

Лекція 5.

Взаємодія генів.

Однією з причин відхилень співвідношень груп нащадків F_2 від очікуваних відповідно до законів Менделя є функціональна взаємодія неалельних генів. Точніше, взаємодіють не власне гени, а їх продукти.

Один з перших прикладів взаємодії був виявлений на початку 20-го століття при аналізі форми гребеня у курей. Описано 4 різновиди форм гребенів, при цьому різні породи мають характерну морфологію гребеня: леггорни - листовидний, віандоти - розовидний, європейські - гороховидний і малайські - горіховидний.



Рис.1 Форми гребенів у курей. Зліва на право: розовидний, гороховидний, горіховидний, листовидний.

В результаті схрещування курей, що мають розовидний і гороховидний гребені в F_1 виникає нова форма гребеня (через взаємодію генів **A** і **B**) - горіховидний.

Схрещування гібридів F_1 дає наступні результати в F_2 :

P Розовидний × Гороховидний
 $AAbb$ $aaBB$
 ↓
F₁ $AaBb$
 Горіховидний

F₂

♀/♂	AB	Ab	aB	ab
AB	Горіхов. AABB	Горіхов. AABb	Горіхов. AaBB	Горіхов. AaBb
Ab	Горіхов. AABb	Розов. AAbb	Горіхов. AaBb	Розов. Aabb
aB	Горіхов. AaBB	Горіхов. AaBb	Горохов. aaBB	Горохов. aaBb
ab	Горіхов. AaBb	Розов. Aabb	Горохов. aaBb	Листов. aabb

Потомство F_2 характеризується наступними особливостями:

1. Присутність домігантних алелів двох генів A і B у 9/16 курей другого покоління веде до утворення нового фенотипу - горіховидного гребеня.

2. Присутність гена A в гомо- чи гетерозиготному стані при рецесивному b дає розовидну форму у 3/16 особин, а гена $B-aa$ у 3/16 - гороховидний гребінь.

3. Гомозиготи по обом рецесивним генам $aabb$ - мають новий фенотип - простий листоподібний гребінь. Ці кури в наступних схрещуваннях не дають розщеплення.

Таким чином, взаємодія домігантних генів A і B змінює форму гребеня. В цьому випадку дигібридне схрещування порушується, проте очевидно, що загальне розщеплення 9: 3: 3: 1 зберігається.

При взаємодії генів в разі дигібридних схрещувань розщеплення в F_2 за фенотипом може бути дуже різним: 9:7; 9:3:4; 12:3:1; 13:3; 15:1 і ін. Але у всіх випадках це видозміни розщеплення 9:3:3:1.

Ratio	Genotype				Type of Interaction
	$A_B_$	A_bb	$aaB_$	$aabb$	
9:3:3:1	9	3	3	1	None
9:3:4	9	3	4		Recessive epistasis
12:3:1	12		3	1	Dominant epistasis
9:7	9	7			Duplicate recessive epistasis
9:6:1	9	6		1	Duplicate interaction
15:1	15			1	Duplicate dominant epistasis
13:3	13		3		Dominant and recessive epistasis

Все розмаїття взаємодій генів можна звести до трьох типів:

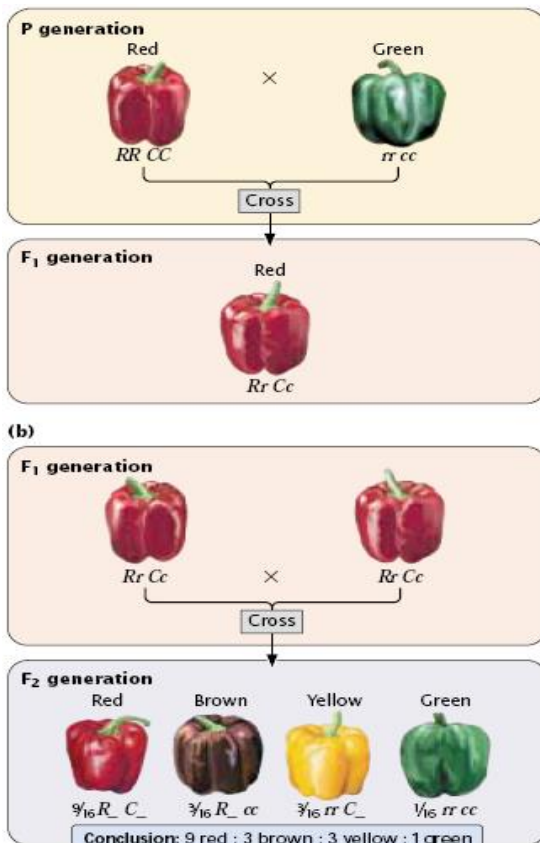
- 1- комплементарність (взаємодоповнюваність);
- 2- епістаз (пригнічення);
- 3- полімерія.

Комплементарність

До комплементарних відносять такі гени, які при спільній дії в генотипі в гомо- чи гетерозиготному стані $A-B-$ обумовлюють розвиток нової ознаки. Дія ж кожного гена в окремо ($A-bb$ або $aaB-$) відтворює ознаку лише одного з батьків, що схрещується.

Нерідко при комплементарній взаємодії двох генів фенотипові ознаки проявляються тільки при наявності в складі генотипу двох домігантних неалельних генів $A-B-$. У всіх інших випадках очікуваний фенотиповий ефект не настає. Наприклад, при схрещуванні двох білоkwіткових сортів запашного горошку у гібридів F_1 всі kwітки виявляються червоними, а у гібридів F_2 на кожні дев'ять червонокwіткових рослин з'являється сім білоkwіткових. Тобто спостерігається розщеплення **9: 7**.

За типом комплементарності взаємодіють гени, які контролюють різні етапи одного і того ж метаболічного шляху. Так, у дрозофіли ген st відповідає



за вироблення яскраво-червоного пігменту очей, ген *bw*- коричневого, одночасна присутність в генотипі домінантних алелів цих двох генів викликає синтез обох пігментів і утворення темно-червоних очей, а рецесивних - повна відсутність пігменту і розвиток білих очей .

Для багатьох морфологічних ознак невідомий біохімічний механізм їх реалізації, тому обмежуються констатацією формально-генетичної схеми їх успадкування. Так, за формою плоду у гарбуза в другому поколінні спостерігається розщеплення **9 (A-B-)** дисковидних: **6 (A-bb або aaB-)** сферичним: **1 (aabb)** подовженою.

Епістаз

Епістазом називається явище придушення дії одного гена іншим, неалельним йому геном. Розрізняють:

1) **домінантний епістаз**, коли домінантний ген **A**- пригнічує функцію домінантного гена **B**-;

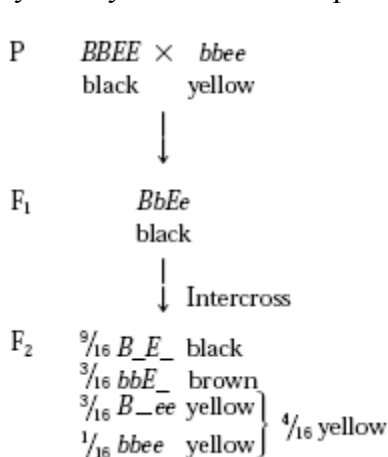
2) **рецесивний епістаз**, коли рецесивний ген пригнічує дію неалельного йому домінантного гена. В обох випадках ген, що пригнічує дію іншого гена, називають **епістатичним геном, інгібітором або супресором**. Придушений ген називається **гіпостатичним**.

Явище домінантного епістазу відкрито при аналізі успадкування масті коней: воронне забарвлення визначається домінантним геном **B**, руде - рецесивним алелем **b**, домінантний алель **C** через ранне посивіння волосся дає сіру масть. Гомозиготи і гетерозиготи по **C** завжди будуть сірими через сивину, незалежно від того, які алелі гена **B** будуть у коня (**C** > **B**, **C** > **b**).

У другому поколінні спостерігається розщеплення **12** сірих: **3** воронних: **1** рудий. Це розщеплення легко виводиться з 9: 3: 3: 1.

Для домінантного епістазу характерно також розщеплення **13: 3**.

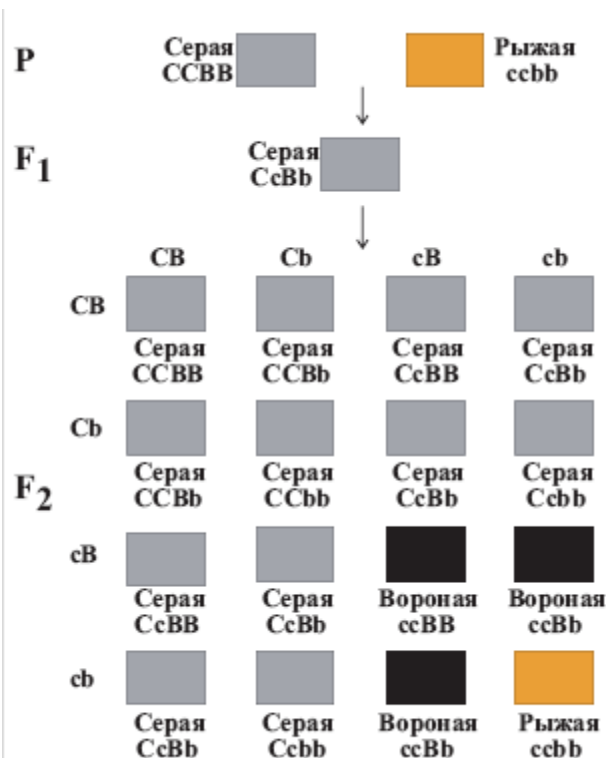
Прикладом взаємодії генів шляхом рецесивного епістазу може служити успадкування забарвлення шерсті лабрадорів:



при схрещуванні

двох чорних дигетерозиготних особин спостерігається розщеплення нащадків: 9 чорних: 3 коричневих: 4 жовтих. Тобто ген **ee** > **B, b**.

Взагалі, успадкування забарвлення шерсті у собак контролюється набагато більшою кількістю генів, багато з яких представлені більш ніж двома алелями і знаходяться в різних типах взаємодій з неалельними:



1. Agouti (A) locus — This locus has five common alleles that determine the depth and distribution of color in a dog's coat:

A^s	Solid black pigment.
a^w	Agouti, or wolflike gray. Hairs encoded by this allele have a "salt and pepper" appearance, produced by a band of yellow pigment on a black hair.
a^y	Yellow. The black pigment is markedly reduced; so the entire hair is yellow.
a^s	Saddle markings (dark color on the back, with extensive tan markings on the head and legs).
a^t	Bicolor (dark color over most of the body, with tan markings on the feet and eyebrows).

A^s and a^y are generally dominant over the other alleles, but the dominance relations are complex and not yet completely understood.

2. Black (B) locus — This locus determines whether black pigment can be formed. The actual color of a dog's fur depends on the effects of genes at other loci (such as the A, C, D, and E loci). Two alleles are common:

B	Allows black pigment to be produced; the dog will be black if it also possesses certain alleles at the A, C, D, and E loci.
b	Black pigment cannot be produced; pigmented dogs can be chocolate, liver, tan, or red.

B is dominant over b .

3. Albino (C) locus — This locus determines whether full color will be expressed. There are five alleles at this locus:

C	Color fully expressed.
c^{ch}	Chinchilla. Less color is expressed, and pigment is completely absent from the base of the long hairs, producing a pale coat.
c^d	All white coat with dark nose and dark eyes.
c^b	All white coat with blue eyes.
c	Fully albino. The dogs have an all-white coat with pink eyes and nose.

The dominance relations among these alleles is presumed to be $C > c^{ch} > c^d > c^b > c$, but the c^{ch} and c alleles are rare, and crosses including all possible genotypes have not been completed.

4. Dilution (D) locus — This locus, with two alleles, determines whether the color will be diluted. For example, diluted black pigment appears bluish, and diluted yellow appears cream. The diluted effect is produced by an uneven distribution of pigment in the hair shaft:

D Intense pigmentation.
d Dilution of pigment.

D is dominant over *d*.

5. Extension (E) locus — Four alleles at this locus determine where the genotype at the A locus is expressed. For example, if a dog has the A^s allele (solid black) at the A locus, then black pigment will either be extended throughout the coat or be restricted to some areas, depending on the alleles present at the E locus. Areas where the A locus is not expressed may appear as yellow, red, or tan, depending on the presence of particular genes at other loci. When A^s is present at the A locus, the four alleles at the E locus have the following effects:

E^m Black mask with a tan coat.
E The A locus expressed throughout (solid black).
 e^{br} Brindle, in which black and yellow are in layers to give a tiger-stripped appearance.
e No black in the coat, but the nose and eyes may be black.

The dominance relations among these alleles are poorly known.

6. Spotting (S) locus — Alleles at this locus determine whether white spots will be present. There are four common alleles:

S No spots.
 s^I Irish spotting; numerous white spots.
 s^P Piebald spotting; various amounts of white.
 s^w Extreme white piebald; almost all white.

S is completely dominant over s^I , s^P , and s^w ; s^I and s^P are dominant over s^w ($S > s^I$, $s^P > s^w$). The relation between s^I and s^P is poorly defined; indeed, they may not be separate alleles. Genes at other poorly known loci also modify spotting patterns.

7. Ticking (T) locus — This locus determines the presence of small colored spots on the white areas, which is called ticking:

T Ticking; small colored spots on the areas of white.
t No ticking.

T is dominant over *t*. Ticking cannot be expressed if a dog has a solid coat ($S_$).

В якості прикладу, що б ілюстрував різноманіття забарвлень шерсті у різних порід можна навести таблицю:

Breed	Usual Homozygous Genes ^c	Other Genes Present Within the Breed
Basset hound	BBCCDDEtt	a^y, a^t S, s^p, s^l
Beagle	$a^s a^s$ BBCCDD $s^p s^p$ tt	E, e
English bulldog	BBCCDDtt	A^s, a^y, a^t E^m, E, e^{br} S, s^l, s^p, s^w
Chihuahua	tt	A^s, a^y, a^s, a^t B, b C, c^{ch} D, d E^m, E, e^{br}, e S, s^l, s^p, s^w
Collie	BBCCEEtt	a^y, a^t D, d s^l, s^w
Dalmatian	$A^s A^s$ CCDD $Ee s^w s^w$ TT	B, b
Doberman	$a^t a^t$ CCEESStt	B, b D, d
German shepherd	BBDDSStt	a^y, a^g, a^s, a^t C, c^{ch} E^m, E, e
Golden retriever	$A^s A^s$ BBDDSStt	C, c^{ch} E, e
Greyhound	BBtt	A^s, a^y C, c^{ch} D, d E, e^{br}, e S, s^p, s^w, s^l
Irish setter	BBCCDDeSStt	A, a^t
Labrador retriever	$A^s A^s$ CCDDSStt	B, b E, e
Poodle	SStt	A^s, a^t B, b C, c^{ch} D, d E, e
Rottweiler	$a^t a^t$ BBCCDDEESStt	
St. Bernard	$a^y a^y$ BBCCDDtt	E^m, E s^l, s^p, s^w

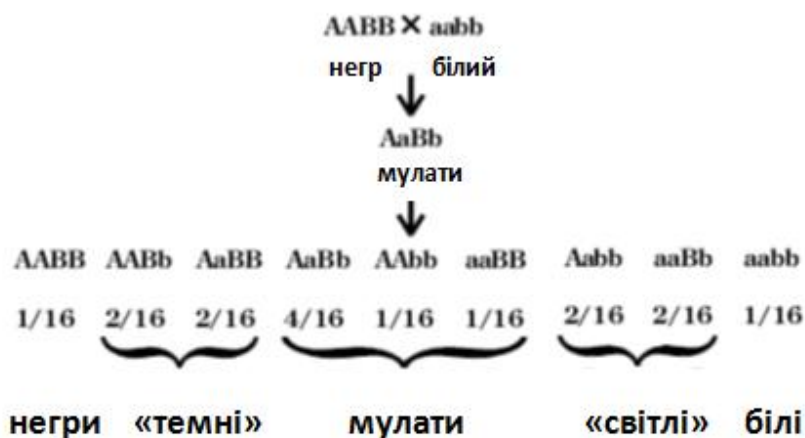
Полімерія

Полімерними називають сукупність неалельних генів в складі генотипу, які обумовлюють розвиток однієї і тієї ж ознаки, ніби дублюючи дію один одного. При некумулятивній полімерії достатньо однієї домінуючої алелі будь-якого з взаємодіючих генів для фенотипового прояву певної ознаки. Так, при схрещуванні рослин грициків з трикутними стручками і з овальними стручкам в F_1 утворилися рослини з трикутною формою. При їх самозапиленні в F_2 спостерігається розщеплення на рослини з трикутними і овальними стручками в співвідношенні 15: 1. Це пояснюється тим, що існує два гени, що діють однозначно. У цих випадках їх позначають однаково (A_1 і A_2). Всі генотипи ($9A_1A_2- + 3A_1-A_2A_2 + 3a_1a_1A_2-$) матимуть однакову фенотипову характеристику - трикутні стручки, і тільки рослини $a_1a_1a_2a_2$ будуть відрізнятися - утворювати овальні стручки.

Полімерні гени можуть діяти і за типом кумулятивної полімерії. Наприклад, інтенсивність забарвлення ендосперму зерен пшениці є пропорційною числу домінуючих алелів різних генів в тригібридному схрещуванні. Найбільш інтенсивно забарвлені зерна $A_1A_1A_2A_2A_3A_3$, а зерна $a_1a_1a_2a_2a_3a_3$ не мають пігменту. Між цими крайніми типами при розщепленні в F_2 спостерігаються проміжні варіанти в співвідношенні 1: 6: 15: 20: 15: 6: 1.

Іншим прикладом кумулятивної полімерії може служити синтез вітаміну А в ендоспермі зернівок кукурудзи як результат прояву домінуючого гена У. Рецесивна алель цього гену практично не синтезує вітамін А. Тому накопичення цього вітаміну в клітинах повністю залежить від дози домінуючого У-гена. Так генотип уу дає 0,05 одиниць активності вітаміну А, Ууу- 2,25; УУу-5,00; УУУ- 7,5.

За типом полімерних генів успадковується пігментація шкіри у людини. Наприклад, в потомстві у негра і білої жінки народжуються діти з проміжним кольором шкіри - мулати.



У подружньої пари мулатів народжуються діти за кольором шкіри всіх типів забарвлення, від чорної до білої, що визначається комбінацією двох пар алелей полімерних генів.

Кількісні ознаки

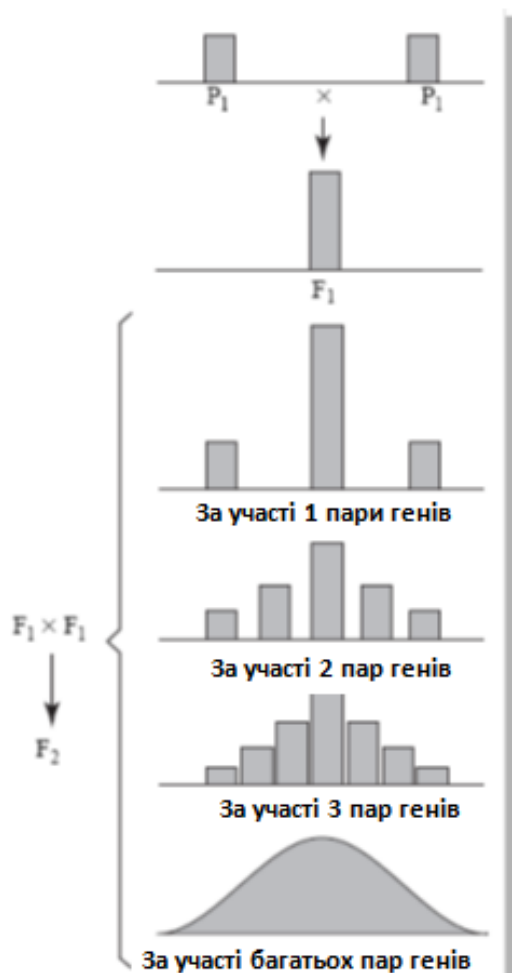
Ознаки, які в фенотипі легко відрізняються від альтернативних їм, називають **якісними** (гладкий-зморшкуватий). Однак багатьом спадковим ознакам не можна дати досить точного якісного опису. Між особинами за цими ознаками спостерігаються малопомітні переходи, а при розщепленні немає чітко розмежованих фенотипових класів. Ці ознаки доводиться вивчати шляхом вимірювань або підрахунків.

До таких ознак належить вага, розміри тіла, продуктивність рослин, скоростиглість, жирність молока, розумові здібності людини і ін. Називають подібні ознаки кількісними.

Суворі границі між кількісними і якісними ознаками провести не можна. Наприклад, Мендель використовував таку ознаку у гороху як карликовість і високий зріст. У той же час висота зростання залежить від багатьох генів.

З іншого боку, така ознака як забарвлення очей у дрозофіли на морфологічному рівні виглядає як якісна (є забарвлення чи ні), на біохімічному ж рівні ця ознака може виглядати як кількісна, тому що титри пігментів у різних особин можуть плавно змінюватися.

При схрещуванні особин, що розрізняються за кількісною ознакою в F_1 , як правило, не спостерігається домінування ознаки одного з батьків, а в F_2 немає чіткого розщеплення на невелике число фенотипових класів. Пов'язано це з тим, що кількісні ознаки відрізняються від якісних тим, що перші обумовлені сумарною дією великого числа пар генів, як це спостерігається в разі полімерії. При цьому число фенотипових класів збільшується зі збільшенням числа пар генів, що впливають на розвиток даної ознаки. За участю в схрещуванні однієї пари генів в F_2 виходить три генотипових комбінації, двох пар - 5 комбінацій, трьох пар - 7 комбінацій, за участю багатьох пар генів - виходить плавна крива розподілу. При цьому:



1. Крива розподілу особин F_1 зазвичай розташовується між розподілами батьківських форм. Середня арифметична F_1 найчастіше проміжна між середніми арифметичними батьківських форм.

2. Середня арифметична значень в F_2 приблизно дорівнює середній арифметичній F_1 , але варіація особин значно вище.

3. Криві розподілу особин зі зворотніх схрещувань F_1 на кожного з батьків зрушені ближче до кривих розщеплення цих батьківських форм.

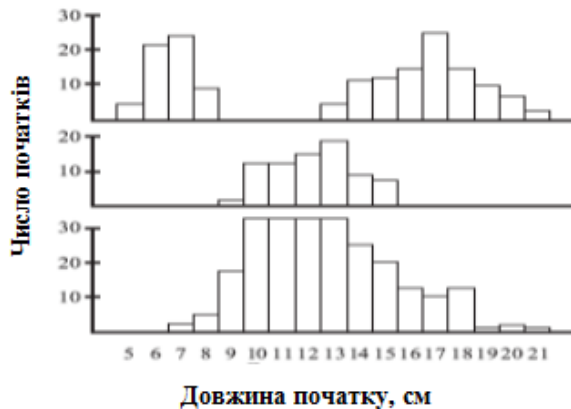


Рис. Наслідування довжини початку кукурудзи при схрещуванні довгопочаткового сорту «Чорний мексиканець» (зправа) з короткопочатковим сортом «Хлопчик-3-мізинчик» (зліва)

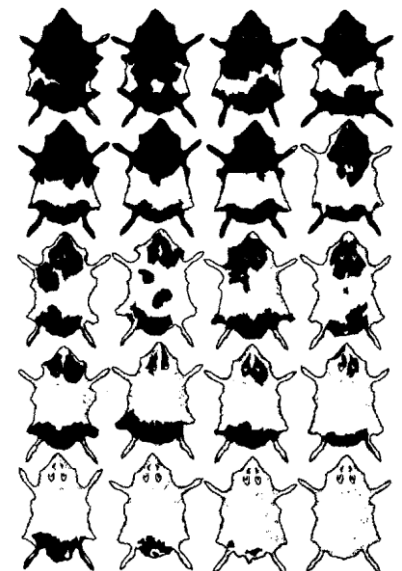
Варіюючий прояв генів

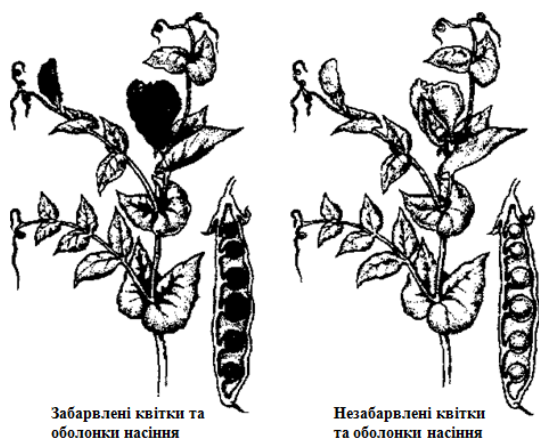
Гени-модифікатори. Ю. А. Філіпченко на пшениці показав, що поряд з «основним» геном, що визначає довжину колоса, існує ряд генів-модифікаторів цієї ознаки.

Модифікатор-це ген, що впливає на фенотиповий прояв гена іншого локусу. У мишей ген плямистої забарвлення (*a*) визначає присутність на черевці білої шерсті; площа білої плями варіює від дуже невеликої до тієї, що займає всю шкірку. Методом штучного відбору можна вивести як лінії, де у всіх особин білі плями будуть невеликими (лінії з низьким рівнем прояву ознаки, або «мінус» -лінії), так і лінії, в яких всі особини будуть майже повністю білими (з високим рівнем прояву ознаки, або «плюс» -лінії). На прояв білих плям впливають три або чотири незчеплених гена-модифікатора.

Зворотня ситуація, коли один ген впливає на кілька ознак, називається *плейотропією*. Один і той же ген може в підсумку діяти на різні ознаки організму.

Перший приклад такої множинної, або плейотропної, дії гена міститься в роботі Менделя: забарвлення квіток і забарвлення насінної шкірки залежали в його дослідах від одного спадкового задатку. У вищих рослин гени, що зумовлюють червоне (антоціанове) забарвлення квіток, одночасно контролюють червоне забарвлення стебла. У людини відомий домінуючий ген, що визначає ознаку «павукові пальці» (арахнодактилія або синдром Марфана). Одночасно він визначає аномалії кришталика ока і порок серця. У





як тим, що не всі особини, що мають даний генотип, мають відповідний йому фенотип, так і тим, що ступінь прояву фенотипу різна у різних особин.

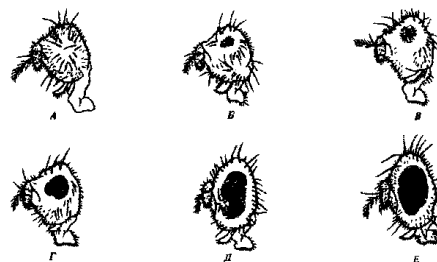
Розглядаючи дію гена необхідно враховувати не тільки генні взаємодії і дію генів-модифікаторів, а й модифікуючу дію середовища, в якому розвивається організм. Відомо, що у примули забарвлення квітки рожеве (P_-) і біле (pp) успадковується за моногібридною схемою, якщо рослини розвиваються в інтервалі температур 15-25°C. Якщо ж рослини F_2 виростити при температурі близько 30°C, то можна отримати різноманітні співвідношення (не 3: 1), а при 30-35°C всі квітки виявляються білими. Таке варіююче співвідношення класів при розщепленні залежно від умов зовнішнього середовища або від умов генотипового середовища (так назвав С. С. Четвериков варіювання генотипу по генам-модифікаторам) носить назву варіюючої пенетрантності. Це поняття має на увазі можливість прояву або не прояву ознаки у організмів, однакових по досліджуваним генотиповим факторам. Наприклад, якщо варіювати довжину дня для вагітних самок лисиць, можна домогтися народження живих цуценят, гомозиготних по домінуючій алелі платиного забарвлення. Таким чином, пенетрантність прояву летального ефекту може бути знижена (вже не буде 100% -ю).

Пенетрантність виражається часткою особин, які проявляють досліджувану ознаку серед всіх особин однакового генотипу по контрольованому (досліджуваному) гену. Інакше - *пенетрантність гена* - це частка особин, у яких проявляється очікуваний фенотип.

Від зовнішнього середовища і генів-модифікаторів може залежати і ступінь вираженості ознаки. Наприклад, дрозофіла, гомозиготна за алелем *vgvg* (зародкові крила), більш контрастно виявляє цю ознаку при зниженні температури. Інша ознака дрозофіли - відсутність очей (*eyey*) варіює від 0 до 50% від числа фасеток, характерного для мух дикого типу.

Ступінь прояву варіюючої ознаки називається *експресивністю*. Інакше - *експресивність* - це ступінь вираженості фенотипу (у тих особин, у яких він проявився). Експресивність зазвичай висловлюють кількісно в залежності від відхилення ознаки від дикого типу.

Домінантна мутація *Lobe (L)* у *D.melanogaster* характеризується зменшенням розміру очей. Пенетрантність цього гена-75%, тобто тільки 75% особин, що несуть ген *L*, мають редуковані очі, тоді як у 25% таких особин очі нормальні. Крім того, для гена *L* характерна варіююча експресивність, так як у 75% особин з редукованими очима ступінь цієї редукції може бути різною.



Багато генів мають повну пенетрантність і експресивність. У досліджах Менделя всі горошини, що несуть домінуючий алель (визначає жовте забарвлення як в

Західному Пакистані виявлені люди - носії гена, що визначає відсутність потових залоз на окремих ділянках тіла. Це одночасно визначає і відсутність деяких зубів.

Множинну або плейотропну дію генів пов'язують з тим, на якій стадії онтогенезу проявляються відповідні алелі. Чим раніше проявиться алель, тим більше ефект плейотропії.

Одні гени майже не виявляють мінливості в своєму фенотиповому прояві; для прояву інших генів характерна висока ступінь мінливості. Мінливість може бути обумовлена

гомозиготному, так і в гетерозиготному стані), були жовтими, а все горошини, гомозиготні по алелю, який визначає зелене забарвлення -зелений.

Прикладом одночасно неповної пенетрантності та варіюючої експресивності може слугувати прояв домінантного гена, що викликає хорею Гентінгтона у людини. Люди, що несуть цей домінантний ген, захворюють в різному віці, деякі з них залишаються здоровими протягом більшої частини свого життя. Хвороба починається з мимовільних посмикувань голови, кінцівок і тулуба і, прогресуючи, призводить до дегенеративних змін нервової системи, втрати фізичних та розумових сил і смерті. Вік першого прояву хореї Гентінгтона - від дитинства до старості. Даний ген має неповну пенетрантність, оскільки достеменно відомо, що у деяких носіїв він так і не проявляється, тобто вони вмирають від старості або інших причин, не захворівши на хорею Гентінгтона. Крім того, цей ген має варіюючу експресивність: його носії хворіють в різному віці, тобто він надає на їхнє життя різний вплив.

Причинами, через які ген проявляється у одних особин і не проявляється у інших, а також має варіюючу експресивність, можуть бути вплив зовнішнього середовища і (або) генотипу. Дрозофіли, що несуть деякі температурочутливі летальні мутації, мають нормальну життєздатність при 20°C, але при 29°C вони



або втрачають рухливість, або гинуть. У людини існує багато форм полідактилії: додатковий палець виростає і поруч з великим, і поруч з мізинцем. Експресивність генотипу варіює навіть в одній людині, яка може мати на одній руці 5 пальців, а на іншій - 6. Така варіююча експресивність визначається внутрішнім середовищем організму, що розвивається.

Здатність генотипу так чи інакше проявлятися в різних умовах середовища відображає *норму його реакції* - діапазон реагування на варіюючі умови розвитку. Норму реакції генотипу необхідно враховувати як при експериментах, так і при виведенні нових форм господарсько цінних організмів. Відсутність змін у прояві ознаки вказує на те, що вплив, який використовується не впливає на дану норму реакції, а загибель організму - на те, що він вже за межами норми реакції. Селекція високопродуктивних форм рослин в значній мірі є відбором організмів з вузькою і спеціалізованою нормою реакції на такі зовнішні впливи, як добрива, характер вирощування і ін.

Таким чином, генотип являє собою систему взаємодіючих генів, які проявляються фенотипово в залежності від умов генотипового середовища і умов існування. Тільки завдяки використанню принципів менделівського аналізу можна умовно розкласти цю складну систему на елементарні ознаки - *фени* та тим самим ідентифікувати окремі дискретні одиниці генотипу - *гени*.