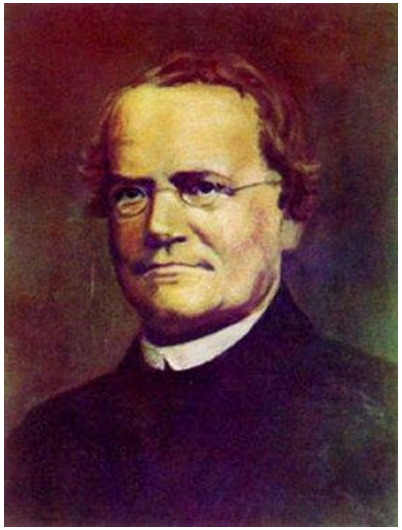
Тема лекции:



ГЕНОТИП КАК СИСТЕМА ВЗАИМОДЕЙСТВУЮЩИХ ГЕНОВ

план

- 3-й закон Г. Менделя при ди- и полигибридном скрещивании и отклонения от закона
- Взаимодействие аллельных и неаллельных генов в генотипе
- Группы сцепления
- Полигенное наследование признаков. Понятие об МФБ

Неаллельные гены

Неаллельные гены -

- Гены, локализованные в разных парах гомологичных хромосом
- **АаВв**
- Типы гамет: АВ, Ав, аВ, ав

Разнообразие типов гамет, образуемых организмом, определяется степенью его гетерозиготности и выражается формулой

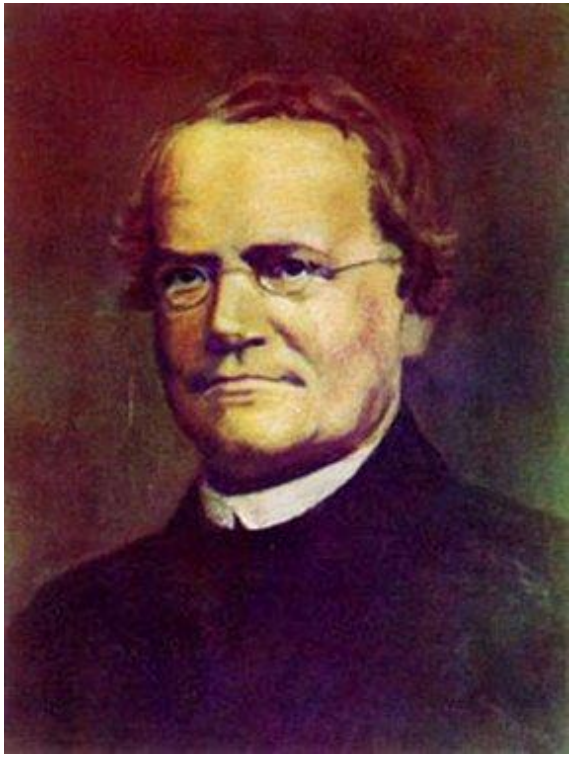
$$2^n,$$

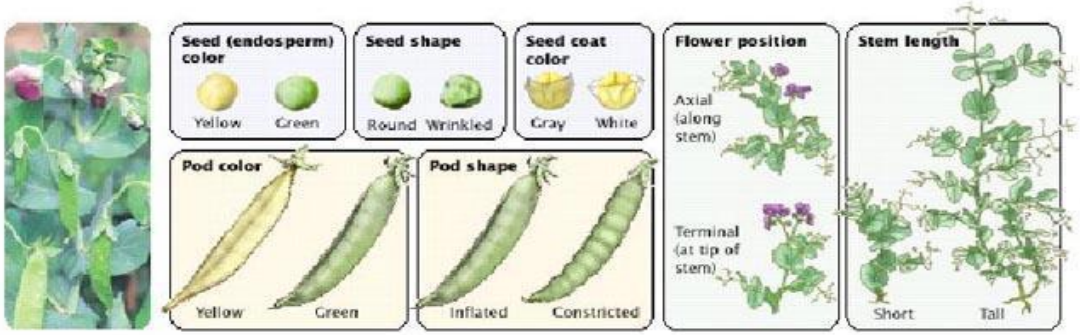
где *n* — число локусов в гетерозиготном состоянии.

- **у дигетерозиготного организма (AaBb) образуется 4 типа гамет в равных количественных соотношениях (AB – 25%, Ab – 25%, aB – 25%, ab – 25%),**
- у гомозиготной особи (aabb) – один тип гамет ab, а поэтому в потомстве образуется 4 типа фенотипических классов в равных количественных соотношениях (по 25% каждого класса).

Формулировка 3 закона Менделя

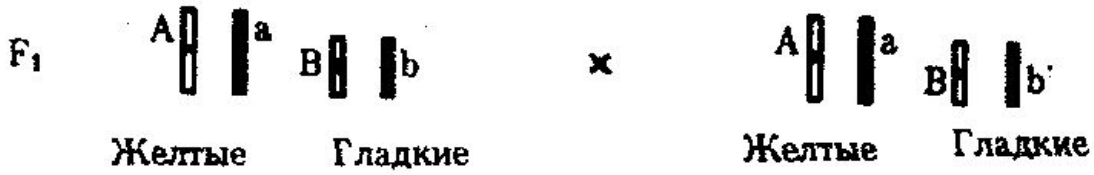
- ***При ди- и полигибридном скрещивании каждая пара признаков наследуется независимо от других, комбинируясь с ними во всех возможных сочетаниях***

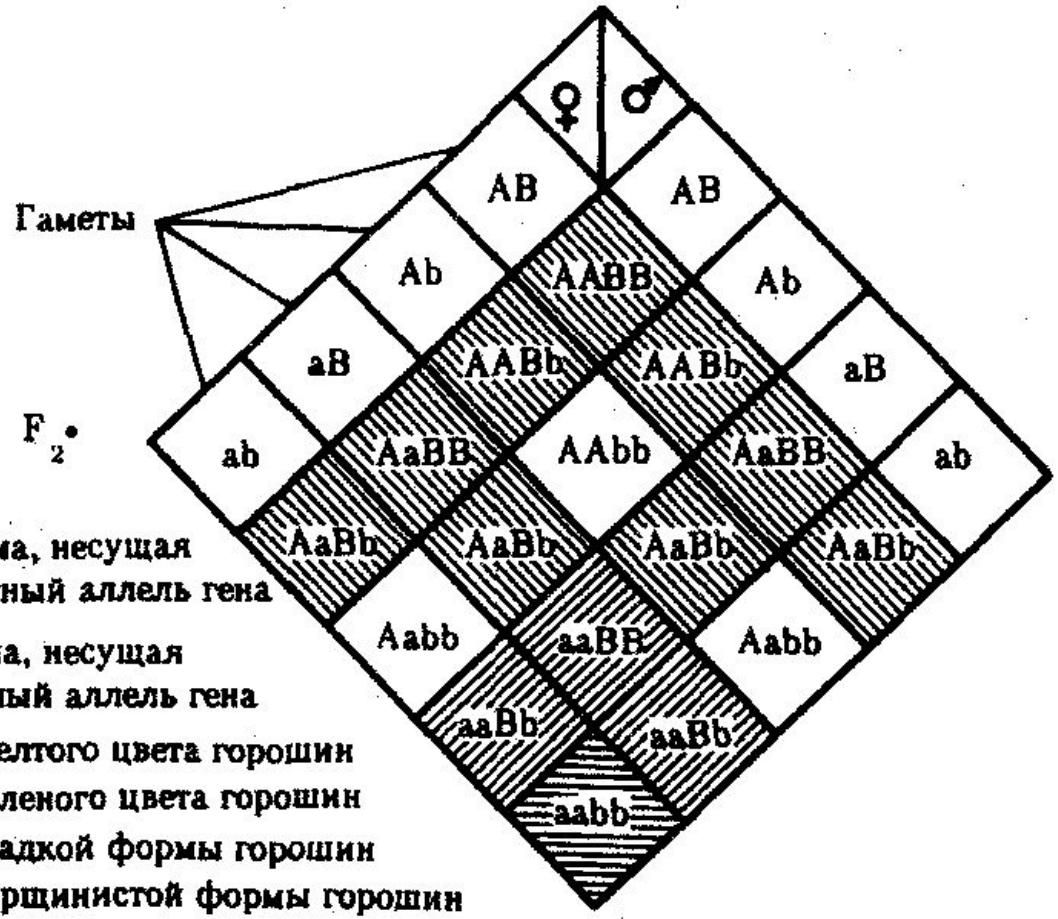




Наследственные признаки у гороха *Pisum sativum* :
форма и цвет семян, форма и цвет стручка, размер растения, расположение цветков

Независимое наследование признаков (цвета и формы горошин)





Расщепление в F_2 по обоим признакам 9:3:3:1 (комбинирование вариантов признаков во всех возможных сочетаниях)

Расщепление в F_2
по цвету 12 желтых:
4 зеленых = 3:1
по форме 12 гладких:
4 морщинистых = 3:1

Хромосома, несущая доминантный аллель гена

Хромосома, несущая рецессивный аллель гена

A Аллель желтого цвета горошин

a Аллель зеленого цвета горошин

B Аллель гладкой формы горошин

b Аллель морщинистой формы горошин

Желтые гладкие

Желтые морщинистые

Зеленые гладкие

Зеленые морщинистые

P АаВв x АаВв

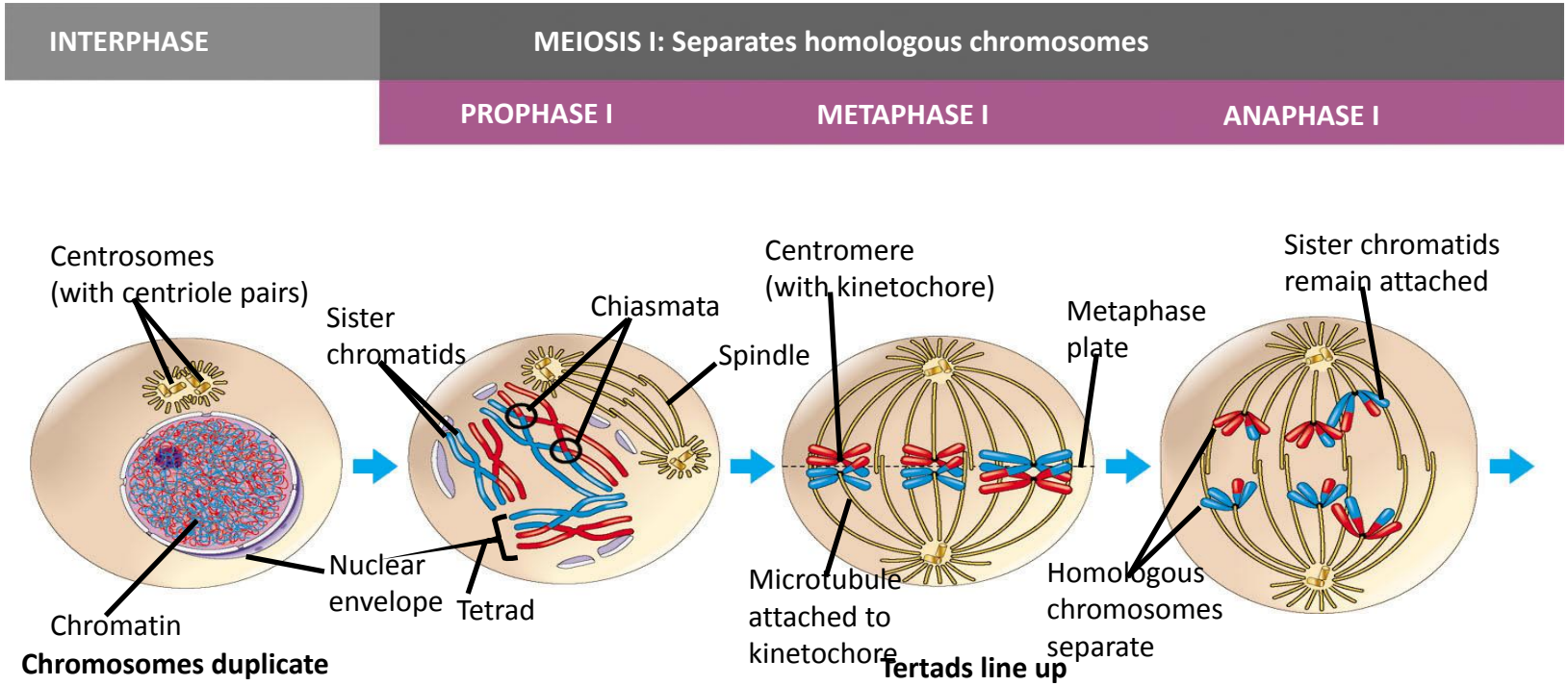
Решетка Пеннета

Гаметы	АВ	Ав	аВ	ав
АВ	ААВВ	ААВв	АаВВ	АаВв
Ав	ААВв	ААвв	АаВв	Аавв
аВ	АаВВ	АаВв	ааВВ	ааВв
ав	АаВв	Аавв	ааВв	аавв

По генотипу: 4:2:2:2:2:1:1:1:1 (9 классов)

По фенотипу: 9:3:3:1 (4 класса)

- Цитологические основы независимого наследования моногенных признаков – **случайное и независимое расхождение гомологичных хромосом к полюсам клетки в анафазе1 мейоза.**



Отклонения от закона:

- 1) если аллельные гены взаимодействуют между собой по типам – **кодоминирования и неполного доминирования**,
- 2) если неаллельные гены (их продукты) вступают между собой в какое-либо взаимодействие – **комплементарность, эпистаз, полимерию, модифицирующее влияние, эффект положения гена**,
- 3) если гены локализованы в одной паре гомологичных хромосом и **наследуются сцепленно**.

Виды взаимодействия неаллельных генов:

- 1. Модифицирующее влияние
- 2. Комплементарность
- 3. Эпистаз
- 4. Эффект положения гена
- 5. Полимерия

Модифицирующее влияние –

- **вид взаимодействия неаллельных генов, когда продукт одной пары генов модифицирует (изменяет) фенотипический эффект другой пары генов.**

Наличие А, В или Н-антигенов в слюне (и других секретах) зависит от секреторного гена Se (расположен в 19 хро-ме).

<u>Секреторы</u>: SeSe, Sese.

<u>Несекреторы</u>: sese.

Например:

ABSeSe, ABSese – в слюне обнаруживаются антигены А и В.

ABsese – в слюне не обнаруживаются антигены А и В.

OOsese – в слюне обнаруживается антиген Н.

Комплементарность –

- **вид взаимодействия неаллельных доминантных генов, в результате которого формируется новый конечный признак.**

А и В –комплементарные гены, обусловливают развитие нормального слуха.

Р АаВв х АаВв

норм.сл норм.сл

F АВ Ав аВ ав

9 : 3 : 3 : 1

норм.сл. глухонемота

Эпистаз –

- вид взаимодействия неаллельных генов, когда аллель из одной пары генов подавляет (усиливает) фенотипический эффект другой пары генов.

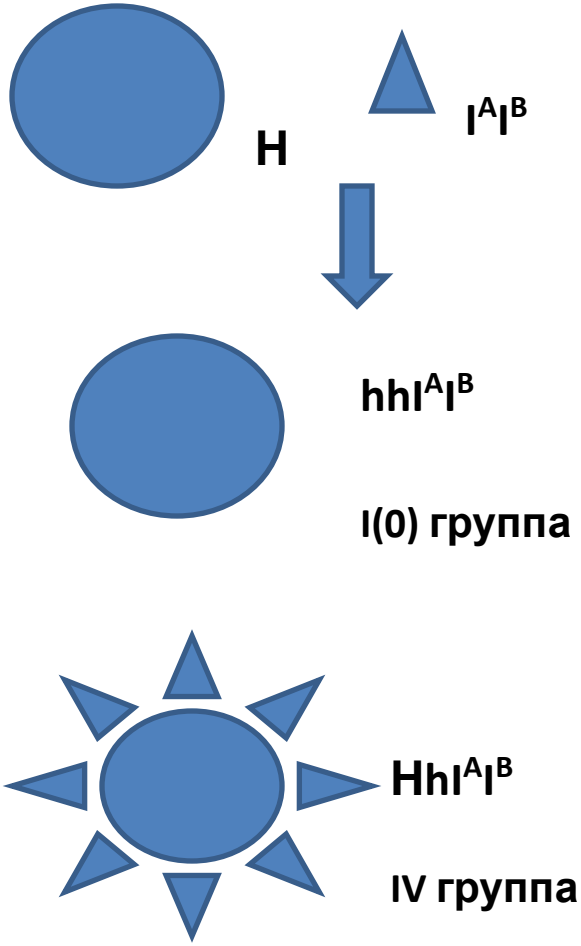
Эпистаз – проявление одного гена полностью подавляется другим геном

Рецессивный эпистаз

Бомбейский феномен

Группа крови Бомбей (среди индусов частота 1:13000). Генотипы: AAhh, AOhh, BBhh, BOhh, ABhh – 1(O) группа крови (группа крови Бомбей).

Нет H-предшественника антигенов A и B.



Группы крови системы АВО(Н)

H-антиген – предшественник антигенов A и B.

Ген в 9 хромосоме	Ген в 19 хромосоме	Антигены
A	H	A
B	H	B
O	H	H

Эффект положения гена:

- **фенотипический эффект гена зависит от соседних генов.**
- Если ген в результате перекомбинации генов окажется в зоне гетерохроматина, его активность будет снижена.

Случайные комбинации генов родителей у потомства

P мать AOrhrh x отец BORhRh

11,Rh - 111,Rh+

G Arh Orh BRh ORh

F ABRhrh, AORhrh,

1Y,Rh+ 11,Rh+

резус-конфликт резус-конфликт

не развивается развивается

(двойная несовместимость)

25% 25%

BORhrh, OORhrh.

111,Rh+ 1,Rh+

резус-конфликт резус-конфликт

не развивается развивается

(двойная несовместимость)

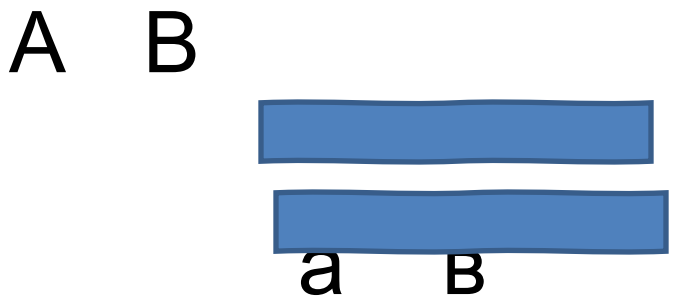
25% 25%

В случае несовместимости матери и плода одновременно по системе AB0 (H) и резус фактору резус-конфликт не развивается, т.к. попавшие в организм матери эритроциты плода будут разрушаться ее антителами (против А и В антигенов) и не смогут вызвать образование анти-Rh-антител

- **Сцепленное наследование генов, кроссинговер**

Сцепленное наследование.

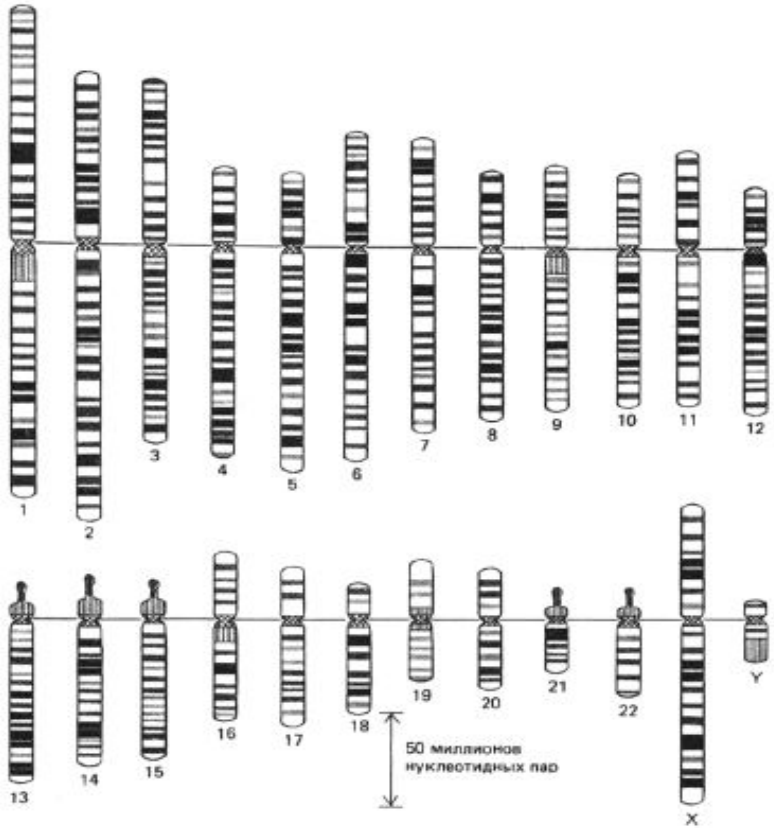
При сцепленном наследовании неаллельные гены расположены в одной паре гомологичных хромосом.

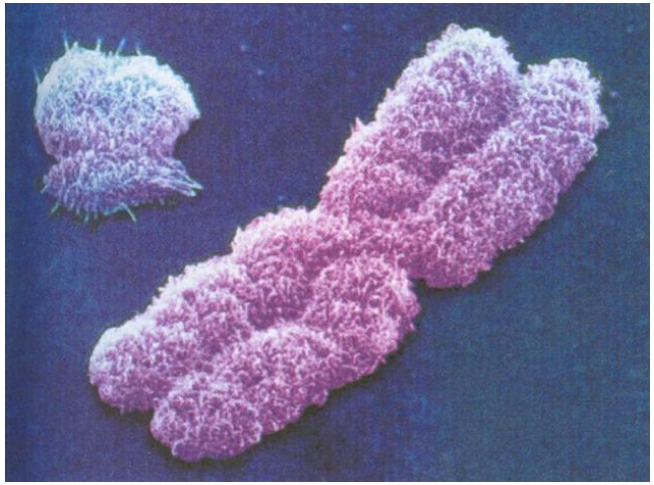


Явление сцепления генов было установлено Т. Морганом.

- Гены, расположенные в одной паре гомологичных хромосом и наследующиеся целой группой, образуют **группу сцепления**.
- Совместное наследование генов, ограничивающее свободное их комбинирование, называют **сцеплением генов**

- **Каждая хромосома представляет собой группу сцепления (Г.С.) генов.**
- **Число Г.С. у диплоидного организма равно гаплоидному набору хромосом**
- **(у женщин – 23 Г.С., у мужчин – 24).**





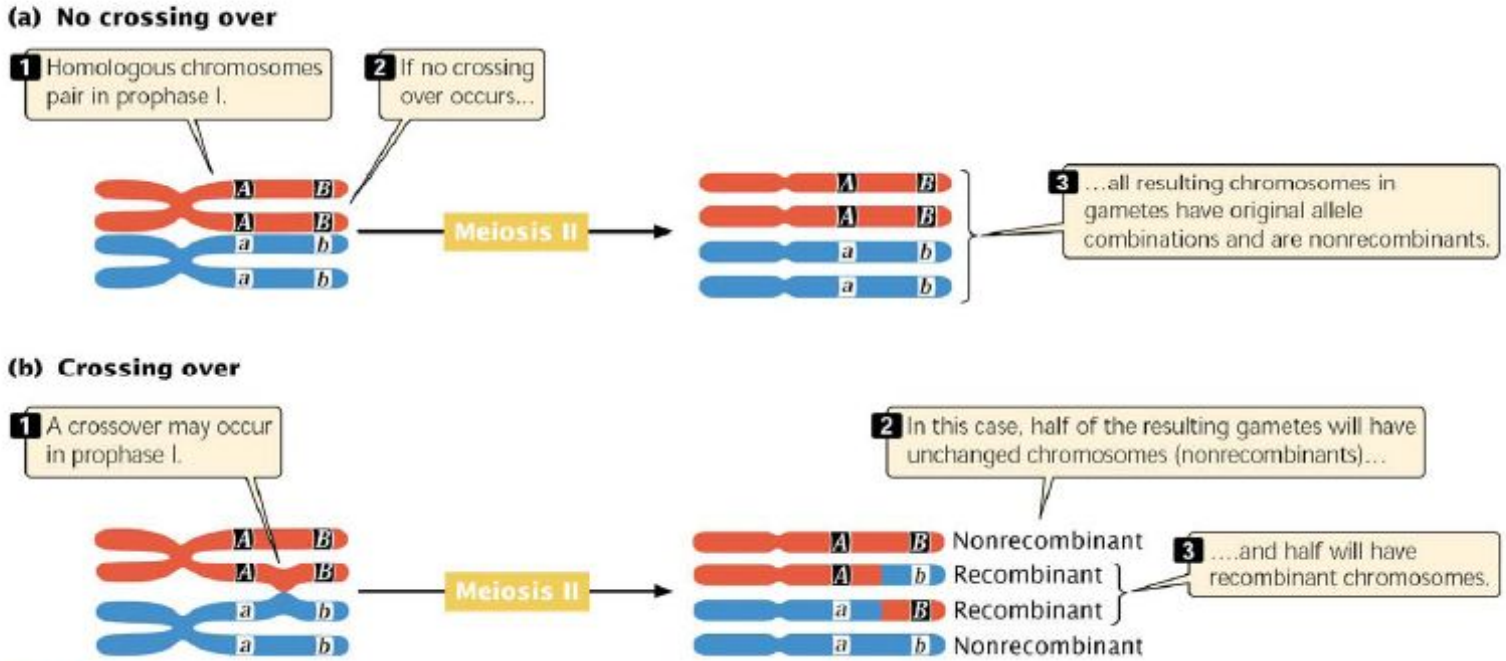
Кроссинговер (К.)

- **К. у женщин происходит чаще, чем у мужчин.**
- **Причина нарушения сцепления – К. – обмен гомологичных хромосом гомологичными районами, происходит в профазе I мейоза. Частота нарушения сцепления постоянна для каждой пары сцег**

Кроссинговер - обмен частями между гомологичными хромосомами (отцовскими и материнскими) происходит в профазе I мейоза.

В отсутствии кроссинговера
у дигетерозиготной особи (AaBb) образуется только 2 типа гамет и, соответственно, 2 фенотипических класса в равных количественных соотношениях (по 50%).

7.6а. Без перекреста все гаметы родительского типа



7.6 **Crossing over produces half nonrecombinant gametes and half recombinant gametes.**

7.6б. В результате одиночного перекреста половина гамет рекомбинантная, половина – нерекомбинантная,

- Т. Морган предположил, что частота кроссинговера показывает относительное расстояние между генами:
- **чем чаще осуществляется кроссинговер, тем далее отстоят гены друг от друга в хромосоме,**
- **чем реже кроссинговер, тем они ближе друг к другу.**

Сцепление может быть:

ПОЛНОЕ, НЕПОЛНОЕ и СИНТЕННОЕ

Полное – кроссинговер не происходит. Сцепленные гены всегда наследуются вместе. Примеры: гены рРНК от 40 до 50 копий в каждой ядрышкообразующей хромосоме.

- при полном сцеплении в результате анализирующего скрещивания в потомстве образуется две фенотипические группы по 50%:
- P ♀ <u>АВ</u> x ♂ <u>ав</u>
- а в а в
- гаметы <u>АВ</u>, <u>ав</u> <u>ав</u>
- F_1 <u>АВ</u>, <u>ав</u>
- ав ав
- 50% 50%

Неполное сцепление генов

– кроссинговер происходит, частота кроссинговера зависит от расстояния между сцепленными генами:

Тесное сцепление – кроссинговер происходит редко.

Гены чаще наследуются вместе.

Примеры:

Гены Rh-комплекса (СДЕ) в 1 хромосоме.

Гены HLA-комплекса (АВСД) в 6 хромосоме.

при неполном сцеплении генов в результате анализирующего скрещивания в потомстве образуется четыре фенотипические группы в неравном соотношении.

- *P* ♀ *AB* x ♂ *ав*
- *а в* *а в*
- *гаметы* *AB*, *ав* *ав*
- некроссоверные
- *Ав*, *аВ*
- кроссоверные
- F *AB*, *ав* *Ав*, *аВ*
- *ав* *ав* *аВ* *ав*
- нерекомбинанты
  рекомбинанты

Больше будет особей с той же комбинацией признаков, что и у родителей (нерекомбинанты). Особей с иной комбинацией признаков (рекомбинанты) будет меньше

При неполном сцеплении у дигетерозиготы образуется 4 типа гамет и 4 фенотипических класса в потомстве в неравных количественных отношениях (причем кроссоверных особей-рекомбинант всегда меньше).

A B A в A в

---- x ---- ----

a в a B a B

Гаметы:

AB и ав

Некроссоверные, их образуется больше.

Ав и aB

Кроссоверные, их образуется меньше.

Синтенное сцепление

– кроссинговер происходит часто между генами, далеко расположенными друг от друга в большой хромосоме (синтенные гены).

Синтенные гены наследуются практически независимо.

- **при независимом наследовании в результате анализирующего скрещивания в потомстве образуется четыре фенотипические группы в равном соотношении (по 25%):**
- P ♀ *АаВв* *x* ♂ *аавв*
-
- *гаметы* *АВ Ав аВ ав* *ав*
-
- F АаВв; Аавв; ааВв; аавв
- **25% 25% 25% 25%**

Фазы сцепления генов

Цис-фаза A B

Гаметы: AB и ав

а в 50% 50%

Транс-фаза A в

Гаметы: Ав и аВ

а В 50% 50%

- Сила сцепления между генами обратно пропорциональна расстоянию между ними. За единицу расстояния между генами принята условная единица – морганида.
- **1 морганида соответствует расстоянию в хромосоме, на котором кроссинговер происходит в 1% гамет.**

- При расстоянии между генами в 50 и более морганид признаки наследуются независимо.

- Частота К. используется для картирования хромосом (определения порядка расположения генов в хромосоме и относительного расстояния между ними).

- Биологическое значение К. – увеличивает комбинативную

Эффект положения генов – изменение фенотипического эффекта генов при их тесном сцеплении

Rh-комплекс (CDE, cde) – выявляются антигены: C, D, E, c, d, e. Антиген-D самый сильный, он определяет положительный резус. Все остальные – отрицательный.

Генотипы:

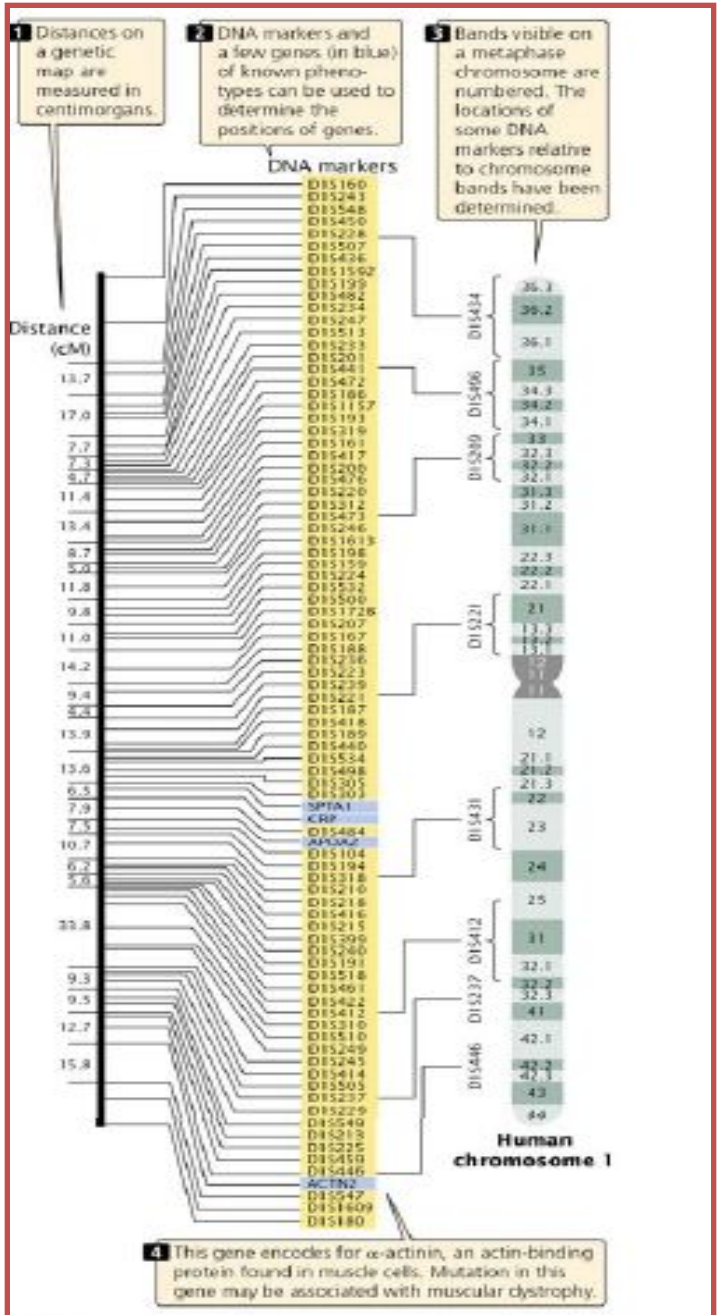
CDe

cde , гены C и D сцеплены в цис-фазе, при этом активность гена D снижена геном C и кровь дает слабо положительную реакцию, т.к. мало D-антигена.

Cde

cDe , гены C и D сцеплены в транс- фазе. Ген C не оказывает влияния на активность гена D и кровь дает нормальную положительную реакцию.

В этом случае несовместимость матери и плода по Rh фактору протекает легче.



19.1 **Genetic maps are based on rates of recombination.** Shown here is a genetic map of human chromosome 1.

Генетическая карта хромосомы – схема взаимного расположения генов, находящихся в одной группе сцепления.

Расстояние между генами на генетической карте хромосомы определяют по частоте кроссинговера между ними.

Полигенное наследование, понятие о МФБ

- **Полигенный тип наследования** (ПТН) – наследование не по законам Менделя.
- По ПТН наследуются **полигенные** (неменделирующие) признаки (пп).

- Пп – это в основном **количественные непрерывные признаки** (границы между фенотипическими классами нечеткие),
- в популяциях (семьях) – **множество фенотипических классов**,
- в формирование п.п. принимает участие **много генов** (полигены),
- эффекты генов **суммируются**,
- среда всегда **модифицирует** эффект генов,

Характеристика полигенных признаков

- Среда всегда оказывает существенное влияние на формирование ПП. Под влиянием среды может появиться даже новый фенотипический класс.
- Наследуемость (Н) – >50%<100%.

Особенности формирования ПП

- **Основной вид взаимодействия неаллельных генов в процессе формирования ПП – полимерия: признак формируется в результате суммирования эффектов действия многих пар неаллельных генов из серии полигенов.**

- **Формирование некоторых ПП человека есть результат простой аддитивной полигении, т.е. простого суммирования эффекта полигенов.**

  *** Формирование других ПП происходит по типу полигении с порогом действия.**

Тип наследования ПП называется полигенным. Каждая пара генов из данной серии полигенов наследуется по законам Менделя, но в целом наследование ПП законам Менделя не подчиняется.

Прогнозирование моногенных болезней и МФЗ

Моногенные (генные) болезни	Мультифакториальные заболевания
1. Наследуется по законам Менделя (по моногенному типу)	Наследуется предрасположенность к МФЗ по полигенному типу (не по законам Менделя)
2. Прогнозирование по законам Менделя	Прогнозирование эмпирическое – по результатам наблюдений или с учетом частоты встречаемости в популяции - $\sqrt{q^2}$
3. Риск для потомства не зависит от степени родства с больным родственником.	Чем выше степень родства с больным, тем больше степень риска для потомков
4. риск для следующего ребенка не зависит от количества больных детей в семье	Чем больше родственников в семье, тем выше риск для потомков.
5. Тяжесть болезни не зависит от тяжести заболевания у родственников.	Чем выше тяжесть болезни у родственников, тем выше риск для потомков.
6. Зависимость от пола – только для признаков, сцепленных с полом.	Если больной родитель – редко поражаемый пол, риск для потомков значительно возрастает.
7. Среда или не влияет на проявление признака, или влияет на экспрессивность гена.	Чем больше средовых факторов риска, тем выше риск заболеть МФЗ.

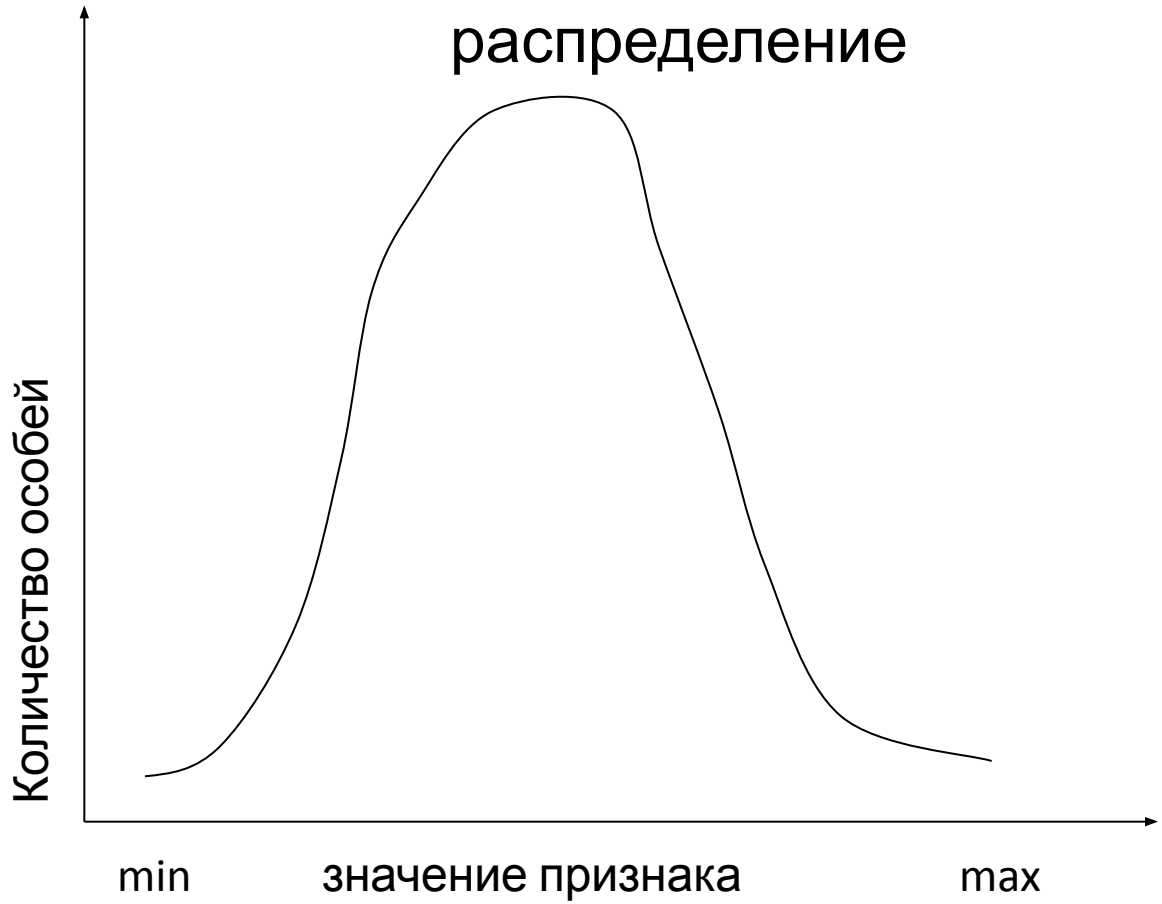
Примеры нормальных п.п.:

- рост, масса тела, степень пигментации, степень интеллекта, продолжительность жизни, фертильность, близнецовость, дерматоглифический рисунок и др.

Примеры патологических п.п.: предрасположенность (подверженность) к МФБ, мультифакториальные формы врожденных пороков развития (ВПР).

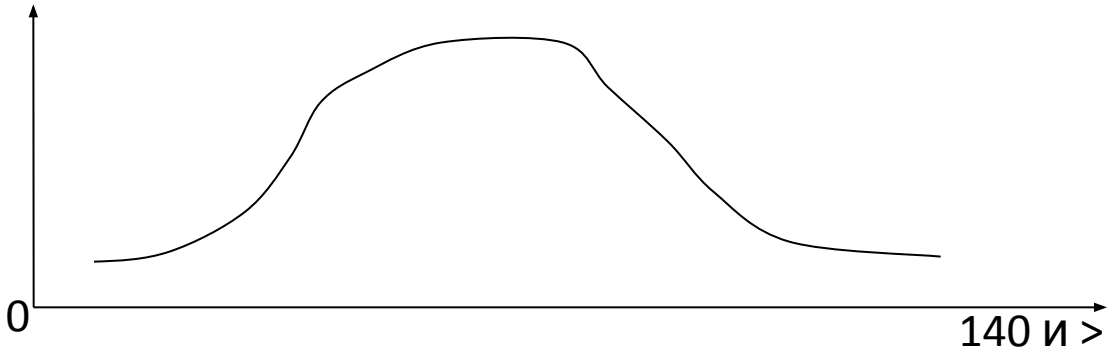
Распределение подверженности к МФБ в популяции (семье) носит нормальный характер (преобладают лица со средней степенью подверженности).

Нормальное биноминальное распределение



фенотипические классы

IQ	Фенотипический класс
140 и >	Одаренные
>120 до 140	Очень способные
>110 до 120	Способные
>90 до 110	Нормальные
>80 до 90	Неспособные
>70 до 80	Пограничный класс
50-70	Дебилы
25-50	Имбецилы
0-25	Идиоты



МФБ –

- болезни, в основе этиопатогенеза которых лежит взаимодействие полигеннообусловленной предрасположенности и многих факторов среды.

- Распространенность в популяциях МФБ высокая (шизофрения – 1%, сахарный диабет – 3–5%, ИБС (ишемическая болезнь сердца) – 10%).

Мультифакториальные заболевания, или болезни с наследственным предрасположением

- **псориаз,**
- **сахарный диабет,**
- **шизофрения**

- заболеваниям присущ семейный характер, и участие наследственных факторов в их возникновении не вызывает сомнений
- Среда оказывает сильное воздействие на проявление данных признаков

Модели полигенного наследования

1. **Аддитивная полигения без порога действия.**

- **Каждый ген из серии полигенов вносит свою долю в формирование признака (болезни).**
- **Так наследуются: рост, масса тела, интенсивность пигментации кожи, интеллект, продолжительность жизни.**

A1B1C1 – каждый из серии полигенов увеличивает рост на 30 см.

A2B2C2 – на 25 см.

A1A1B1B1C1C1 – максимальный рост 180 см (30x6)

A2A2B2B2C2C2 – минимальный рост 150 см (25x6)

A1A2B1B2C1C2 – средний рост 165 см.

P ♀ $A_1A_1B_1B_1$ × ♂ $A_2A_2B_2B_2$

GAM A_1B_1 A_2B_2

F $A_1A_2B_1B_2$

mulatto

Модели полигенного наследования

2. **Аддитивная полигения с порогом действия**

- **Признак (болезнь) проявляется в том случае, если в генотипе окажется пороговая величина генов.**
- **Так наследуются : гипертоническая болезнь, нормальное развитие верхней губы.**

- **Генотип подверженности (больных) к МФБ неизвестен.**
- Генов много, гены нормальные, но с узкой нормой реакции.
- Наследуемость при МФБ <100% и >50%.
- Например, наследуемость
- сахарного диабета – 60%,
- ИБС – 60–70%,
- шизофрении – 80%,
- роста – 80%,
- интеллекта – 70%.

- Большинство МФБ не врожденные (исключение ВПР).
- **Особенность клиники МФБ**: хроническое течение с ремиссиями, нередко обострение в определенный сезон,
- многие МФБ зависят от пола,
- характерен клинический полиморфизм.

- **Особенности родословных**: не похожи ни на одну из схем при моногенных болезнях, в нисходящих поколениях наблюдается «омоложение» болезни.
- Многие МФБ ассоциируют с рядом моногенных признаков (маркерами).
- ***Например***, генетическими маркерами ИНЗСД является АГ HLA, ДR3/ДR4, группа крови М, гаптоглобин – I.
- **МФБ не наследуются, наследуется лишь предрасположенность к ним по ПТН.**

Маркерные признаки при МФБ (факторы риска) – это моногенные признаки, которые нередко ассоциируют с определенными МФБ

МФБ	Маркерные признаки
Язвенная болезнь 12-перстной кишки	**1(О), несекретор, Rh+, ощущение ФТМ, мужской пол, возраст до 40 лет**
Инсулинзависимый сахарный диабет	**Гр. Крови М, HLA – лейкоцитарные антигены DR4, DR3. Поражаемость – 75%**

Лейкоцитарные антигены человека (HLA) хромосома 6

- Нередко определяют предрасположенность к некоторым болезням
- С HLA B-27 чаще болеют б. Бехтерева
- С HLA B-8 чаще болеют: системной красной волчанкой; хроническим гепатитом; сахарным диабетом (неинсулин-зависимым)
- С HLA BW-17 псориазом

Особенности (трудности) диагностики МФБ

- Многие МФБ имеют моногенные формы, а также фенокопии, основные симптомы ряда МФБ входят в симптомокомплекс некоторых генных или хромосмомных болезней.
- Например,
- 25% ВПР – это генные болезни,
- 20% – хромосомные,
- 50% – МФБ,
- 10% – фенокопии.

- ***Диагностика МФБ включает кроме обычных клинических (параклинических) методов и генетические методы***:
- клинико-генеалогический,
- выявление маркеров,
- исследование кариотипа (для дифференциальной диагностики с хромосомной болезнью).

Особенности прогнозирования с МФБ

Риск при МФБ зависит:

от степени родства – доли общих генов пробанда с больным родственником (чем ближе степень родства, тем выше риск);

от количества больных родственников (чем больше, тем выше риск);

от тяжести болезни родственников (чем тяжелее, тем выше риск);

Степень родства и доля общих генов у родственников

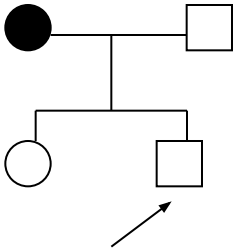
Степень родства	Вид родства	Доля общих генов
1	Родители-дети, сибсы, дизиготные близнецы	1/2
2	Дед, бабка-внуки, дядя, тетя-племянники, полусибсы	1/4
3	Двоюродные сибсы	1/8
4	Троюродные сибсы	1/32

чем больше маркерных признаков у пробанда, тем выше риск;

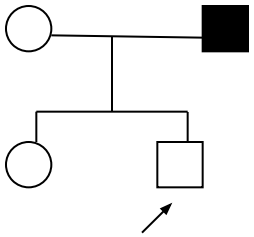
риск выше, если больной родитель – редко поражаемый пол.

Расчет риска эмпирический или по готовым цифрам (таблицам), или корень квадратный из популяционной частоты.

Семьи, отягощенные по язвенной болезни желудка



Семья I



Семья II

- Вероятность заболевания > у мальчиков
- Вероятность заболевания > у сына I семьи, где больна мать, т.к. для проявления болезни женщине нужна большая доза неблагоприятных генов

Эмпирические показатели риска при МФ расщелинах

Степень родства с пробандом	Риск (%)
Дети	3 - 4
Родные сибсы	3 - 5
Сибсы, при наличии одного пораженного родителя	17
Двоюродные сибсы	0,5
Сибсы, при наличии двух здоровых родителей и двух пораженных сибсов	10