

Пенетрантность и экспрессивность

Изменчивость

Модификационная изменчивость

Норма реакции

Фенотипическое проявление гена может варьировать по степени выраженности признака (*¿ как часто?* и *¿ как сильно?*)

Н. В. Тимофеев-Ресовский ввел в 1927 г. два понятия:

ПЕНЕТРАНТНОСТЬ и
*процент
реализации гена
в признак*

ЭКСПРЕССИВНОСТЬ
*степень
фенотипической
выраженности гена*

- **ПЕНЕТРАНТНОСТЬ** – показатель реализации гена в признак:

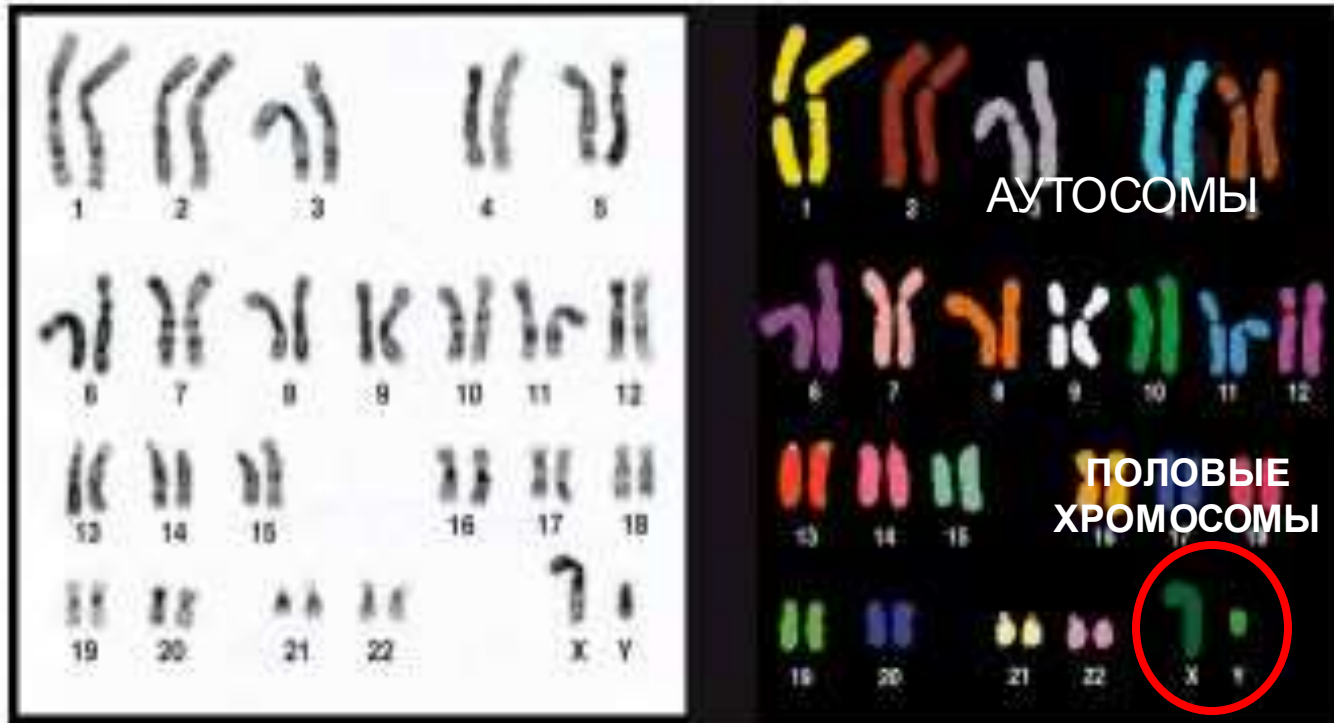
100% пенетрантность- ген всегда реализуется в признак, не зависимо от среды.

Неполная пенетрантность может быть обусловлена **внешними факторами** или **взаимодействием генов (эпистаз)**:

- *у детей, получавших специальное питание (фенилаланин-4-гидроксилазу), нет проявлений фенилкетонурии*
- *Группы крови А /В/АВ не проявляются, если в генотипе есть две рец.аллели hh*



Наследование, сцепленное с полом
Признаки, наследуемые через половые X- и Y-хромосомы, получили название сцепленных с полом

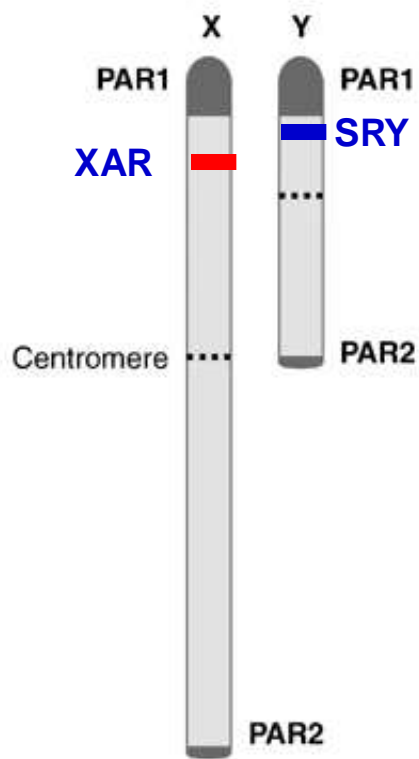


Хромосомы человека

Каждая из 23 хромосом м.б. покрашена в свой цвет (FISH гибридизация, справа)
Каждая хромосома прокрашивается в штрих код (G-окрашивание, слева, полоса до 0,1%)
Это позволяет увидеть изменение числа и структуры хромосом, в том числе при раке
Хромосомы человека пронумерованы в порядке убывания размера от 1 до 22

Наследование, сцепленное с полом

Признаки, наследуемые через половые X- и Y-хромосомы, получили название сцепленных с полом

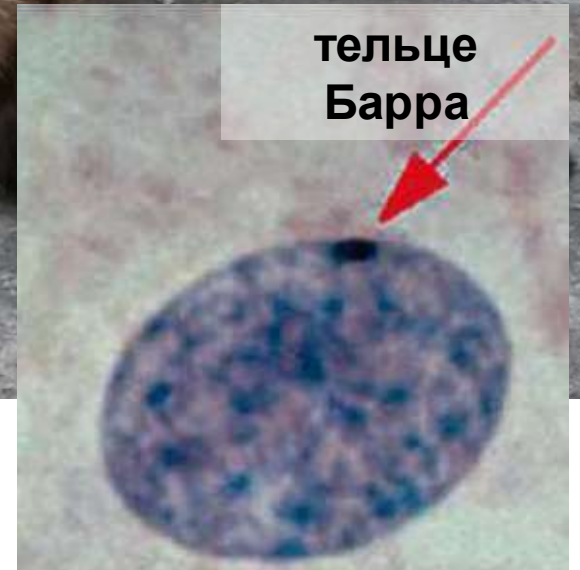


- Гемофилия
- Дальтонизм
- Цветовая слепота

Гены Y-хромосомы:

- SRY - Sex-determining Region Y chromosome
- Гипертрихоз
- Перепонки между пальцами
- Гены, определяющие сперматогенез

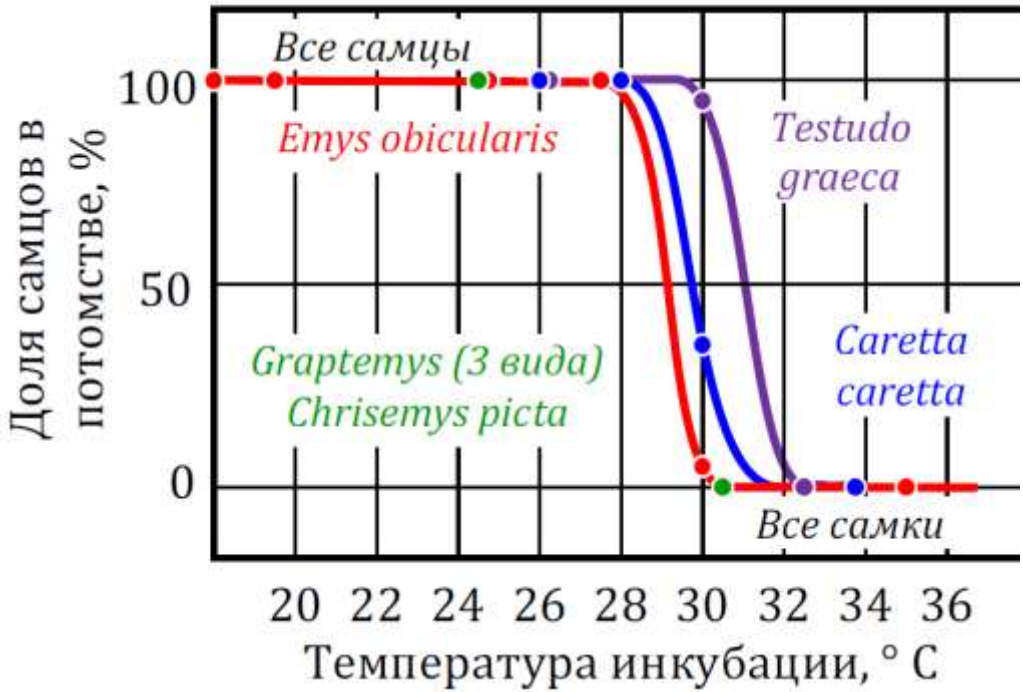
пенетрантность гена X^o/X^o



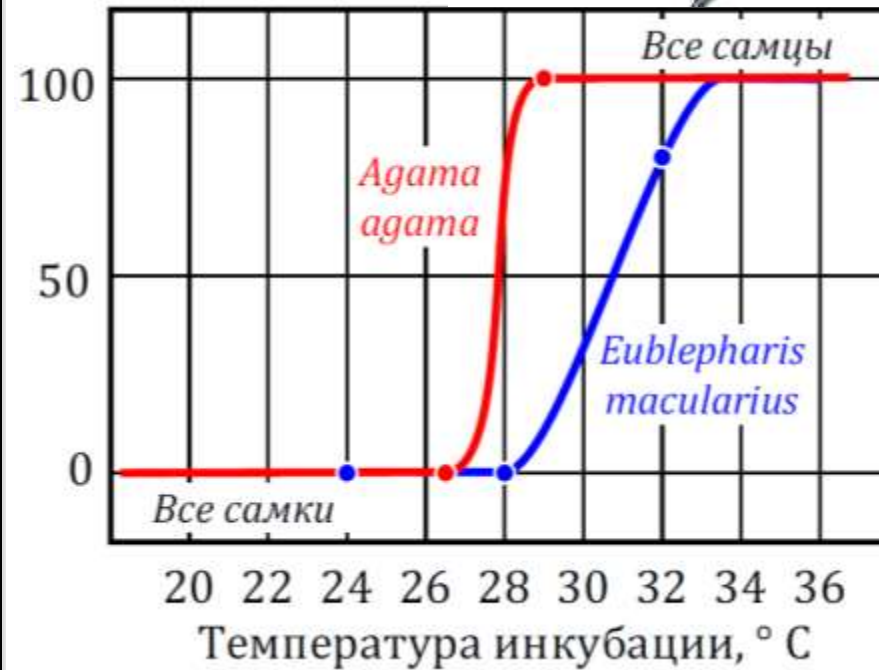
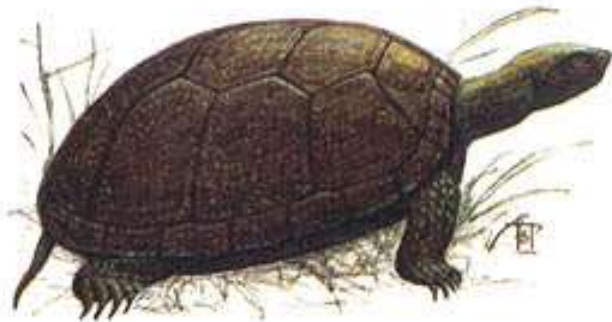
тельце
Барра

Гетерохроматизация
полового хроматина-х

Пенетрантность (зависит от условий среды)



Температурная детерминация пола у черепаха



у ящериц

Также как и пенетрантность, **ЭКСПРЕССИВНОСТЬ**

(степень выраженности признака) может зависеть от среды и генов-модификаторов



ВСЕ
суперCurly-
при 14°C



ВСЕ БЕЗ МУТАЦИИ
При T=19°C
доминантный
признак (Curly-) не
проявляется



ВСЕ Curly-
16-
18°C
(1-8 день
развития)

ЭКСПРЕССИВНОСТЬ- степень проявления аллеля данного гена в фенотипе различных особей

СИНДАКТИЛИЯ

Полная



Частичная



ПОЛИДАКТИЛИЯ

Полная



Частичная



Изменчивость

- **Генотипическая**
(наследственная)
 1. **Комбинативная**
(СВЯЗАНА С ПОЛОВЫМ РАЗМНОЖЕНИЕМ)
 2. **Мутационная** (СПОНТАННАЯ)
- **Фенотипическая**
(ненаследственная, модификационная)
Обусловлена факторами внешней среды

Наследственная изменчивость

• Комбинативная изменчивость

Генетическая
рекомбинация

Гаметическая
рекомбинация

Зиготическая
рекомбинация

• Мутации

(от лат. *mutatio* - изменение, перемена).

Г.де Фриз в 1901г. ввел термин "мутация" для обозначения вновь возникших наследственных изменений без участия скрещиваний



Герман Джозеф
Мёллер

КЛАССИФИКАЦИЯ МУТАЦИЙ ПО ХАРАКТЕРУ ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ГЕНА



Мутации

Вызывающие наследственные заболевания, существование возможно ограниченный период времени либо в ограниченном диапазоне условий

Летальные

100% смертность
гомозигот

Полулетальные

50% смертность
мутантных особей

Субвитальные

50% носителей
доживает до
половозрелого
состояния

Витальные(=нейтральные)

Не сказывается на
жизнеспособности

Сверхвитальные !!!

Значительное
повышение
жизнеспособности

Мутации

Доминантные

– проявляющиеся у гетерозигот

Рецессивные

– не проявляющиеся у гетерозигот, поэтому длительное время сохраняющиеся в популяции и образующие резерв наследственной изменчивости

Aa



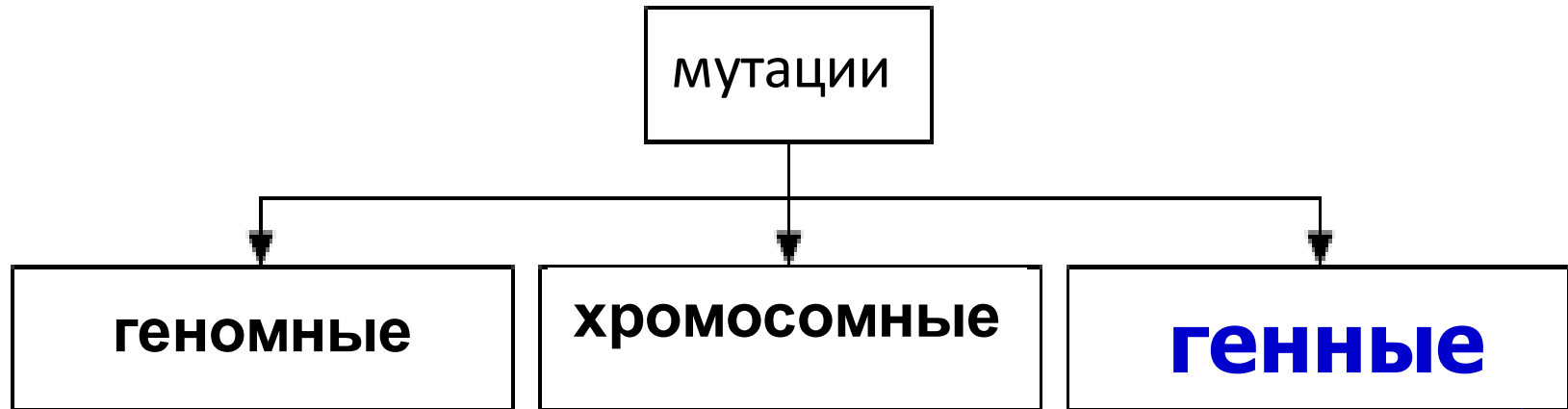
Aa



aa

ФОРМАЛЬНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ МУТАЦИЙ

учитывает изменение структуры генов, хромосом и генома



У человека известны гены, которые мутирует с частотой 10^{-4} на гамету на поколение

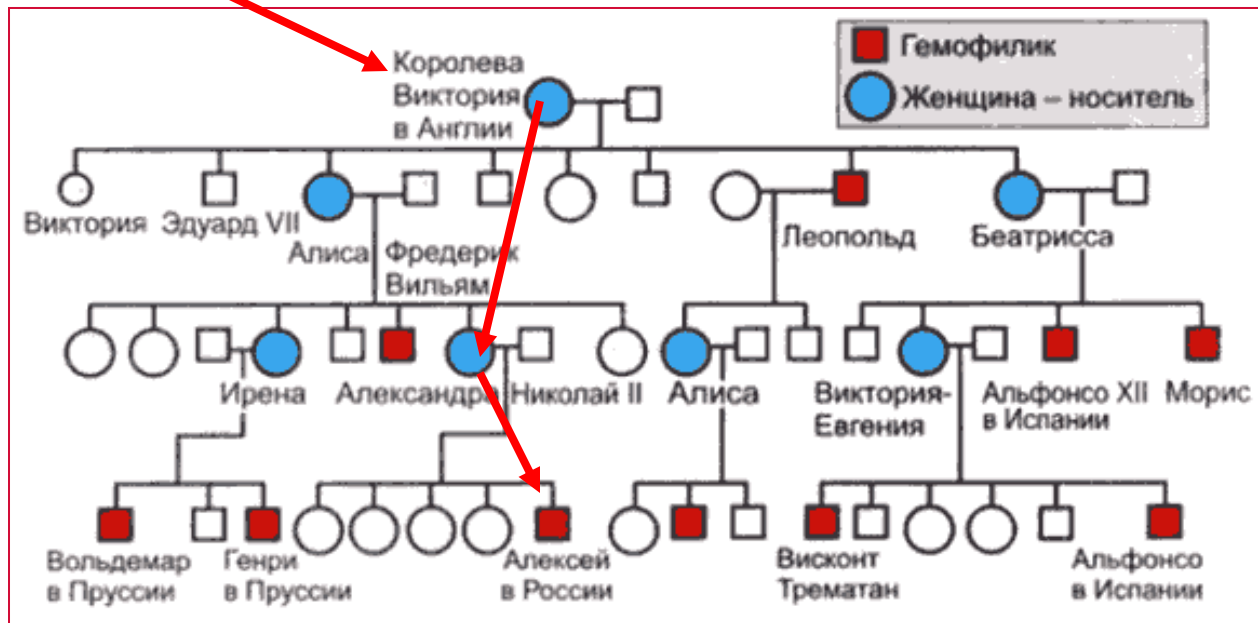
Большинство генов мутируют с частотой, в сотни раз меньшей (10^{-6})

Наиболее частые генные мутации у человека

Типы и названия мутаций	Частота мутаций (на 1 млн. гамет)
<i>Аутосомно-доминантные</i>	
Поликистоз почек	65...120
Нейрофиброматоз	11...100
Множественный полипоз толстой кишки	10...50
Аномалия лейкоцитов Пельгера	9...27
Несовершенный остеогенез	7...13
Синдром Марфана	4...6
<i>Аутосомно-рецессивные</i>	
Микроцефалия	27
Ихтиоз (не сцепленный с полом)	11
<i>Рецессивные, сцепленные с полом</i>	
Мышечная дистрофия Дюшена	43...105
Гемофилия А	37...52
Гемофилия В 	2...3
Ихтиоз (сцепленный с полом)	24

ПРИМЕР генной мутации у человека

Наследование, сцепленное с полом

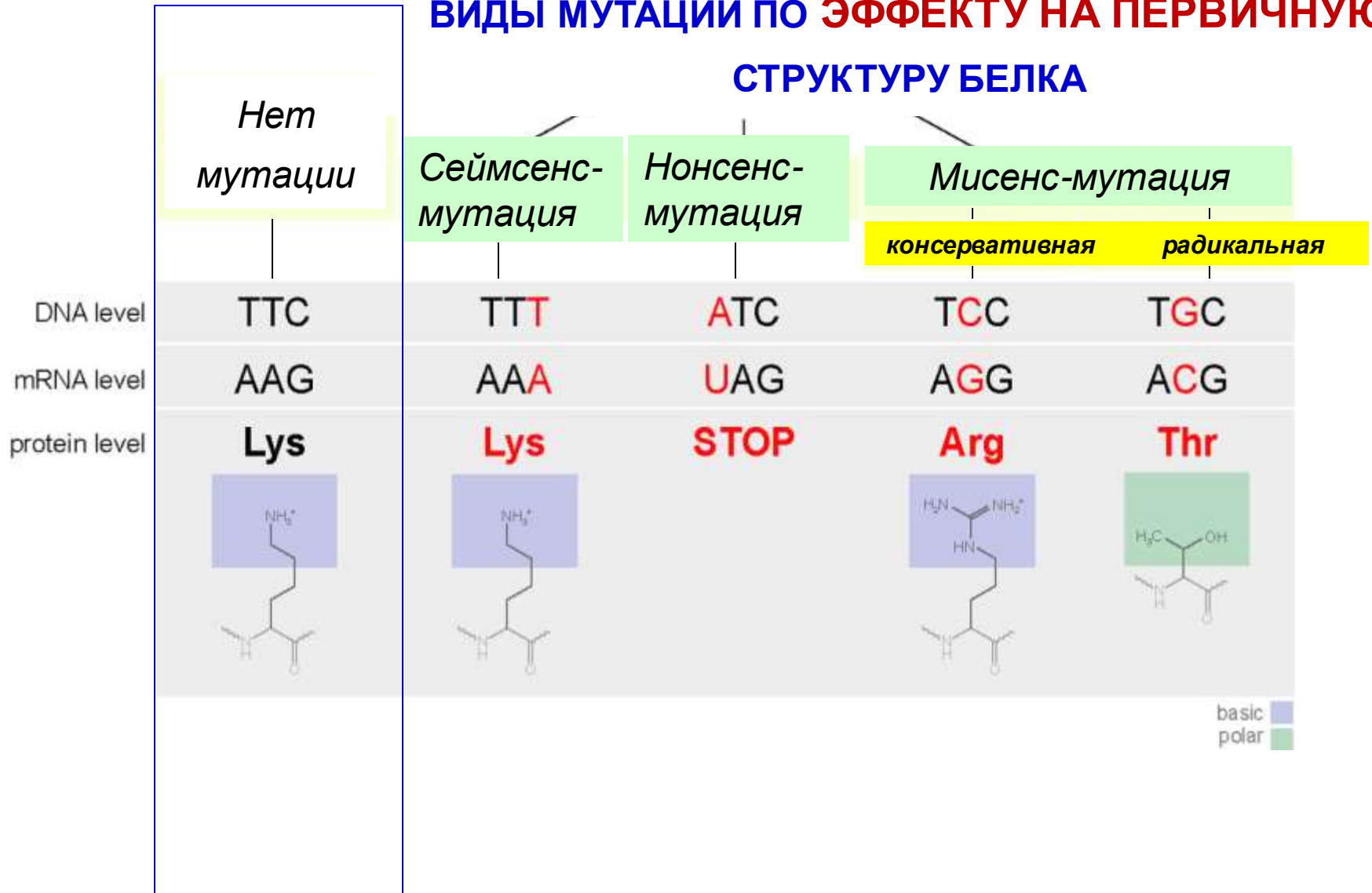


Заболевание, от которого страдали многие потомки королевы Виктории, относится к острой форме *гемофилии В*

Ген IX фактора свёртываемости (*компонент тромбопластина плазмы*) локализован на X-хромосоме

ГЕННЫЕ (=ТОЧЕЧНЫЕ) МУТАЦИИ

ВИДЫ МУТАЦИЙ ПО ЭФФЕКТУ НА ПЕРВИЧНУЮ СТРУКТУРУ БЕЛКА



ГЕННЫЕ (=ТОЧЕЧНЫЕ) МУТАЦИИ

ЗАМЕНЫ

Транзиции (PU→PU,
Pyr→Pyr)

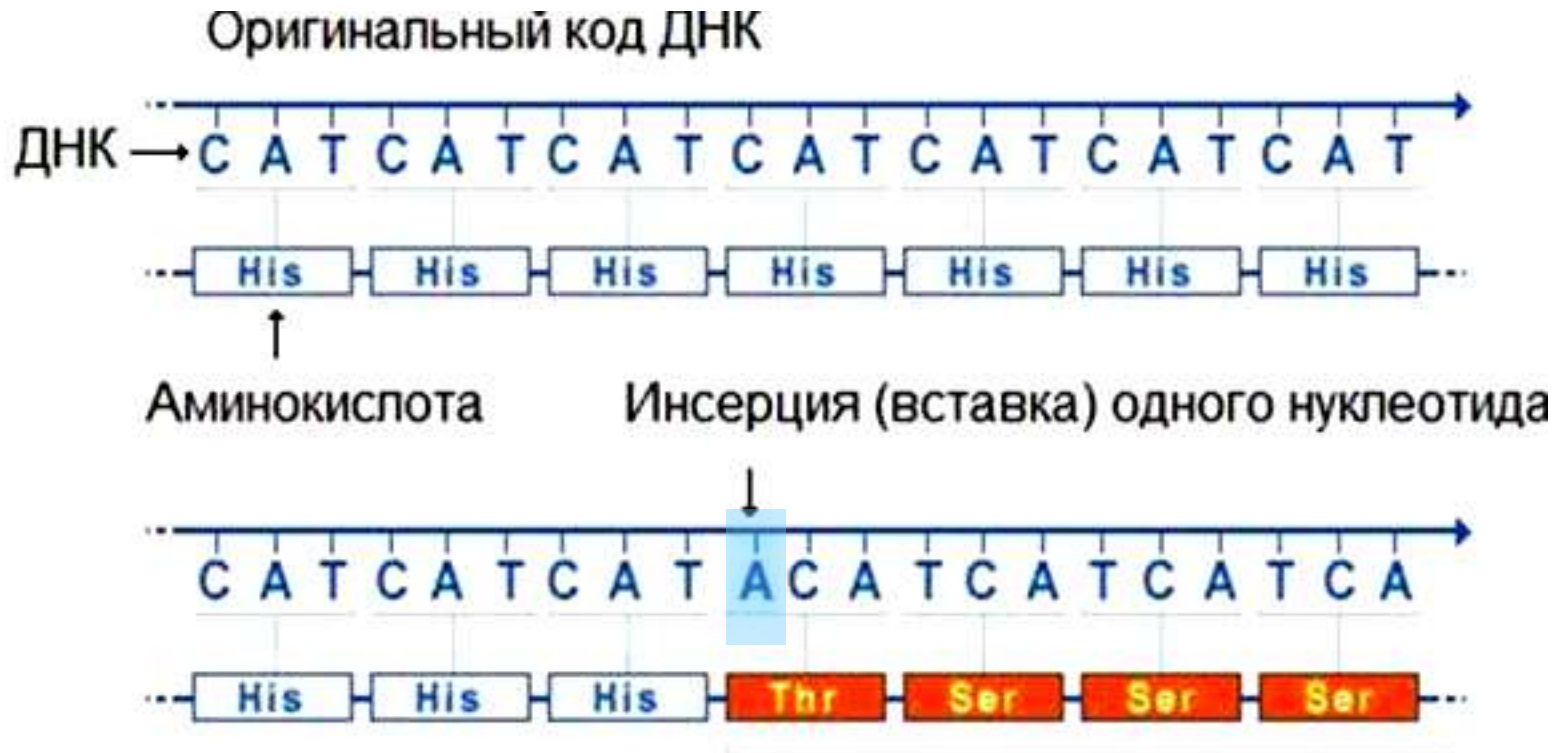
(происходят чаще)

Трансверсии (PU↔Pyr)

СМЕЩЕНИЕ РАМКИ СЧИТЫВАНИЯ

ИНСЕРЦИИ

ДЕЛЕЦИИ



ХРОМОСОМНЫЕ МУТАЦИИ

исходный вариант



Дупликация – удвоение сегмента хромосомы



Делеция – утрата сегмента



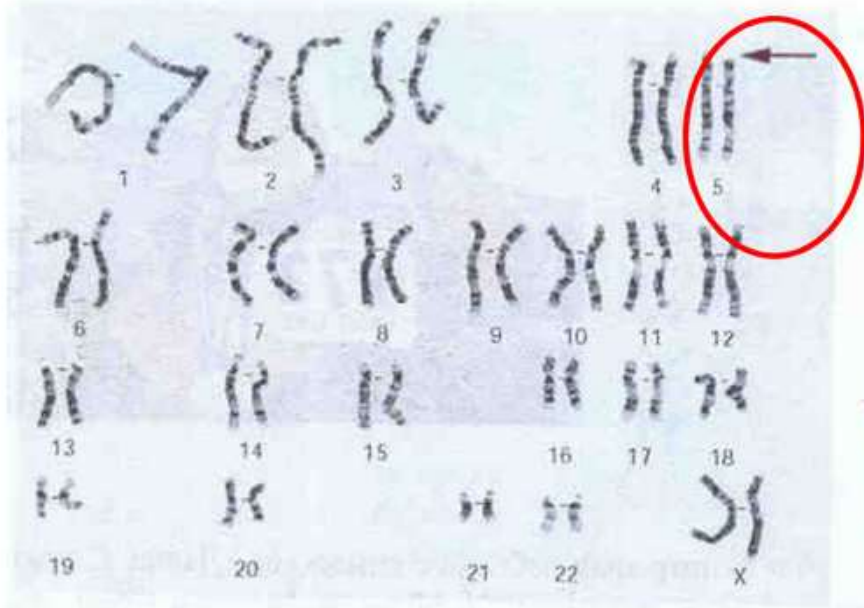
Инверсия- переворот сегмента



Транслокация – перенос на другую хромосому



МИКРОДЕЛЕЦИЯ 5-ой хромосомы (короткое плечо-р)



46 XX 5p-
46XY5p-

Синдром «кошачьего крика»

Описал в 1963 г. Лежен у 3 детей с множественными аномалиями, глубокой умственной отсталостью и характерным плачем.



Цитологически: укороченное р-пл. Хр5

Частота: 1 на 45000.

Для большинства – ранняя смерть, некоторые – до 10 лет, некоторые -(14%)- более.

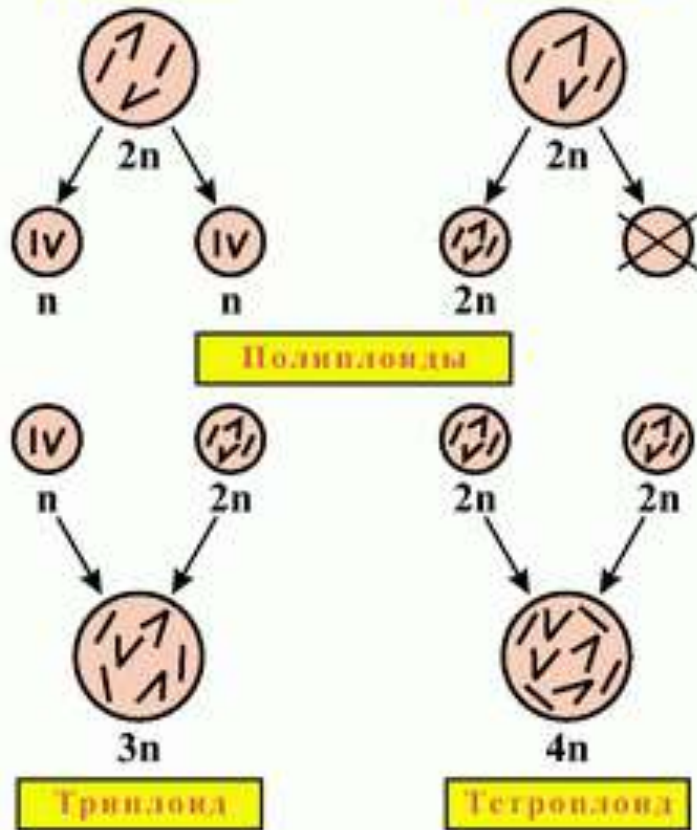
Примеры некоторых делеций у человека

Синдром	Основные симптомы	Локализация делеции	Внешний вид больных
Прадера-Вилли	Умственная отсталость, ожирение, низкий рост, маленькие кисти и стопы, гипотония	15q11-13 (отцовского происхождения)	
Энгельмена (Ангельмана)	Выраженная умственная отсталость, отсутствие речи, атаксия, приступы беспричинного смеха	15q11-1 (материнского происхождения)	
Лангера-Гидеона	Умеренная умственная отсталость, хрящевые выросты, особенное лицо	8q24	
Миллера-Дикера	Умственная отсталость, лиссэнцефалия, особенное лицо	17p13.3	
Вильямса	Умственная отсталость, врожденный порок сердца, особенное лицо	7q1	
Вело-кардио-фациальный синдром (аномалия ДиДжорджи)	Умственная отсталость, аплазия тимуса, гипопаратиреоз, пороки сердца, низкий рост, расщелина нёба, особенное лицо, катаракта	22q11	

ГЕНОМНЫЕ МУТАЦИИ

Полиплоидия - увеличение числа хромосом, кратное гаплоидному.

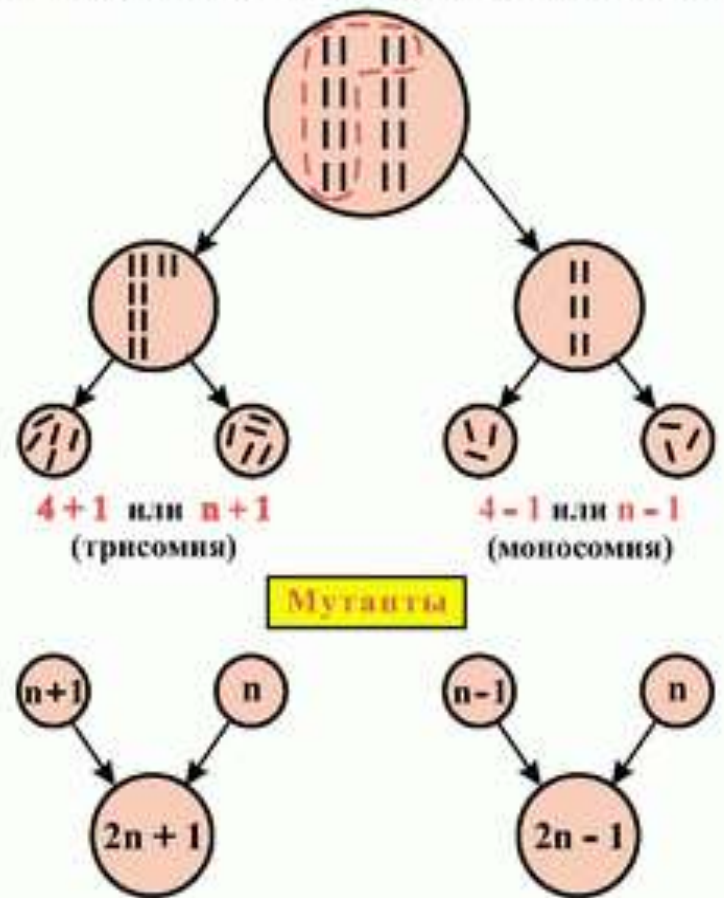
ЭУПЛОИДИЯ



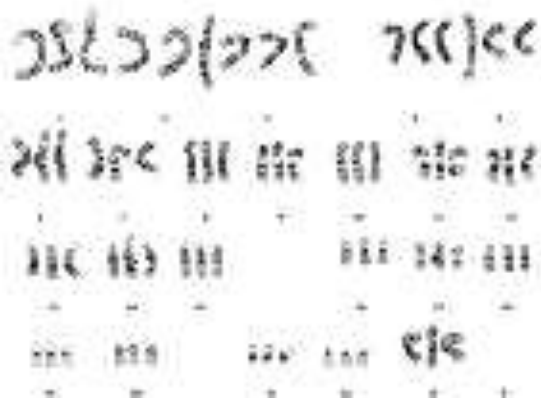
АНЭУПЛОИДИЯ

(гетероплоидия) - изменения числа хромосом не кратное гаплоидному.

Нерасхождение и потеря отдельных хромосом в мейозе.

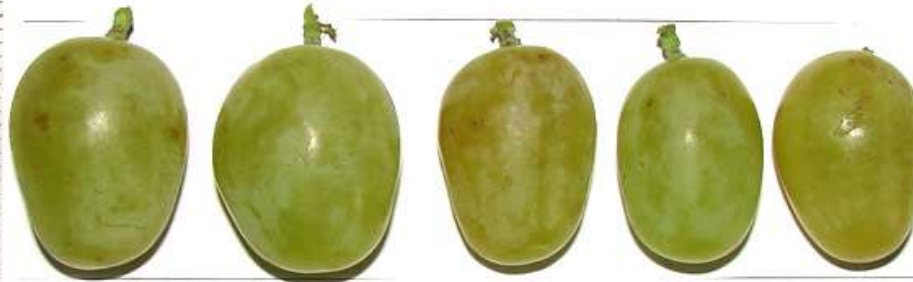


ЭУПЛОИДИЯ ЖИВОТНЫХ И ЧЕЛОВЕКА ЛЕТАЛЬНА



ЭУПЛОИДИЯ растений урожайна

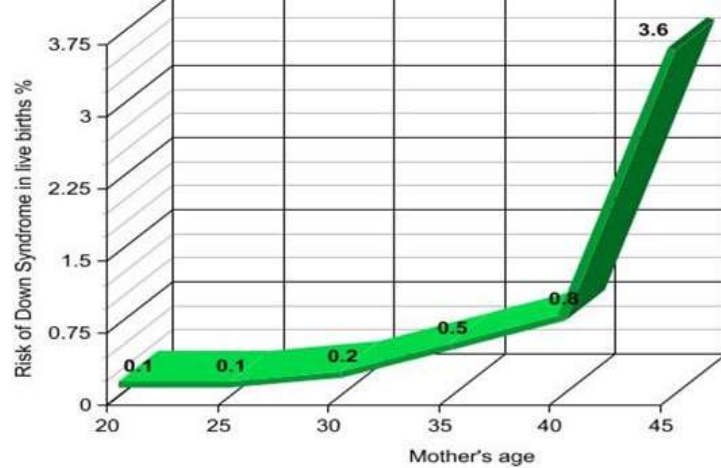
Ягоды г.ф. Талисман.
Обработка почек колхицином
во время закладки генеративных органов



Ягоды г.ф. Талисман
контрольные (необработанные)



АНЭУПЛОИДИЯ



Синдром Дауна вызван присутствием трех копий одного из генов хромосомы 21 или всей хромосомы целиком.

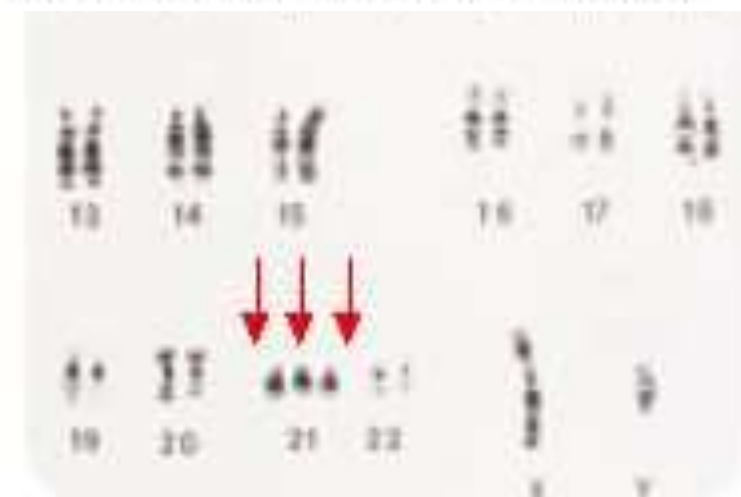
Подавляющая часть случаев синдрома Дауна вызвана нерасхождением пары хромосом 21 в мейозе у матери (по анализу микросателлитов)

Реже встречаются семейные случаи – транслокация гена из хр21 на другую хромосому

(a)



Частота рождения детей с синдромом Дауна увеличивается с возрастом матери от 1/2000 в 20 лет до 1/12 в 50 лет.



ТРИСОМИЯ ПО 18-й ХРОМОСОМЕ

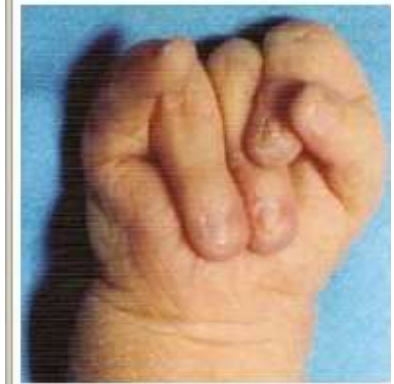
Синдром Эдвардса



Синдром был впервые описан в 1960 г. Дж. Эдвардсом

Частота в популяции составляет 1:7000 новорожденных

(средняя масса тела при рождении составляет 2340г).



Фенотипические проявления:

- задержка психомоторного развития (100%);
- гипоплазия скелетной мускулатуры и подкожной жировой ткани (50%);
- врожденные пороки сердца (90%);
- аномалии строения лица и черепа,
- флексорное положение пальцев кистей, с наличием характерного расположения пальцев (второй палец перекрывает третий, а пятый — четвертый);



ТРИСОМИЯ ПО 13-Й ХРОМОСОМЕ ИЛИ **Синдром Патау**

Синдром был впервые описан К. Патау в 1960 г.

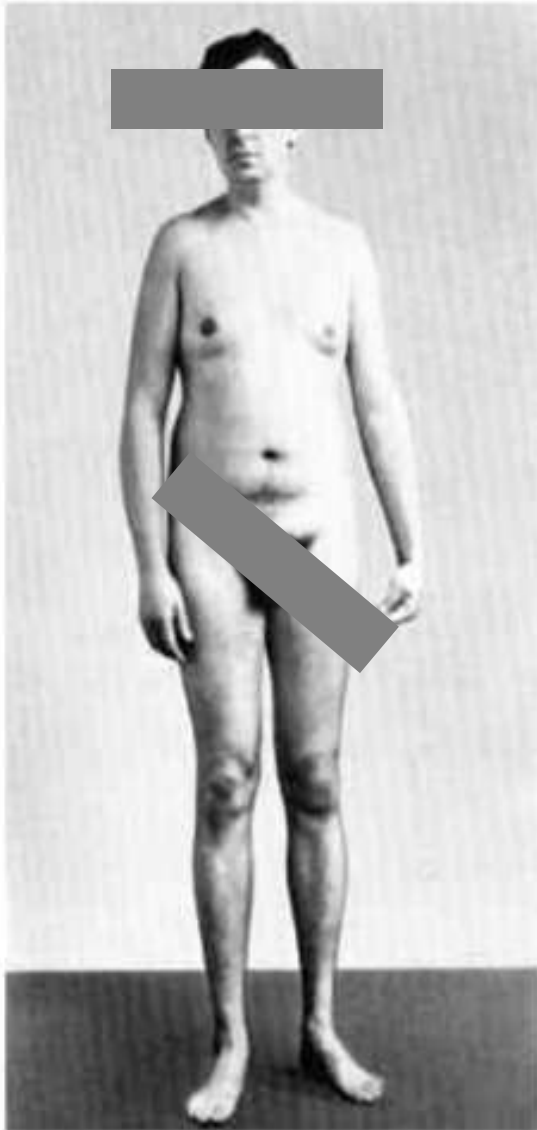
Частота

встречаемости синдрома не превышает 1: 6000 новорожденных, оба пола поражаются с равной частотой.

микроцефалия, расщелина губы и неба, узкие глазные щели, широкий нос с запавшей переносицей, микрофтальмия, поли- и синдактилия кистей и/или стоп.
выраженные пороки развития мозга и сердца
пороки почек, половых органов и кишечника.

XXY

СИНДРОМ КЛАЙНФЕЛЬТЕРА

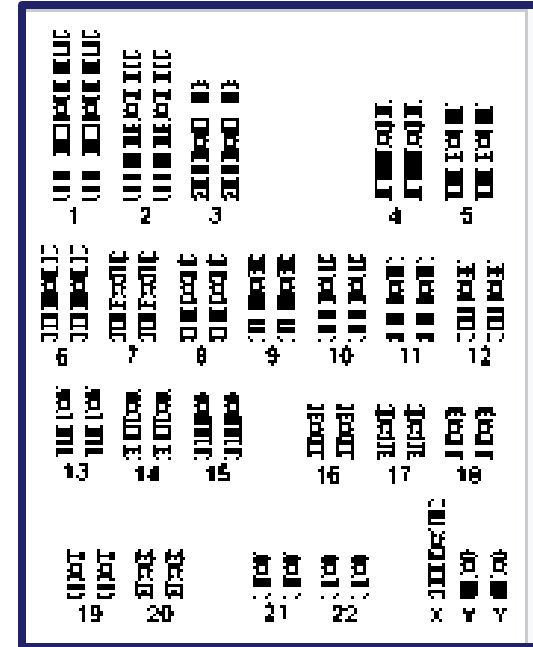


- Высокий рост
- Гипотрихоз
- Рудиментарные семенники
- у30%- развитие млечных желез

46 XX с инсерцией SRY

XYY

СИНДРОМ ДЖЕЙКОБСА

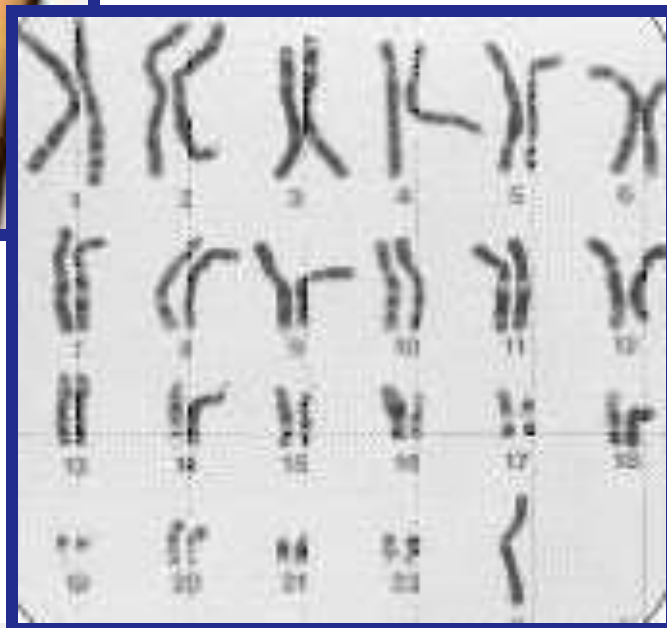


- Нет физических и психических отклонений

МОНОСОМИЯ ПО 23-И ХРОМОСОМЕ

XO

СИНДРОМ ШЕРШЕВСКОГО-ТЕРНЕРА



**46 XY с
делецией
SRY**

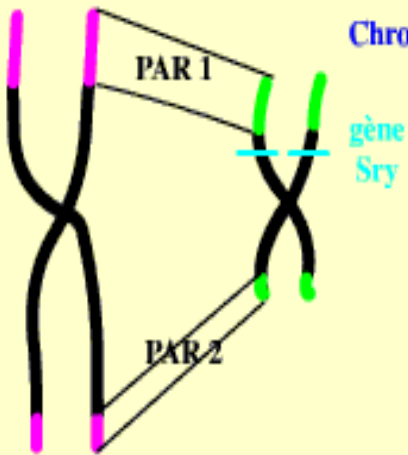
**SRY-Sex-determining Region Y
chromosome**



Une recombinaison ayant lieu lors de la méiose peut conduire à une translocation du gène Sry

Chromosome X

Chromosome Y



1.

Chromosome X

Chromosome Y

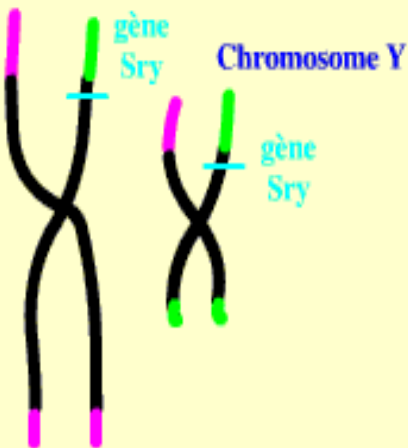


2.

3.

Chromosome X

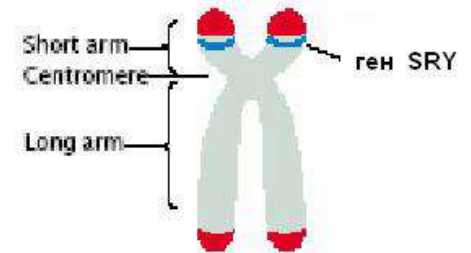
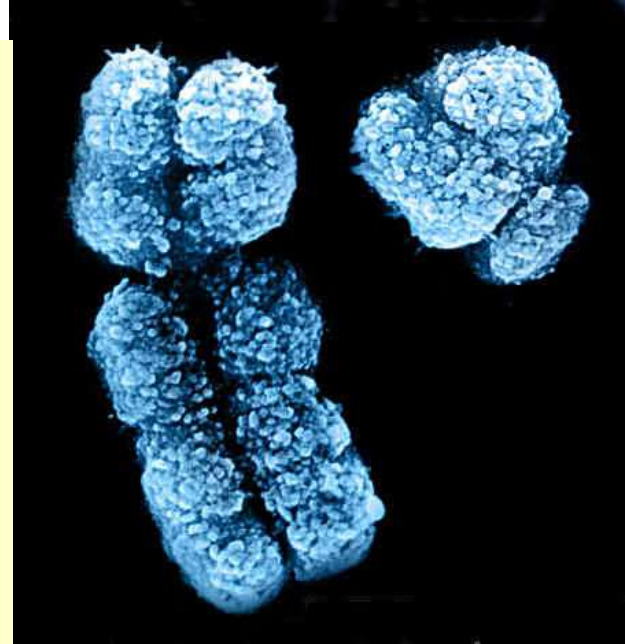
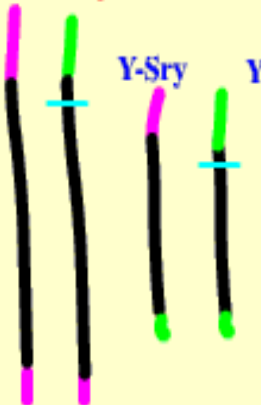
Chromosome Y



4.

X X+Sry

Y-Sry Y



Положение гена на Y-хромосоме мыши

Ген SRY контролирует развитие по мужскому типу

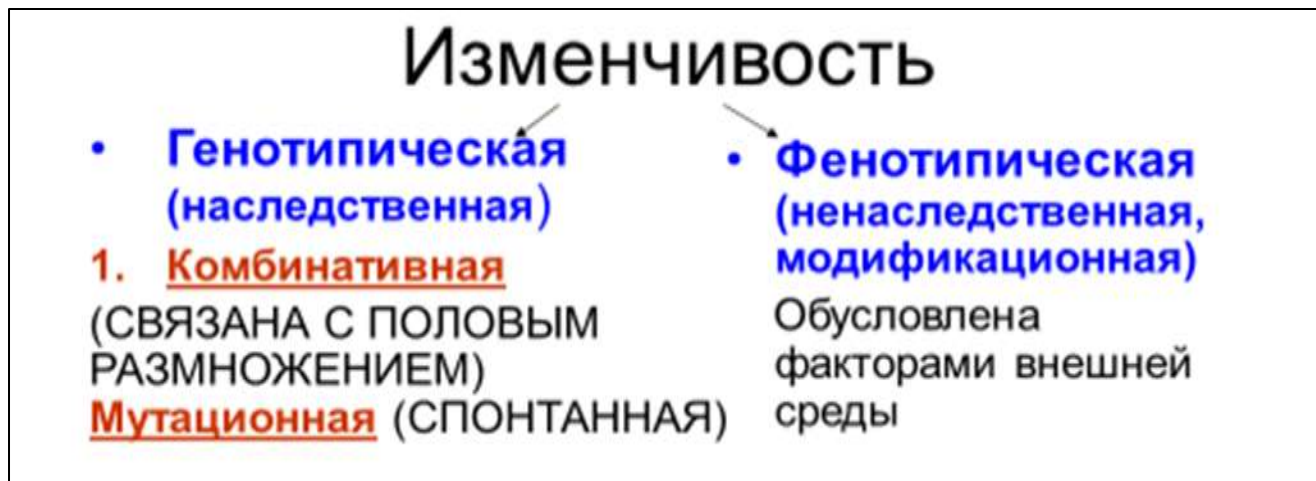
делеции или мутации гена SRY человека определяются у 15-20% женщин (46 XY !) с дисгенезией гонад

Определяющую роль в первичной детерминации пола у млекопитающих играет Y-хр-а. При ее отсутствии развитие происходит по женскому типу

Модификационная изменчивость
Норма реакции

-МОДИФИКАЦИОННАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ

это эволюционно закрепленные
реакции организма на изменения
условий внешней среды при
неизменном генотипе



Характеристики модификационной изменчивости:

- **обратимость** — изменения исчезают при смене специфических условий окружающей среды, спровоцировавших их
- **групповой характер**
- изменения в фенотипе **не наследуются**, наследуется норма реакции генотипа
- статистическая закономерность вариационных рядов
- затрагивает **фенотип**, при этом не затрагивая сам генотип.

**Когда сила внешнего фактора велика, то
возникают необратимые изменения,
которые называют **МОРФОЗЫ****

Морфозы не наследуются

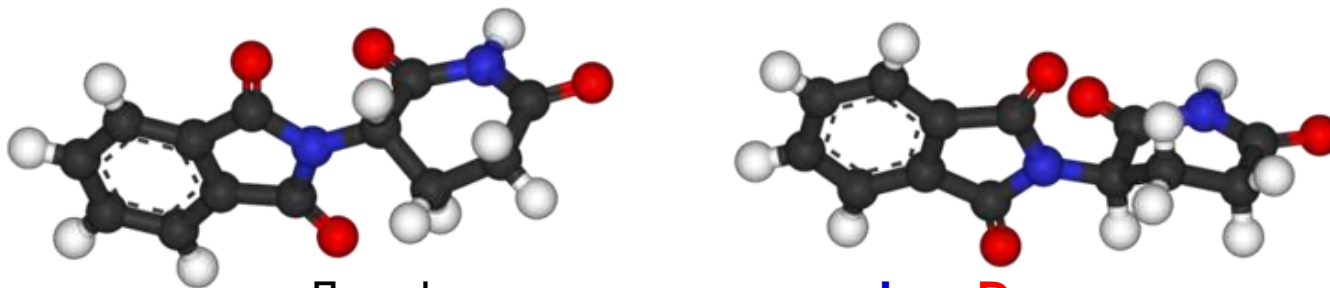
ПРИМЕР МОРФОЗОВ – **ТЕРАТОЗЫ (нарушению развития,
уродства)**

**Факторы, влияющие на развитие зародыша и приводящие к
тератозам, - **тератогены****

ОСНОВНЫЕ ГРУППЫ ТЕРАТОГЕНОВ

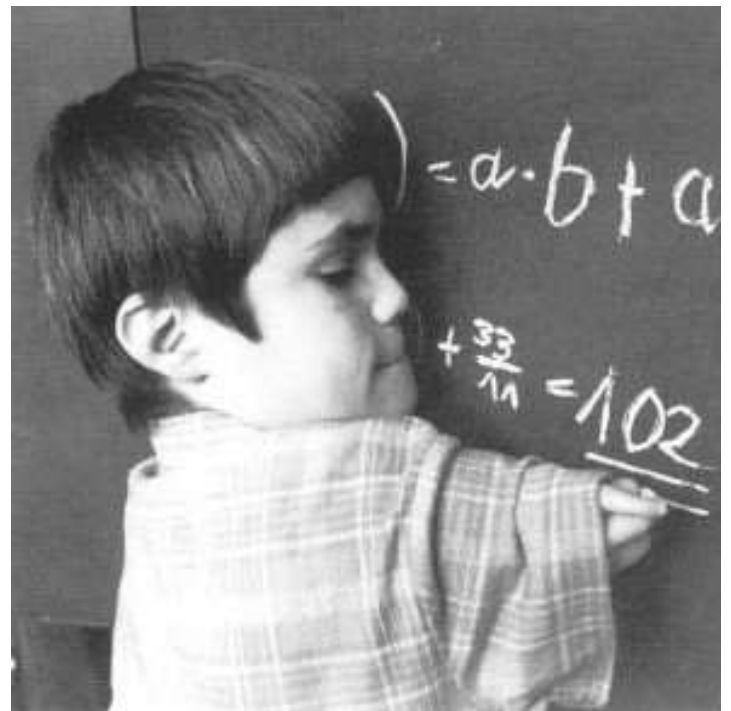
- **ФИЗИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ** – излучение, повышение температуры
- **ХИМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ** – талидомид, ретиноевая кислота, дефицит йода, витаминов (особенно фолиевой кислоты), гипоксия, никотин, спирт, и другие
- **БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ** – краснуха, герпес, сифилис, цитомегаловирус, токсоплазмоз и др.
- **Метаболические нарушения** (диабет у матери), вредные привычки у беременной (употребление алкоголя, курение)

- **Талидомид** — седативное снотворное лекарственное средство, получившее широкую известность из-за своей тератогенности. За 1957-1962 г.г. родилось 8000 /12 000 детей с врождёнными уродствами. В настоящее время талидомид применяется для лечения проказы, а также множественной миеломы и других тяжёлых онкозаболеваний, производные талидомида-эффективны при лечении СПИДа и туберкулеза



Две формы талидомида L- и D

D- изомер встраивается в ДНК - CG-богатых регионах транскрипционных промоторов и препятствует нормальному процессу транскрипции ДНК, необходимому для деления клеток и развития зародыша.

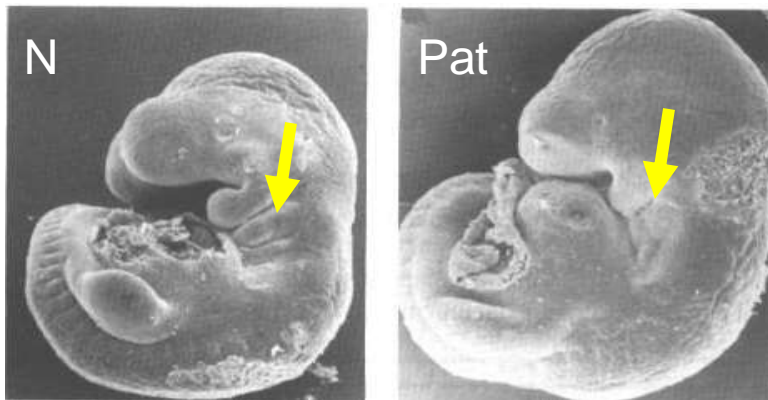




Ретиноевая кислота

Ретиноевая кислота (третиноин) — используется в при лечение акне, себореи, угрей.

Регулирует транскрипцию многих важных генов (в том числе гомеозисных, т.е. ключевых генов онтогенеза). При приеме ее препаратов регуляция транскрипции у зародыша нарушается.

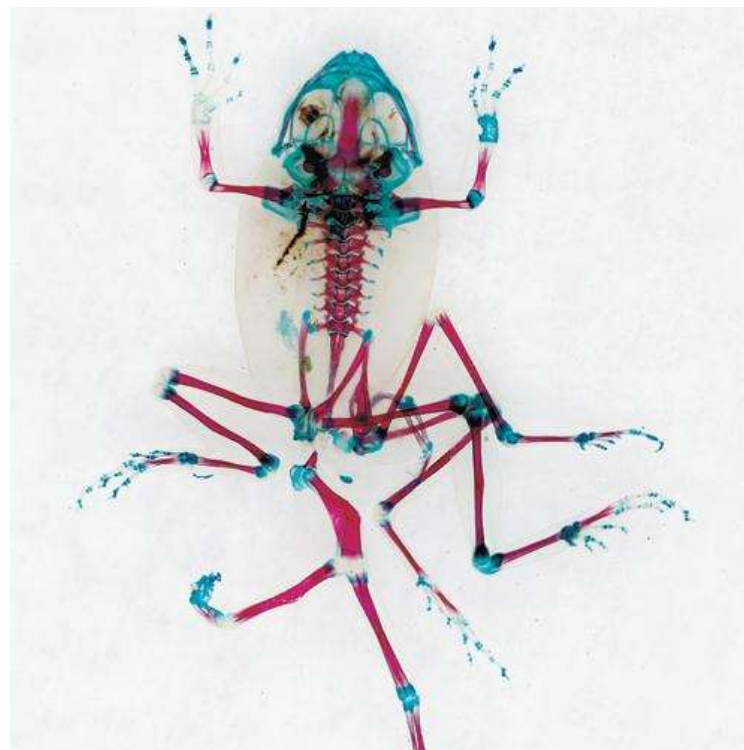
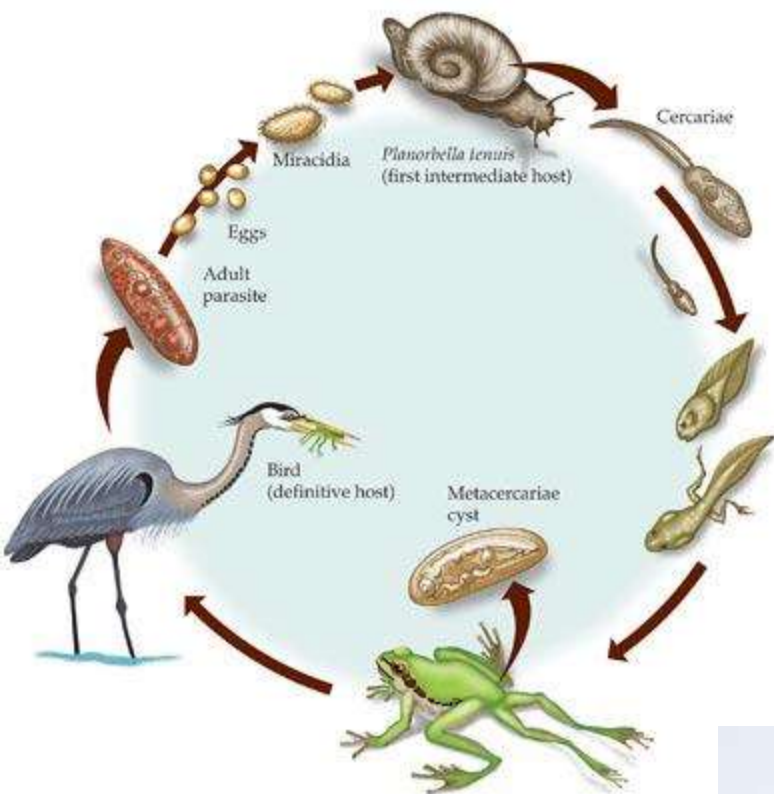


нарушено формирование 1 и 2 жаберных дуг



Недоразвитие наружного уха (микротия) или ее отсутствие (анотия)

Личинки трематоды *Ribeiroia ondatrae*



Токсоплазмоз плода



A fetus may contract toxoplasmosis through the placental connection with its infected mother

The mother may be infected by:

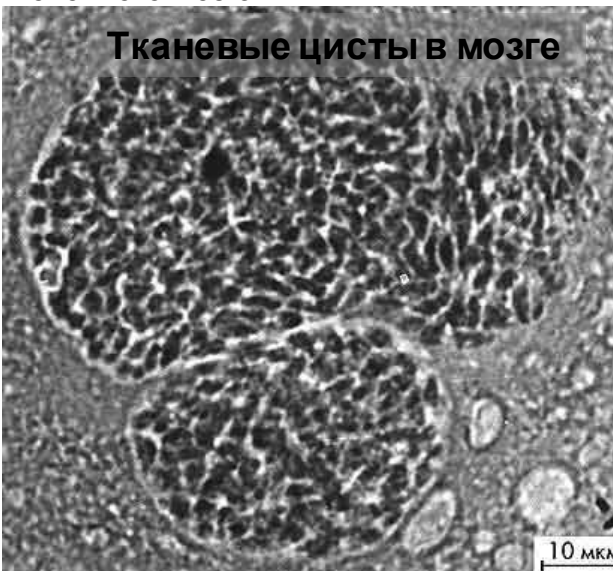
Improper handling of cat litter



Handling or ingesting contaminated meat



Микроцефалия, множественный кистоз, глиоз и обызвествление полушарий головного мозга



Тканевые цисты в мозге

10 мкм

Таблица № 1

Этап	Вероятность заражения	Риск для плода
Первый триместр	Риск передачи около 20 %	Викидыш и/или гибель плода. Остановка внутриутробного развития. Преждевременные роды.
Второй триместр	Риск передачи около 30 %	Новорожденный ребенок страдает от гидроцефалии. Кальцификация головного мозга, хориретинит и судороги.
Третий триместр	Риск передачи около 70 %	Здоровый новорожденный. Ребенок носитель латентной формы инфекции

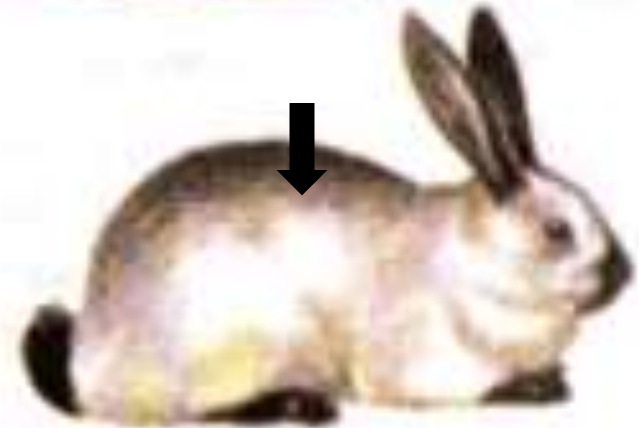
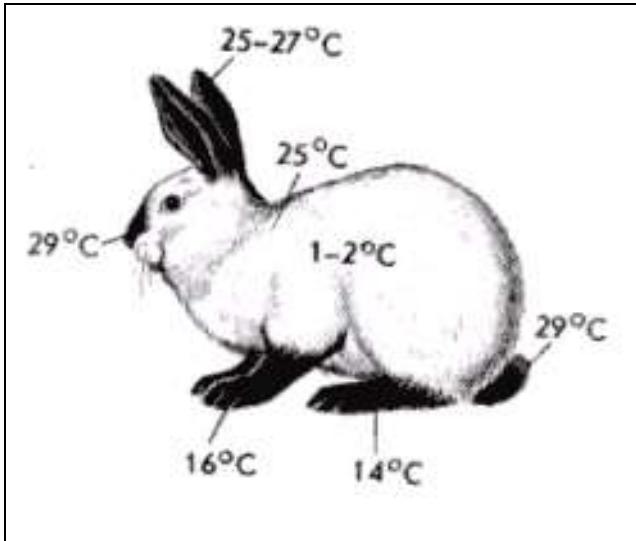
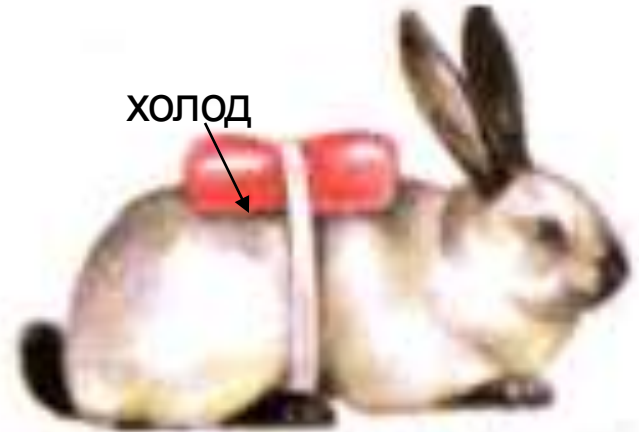
**Изучение соотносительной роли
генотипа и внешней среды в
формировании фенотипа ведется
двумя методами:**

- (1) методом эксперимента**
- (2) близнецовым методом**

Метод эксперимента

Гималайский кролик – генотип a^{ha^h}

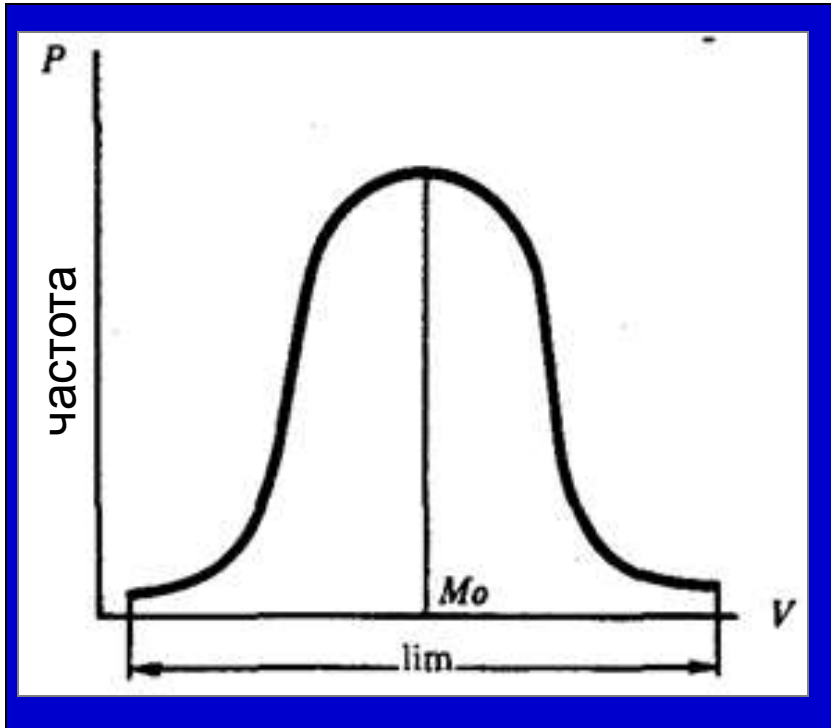
Гималайская окраска
при 20°C



Нельзя получить другие варианты окраски – пределы изменчивости ограничены

Норма реакции – пределы изменения признака под действием внешней среды.

Норма реакции определяется генотипом

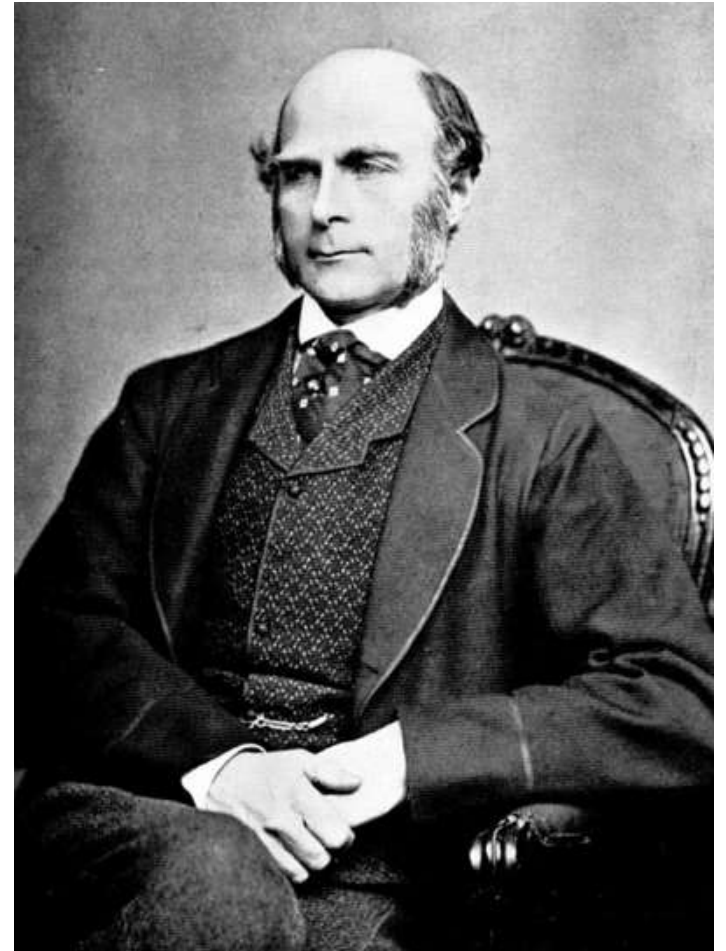


- Норма реакции бывает ШИРОКОЙ – у количественных признаков (рост, вес, количество лейкоцитов, интеллект IQ)
- УЗКОЙ – для качественных признаков (пол, группа крови)

V — варианты признака,
 Mo — мода, или наиболее часто встречаемое значение признака,
 lim — пределы модификационной изменчивости признака при неизменном генотипе (норма реакции)

**У человека для
изучения
соотносительной
роли генотипа и
среды используют
близнецовый метод**

предложен Ф.Гальтоном (1876)



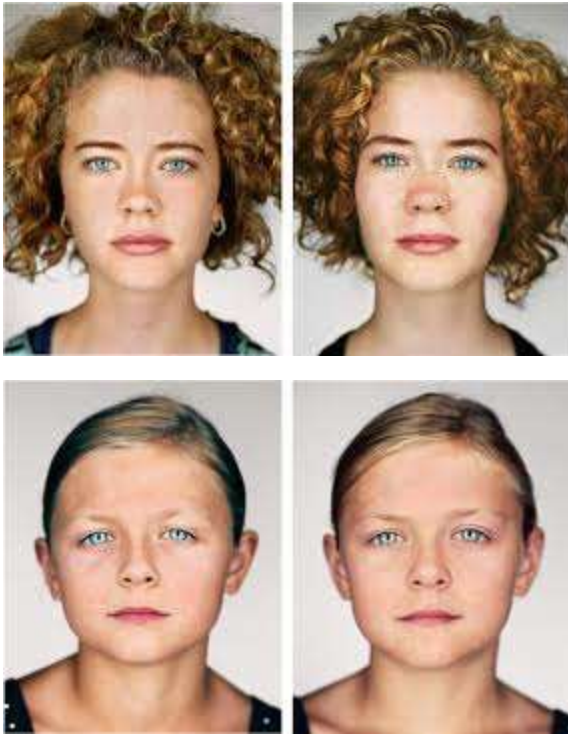
Фрэнсис Гальтон (1822-1911)

Близнецовые данные оказываются полезными для количественной оценки степени генетической детерминированности отдельных признаков

Это единственный метод, выявляющий соотносительную роль (удельный вес) генетических (наследственных) и средовых факторов в формировании признака

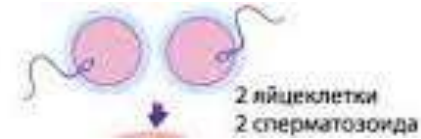
Принцип близнецового метода прост и заключается в сравнении моно- и dizиготных близнецов

Монозиготные (гомозиготные) близнецы
(однойяцевые)



имеют **100% общих генов**, т.е.
выявляемые между ними
РАЗЛИЧИЯ НЕ СВЯЗАНЫ С
НАСЛЕДСТВЕННЫМ фактором

Dизиготные (гетерозиготные) близнецы
(разнойяцевые)



имеют **ОБЩИЕ СРЕДОВЫЕ ФАКТОРЫ**,
следовательно, степень их различия
определяется степенью **НЕСХОДСТВА**
генотипов.

Для определения доли наследственной обусловленности признака рассчитывается коэффициент наследуемости (Н)

$$H = \frac{K_{mz} - K_{dz}}{100\% - K_{dz}}$$

H > 0,7 (70%) - наследственные факторы решающие;

H = 0,3—0,7 (30—70%) -на проявление признака влияют как наследственные, так и внешнесредовые факторы;

H < 0,3 (30%) – решающие в проявлении признака факторы внешней среды

K - КОНКОРДАНТНОСТЬ - показатель идентичности (совпадения) какого-либо признака у близнецов

K_{mz} – показатель конкордантности в % у монозиготных близнецов

K_{dz} – показатель конкордантности в % у дизиготных близнецов



Соотношение генотипов в ряду поколений отражает закон Харди-Вайнберга



Харди Годфрей
(математик)



Вайнберг Вильгельм
(врач)

Сформулировали закон постоянства частот аллелей и генотипов в идеальной популяции (1908г.)

специальный раздел медицинской генетики

«ПОПУЛЯЦИОННАЯ ГЕНЕТИКА»

изучает распространенность наследственной патологии в зависимости от демографической, этнической и других особенностей популяции, а также различий факторов внешней среды

популяционный подход необходим, т.к. распространенность наследственных заболеваний не одинакова по разным регионам мира:

***)распространенность триасомии по 21Хр - варьирует от 5 до 25 на 1000 новорожденных**

***)частота фенилкетонурии:**

в России 1:7900 новорожденных,

в Австрии - 1 :12 000,

в Финляндии - 1:43 000,

в Японии 1:100 000

**соотношение генотипов AA, Aa, aa
в идеальной популяции описывается
уравнением:**

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1,$$

где p - частота встречаемости аллеля A ,

q - частота встречаемости аллеля a ,

$$p+q=1$$

ИДЕАЛЬНАЯ ПОПУЛЯЦИЯ:

- 1. Численность популяции ∞ велика**
- 2. Осуществляется панмиксия**
- 3. Нет мутаций**
- 4. Нет обмена генами с другими популяциями**
- 5. Особи с разными генотипами одинаково плодовиты и жизнеспособны (нет естественного отбора)**

Пример задачи на определение генетической структуры популяции или частоты отдельных аллелей и генотипов:

Альбинизм общий наследуется как **аутосомный рецессивный признак**.

Проявленность заболевания

1 : 20 000. Вычислите частоту этого признака в скрытом виде.

Решение:

$$q^2 = 1 : 20\,000, \text{ след. } q = 0,7 \cdot 10^{-2} = 0,007$$

$$p = 1 - 0,007 = 0,993$$

$$\text{частота гетерозигот } 2pq = 2 \cdot 0,993 \cdot 0,007 = 0,014$$

(14 человек из 1000 – носители гена альбинизма)



Наследование, ограниченное полом

Гены таких признаков имеются у обоих полов, но проявляются только у одного из них (это явление лежит в основе полового диморфизма)

- Удойность у быков
- Яйценоскость у петухов
- Алопеция
- Подагра

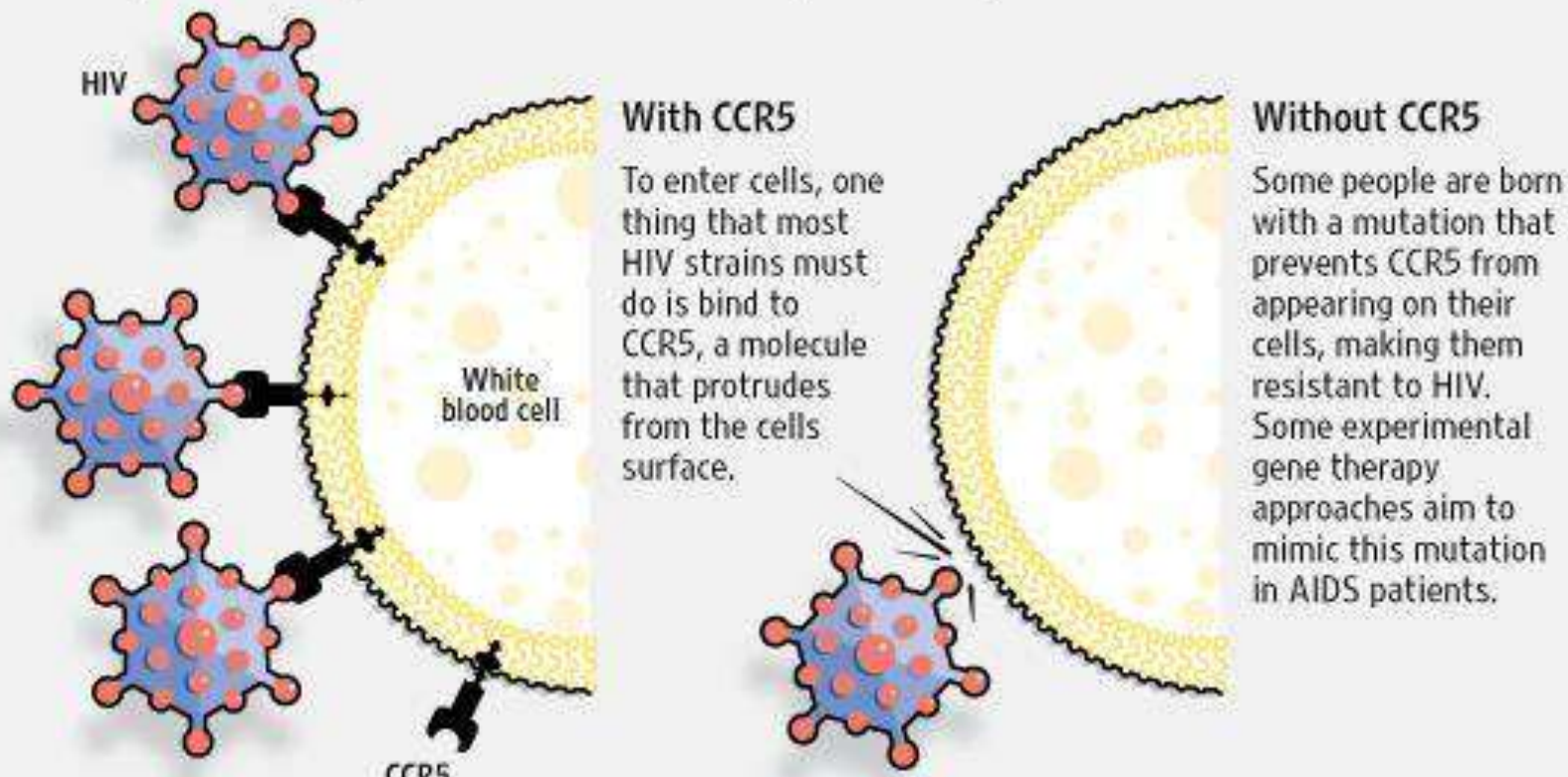
***признаки, ограниченные
полом***



1996г.

Мутация гена **CCR5 Δ 32**: обуславливает устойчивость людей к инфицированию вирусом иммунодефицита человека

Barring the Door | How a mutation can protect against HIV



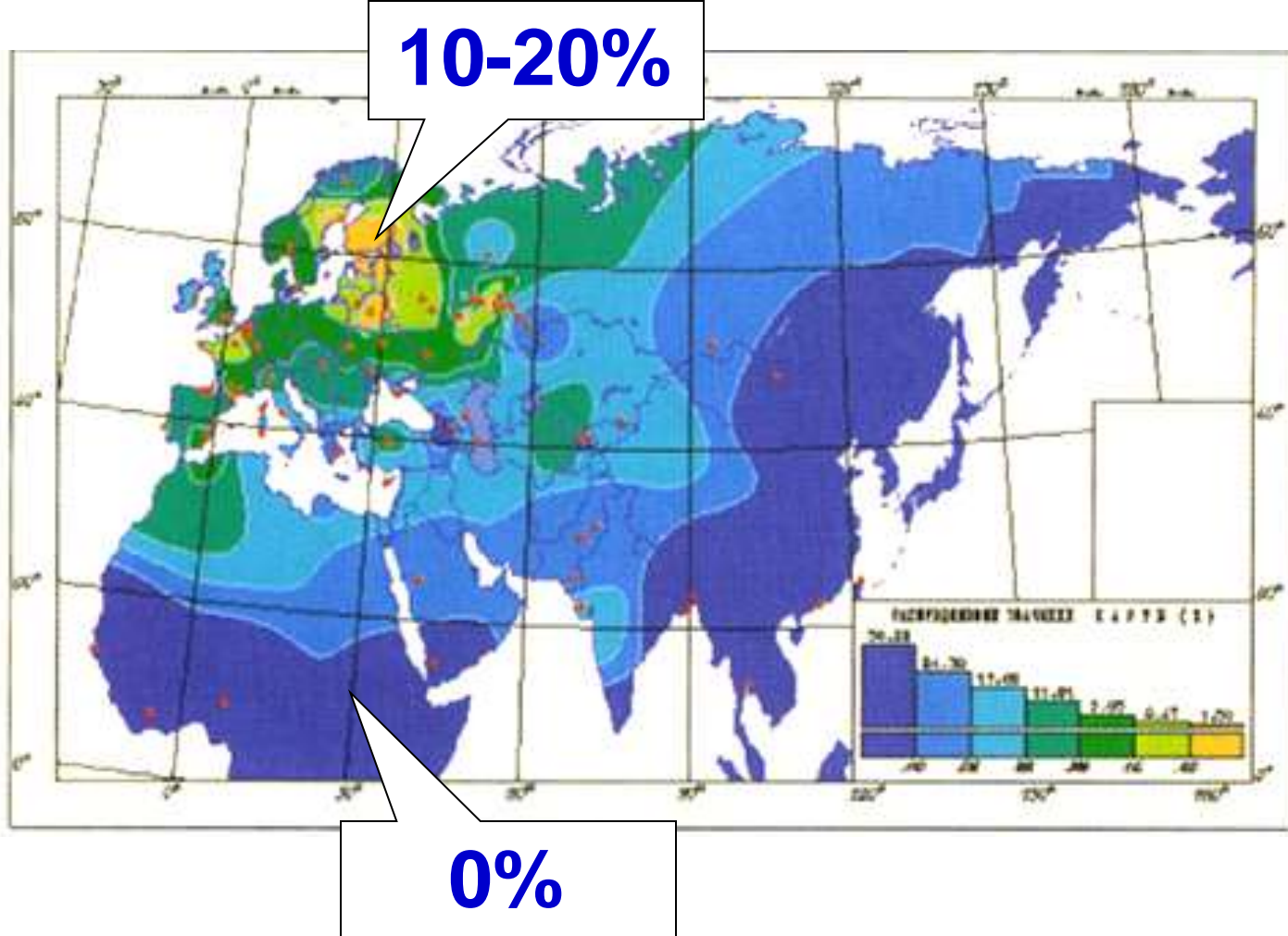
With CCR5
To enter cells, one thing that most HIV strains must do is bind to CCR5, a molecule that protrudes from the cells surface.

Without CCR5
Some people are born with a mutation that prevents CCR5 from appearing on their cells, making them resistant to HIV. Some experimental gene therapy approaches aim to mimic this mutation in AIDS patients.

Note: Illustration is schematic

0,3%-0,5%





Частота гена *CCR5-Δ32* у населения Старого Света. В Европе в целом частота мутации превышает 5 %, в Африке южнее Сахары и Восточной Азии мутация отсутствует (из кн.: В.З.Тарантул Геном человека: Энциклопедия, написанная четырьмя буквами)



Доминантные и рецессивные признаки у человека

Доминантные	Рецессивные
Нормальная пигментация кожи, глаз, волос	Альбинизм
Близорукость	Нормальное зрение
Нормальное зрение	Ночная слепота
Цветовое зрение	Дальтонизм
Катаракта	Отсутствие катаракты
Косоглазие	Отсутствие косоглазия
Толстые губы	Тонкие губы
Полидактилия (добавочные пальцы)	Нормальное число пальцев
Брахидактилия (короткие пальцы)	Нормальная длина пальцев
Веснушки	Отсутствие веснушек
Нормальный слух	Врожденная глухота
Карликовость	Нормальный рост
Нормальное усвоение глюкозы	Сахарный диабет
Нормальная свертываемость крови	Гемофилия
Круглая форма лица (R-)	Квадратная форма лица (rr)
Круглый подбородок (K-)	Квадратный подбородок (kk)
Ямочка на подбородке (A-)	Отсутствие ямочки (aa)
Ямочки на щеках (D-)	Отсутствие ямочек (dd)
Густые брови (B-)	Тонкие брови (bb)
Брови не соединяются (N-)	Брови соединяются (nn)
Длинные ресницы (L-)	Короткие ресницы (ll)
Круглый нос (G-)	Заостренный нос (gg)
Круглые ноздри (Q-)	Узкие ноздри (qq)
Свободная мочка уха (S-)	Сросшаяся мочка уха (ss)

