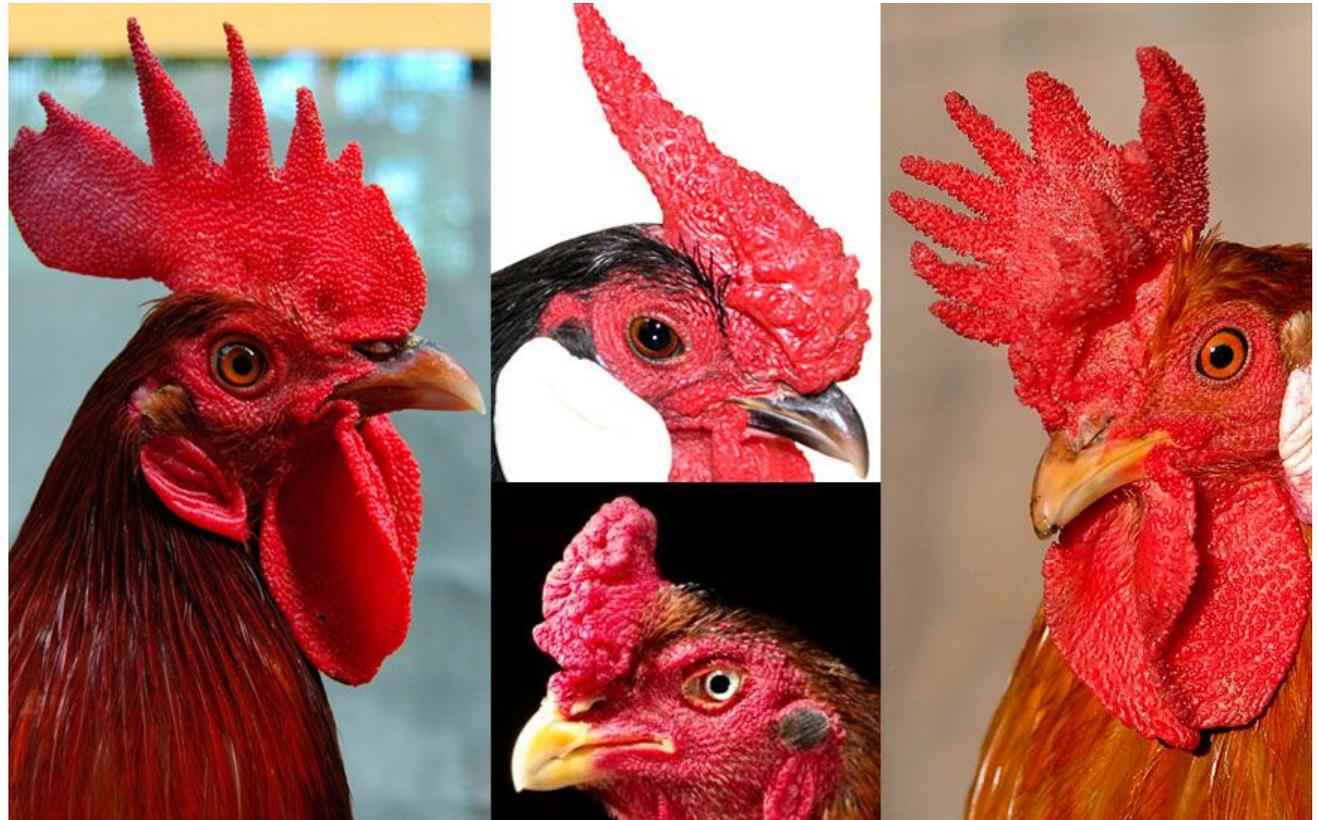
Неаллельное взаимодействие генов



У перца 2 разных гена нужны для образования двух разных пигментов, что приводит к расщеплению по типу дигибридного скрещивания

Генетический анализ при взаимодействии генов

- Один из первых примеров взаимодействия генов был обнаружен **в начале XX столетия** при анализе наследования формы гребня у кур.
- Описано четыре разновидности форм гребней, при этом разные породы имеют характерную морфологию гребня:
 - **Леггорны** – листовидный,
 - **Виандоты** – розовидный,
 - **Европейские** – гороховидный,
 - **Малайские** - ореховидный



Розовидный х гороховидный

P **Aabb** **aaBB**

F1 **AaBb**

Ореховидный

$\sigma \backslash \text{♀}$	AB	Ab	aB	ab
AB	Орех. AABB	Орех. AABb	Орех. AaBB	Орех. AaBb
Ab	Орех. AABb	Розов. AAbb	Орех. AaBb	Розов. Aabb
aB	Орех. AaBB	Орех. AaBb	Горох. aaBB	Горох. aaBb
ab	Орех. AaBb	Розов. Aabb	Горох. aaBb	Листов. aabb

1. Присутствие доминантных аллелей **A** и **B** у 9/16 кур второго поколения ведет к образованию нового фенотипа – ореховидного гребня.
2. Присутствие гена **A** в гомо- или гетерозиготном состоянии при рецессивном **b** дает розовидную форму у 3/16 особей, а гена **B-aa** у 3/16 – гороховидный гребень.
3. Гомозиготы по обоим рецессивным генам – **aabb** – имеют новый фенотип – простой листовидный гребень.



виандотты
розовидный

AAbb

3

:



европейские
гороховидный

aaBB

3

:



леггорны
листовидный

aabb

1

:

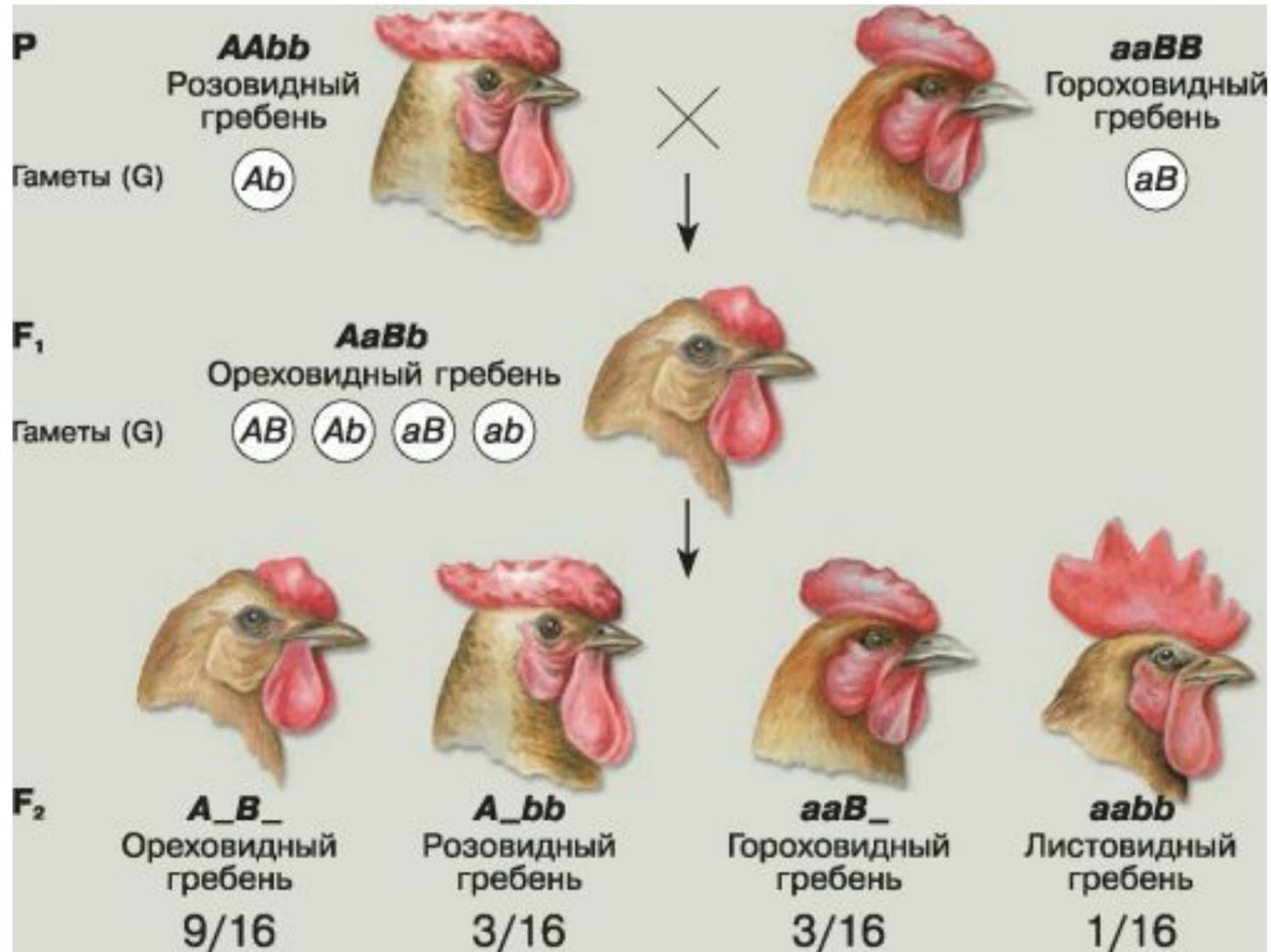


малайские
ореховидный

A•B•

9

- взаимодействие доминантных генов **A** и **B** изменяет форму гребня.
- расщепление дигибридного скрещивания нарушается,
- НО: общее расщепление **9 : 3 : 3 : 1** сохраняется.



При взаимодействии генов в случае дигибридных скрещиваний расщепление в F₂ по фенотипу может быть различным:

- 9 : 7

- 9 : 3 : 4

- 13 : 3

- 12 : 3 : 1

- 15 : 1

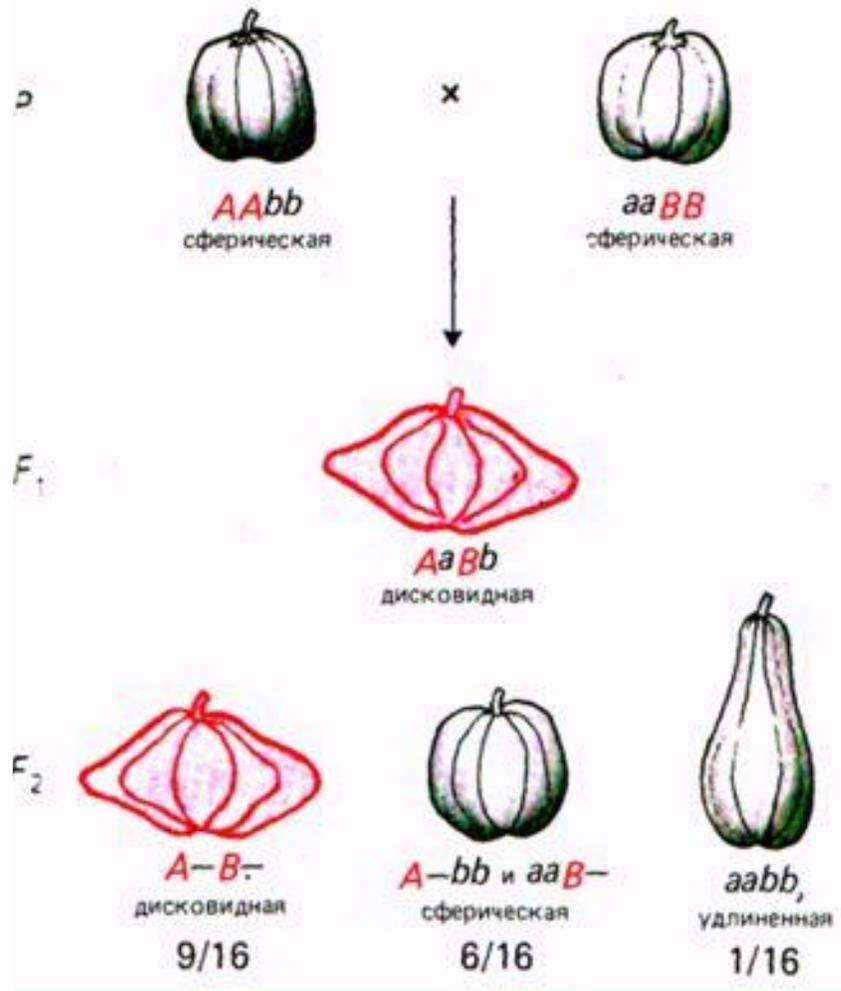
Но во всех случаях это видоизмененное 9:3:3:1.

Новые фенотипы

- Наследование плода у тыквы *Cucurbita pepo*.
- При скрещивании растений с дисковидной формой плодов (*AABB*) и растений с удлиненными плодами (*aabb*) в **F1** все растения имеют дисковидные плоды.
- Однако в **F2** вместе с этими фенотипами появляется новая форма плодов – сферическая.



комплементарность, или **комплементарного** (взаимно дополнительного) действия, когда доминантные аллели одного гена обусловили нормальный (или дикий) фенотип



A- } сферическая
B- } форма

A-B- дисковая

aa bb удлинённая

Видоизменение расщепления в F₂:

9A-B- : 6(3A- bb + 3aa B-) : 1aa bb

дисковая

сферическая

удлинённая

Анализ комплементации аллелей

Две линии дрозофил с недоразвитыми крыльями

Чтобы определить являются ли эти мутации аллелями одного гена или локализованы в разных генах, используют **анализ комплементации** аллелей.

- *1. Все потомство имеет нормальные крылья.*
- **Интерпретация:** Две рецессивные мутации не являются аллельными и локализованы в различных генах

- *2. У всего потомства крылья недоразвиты.*
- **Интерпретация:** данные мутации локализованы в одном гене и являются его аллелями.

- Анализ комплементации, разработанный генетиком **Эдвардом Л. Льюисом**, часто называют **цис-транс** тестом.
- **цис** – означает положение аллелей на одной хромосоме, а **транс** – на разных гомологичных хромосомах.
- Для определения аллельности мутаций решающим является **транс-положение**.



- **Комплементарность.**
- У популярного генетического объекта плодовой мушки *Drosophila melanogaster* имеется большое число форм, наследственно различающихся по окраске глаз.





F1 все мухи имеют темно-красные глаза (дикий тип)

F2: четыре класса расщепления:

- мухи с темно-красными
- ярко-красными
- коричневыми
- белыми глазами

9 : 3 : 3 : 1

- *формально-генетический* анализ
- полностью абстрагируются от механизмов действия исследуемых генов.



Биохимический механизм взаимодействия генов *st* и *bw* исследован достаточно подробно.



Эписта

3

- Гомозиготное состояние двух рецессивных аллелей первого локуса перекрывает экспрессию других аллелей и/или прекращает их экспрессию.
- такие аллели *эпистатичны* по отношению к другим, которые называют *гипостатичными* по отношению к первому локусу.

Эпистаз

Доминантный

Расщепление по фенотипу в F2
13:3

Наследование окраски оперения кур

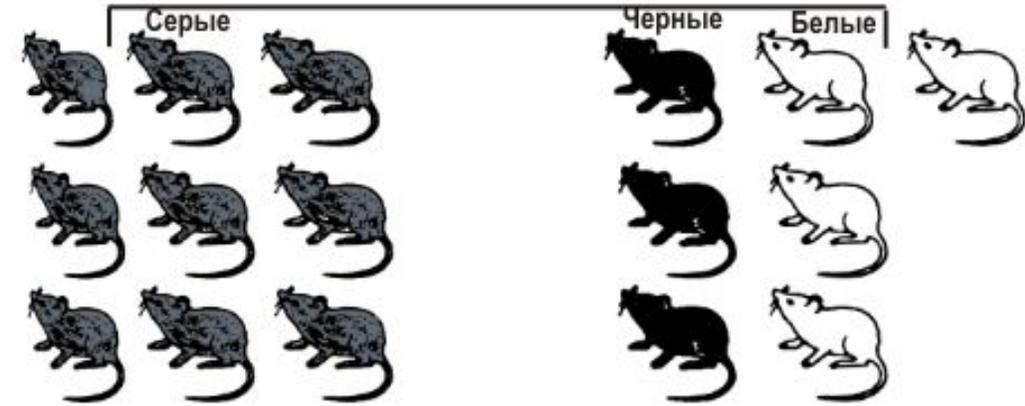
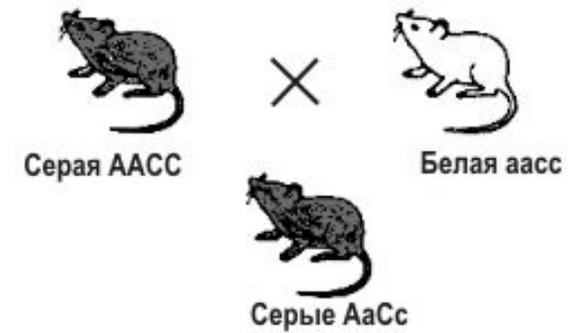
Рецессивный

Расщепление по фенотипу в F2
9:3:4

Наследование окраски шерсти домашних мышей

- Наследование цвета шерсти у мышей.
- Окраска дикого типа обусловлена чередованием кольцевых полос пигмента по длине каждого волоса.

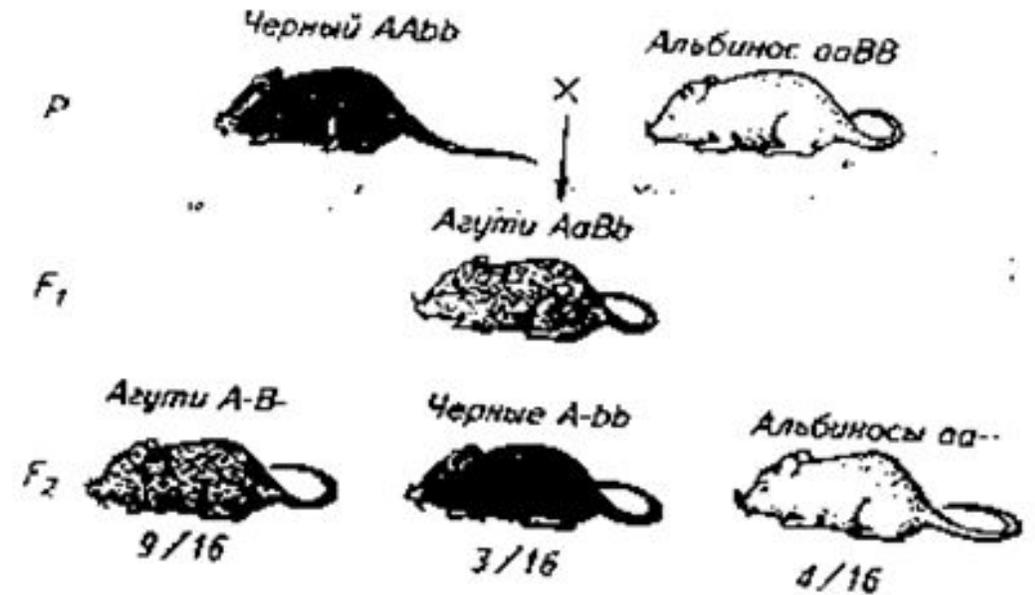
А



Б

	АС	Ас	аС	ас
АС	ААСС Серая	ААСс Серая	АаСС Серая	АаСс Серая
Ас	ААСс Серая	ААсс Черная	АаСс Серая	Аасс Черная
аС	АаСС Серая	АаСс Серая	АаСС Белая	ааСс Белая
ас	АаСс Серая	Аасс Черная	ааСс Белая	аасс Белая

- В присутствии аллеля **A** из молекулы предшественника образуется черный пигмент.
- В присутствии аллеля **B** черный пигмент распределяется во время роста волоса в виде кольцевых сегментов, что дает окраску агутти.
- В присутствии двух аллелей **b (bb)** все волосы остаются черными.
- В случае генотипа **aa** черного пигмента не образуется, и независимо от присутствия аллеля **B** или **a** получаются мыши альбиносы.
- Таким образом, генотип **aa** эпистатически маскирует или подавляет экспрессию гена **B**.



- Другой тип эпистаза: доминантный аллель одного локуса маскирует экспрессию аллелей другого локуса.
- Доминантный аллель **W** обуславливает белую окраску плодов тыквы, независимо от генотипа по второму локусу **Y**.



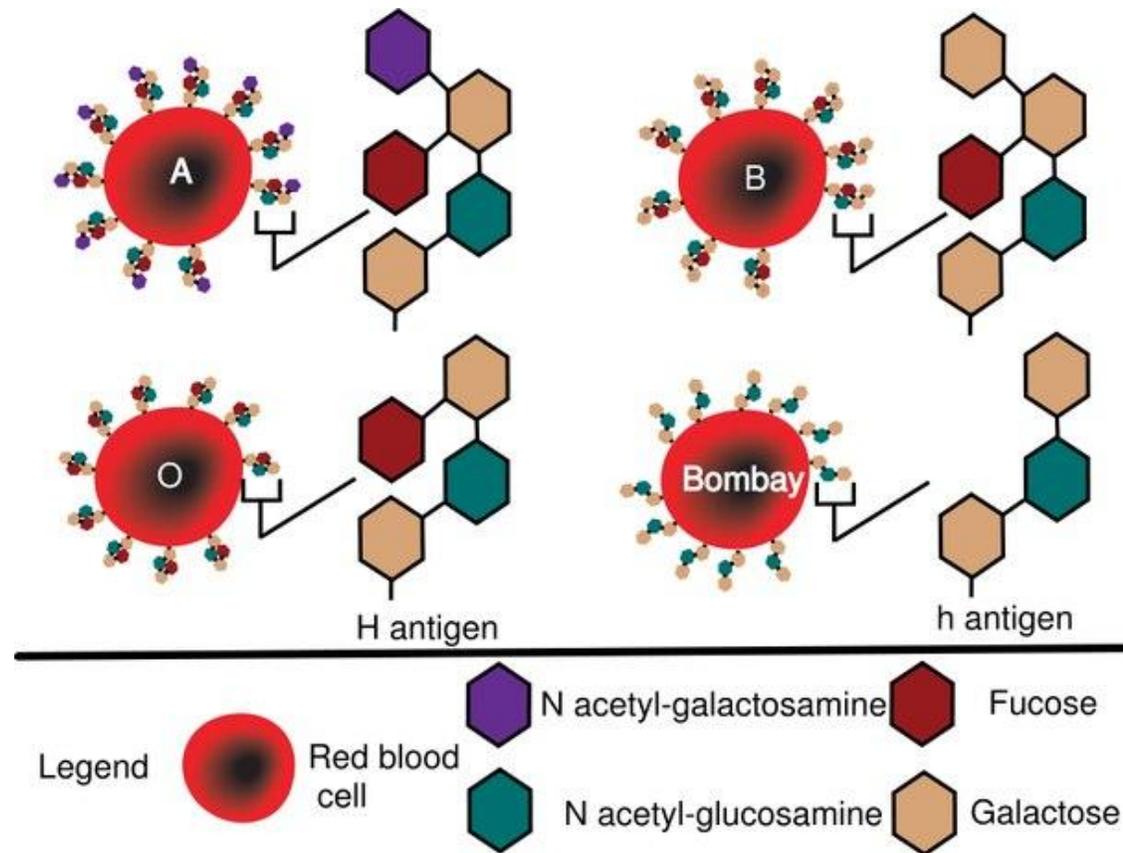
Фенотип крови

Бомбей

Антигены **A** и **B** происходят из одного предшественника, **H-вещества**, к молекулам которого затем добавляются один или два концевых углеводных остатка сахара.

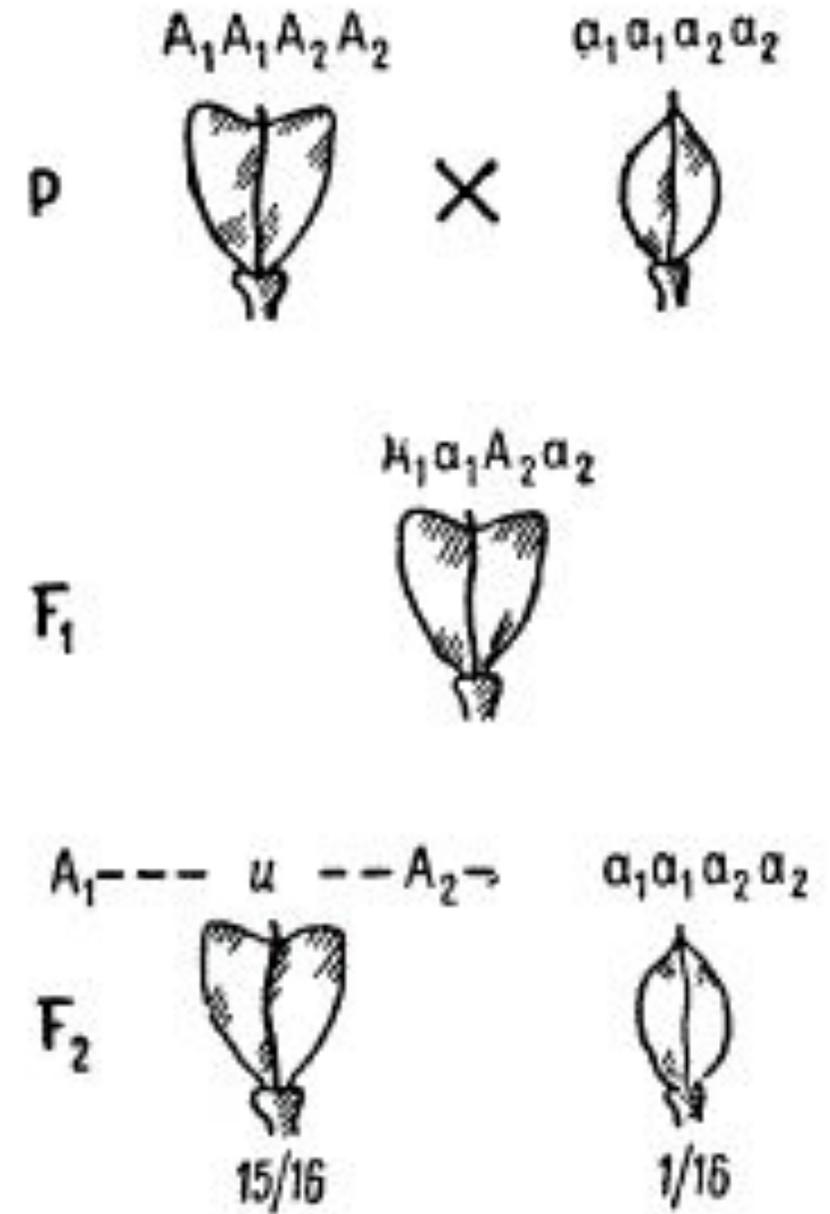


- Дефектное **H-вещество** не связывается с ферментом, добавляющим концевые углеводные остатки.
 - приводит к **фенотипу Бомбей**.
- этот дефект обусловлен рецессивной мутацией *h* в локусе, не гомологичном локусам *A* и *B*.
- при наличии у человека аллелей *I^A* и/или *I^B* вместе с генотипом *hh* антигены **A** и **B** в крови не обнаруживаются.
- у **одной из жительниц Бомбея** с генотипом *hh* определили группу крови **O**, хотя ее родители имели группу крови **AB**, а сын был носителем аллеля *I^B*.



Полимерия.

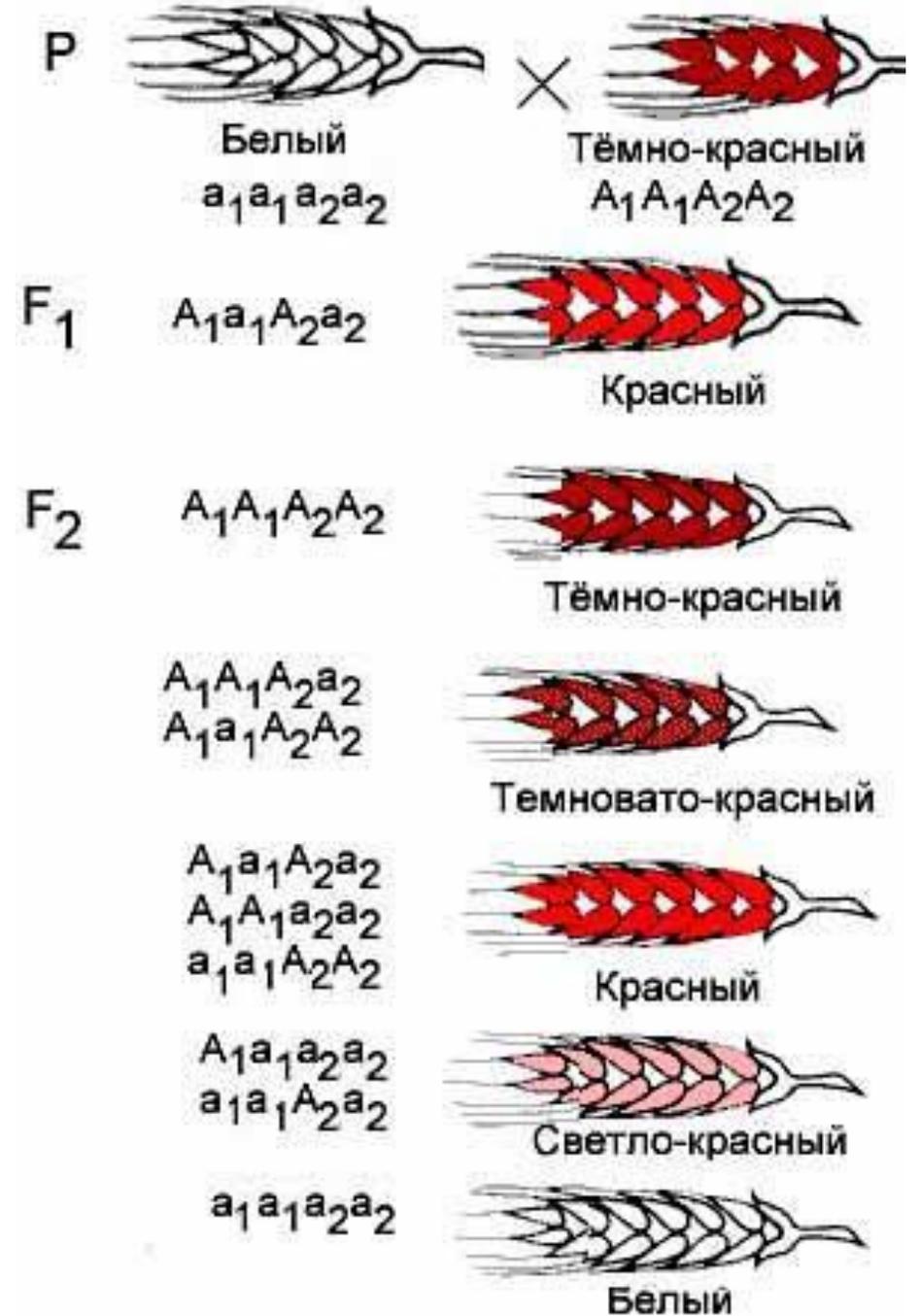
- Пастушья сумка с треугольными и овальными плодами
 - *некумулятивная полимерия.*



A — треугольная форма; a — округлая форма.

- *Однозначные*, или *полимерные*, гены могут действовать и по типу *кумулятивной полимерии*.

- шведский генетик Г. Нильсон-Эле в 1908 г. описал серию однозначно действующих генов, которые определяют окраску эндосперма зерен пшеницы.



Гены-модификаторы.

Природа генов-модификаторов до сих пор вызывает споры: в частности, не ясно, существуют ли специальные модификаторы, функция которых заключается в изменении действия других, «основных» генов, или модифицирующее действие гена – результат его *плейотропии*.

- **Модификатор** – это ген, влияющий на фенотипическое проявление гена другого локуса.
 - ✓ У мышей ген пятнистой окраски (*s*) определяет присутствие на брюшке белой шерсти;
 - ✓ площадь белого пятна варьирует от очень небольшой до занимающей всю шкурку
 - ✓ искусственным отбором можно вывести линии, где у всех особей пятна будут небольшими, и линии, в которых все особи будут почти целиком белыми.
- Результаты скрещивания между «плюс»-линией и «минус»-линией имеют промежуточные по сравнению с родительскими значения признака, причем изменчивость **F2** выше чем **F1**.
 - обратное скрещивание **F1** с особями из «плюс»-линии, родительский тип («плюс»-линии) встречается приблизительно с ожидаемой частотой (между **1/18** и **1/16**)
 - на проявление пятен влияют три или четыре несцепленных гена

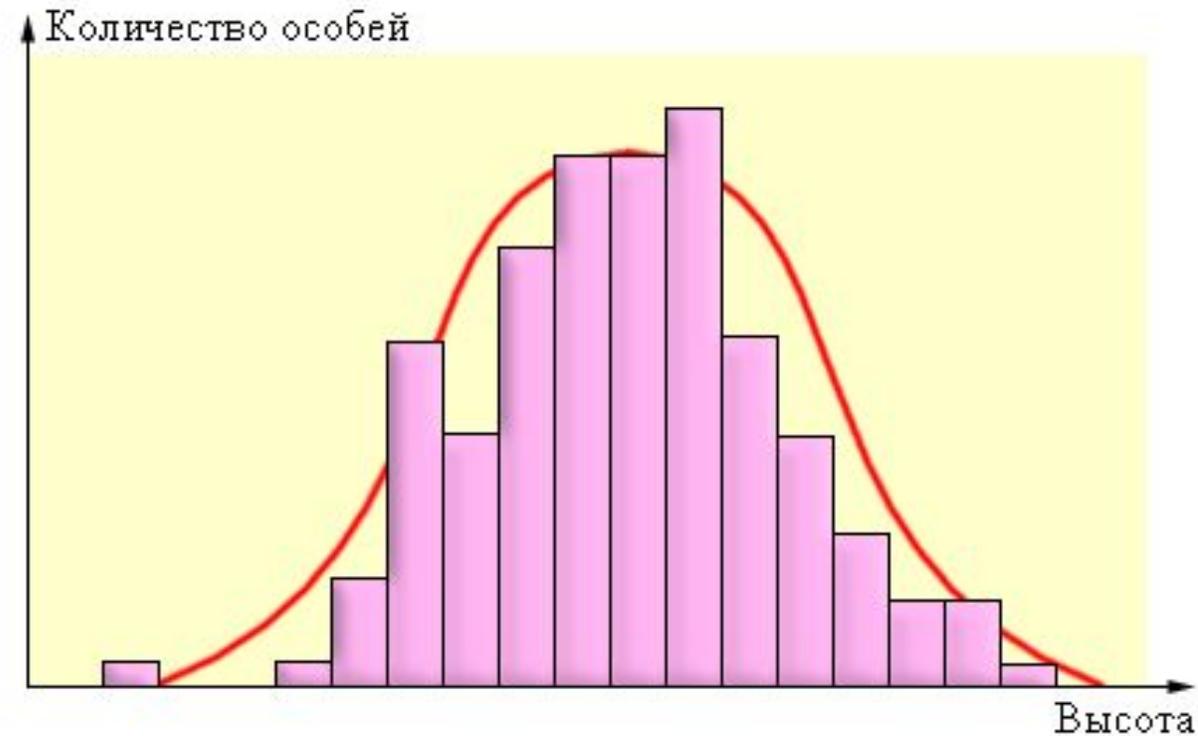
Количественные

признаки

- Открытие Менделем основных законов наследственности оказалось возможным благодаря тому, что он анализировал контрастирующие признаки, которые легко отличались друг от друга.
 - желтые – зеленые горошины
 - гладкие – морщинистые
 - цветки – осевые или верхушечные
 - растения – карликовые или высокие.
- Рост, вес, плодовитость, продолжительность жизни – признаки, для которых характерна непрерывная изменчивость.
- Непрерывная изменчивость обусловлена
 - (1) взаимодействием между различными генами
 - (2) взаимодействием между генами и окружающей средой.

Непрерывная изменчивость

- Для некоторых признаков характерна дискретная, или *прерывистая*, изменчивость.
 - ✓ признаки, *изученные Менделем*,
 - ✓ *A, B, AB* и *0* группы крови у человека,
 - ✓ нормальные или зачаточные крылья и белые или красные глаза у дрозофилы,
 - ✓ красная или белая окраска цветков львиного зева,
 - ✓ способность или неспособность сальмонелл синтезировать индол.
- для других признаков характерна *непрерывная* изменчивость



Непрерывная изменчивость

- Признаки проявляющие непрерывную изменчивость, называют *количественными*, или *метрическими*, поскольку разница между особями невелика и требует точных измерений;
- в отличие от качественных признаков разница между некоторыми велика и видна просто при наблюдении.
 - ✓ Рост большинства людей колеблется между **145** и **185 см**.
 - ✓ Самки дрозофилы откладывают от нескольких штук до нескольких сотен яиц
 - ✓ В початк



СОТНИ.

Наследование количественных признаков

- в основе непрерывной изменчивости лежат наследственные факторы,
- для **количественных** признаков характерно **полигенное наследование**.

Аддитивное действие генов – основа непрерывной изменчивости

1. признаки с непрерывной изменчивостью обычно можно измерить (взвесить, подсчитать и т.д.)
2. отвечающие за такие признаки гены действуют аддитивно.
3. Каждый ген может быть представлен либо аддитивными аллелями, влияющими на количественное проявление признака, либо неаддитивными аллелями, которые не вносят вклад в количественное проявление признака.
4. Суммарный эффект каждого аддитивного аллеля близок к вкладу аддитивных аллелей других генов.
5. значительная изменчивость количественных признаков обусловлена влиянием на него целого ряда генов.
6. Для анализа наследования полигенных признаков нужно изучить множество потомков.

Определение числа генов, детерминирующих признак

- Если во втором поколении имеются особи с фенотипом, напоминающим фенотип одного из родителей, то число детерминирующих этот фенотип (признак) генов (n) можно определить по формуле:

$\frac{1}{4^n}$ = доля особей F2 с одним из крайних фенотипов (родительским).

- Если 1/16 растений второго поколения имеет либо красные, либо белые зерновки, как и родители.

$$\frac{1}{4^n} = \frac{1}{16}$$

$$\frac{1}{4^2} = \frac{1}{16}$$

$$n = 2$$

Если число генов мало, то для определения количества ожидаемых фенотипических классов проще пользоваться формулой

$$(2n + 1).$$

При $n = 2$,

$$2n + 1 = 5,$$

то есть возможны фенотипические классы особей, несущих 4, 3, 2, 1 аддитивный аллель или вообще не несущих таких аллелей (0).

При $n = 3$,

$$2n + 1 = 7,$$

то есть фенотипические классы объединяют особей с 6, 5, 4, 3, 2, 1 аддитивным аллелем или без них (0).

Значение полигенного наследования признаков

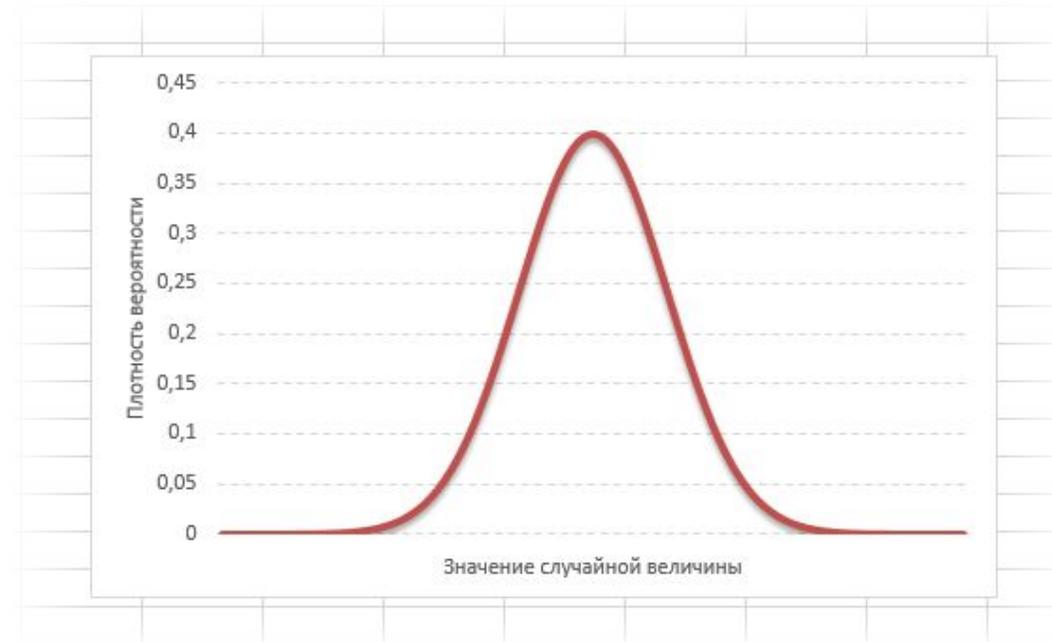
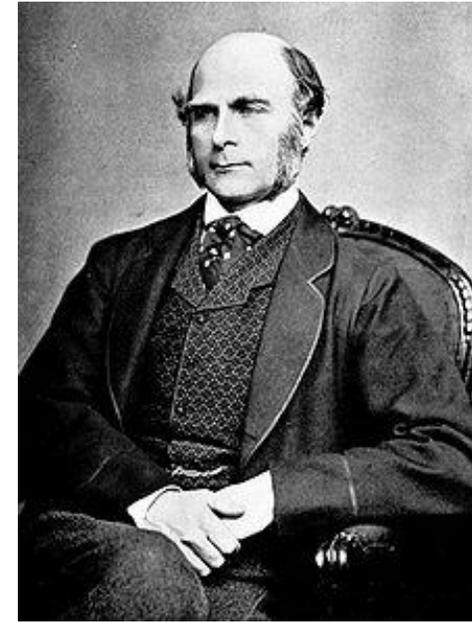
Полигенные признаки:

- ✓ рост,
- ✓ вес,
- ✓ экстерьер животных,
- ✓ высота и урожайность зерна у растений,
- ✓ продукция мяса и молока у крупного рогатого скота,
- ✓ яйценоскость у кур.

- У человека:
 - ✓ пигментация кожи,
 - ✓ степень развития интеллекта,
 - ✓ формы поведения,
 - ✓ полнота,
 - ✓ предрасположенность к определенным заболеваниям.
- полнота и предрасположенность к заболеваниям (к коронарной болезни сердца) – **сложные признаки**.
- Несмотря на непрерывную изменчивость таких признаков, не удастся проследить их наследование по Менделю.
- Проявление признака зависит от среды.
- **мультифакторный** контроль экспрессии признака в фенотипе.

Анализ полигенных признаков

- Распределение частот встречаемости фенотипов обычно имеет характер нормального распределения.
- Для **оценки экспериментальных данных** используются **статистические методы**, которые были **разработаны Гальтоном** еще в начале прошлого века и составили основу **биометрии**.



Для анализа признаков с нормальным распределением величины используют:

- Среднюю величину
- Дисперсию
- Стандартное отклонение
- Стандартную ошибку средней

Наследуемость

Имея методы измерения количественных признаков, можно оценить в какой степени данный признак определяется генотипом и в какой – условиями среды.



Наследуемость в широком смысле

- Один из способов оценки изменчивости количественных признаков состоит в использовании инбредных линий.
- Представлены генетически однородными (с высокой степенью гомозиготности) особями.
- Наблюдают изменчивость между особями из разных линий и между особями из одной инбредной линии.

- Эксперимент по искусственному отбору – сельскохозяйственная лаборатория **штата Иллинойс (США)**
- С **1896 г.** Отбирают растения с высоким и низким содержанием масла в зернах.
- Даже после **76 поколений** отбора содержание масла все еще продолжает увеличиваться.



- Обычно наследуемость значимых для организма признаков мала, поскольку, в основном, она обусловлена генетически и за время эволюции вида стала оптимальной.

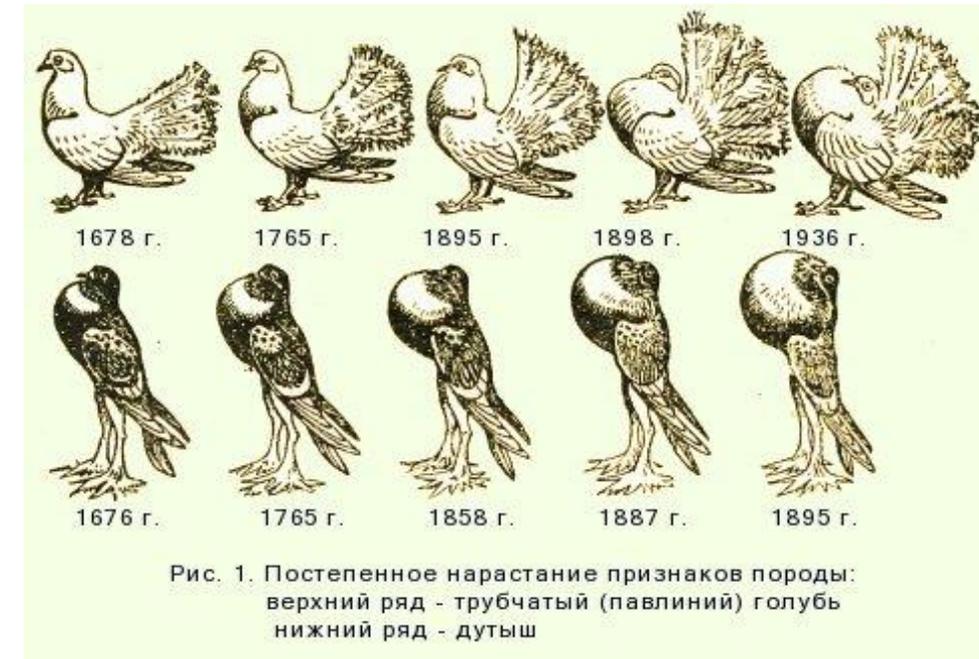
- яйценоскость кур

- размер кладки и темпы размножения у птиц.

- Менее значимые для выживания признаки имеют более высокие показатели наследуемости

- масса тела

- длина хвоста и крыльев



Близнецовый метод у человека

Для определения влияния генетических и средовых факторов на фенотип человека исследуются **монозиготные**, или **идентичные** близнецы, которые развиваются из одной оплодотворенной яйцеклетки и несут одинаковые гены.

Полученные результаты сравнивают с результатами анализа дизиготных, или не идентичных близнецов, которые развиваются из двух яйцеклеток, оплодотворенных двумя спермиями.

Близнецовый метод

Этот метод используют в генетике человека для выяснения степени наследственной обусловленности исследуемых признаков

- Значение близнецового метода:
- Изучение развития и заболеваемости близнецов оказало большое влияние на понимание среды возникновения многих болезней
- Если какой-то признак имеет сходство у однояйцовых близнецов, то это есть свидетельство его зависимости от наследственности
- Так в ходе исследований стало известно, что для возникновения таких болезней, как корь, коклюш, ветрянка, оспа необходимо только инфекционное начало; а для появления таких заболеваний, как дифтерия, свинка, воспаление легких, полиомиелит, туберкулез играет роль наследственные свойства организма

[методы](#)

- Другой подход состоит в определении величины **конкордантности** фенотипов у пар близнецов выросших вместе.

- Если у одного из близнецов пары признак экспрессируется, а у другого – нет, то они **дискордантны** по этому признаку.

- Сравнение величин конкордантности у моно- и дизиготных близнецов

Признаки	МБ	ДБ	Признаки	МБ	ДБ
Цвет глаз, волос	99,5 97,0	28,0 23,0	Туберкулез	66,7	23,0
Форма губ, ушей	100,0 98,0	65,0 20,0	Ревматизм	47,3	17,3
Папиллярные линии	92,0	40,0	Воспаление среднего уха	30,1	9,8
Срок начала ходьбы	67	29,9	Косолапость	45,5	18,2
Склонность к занятию спортом	66,3	25,8	Врожденный вывих бедра	41,4	2,8
Сходство мимики	89,6	3,7	Корь	97,4	95,7
Маниакально-депрессивный психоз	73,1	15,2	Коклюш	97,7	92,0
Шизофрения	67,0	12,1	Ветряная оспа	92,8	89,2
Эпилепсия	60,8 (37,2)	12,3 (1,8)	Скарлатина	56,4	41,2
Сахарный диабет	84,0 (58,0)	37,0 (20,0)			

Если у монозиготных близнецов конкордантность по признаку выше чем у дизиготных, то этот признак, в основном, детерминирован генетически.

Признаки	МБ	ДБ	Признаки	МБ	ДБ
Цвет глаз, волос	99,5 97,0	28,0 23,0	Туберкулез	66,7	23,0
Форма губ, ушей	100,0 98,0	65,0 20,0	Ревматизм	47,3	17,3
Папиллярные линии	92,0	40,0	Воспаление среднего уха	30,1	9,8
Срок начала ходьбы	67	29,9	Косолапость	45,5	18,2
Склонность к занятию спортом	66,3	25,8	Врожденный вывих бедра	41,4	2,8
Сходство мимики	89,6	3,7	Корь	97,4	95,7
Маниакально-депрессивный психоз	73,1	15,2	Коклюш	97,7	92,0
Шизофрения	67,0	12,1	Ветряная оспа	92,8	89,2
Эпилепсия	60,8 (37,2)	12,3 (1,8)	Скарлатина	56,4	41,2
Сахарный диабет	84,0 (58,0)	37,0 (20,0)			

Во многих случаях признаки могут считаться полигенными, но полигенность наследования трудно доказать при существенном влиянии на признак факторов среды.

YOU CAN
COUNT ON ME!

