

Генетична інформація на організменному рівні. Взаємодія генів

Кафедра медичної
біології ХНМУ

2015

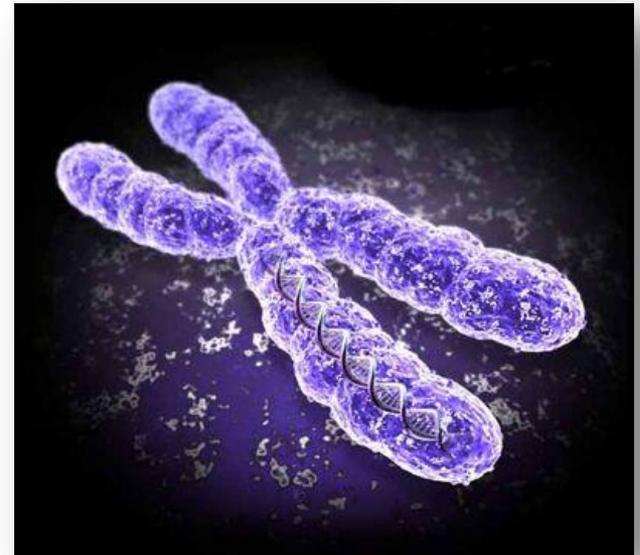


Питання лекції:

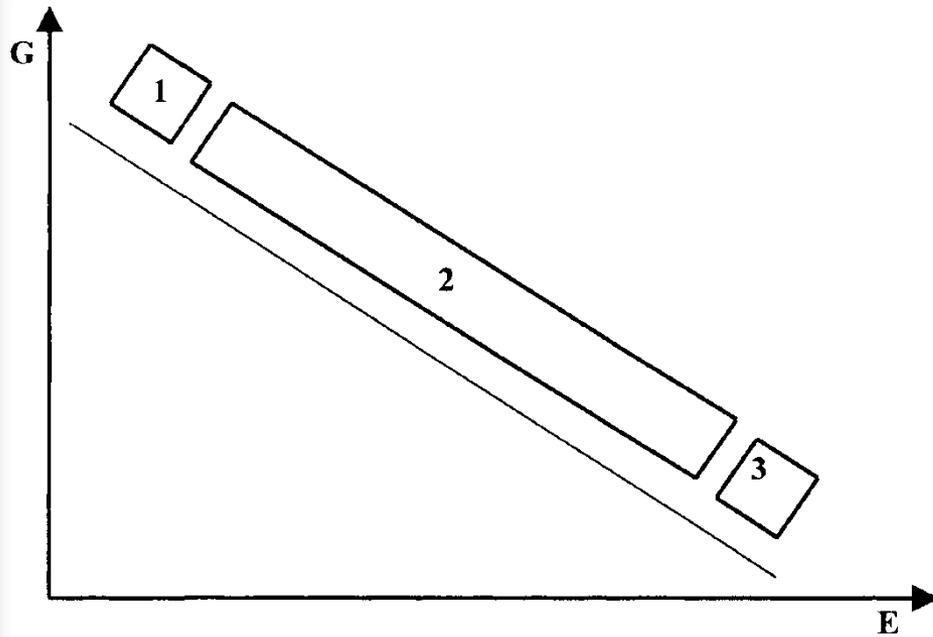
1. Медична генетика як розділ генетики людини
2. Взаємодія генів і класичні типи успадкування ознак у людини

Генетика людини і медична генетика: предмет і задачі

- *Медична генетика - це наука про закономірності успадкування і мінливості патологічних ознак ЛЮДИНИ*



- 
- Із генетичної точки зору усі захворювання у залежності від ролі спадкових і середовищних факторів у їхньому розвитку можна поділити на 3 групи:
 - спадкові захворювання,
 - захворювання зі спадковою схильністю,
 - неспадкові захворювання



Відносна роль
генетичних (G) і
середовищних (E)
факторів у
розвитку хвороб
людини:

- 1 — спадкові захворювання;
- 2 — захворювання зі спадковою схильністю;
- 3 — неспадкові захворювання



Основні завдання медичної генетики

- *захист людини від ушкодження спадкового матеріалу і розвитку спадкових хвороб*
- *вивчення спадкових захворювань і синдромів, розробка методів їхньої профілактики, діагностики і лікування*
- *вивчення ролі спадковості і середовища у розвитку неспадкової патології*



Медична генетика є розділом генетики людини і на даний час поділяється на багато галузей:

- імуногенетика
- нейрогенетика
- генетика соматичних клітин
- екологічна генетика
- радіаційна генетика та ін.

Особливості генетики людини

- Неможливість експериментальних шлюбів, довільного схрещування
- Мала кількість дітей у родинях
- Відносно тривалий період життя (лікар може спостерігати лише 2-3 покоління)
- Велика генетична різноманітність людей
- Велике число хромосом
- Відсутність гомозиготних ліній...





У генетиці людини широко використовуються такі методи:

- популяційно-статистичний
- генеалогічний
- метод тканинних культур
- цитогенетичний
- біохімічний
- близнюковий
- дерматогліфічний

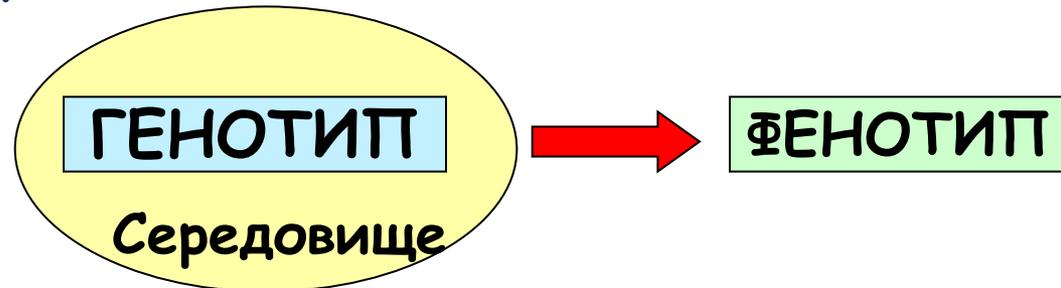


Історія генетики людини

- Успіхи генетики людини щільно пов'язані із розвитком усіх розділів генетики
- Перші дані про передачу спадкової патології у людини містяться в **Талмуді** (4 сторіччя до н.е.), у якому вказано на **небезпечність обрізання крайньої плоті** у новонароджених хлопчиків, старші брати або дядьки яких по материнській лінії страждали на кровотечу

Генотип і фенотип (традиційний погляд)

- *Генотип* - сукупність генів даного організму. Часто під генотипом розуміють одну або декілька пар алельних генів, які відповідають за ту ж саму ознаку
- *Фенотип* - сукупність ознак даного організму, фенотип формується внаслідок взаємодії генотипа із зовнішнім середовищем





Взаємодія генів і класичні типи успадкування ознак у людини

До Менделя природа спадковості була загадкою

- Основні закономірності успадкування були відкриті **Г. Менделем** і сформульовані ним у **1865 р.** у роботі «Досліди над рослинними гібридами»
- Ці закони було перевідкрито у **1900 р.** **Г. де Фризом**, **К. Корренсом** і **Е. Чермаком**



Грегор Мендель
(1822-1884)



Метод гібридологічного аналізу

- **Сутність методу:** схрещування особин і аналіз отриманих гібридів
- **Особливості гібридологічних експериментів Г. Менделя:**
 - схрещував чисті лінії
 - аналізував лише одну або дві ознаки
 - простежував успадкування ознаки протягом декількох поколінь
 - проводив точний кількісний облік успадкування кожної ознаки

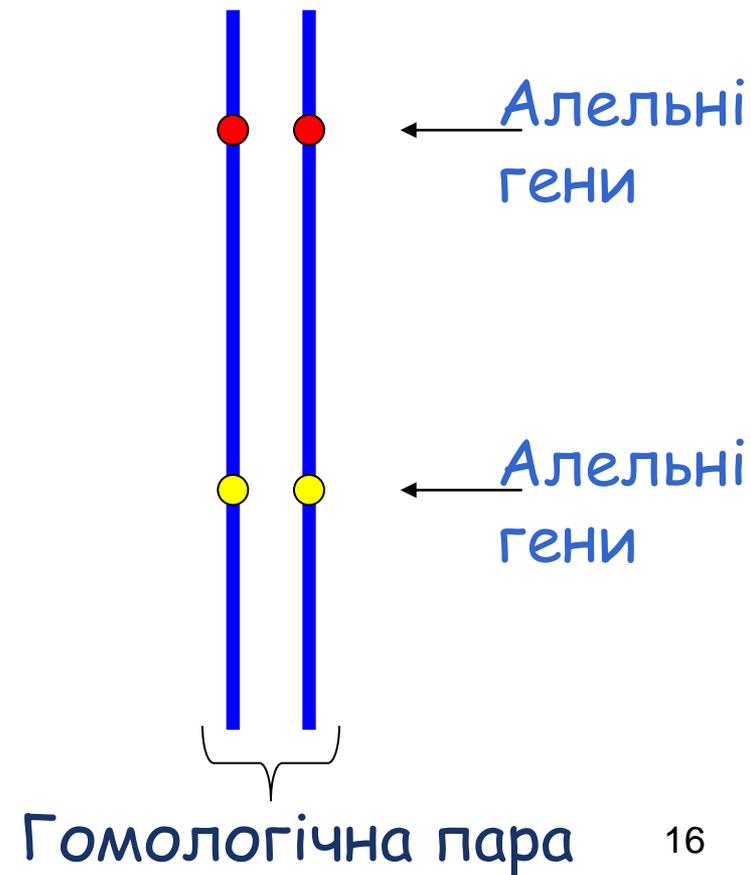


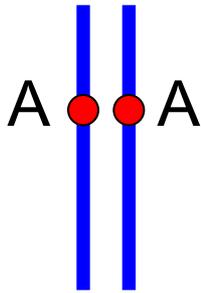
Що таке менделюючі ознаки?

- *Менделюючі ознаки - це ознаки, для яких справедливі основні закони успадкування, встановлені Г. Менделем*
- **Усім еукаріотичним організмам притаманні відкриті Г. Менделем загальні закономірності успадкування ознак**

Основні поняття і терміни генетики

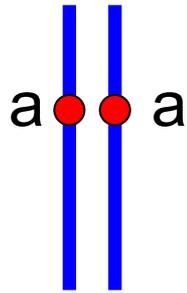
- Головний постулат Менделя: кожна ознака визначається парою спадкових задатків (алельних генів)
- Алельні гени містяться в однакових локусах гомологічних хромосом і кодують одну й ту ж ознаку



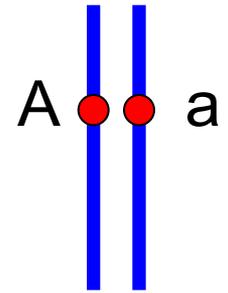


AA

Особини з
однаковими
алельними
генами **ГОМОЗИГОТНІ**
за даною ознакою



aa



Aa

Особина, яка має
різні
алельні гени -
гетерозигота



Домінантні і рецесивні ознаки (гени)

- Г. Мендель увів поняття домінантних і рецесивних ознак (генів)
- Алель, що визначає фенотип гетерозиготи - **домінантний**. Наприклад, ген *A* у гетерозиготі *Aa*
- Інший алель, що не проявляє себе у гетерозиготи - **рецесивний** (*a*)

Основні закони успадкування ознак за Менделем

1. Закон подібності гібридів першого покоління

P: AA x aa

G: (A) (a)

F₁: Aa

2. Закон розщеплення на фенотипові класи гібридів другого покоління. При схрещуванні гібридів першого покоління між собою (тобто гетерозиготних особин) настає такий результат

$P(F_1): Aa \times Aa$

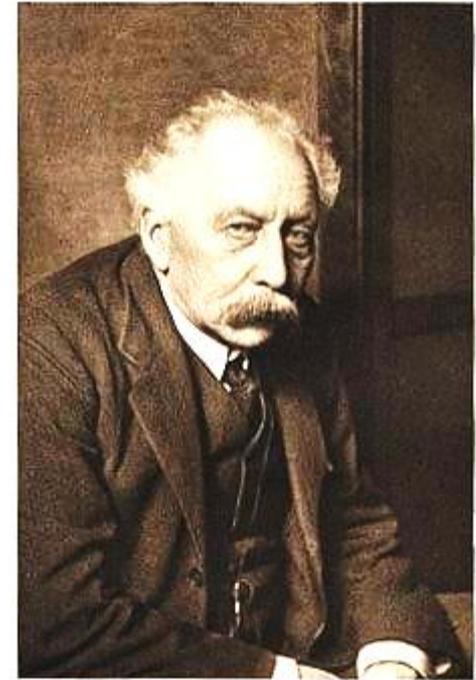
$G:$ $\begin{array}{c} \text{A} \\ \text{a} \end{array} \quad \begin{array}{c} \text{A} \\ \text{a} \end{array}$

$F_2:$ AA, Aa, Aa, aa

Розщеплення за генотипом: $1AA:2Aa:1aa$ за фенотипом: $3:1$

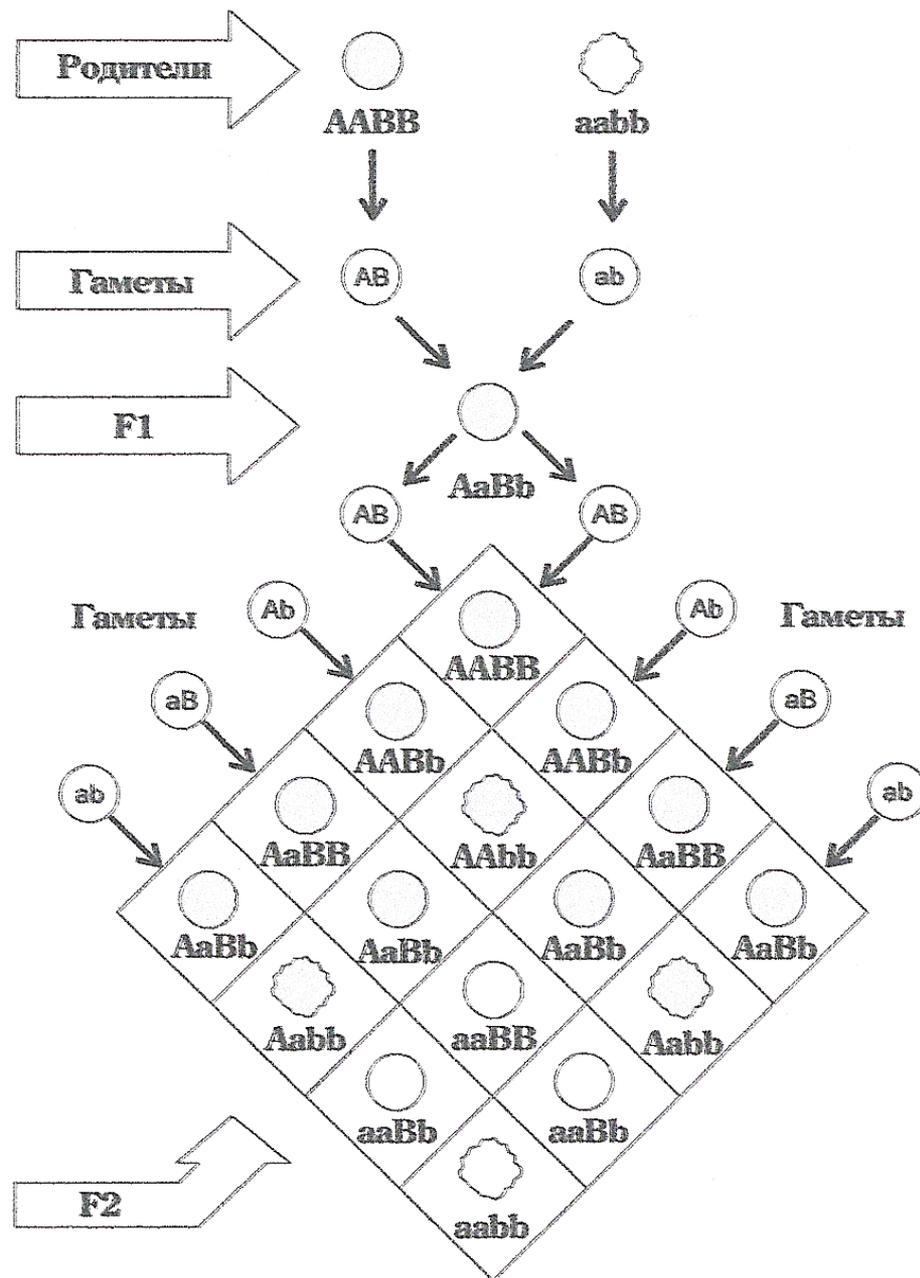
Гіпотеза «чистоти гамет»

- Для пояснення результатів схрещування, проведеного Г. Менделем, Уільям Бетсон (1902 р.) запропонував гіпотезу «чистоти гамет»:
 - пара алельних генів, що визначає ту або іншу ознаку:
 - а) ніколи не змішується;
 - б) у процесі гаметогенезу розходиться до різних гамет, тобто до кожної з них потрапляє один ген із алельної пари
- Цитологічно це забезпечується мейозом: алельні гени лежать у гомологічних хромосомах, які в анафазі мейозу розходяться до різних полюсів і потрапляють до різних гамет



W. Bateson

3. Закон незалежного комбінування генів. При дигібридному схрещуванні кожна пара ознак у потомстві дає розщеплення незалежно від іншої пари



$9:3:3:1 = (3:1)^2$ Дигібридне схрещування

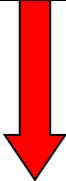
- 
- Передаються не ознаки, а спадкові фактори - гени
 - Результатом поєднання двох статевих клітин при заплідненні є формування організма із генотипом - який є не простою сумою, а складною системою взаємодіючих генів



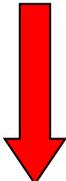
Механізм взаємодії генів

- Взаємодія генів має **біохімічну основу**
- Гени безпосередньо не взаємодіють один із одним (за винятком випадків кон'югації і кросинговеру)
- Взаємодія генів – це взаємодія продуктів генів у цитоплазмі. Саме це визначає формування ознаки

ГЕН 1



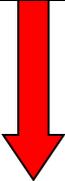
iРНК



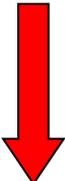
Білок 1



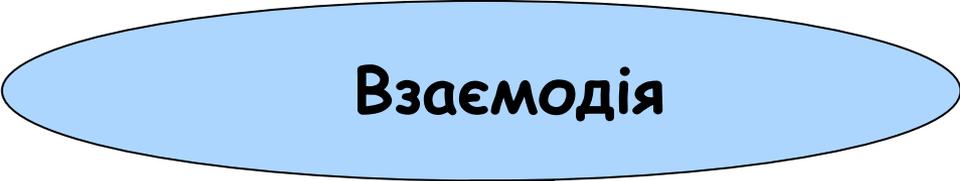
ГЕН 2



iРНК



Білок 2



Взаємодія



ОЗНАКА



- 
- Із часів Менделя було виявлено багато нових генетичних закономірностей успадкування ознак
 - Ці закономірності належать до **неменделєвської генетики**, оскільки багато фактів не може бути пояснено лише на підставі законів Менделя
 - Однак **багато особливостей успадкування може бути пояснено взаємодією генів**, тобто одночасною дією на різні ознаки декількох генів

Відхилення від менделевської картини успадкування

Досліди Менделя	Інші картини успадкування
Повне домінування	Неповне домінування Кодомінування Наддомінування Летальні алелі
Два алелі гена	Множинні алелі
Один ген визначає одну ознаку	...багато ознак (плейотропія) Два (або більше) генів визначають одну ознаку (взаємодія генів або полігенні ознаки)



Досліди Менделя

Не спостерігаються статевозалежні ознаки

Рівний внесок обох з батьків

Ознака проявляється на однаковому рівні на усіх стадіях життя

Відсутній вплив середовища

Інші картини успадкування

Залежні від статі ознаки
Обмежені статтю ознаки

Цитоплазматичне успадкування
Генетичний материнський ефект
Геномний імпринтинг

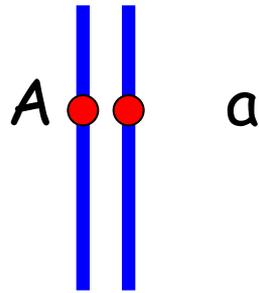
Генетична антиципація

Середовищні ефекти

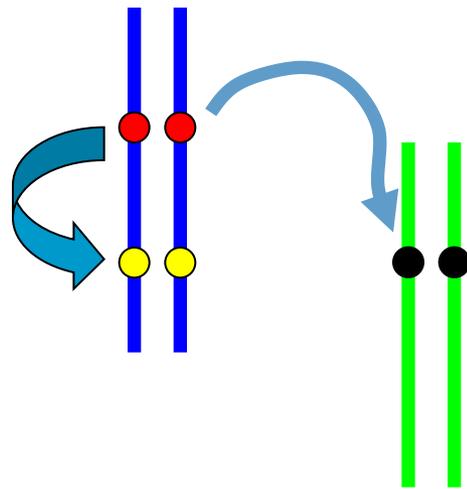


Типи взаємодії генів

- Усі типи успадкування - це результат **взаємодії генів**
- Гени бувають:
 - алельними (знаходяться в однакових локусах гомологічних хромосом)
 - неалельними (знаходяться в різних локусах гомологічних хромосом або в різних хромосомах)



← Алельні гени

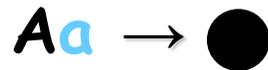


← Неалельні гени

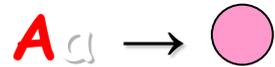
Взаємодія генів

Алельних генів

1. Повне домінування



2. Неповне домінування



3. Кодомінування



4. Наддомінування



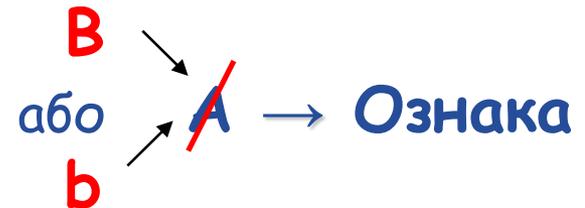
5. Алельне виключення

Неалельних генів

1. Комплементарність



2. Епістаз

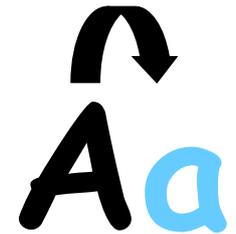


3. Полімерія



4. Ефект положення

- 
- Повне домінування - один алель гена в гетерозиготі повністю приховує присутність іншого алеля (один із двох ферментів, що взаємодіють, є значно активнішим). Саме тому усі гібриди першого покоління подібні і за фенотипом, і за генотипом



Aa

Неповне домінування

- **Неповне домінування** пов'язано із проміжним проявом ознаки при гетерозиготному стані алелів (Aa)
- За неповним домінуванням у людини успадковуються
 - величина носа
 - випуклість губ
 - розміри рота і очей
 - відстань між очима...
- **Неповне домінування** виявляється у багатьох ознаках і тих випадках, коли ферменти, що взаємодіють, незначно відрізняються за своєю активністю



AA



Aa !



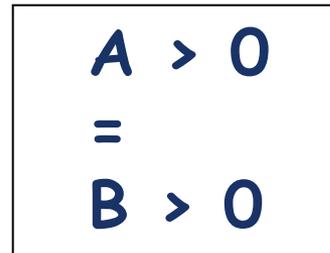
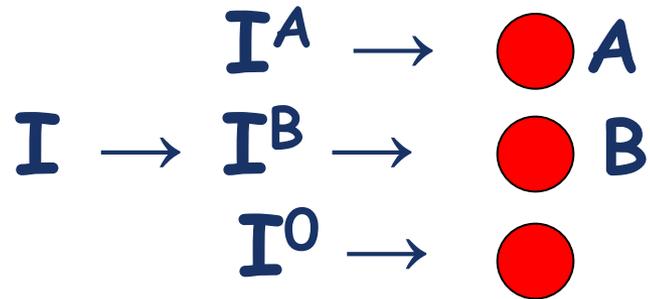
aa



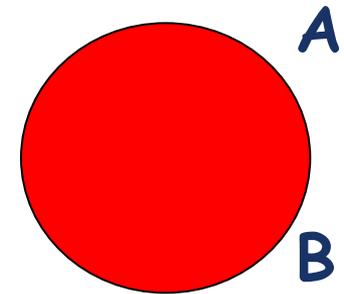
Кодомінування

- **Кодомінування** — це така взаємодія алельних генів, за якої в гетерозиготному стані знаходяться і працюють разом **два домінантні гени одночасно**, тобто кожен алель детермінує свою ознаку

Групи крові в системі АВО



$I^A I^B$



Алельні гени, що визначають групи крові за системою АВО, знаходяться в дев'ятій парі хромосом людини

I	II	III	IV
$I^O I^O$	$I^A I^A$ $I^A I^O$	$I^B I^B$ $I^B I^O$	$I^A I^B$

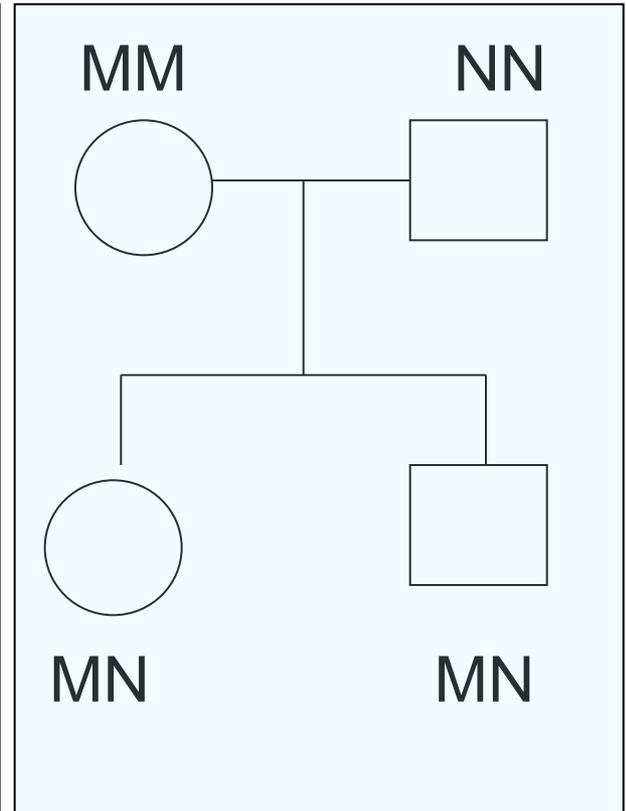
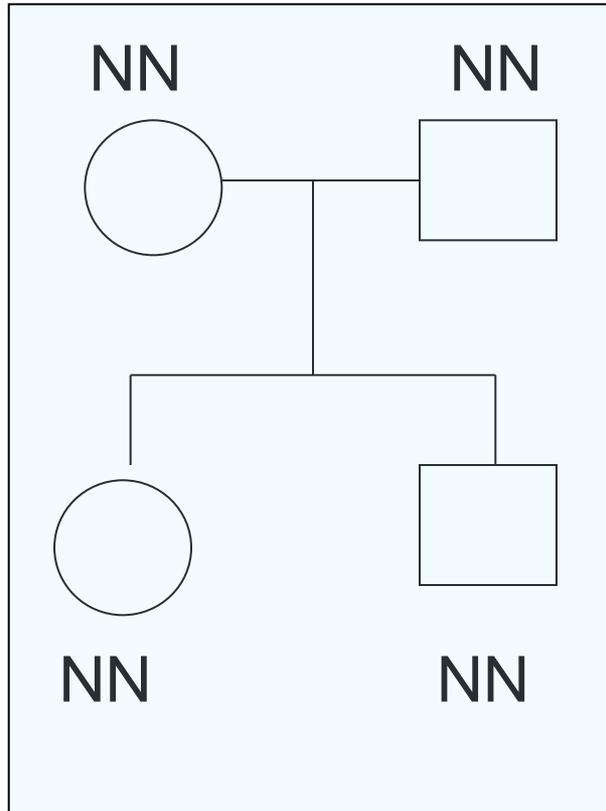
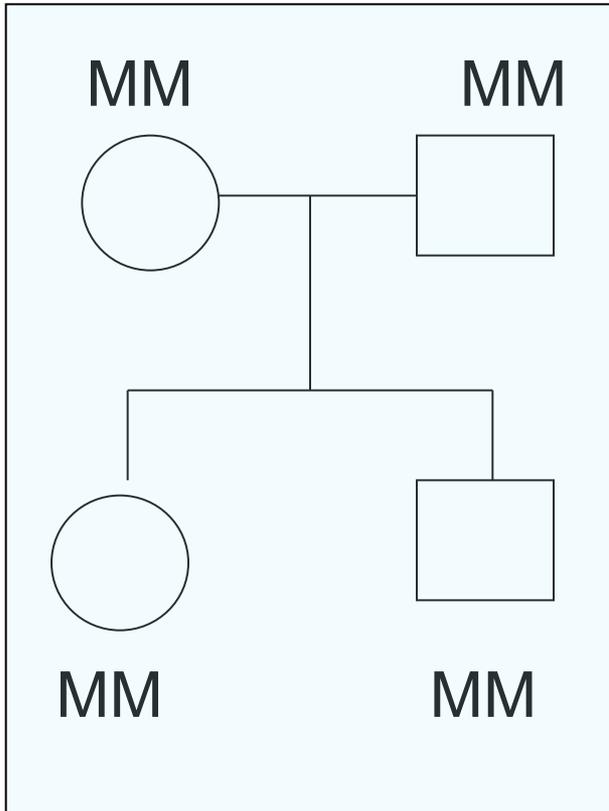
IV група крові

Люди із четвертою групою крові - приклад кодомінування



Групи крові системи MN

- Із розвитком методів генетичного аналізу на рівні білків у людини було відкрито **багато прикладів кодомінування**
- Групи крові системи MN - ще один приклад

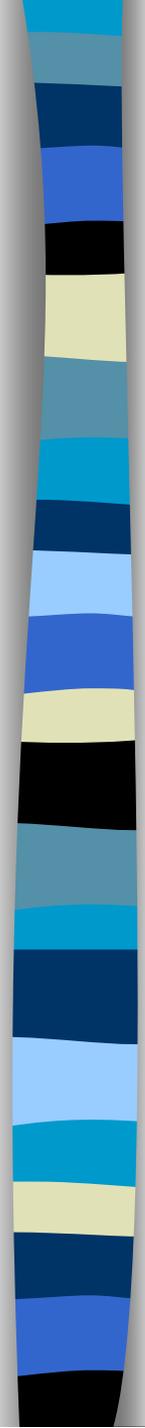


У родинях, де батьки мають групи крові **M** і **N**, в усіх дітей група крові — **MN**, причому обидва домінуючих алелів **M** і **N** функціонують разом

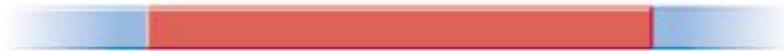


Множинний алелізм

- Успадкування за типом кодомінування пов'язано із явищем множинного алелізму
- Фенотиповий прояв кожної менделюючої ознаки базується на взаємодії в генотипі двох алельних генів. Однак кількість алелів у людських популяціях далеко не завжди дорівнює двом



Wild-type gene (*A*)



**Multiple allelic forms
(mutants) of the
wild-type gene (*A*)**



*A*₁



*A*₂



*A*₃



*A*₄

Mutation site



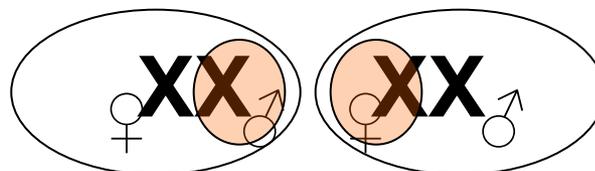
- 
- Скільки б алелів не існувало в популяції, ознака в конкретному організмі визначається сполученням лише двох із них
 - Явище множинного алелізму визначає фенотипову гетерогенність людських популяцій, це одна з основ різноманіття генофонду людини
 - В основі цієї множинності полягають генні мутації (корисні, нейтральні, шкідливі), які змінюють послідовність азотистих основ молекули ДНК у ділянці, що відповідає даному гену

Наддомінування

- Наддомінування — проявляється в тому випадку, коли домінантний алель у гетерозиготному стані проявляється сильніше, ніж у гомозиготному ($Aa > AA$)
- Це поняття корелює із ефектом гетерозису і пов'язане із такими складними ознаками, як життєздатність, загальна тривалість життя та ін.

Алельне виключення

- Алельне виключення - це результат виключення одного з алелів внаслідок інактивації однієї з гомологічних хромосом
- Приклад - інактивація однієї з X-хромосом у жіночому організмі, що приводить у відповідність вміст алелів X-хромосом у чоловіків та жінок
- Інактивація X-хромосоми відбувається на ранніх стадіях ембріогенезу жіночої особини і при цьому інактивуються різні хромосоми (або батька, або матері) у різних частинах ембріона
- Це призводить до того, що у різних органах і тканинах дорослого організма активними є різні алелі X-хромосом. **Тому жінки є мозаїками**, тобто різні частини тіла можуть мати різні варіанти прояву тієї ж ознаки, що передається через X-хромосому



- 
- Отже, у людини, як і у інших еукаріот, відомі усі типи взаємодії алельних генів і велика кількість менделюючих ознак, що визначаються цими взаємодіями
 - Використовуючи менделевські закони успадкування, можна розрахувати імовірність народження дітей із тими або іншими менделюючими ознаками



Типи успадкування

- Для людини, як і для інших еукаріот, притаманні усі типи успадкування:
 - аутосомне,
 - успадкування ознак, зчеплених із статевими хромосомами (гоносомне),
 - успадкування при взаємодії неалельних генів

Успадкування

Моногенне

Полігенне

Аутосомне

Гоносомне

домінантне

рецесивне

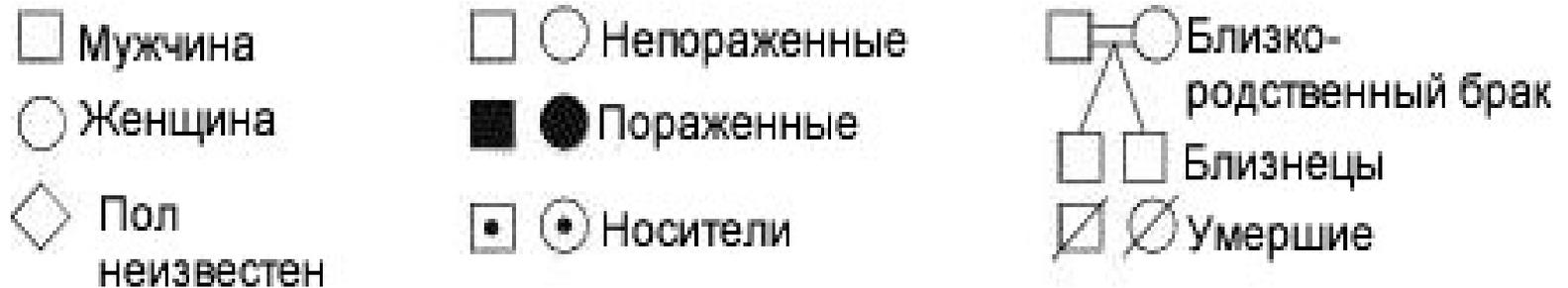
X-зчеплене

Y-зчеплене
(голандричне)

домінантне

рецесивне

Найбільш зручним методичним підходом до аналізу успадкування ознак у декількох поколіннях є **генеалогічний метод**, що ґрунтується на **побудуванні родоводів**



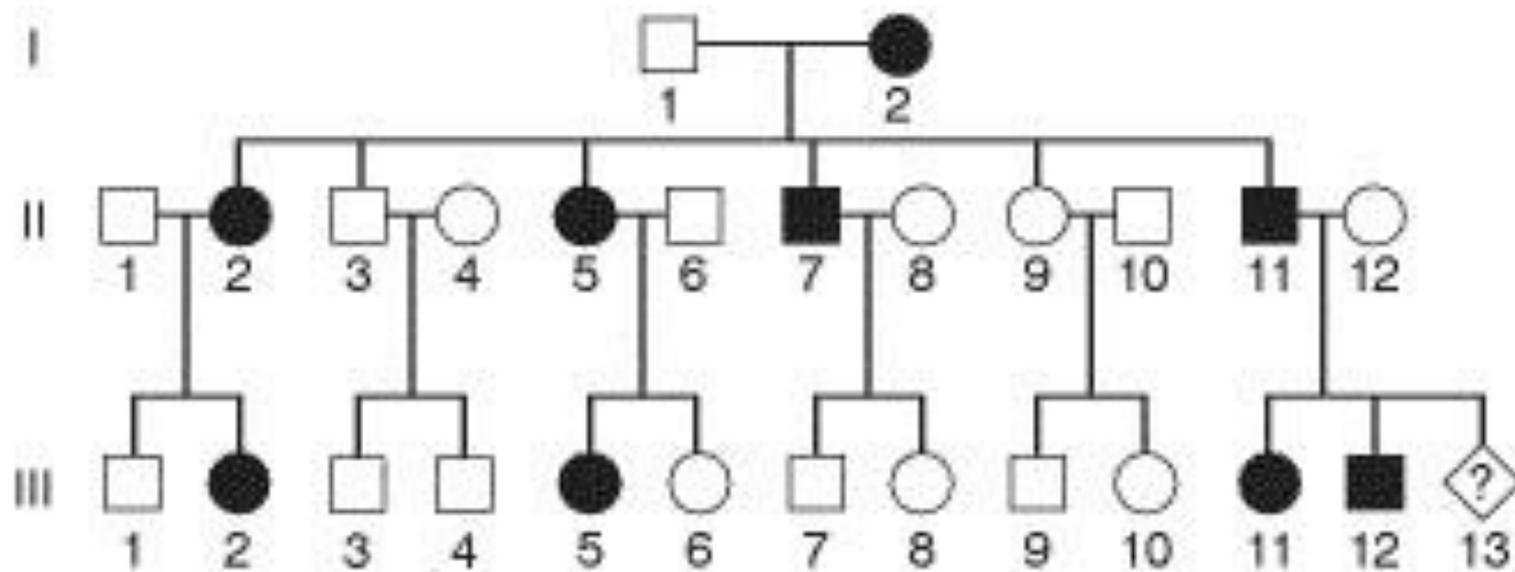
Основні символи родоводів

Аутосомно-домінантне успадкування

- Перше описання аутосомно-домінантного успадкування аномалій у людини було дано в 1905 р. Фарабі. Родовід було складено для родини із короткопалістю (брахідактилією). У хворих укорочені й частково редуковані фаланги пальців рук і ніг, крім того, в результаті укорочення кінцівок, для них характерний низький зріст

A





■ Ознаки аутосомно-домінантного успадкування:

- Уражена людина має, по меншій мірі, одного ураженого з батьків
- Уражаються нащадки обох статей
- Передається особою будь-якої статі
- Імовірність дитини бути ураженою складає 50% (якщо уражений з батьків є гетерозиготою)

Аутосомно-домінантні ознаки у людини

■ Нормальні ознаки:

- темний колір очей
- волосся, що в'ється
- перенісся з горбинкою
- прямий ніс (кінець носа дивиться прямо)
- ямочка на підборідді
- раннє облісіння у чоловіків
- праворукість
- здатність скручувати язик у трубочку
- білий локон зверху лоба...

■ Патологічні ознаки

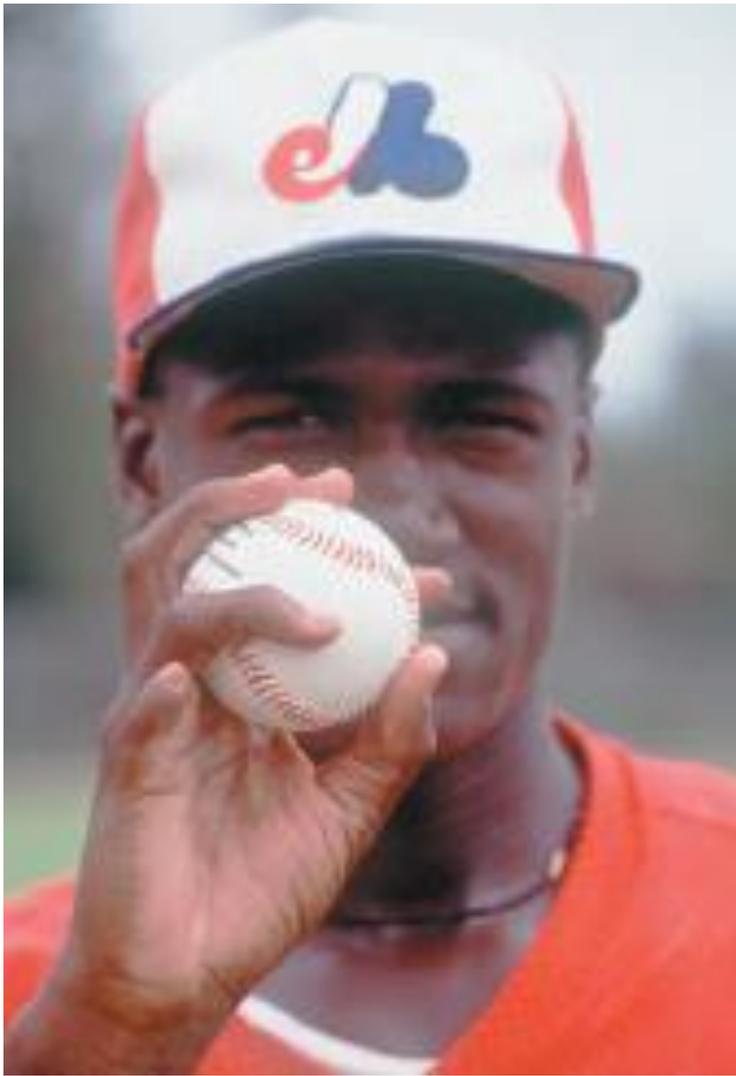
- полідактилія або багатопалість (на руці або нозі є від 6 до 9 пальців)
- синдактилія (зрощення м'яких або кісткових тканин фаланг двох і більше пальців)
- брахідактилія
- арахнодактилія («павуччі пальці», один із симптомів синдрому Марфана)
- деякі форми короткозорості...



Полідактилія

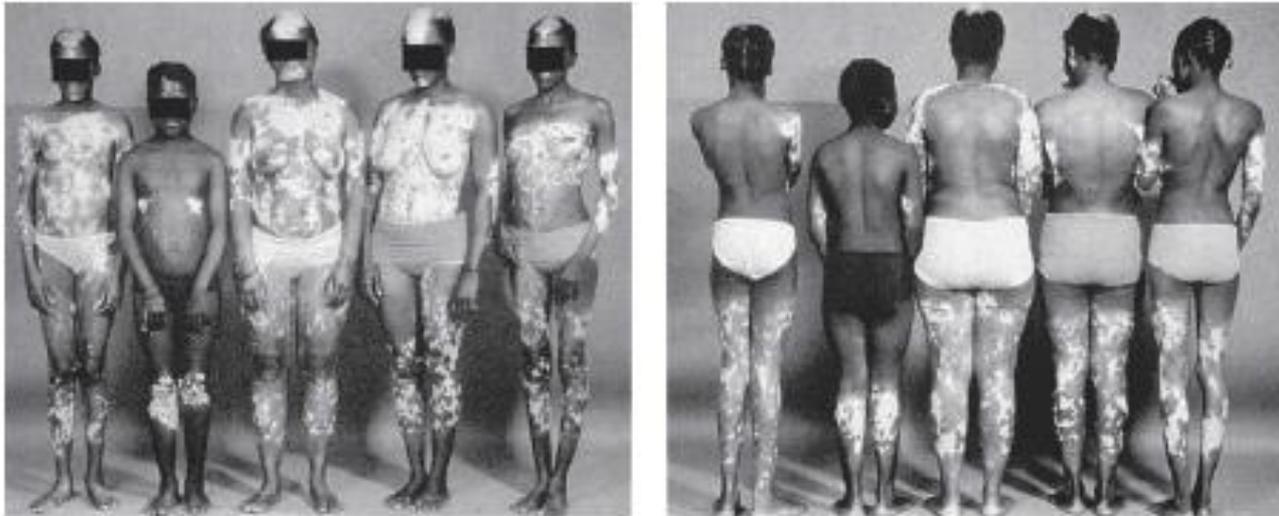
На картині Рафаеля
«Сикстинська мадонна»
видно, що у Папи
Римського Сикста II на
правій руці шість пальців



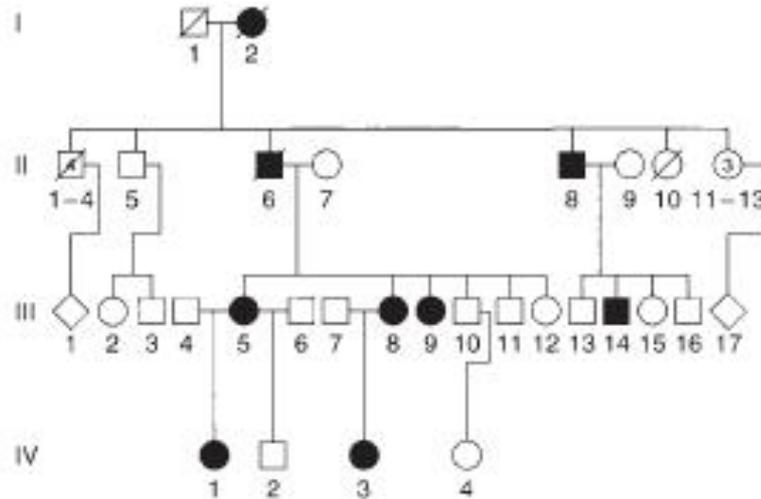




Псевдоахондроплазія



(a)



(b)

Домінантна ряба плямистість (пегая пятнистость)



Синдактилія

- 
- *Більшість носіїв аутосомно-домінантної аномалії є гетерозиготами*
 - *Багато випадків із медичної практики вказують на те, що гомозиготи за домінантними аномаліями уражені важче, ніж гетерозиготи*

Аутомно-рецесивне успадкування

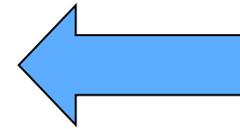
1) P: ♀ Aa x ♂ Aa
G: A, a A, a
F₁: AA, Aa, Aa, aa 25%

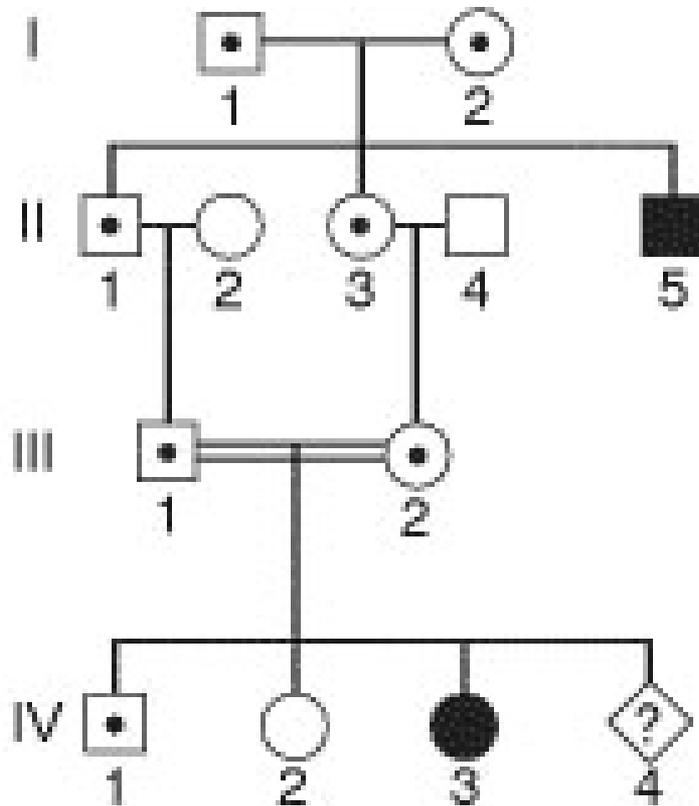
2) P: ♀ aa x ♂ aa
G: a a
F₁: aa 100%

3) P: ♀ Aa x ♂ aa
G: A, a a
F₁: Aa, aa 50%

a

Частіше
за усе
при
захворю-
ваннях!





■ Ознаки аутосомно-рецесивного успадкування:

- Уражені діти зазвичай народжуються від неуражених батьків
- Батьки уражених людей зазвичай є асимптоматичними носіями
- Підвищений ризик розвитку захворювань має місце при близькому родстві батьків
- Уражаються люди обох статей
- Імовірність народження хворої дитини становить 25%



Аутосомно-рецесивні ознаки у людини

■ Нормальні ознаки:

- м'яке пряме волосся
- кирпичний ніс
- світлі очі
- тонка шкіра ...

■ Патологічні ознаки

- багато захворювань обміну речовин: фенілкетонурія, галактоземія, гістидинемія ...

- 
- Окрім аутосомно-домінантного і аутосомно-рецесивного типів успадкування у людини виявляються також
 - неповне домінування,
 - кодомінування
 - наддомінування



Взаємодія неалельних генів

- 
- У класичній генетиці найбільш вивченими є три типи **взаємодії неалельних генів**:

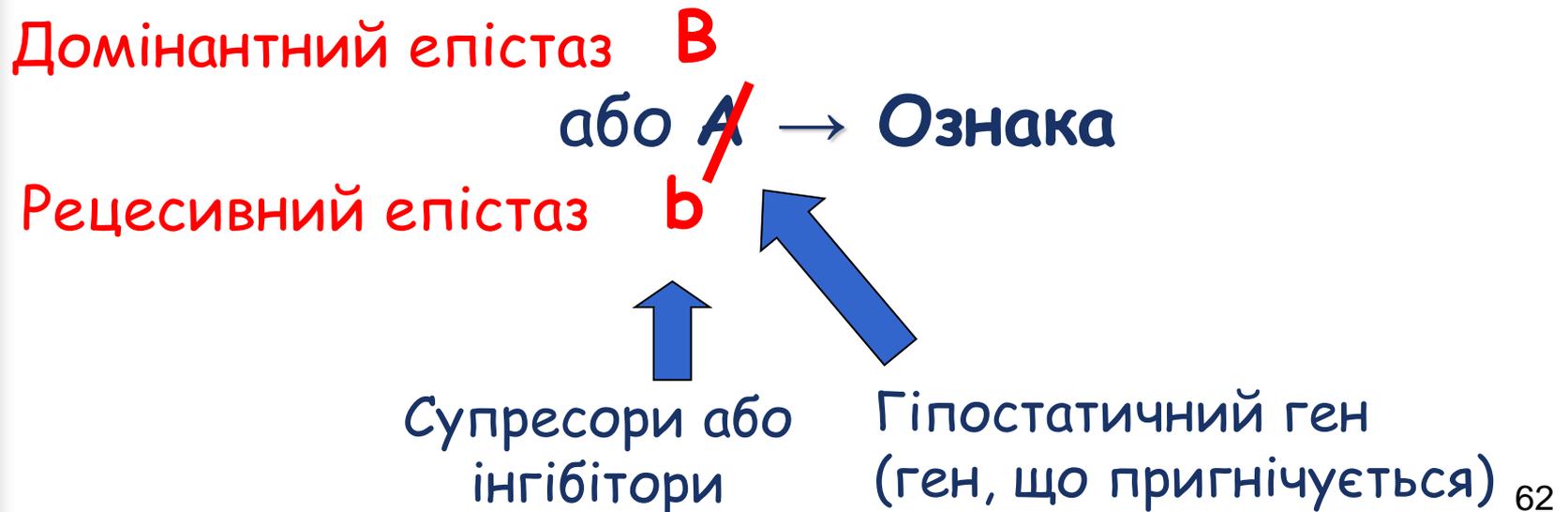
- епістаз
- комплементарність
- полімерія

+ ефект положення

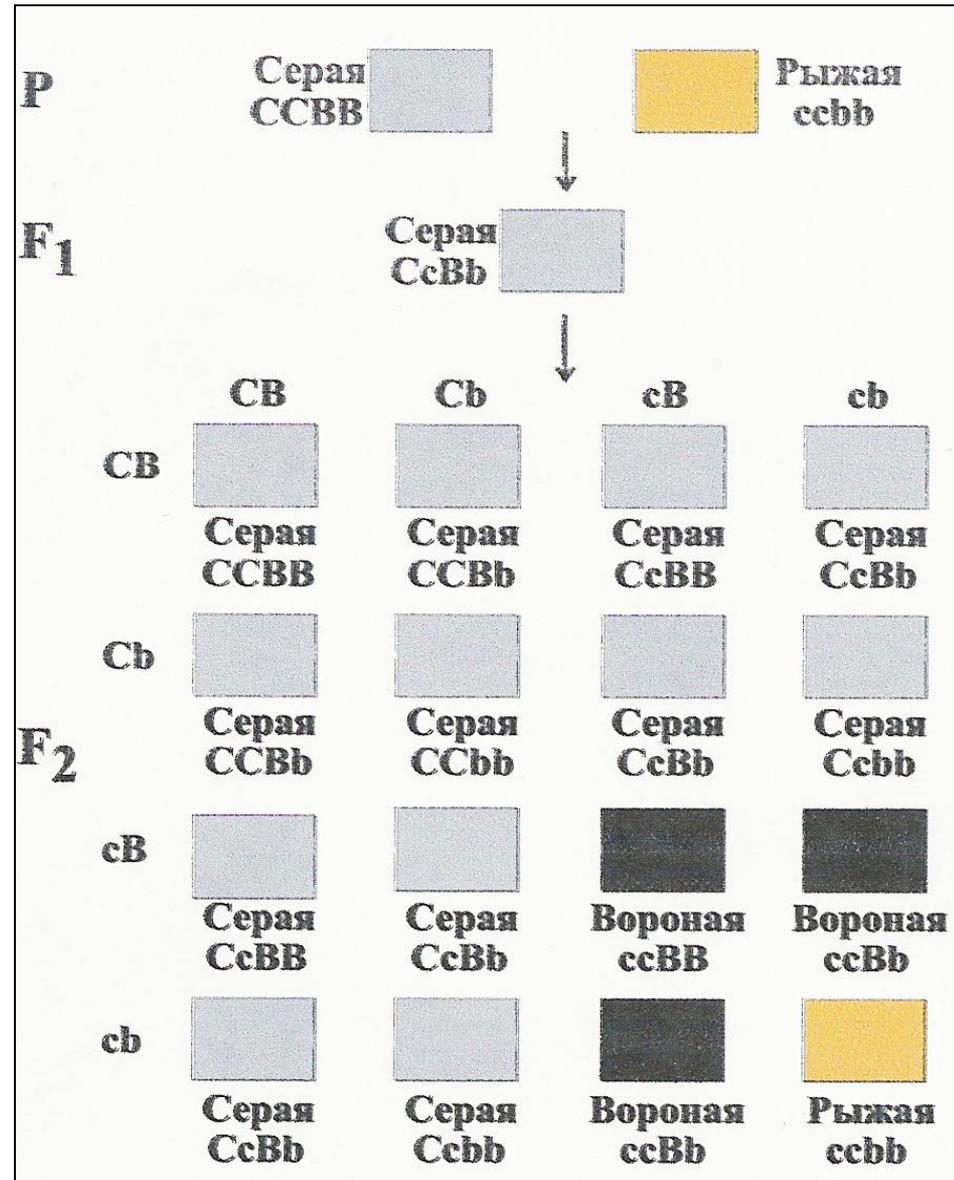
- Вони визначають багато ознак людини, що успадковуються

Епістаз

- Епістаз — це такий тип взаємодії неалельних генів, за якого одна пара алельних генів пригнічує дію іншої пари



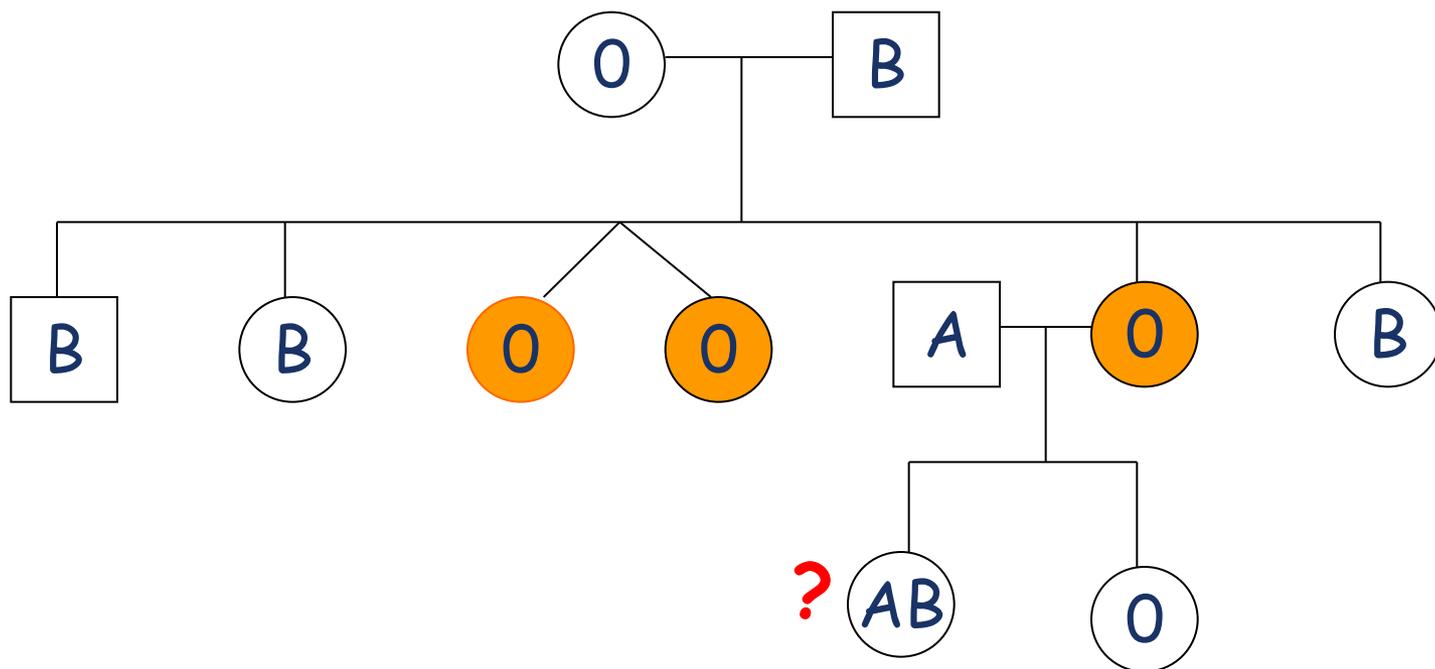
- Явище епістазу відкрито при аналізі успадкування масті коней
- Відомо, що вороне забарвлення визначається доміантним алелем *B*, руда - рецесивним алелем *b*, доміантний алель *C* через раннє посивіння волосся дає сіру масть. Нормальний алель - *c*.
- Гомо- і гетерозиготи по *C* - завжди сірі, незалежно від алелів гена *B*



12:3:1

- 
- Епістаз у людини найбільш характерний для генів, що беруть участь у регуляції онтогенеза й імунних систем людини

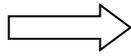
«Бомбейський феномен» - приклад епістазу



- В Індії було описано родину, у якій батьки мали другу (AO) і першу (OO) групу крові, а їхні діти — четверту (AB) і першу (OO). Щоб дитина у такій родині мала групу крові AB, у матері повинна бути група крові B, але жодним чином ні O.

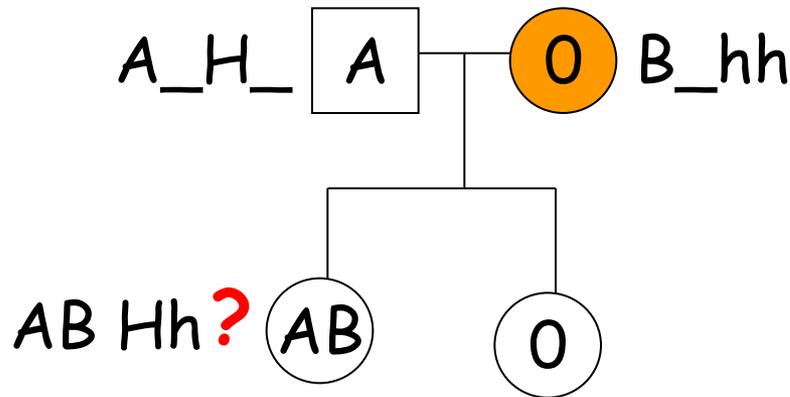
- 
- *Пізніше було з'ясовано, що у системі груп крові АВО є рецесивні гени-модифікатори, які в гомозиготному стані пригнічують експресію антигенів на поверхні еритроцитів*

~~B~~ _ hh



фенотип групи крові 0

Ген-супресор *h* у гомозиготному стані пригнічує дію алеля *B*



Якщо ген-супресор рецесивний, відбувається явище криптомерії

- Локус гена-супресора не зчеплений із локусом АВО
- Гени-супресори успадковуються незалежно від генів, що визначають групи крові АВО

- 
- Бомбейський феномен має частоту 1 на 13 000 серед індусів, які розмовляють мовою махараті і мешкають на околиці Бомбею
 - Він поширений також в ізоляті на острові Реюньйон
 - Мабуть, ознака детермінована порушенням одного з ферментів, що бере участь у синтезі антигена

Комплементарність

- **Комплементарність** — це такий тип взаємодії, за якої за ознаку відповідають декілька неалельних генів, причому різне сполучання домінантних і рецесивних алелів у їхніх парах змінює фенотиповий прояв ознаки

Наприклад,

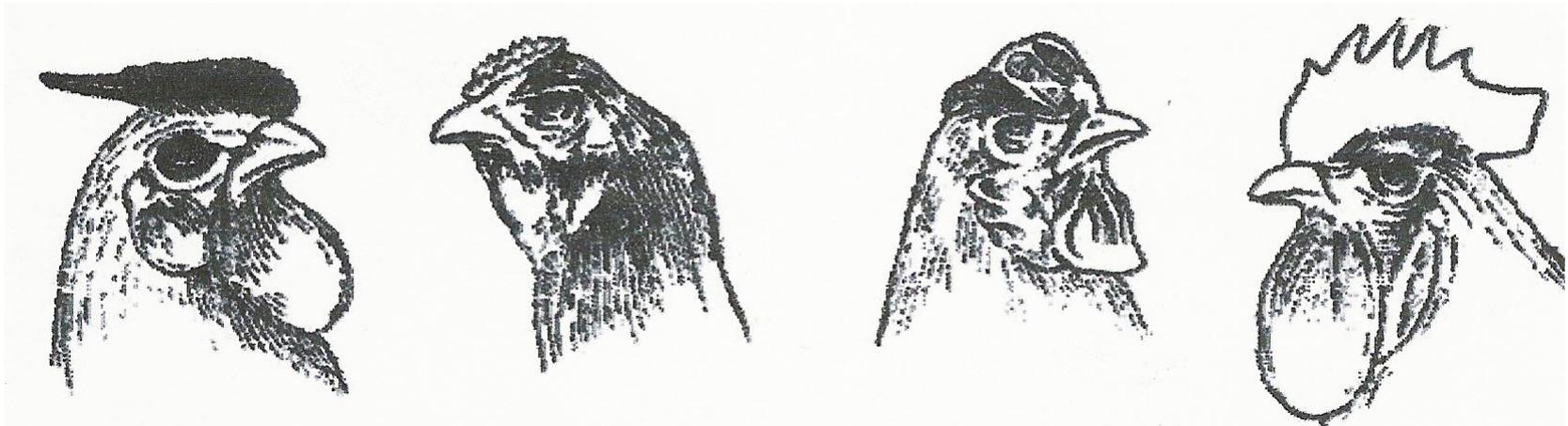
$A_bb \rightarrow$ ознака 1

$A_B_ \rightarrow$ ознака 2

$aaB_ \rightarrow$ ознака 3

$aabb \rightarrow$ ознака 4

- Комлементарна взаємодія генів була виявлена на початку 20-го сторіччя при аналізі форми гребеня у курей



Розоподібний
 A_bb

Горохоподібний
 $aaB_$

Горіхоподібний
 $A_B_$

Листкоподібний
 $aabb$

P: AAbb x aaBB
роз. горох.

F₁: AaBb (горох)

P (F₁): AaBb x AaBb

F₂

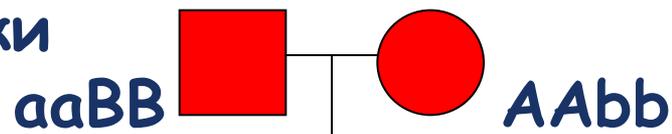
♂ \ ♀	AB	Ab	aB	ab
AB	Орех. AABB	Орех. AABb	Орех. AaBB	Орех. AaBb
Ab	Орех. AABb	Розов. AAbb	Орех. AaBb	Розов. Aabb
aB	Орех. AaBB	Орех. AaBb	Горох. aaBB	Горох. aaBb
ab	Орех. AaBb	Розов. Aabb	Горох. aaBb	Листов. aabb

9:3:3:1

Ще один приклад:

- $A_V_ \rightarrow$ нормальний слух
- $aa_ _ \rightarrow$ глухота
- $_ _ bb \rightarrow$ глухота

Глухі батьки

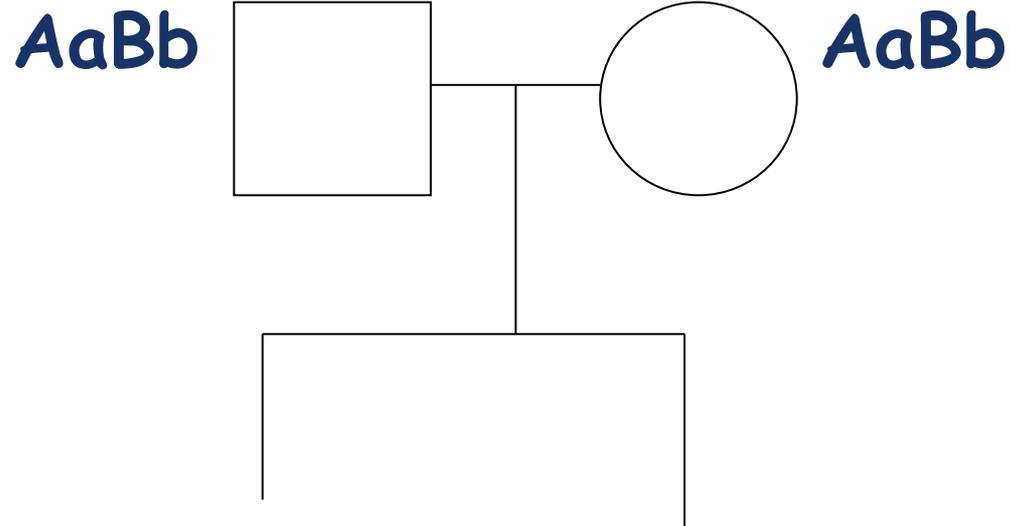


Нормальний слух

$AaBb$

$AaBb$

Нормальный слух



9A-B-: 3A-bb: 3aaB-: 1aabb
9 чують 7 глухі

- 
- У всіх випадках, коли гени розташовані в різних парах хромосом, в основі розщеплень лежать цифрові закони, встановлені Менделем
 - При взаємодії генів у випадку дигібридних схрещувань розщеплення за фенотипом може бути дуже різноманітним:
 - **9:7, 9:3:4, 9:6:1** (комплементарність)
 - **12:3:1, 13:3** (домінантний епістаз)
 - **9:3:4** (рецесивний епістаз)
 - Але у всіх випадках це видозміна розщеплення **9:3:3:1**

Моногенні і полігенні ознаки

- Фенотипові ознаки за особливостями проявів бувають двох типів: **якісні й кількісні**
- **Якісні ознаки (моногенні)** - це чіткі ознаки - розвиток і прояв яких залежить від експресії генів однієї алельної пари. Це **класичні менделевські альтернативні ознаки**. Ці ознаки можуть стосуватися **розміру, кольору, структури, статі та ін.**
- **Кількісні ознаки (полігенні)** - це вимірювані ознаки, які не мають двох чітких альтернативних форм, демонструють **широкий спектр фенотипів**, що мають багато проміжних форм. Вони зазвичай контролюються **більш ніж однією парою генів** і можуть модифікуватися факторами зовнішнього середовища.
- Кількісні ознаки включають **зріст, вагу, колір шкіри, розмір органів, форму обличчя, сприйнятливість до захворювань та ін.**



Полімерія

- Полімерія — зумовленість певної ознаки декількома парами неалельних генів, що мають однакову дію. Такі гени мають назву полімерних

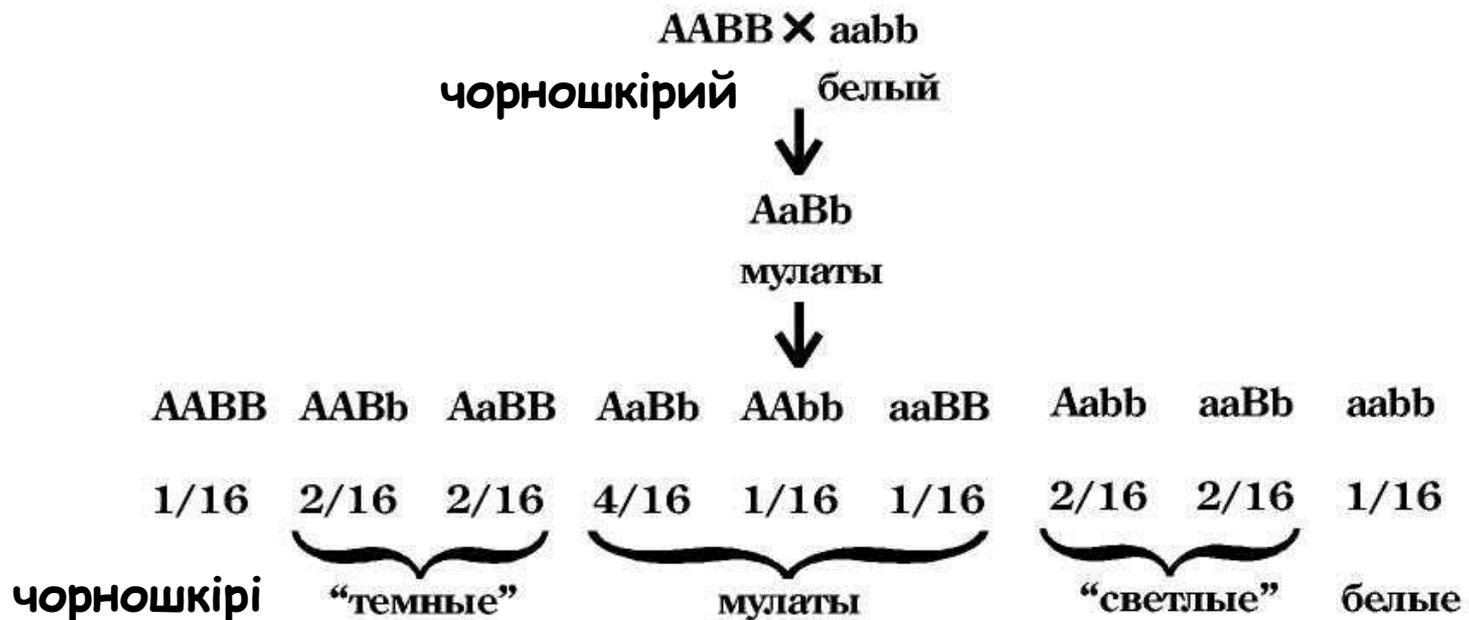
- 
- Шведський генетик Нільсон-Еле (1908) при схрещуваннях пшениць із червоним і білим зерном у деяких випадках у F_2 виявляв розщеплення **15** (червоних) **:1** (забарвлених)
 - Наступний аналіз у F_3 показав, що рослини із найбільш червоним забарвленням і з чисто білим далі не розщеплюються
 - Аналіз проміжних форм показав, що червоне забарвлення визначається двома домінантними неалельними генами

- 
- Інтенсивність забарвлення визначається числом домінантних алелів, присутніх у генотипі. Гени такого типу були названі **полімерними**
 - Оскільки гени однаково впливають на одну й ту ж ознаку, було прийнято позначати їх однією латинською буквою із зазначенням індексу для різних членів: A_1, A_2, A_3 і т.п.

- 
- Отже, висхідні батьківські форми, що дали розщеплення 15:1, мали генотипи $A_1A_1A_2A_2$ і $a_1a_1a_2a_2$
 - Гібрид першого покоління мав генотип $A_1a_1A_2a_2$
 - В F_2 :
 - 1/16 $A_1A_1A_2A_2$ - найінтенсивніше забарвлення
 - 4/16 - три доміантних алеля $A_1A_1A_2a_2$
 - 6/16 - два доміантних гена $A_1a_1A_2a_2$
 - 4/16 - один доміантний алель $A_1a_1a_2a_2$
 - 1/16 - лише рецесивні алелі $a_1a_1a_2a_2$

- 
- Якщо число домінантних алелів впливає на ступень виразності ознаки, полімерія має назву **кумулятивної**
 - Чим більше домінантних алелів, тим більш інтенсивно проявляється ознака
 - За типом кумулятивної полімерії зазвичай успадковуються кількісні ознаки: **колір шкіри, колір волосся, зріст**

- За типом полімерних генів успадковується пігментація шкіри у людини. Наприклад, у потомстві у **чорношкірого чоловіка і білої жінки** народжуються діти із проміжним кольором шкіри - **мулати**
- У подружжя мулатів народжуються діти, за кольором шкіри усіх типів забарвлення, **від чорного до білого**, що визначається комбінацією двох пар алелів полімерних генів



- 
- Колір шкіри і волосся людини, а також колір райдужної оболонки ока забезпечує пігмент **меланін**
 - Існує два типи меланінів: **еумеланін** (чорний і темно-коричневий) і **феумеланін** (жовтий і рудий)

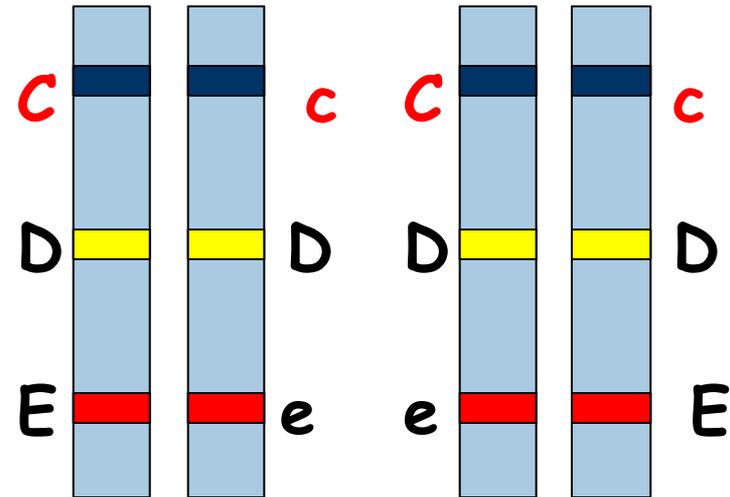
- 
- **Усі кольори волосся**, за винятком рудих, складають безперевний ряд від темного до світлого (відповідно до зменшення концентрації меланіну) і **успадковуються полігенно за типом кумулятивної полімерії**
 - Ці відміни зумовлені кількісними змінами у вмісті еумеланіну
 - Колір рудого волосся залежить від наявності феумеланіну
 - Забарвлення волосся звичайно змінюється з віком і стабілізується з настанням статевого дозрівання

Ефект положення

- Ефект положення — взаємний вплив генів однієї хромосоми, що знаходяться у її поруч розташованих локусах.
- Антиген «резус-фактор» (Rh⁺) зумовлений дією трьох генів C, D, E.
- При однаковому генотипі CcDDEe, але різному взаємному розташуванні генів у хромосомах синтезується різна кількість антигена:

CDE/cDe - багато антигена E, але мало C;

CDe/cDE - навпаки, мало E і багато C



Плейотропія

- Вважається, що конкретний ген визначає розвиток однієї певної ознаки
- Однак, **відомі гени**, що впливають не лише на ознаки, пов'язані з ними, але також **можуть впливати на розвиток інших ознак**
- Такий ген викликає прояв своєї специфічної ознаки (основний ефект) і пов'язаних із ним інших ознак (вторинний ефект)
- Залежність декількох ознак від одного гена називається **плейотропією**, а ген, що має множинний фенотиповий вплив, має назву **плейотропного гена** (гр. *pleios* - повний, *tropos* - спосіб)



Плейотропний ГЕН

→ Ознака 1

→ Ознака 2

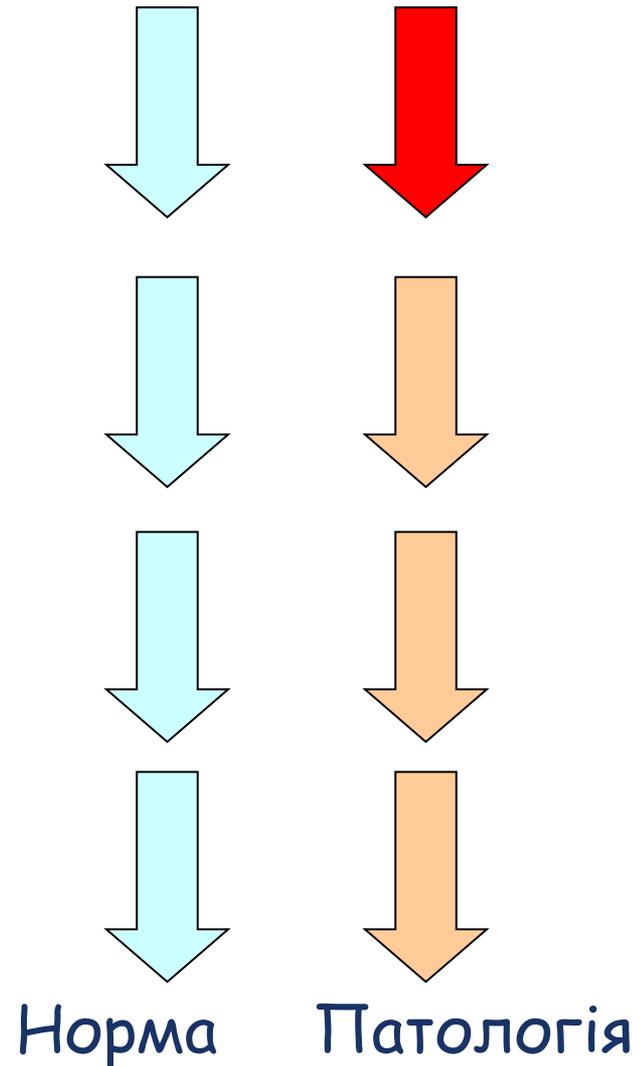
→ Ознака 3

- Найбільш яскравим прикладом плейотропної дії гена у людини є **синдром Марфана**
- Арахнодактилія ("павуччі" пальці) — один із симптомів синдрому Марфана. Інші симптоми: високий зріст через сильне подовшення кінцівок, гіперрухливість суглобів, підвивих кришталика, що веде до короткозорості, аневризми аорти
- Синдром із однаковою частотою зустрічається у чоловіків і жінок
- В основі полягає **дефект розвитку сполучної тканини**, що виникає на ранніх етапах онтогенезу і призводить до множинних фенотипових проявів



Синдром Марфана

- Плейотропна дія характерна для багатьох спадкових патологій
- Визначені етапи метаболізму забезпечують гени
- Продукти метаболічних реакцій, у свою чергу регулюють, а можливо, і контролюють інші метаболічні реакції
- Тому порушення метаболізму на одному етапі відбиватимуться на наступних етапах, так що порушення експресії одного гена впливатиме на декілька елементарних ознак



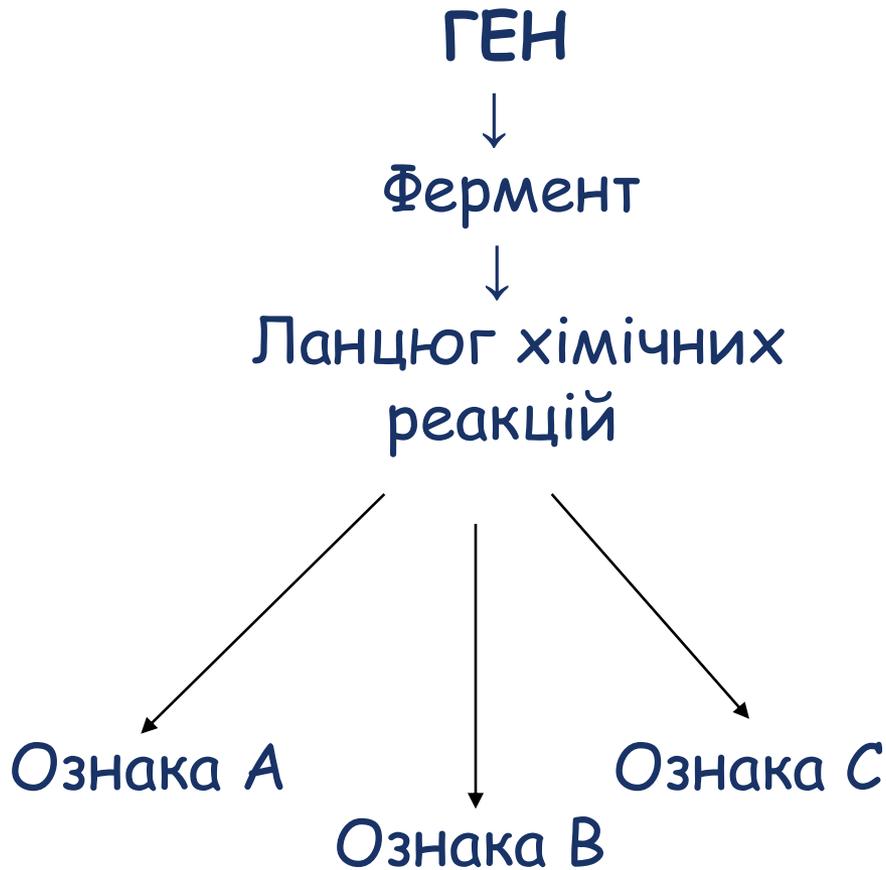


Первинна і вторинна плейотропія

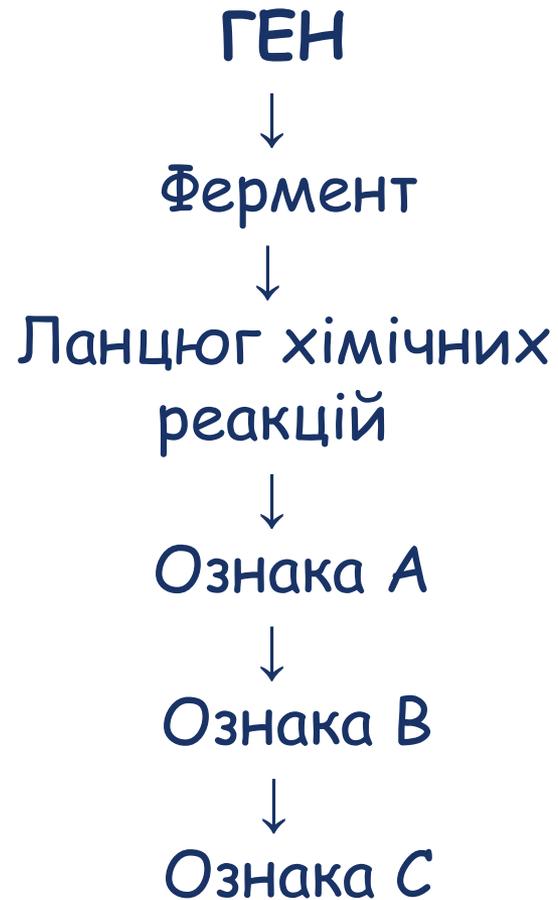
- При первинній плейотропії ген проявляє свій множинний ефект
- Наприклад, при хворобі Хартнупа мутація гена викликає порушення всмоктування триптофану в кишечнику і його реабсорбцію у ниркових канальцях
- При цьому уражаються й мембрани епітеліальних клітин кишечника, і ниркових канальців із супутніми порушеннями

- 
- При вторинній плейотропії є один первинний фенотиповий прояв гена, за яким розвивається ступінчастий процес вторинних змін, що призводить до множинних ефектів
 - Прикладом є серповидноподібна анемія: анемія, спленомегаля, ураження шкіри, серця, печінки і нирок - це вторинні ефекти. Первинний ефект - аномалія гемоглобіну
 - Вторинна плейотропія більш поширена, ніж первинна

Первинна плейотропія



Вторинна плейотропія





Епігенетичні фактори

- Спадкова інформація міститься не лише в самій ДНК, а також в ядерних і цитоплазматичних білках, що взаємодіють із ДНК, та інших факторах, що називаються епігенетичними, тобто зовнішніми по відношенню до геному

- 
- У деяких випадках ключову роль виграє не послідовність нуклеотидів у ДНК, а характер взаємодії ДНК із ДНК-організуючими білками - гістонами
 - Міцність зв'язування ДНК із гістонами визначає рівні експресії визначених генів



Дякую за увагу!