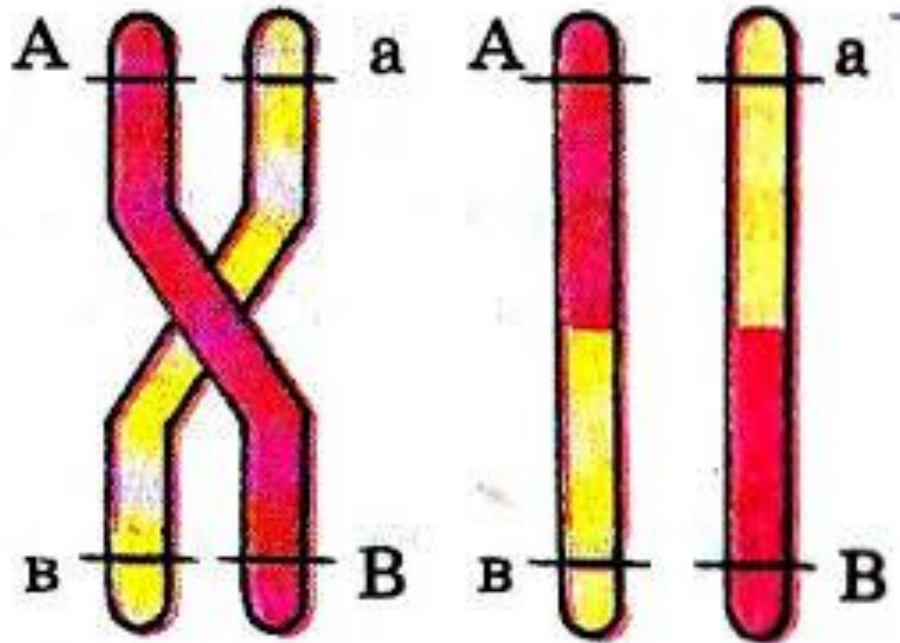


Рабочая программа дисциплины
«Общая биология»
19.03.01 Биотехнология

Сцепленное наследование генов



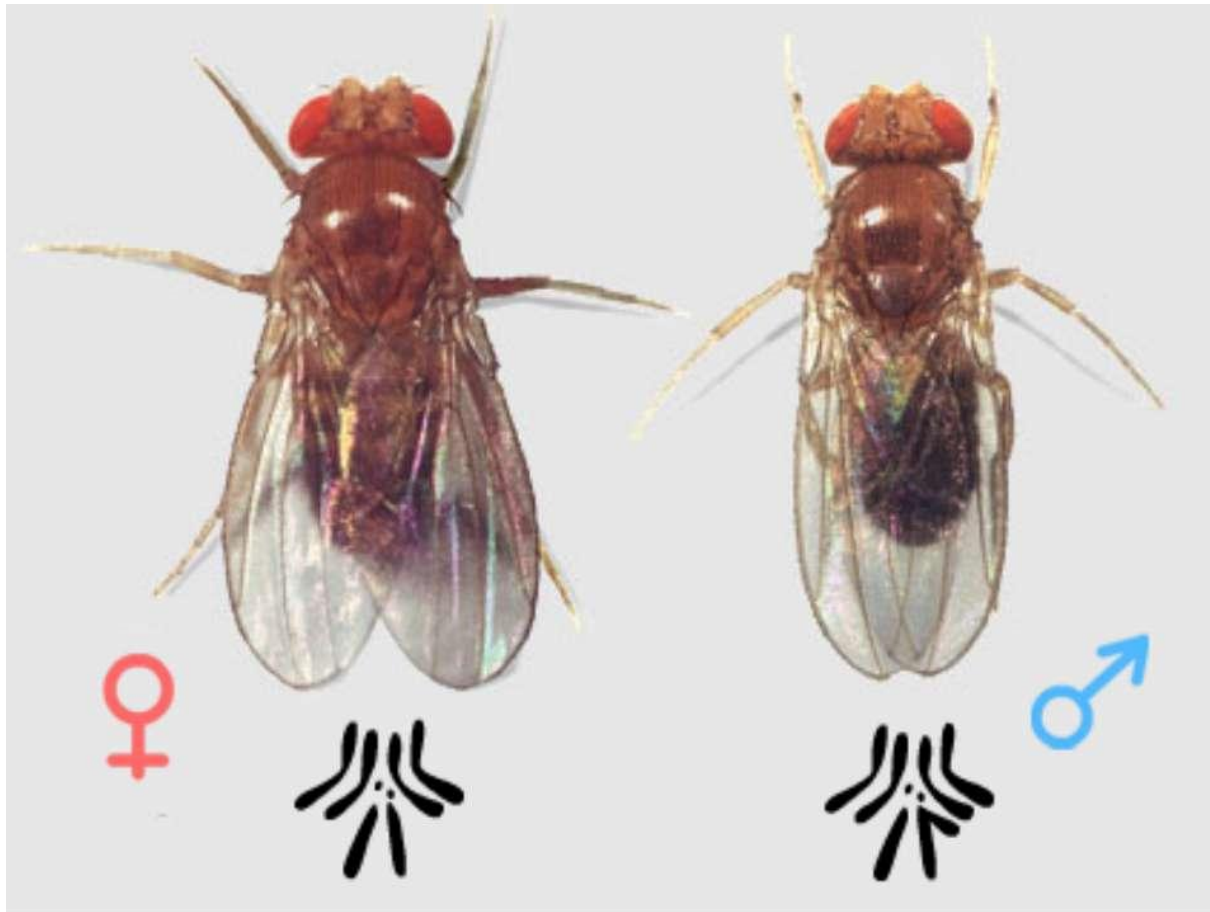
Лекцию подготовила: к.ф.н., доцент каф.
фармацевтического естествознания
Простодушева Т.В.

Томас Хант Морган (1866-1945г.) американский биолог-генетик



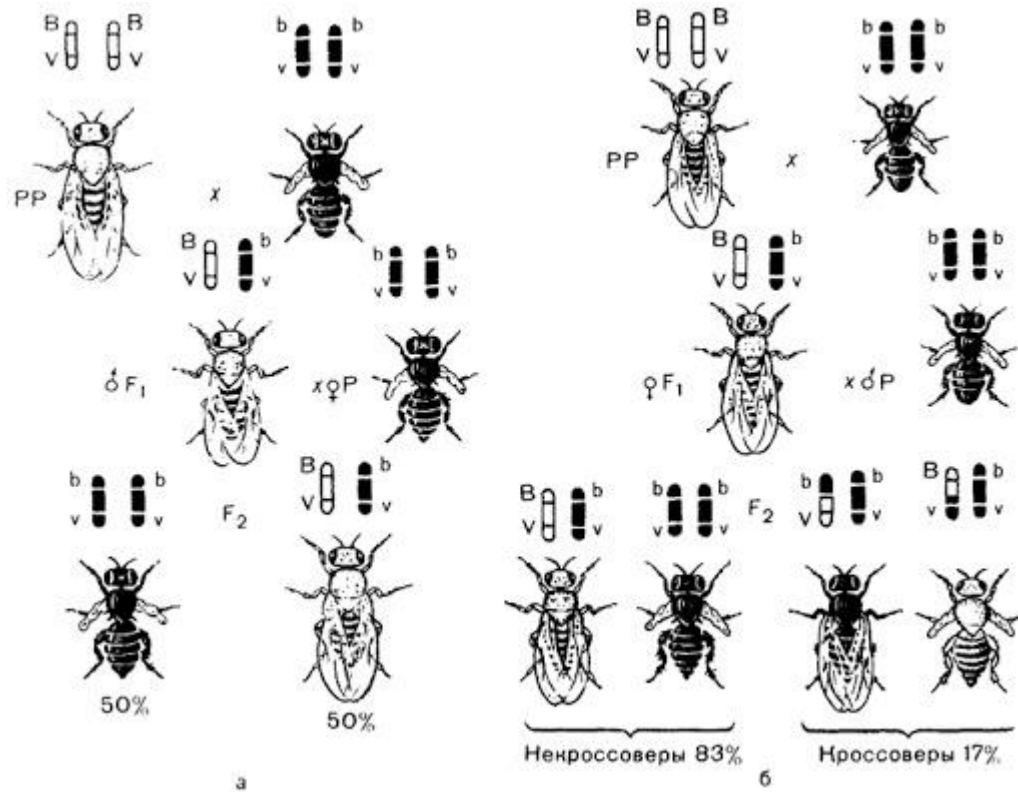
- В 1910г. экспериментально доказал закономерности наследования генов, находящихся в одной хромосоме (закон сцепленного наследования генов)
Положил начало хромосомной теории наследственности
Мутации считал аномалиями, полученными в эксперименте и не встречающимися в природе

Объект изучения-мушки дрозофилы

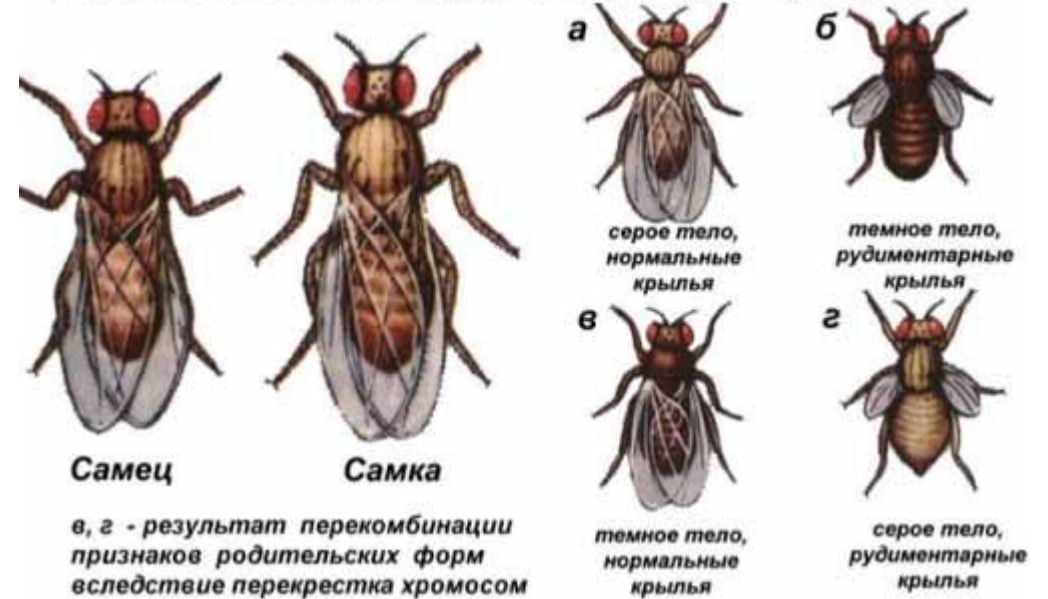


Неприхотливы в содержании
Содержат в геноме четыре пары хромосом
Легко проследить изменение признаков у гибридов
Размножаются через две недели (короткий цикл жизни 10 дней)
Легкая доступность (самое дешёвое из лабораторных животных)
Большое количество потомков (600 от одной пары)

Дигибридное скрещивание мушек дрозофил



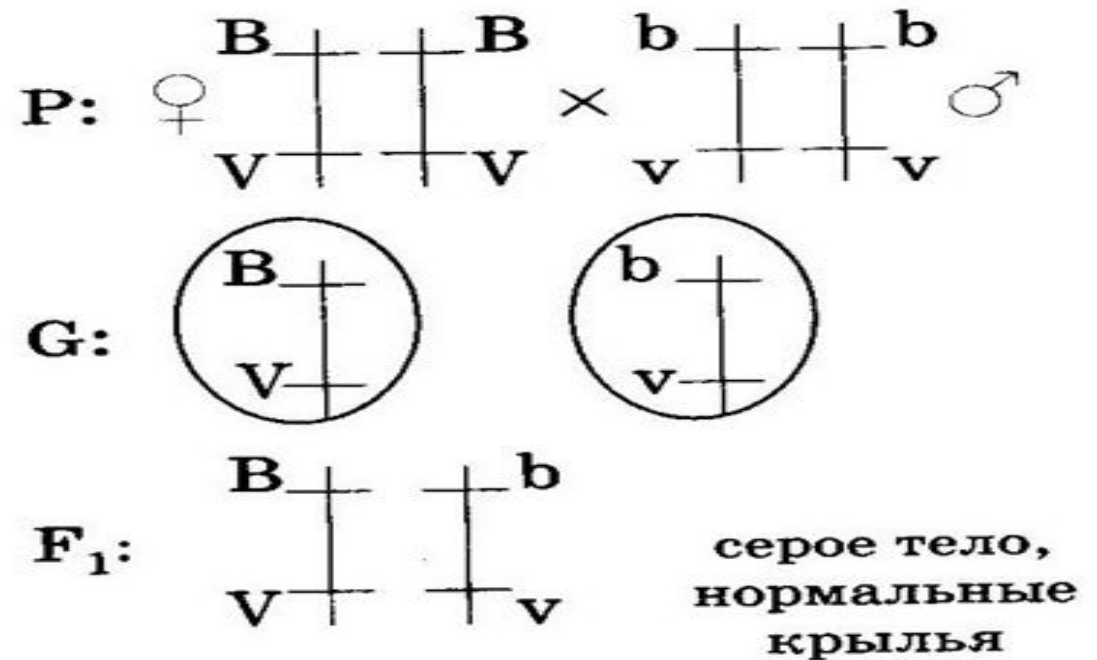
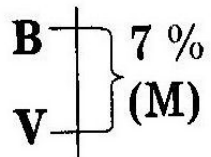
Разные наследственные формы мухи дрозофилы



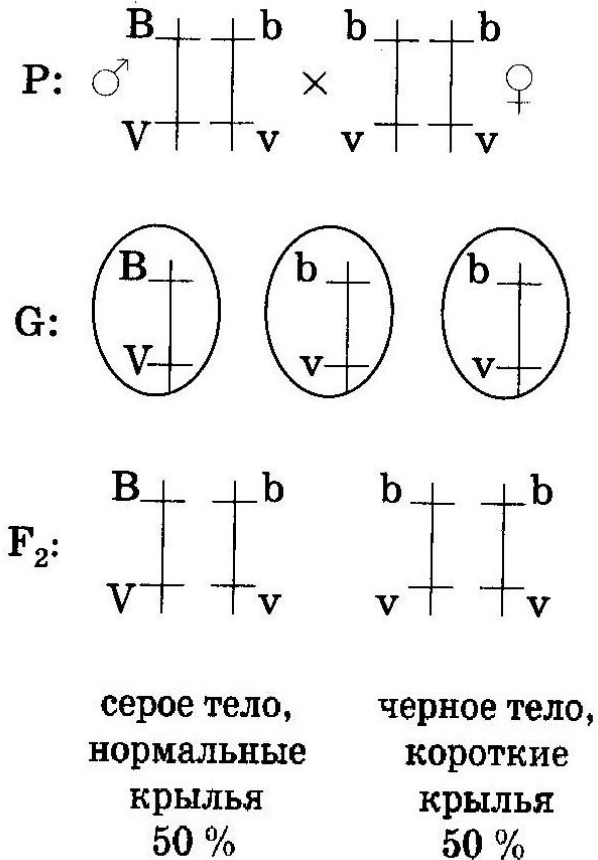
Генетическая схема дигибридного скрещивания мушек дрозофил

Ген	Признак
B	серое тело
b (black)	черное тело
V	нормальные крылья
v (vestigial)	зачаточные (короткие)

B и V находятся в одной хромосоме



Анализирующее скрещивание на самца



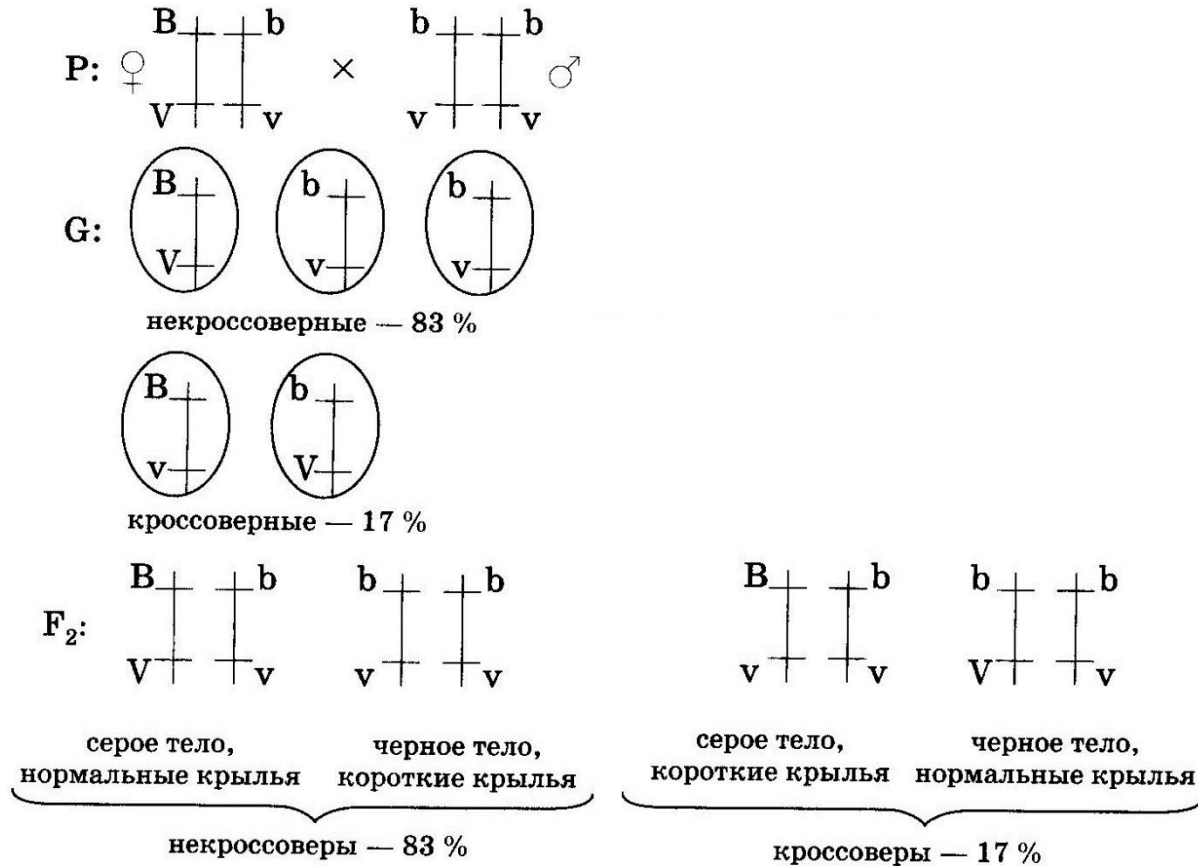
Выводы:

- произошло расщепление 1:1; следовательно неизвестный генотип самца гетерозиготный
- образовались организмы похожие на родителей, т. е. нет никаких новых комбинаций генов, а значит нет кроссоверных гамет (нет кроссинговера)
- у самца дрозофилы- полное сцепление генов

Некроссоверные гаметы — гаметы, в процессе образования которых кроссинговер не произошел.

Кроссоверные гаметы — гаметы, в процессе образования которых произошел кроссинговер. Как правило, кроссоверные гаметы составляют небольшую часть от всего количества гамет.

Анализирующее скрещивание на самку



Выводы:

- у самки дрозофилы образуется четыре типа гамет, из которых 17% кроссоверные гаметы (есть кроссинговер)
- сцепление между генами неполное

Выводы Т. Моргана

- Гены длины крыльев и цвета тела (В и V) расположены в одной хромосоме;
- Эти гены наследуются совместно(сцеплено);
- Сцепление между генами может быть полное (как у самца) и неполное (как у самки);
- Причиной нарушения сцепления служит кроссинговер в профазе первого мейотического деления
- Причина возникновения новых гамет заключается в перекресте гомологичных хромосом и обмене равными участками между ними (кроссинговер)
- Частота (процент) перекреста между двумя сцепленными генами зависит от расстояния между ними в хромосоме.
- Чем ближе расположены гены в хромосоме, тем теснее сцепление между ними и тем реже они разделяются при перекресте и наоборот.
- Следовательно о расстоянии между генами в хромосоме можно судить по частоте перекреста

Общие выводы

- Группы генов, расположенные в одной хромосоме, называются группой сцепления
- Гены, расположенные в одной хромосоме, наследуются совместно или сцепленно
- Сцепленные гены расположены в хромосоме в линейном порядке
- Число групп сцепления равно числу пар хромосом, т.е. гаплоидному числу хромосом
- Между гомологичными хромосомами возможен кроссинговер и его процент определяется расстоянием между генами

Закон Т. Моргана (закон сцепленного наследования генов, локализованных в одной хромосоме)

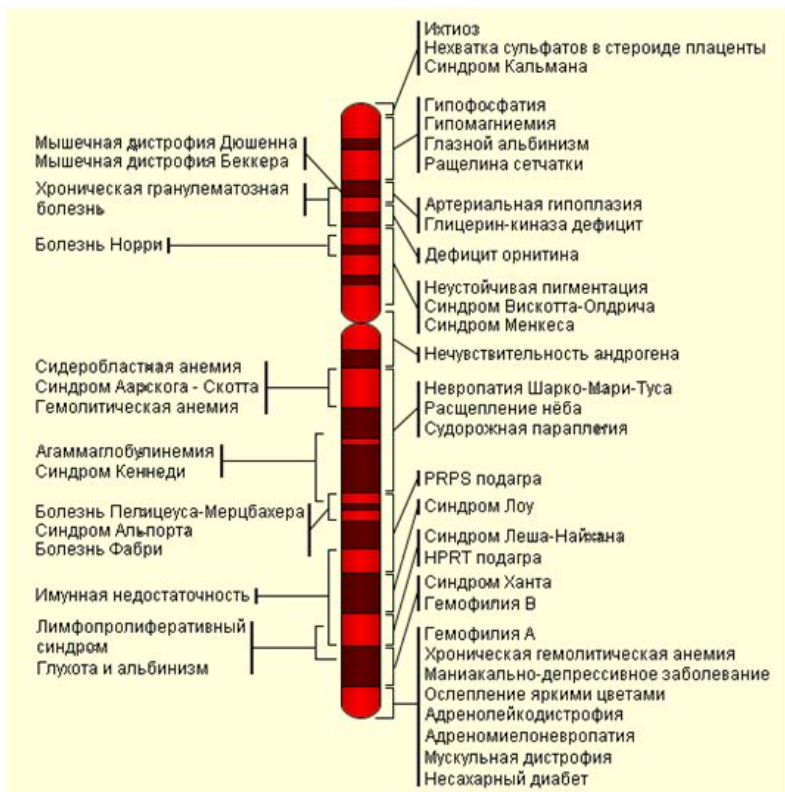
- Гены расположенные в одной хромосоме наследуются совместно (сцеплено). Сцепление не абсолютно, а зависит от расстояния между генами. (чем ближе гены тем больше сцепление).**
- 1 морганида — это минимальная единица расстояния между генами равная 1% кроссоверных гамет от общего числа особей. Если % кроссоверных гамет 50 и более процентов, то гены наследуются несцепленно, т. е. они лежат в разных хромосомах..**

Основные положения хромосомной теории наследственности

1. гены локализируются в хромосомах, число их в разных хромосомах различно;
2. каждый ген в хромосоме занимает определенное место (локус);
3. по длине хромосомы гены располагаются линейно;
4. гены, лежащие в одной хромосоме наследуются совместно и называются группой сцепления
5. число групп сцепления равно числу пар хромосом (гаплоидному набору)
6. между гомологичными хромосомами возможен обмен участками - кроссинговер
7. сила сцепления между генами обратно пропорциональна расстоянию между ними

Генетические карты

Генетическая карта X - хромосомы



Генетической картой хромосомы называют схему взаимного расположения генов, находящихся в одной группе сцепления.

Для построения карты необходимо определить группу сцепления определенной хромосомы и установить расстояние между генами.

Определение группы сцепления осуществляется гибридологическим методом, т. е. путем изучения результатов скрещиваний. А расстояние между генами определяется % кроссоверных гамет, от общего числа особей

Первая Г. к. х. была построена амер. генетиком А. Стёртеван том в 1913 для X-хромосомы дрозофилы.

Наследование пола

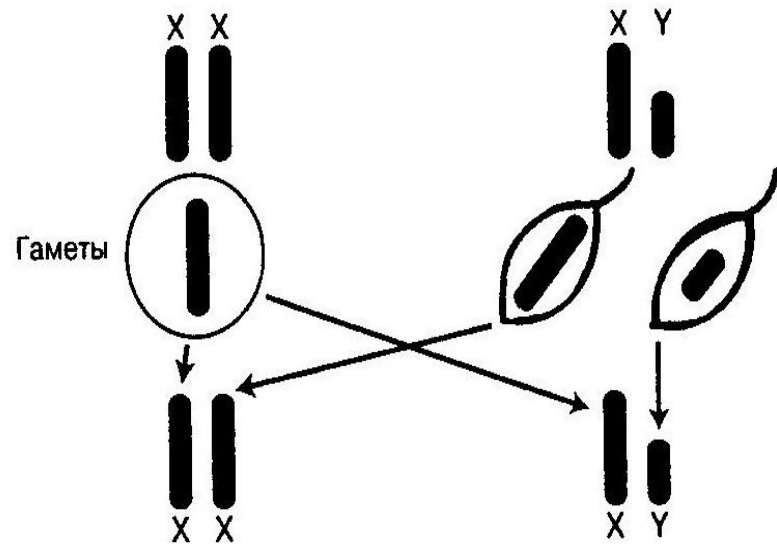
Механизмы регуляции пола

- 1. воздействие условий окружающей среды—эпигамный способ полоопределения (морской кольчатый червь—*Bonnelia*)
- 2. условия развития яйцеклетки—прогамный способ полоопределения (коловратки и кольчатые черви)
- 3. определяется хромосомным составом (у большинства животных)

Термины

- **Аутосомы** (от греч. Autos- сам, сома- тело)- неполовые хромосомы, одинаковые у самца и самки.
- **Гетеросомы** (от греч. «хетерос» - другой, иной, «сома» - тело) - половые хромосомы, по которым самец отличается от самки, или мужской организм от женского.
- **Гомогаметный пол** – (от греч. «хомос» - одинаковый, «гаметес» - супруг) – пол, который продуцирует один сорт гамет – **XX**.
- **Гетерогаметный пол** – (от греч. «гетерос» - другой, иной, «гаметес» - супруг) - пол, который продуцирует два разных сорта гамет – **XУ**.

Хромосомное определение пола у человека



В гоносомах комплекс генов кодирует первичные половые признаки—железы(семенники,яичники) и наружные половые органы. Вторичные половые признаки вырабатываются под действием гормонов желез (голом, оволосение, распределение подкожной жировой клетчатки, форма скелета и т. д.)

У человека полное доминирование Y хромосомы над X, поэтому :

кариотип женщины: XX (гомозиготное состояние)

кариотип мужчины: XY(гетерозиготное состояние)

Например: Синдром Клайнфельтера—XXY(Y подавляет действие X) XXXY—все равно мужской пол

Определение пола у животных

- У дрозофилы Y хромосома неактивная, поэтому пол зависит от соотношения аутосом к X хромосомам.

Если соотношение $X/\text{Аутосомы} = 1$ -- ♀ особи;

Если соотношение $X/\text{Аутосомы} = 0,5$ -- ♂ особи

Если промежуточное значение от 0,5 до 1 — развиваются интерсексы, имеющие проявление признаков обоих полов (дозовый эффект генов)

У птиц, бабочек, пресмыкающихся: ♀ пол гетерогамный XW (ZW)

♂ пол гомогаметный XX (ZZ)

У клопов, тараканов: ♀ пол гомогаметный XX

♂ пол моногаметный X0 (нет второй хромосомы)

У пчел, муравьев — пол определяется пloidностью; пол потомства регулирует матка (♀ пол диплоидный, ♂ пол гаплоидный);

Например медоносная пчела: ♂ пол — 16 хромосом, ♀ пол — 32 хромосомы

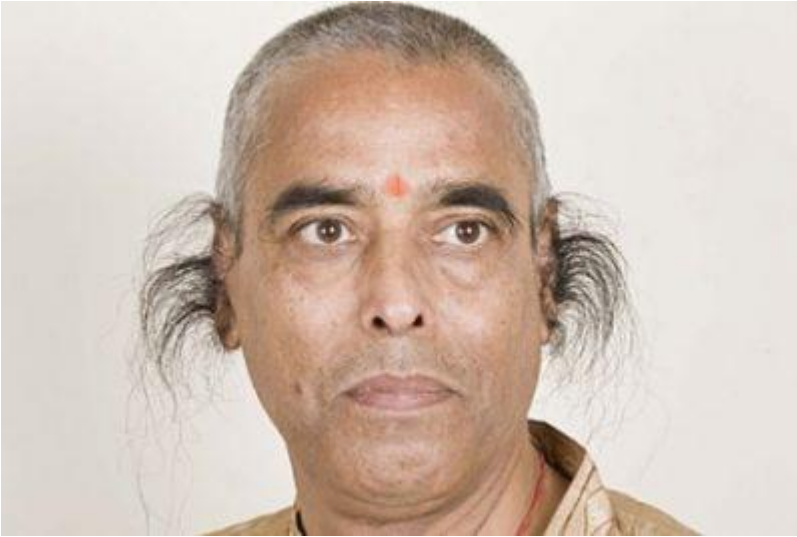
Наследование, сцепленное с полом

- **Гены, расположенные в половых хромосомах и отвечающие за развитие соматических признаков наследуются сцеплено с полом**
- **Различают 3 группы генов:**
- **1.аллельные гены расположенные в X и Y хромосоме**
- **2.голландрические – гены, расположенные в Y хромосоме и не имеющие аллеля в X**
- **3.гемизиготные—только в X хромосоме, в Y нет аллеля**

Аллельные гены расположенные в X и Y хромосоме

- Например:
- а) признаки определяемые рецессивными генами
 - общая цветовая слепота (отсутствие цветового зрения)
 - пигментная ксеродерма (под влиянием УФ лучей на открытых частях тела появляются пигментированные пятна, которые постепенно преобразуются в папиломмы, а затем в опухоли).
- б) признаки определяемые доминантными генами:
 - геморрагический диатез (доминантный ген—кровоточивость, рецессивный ген—норма)
 - судорожные расстройства (доминантный ген—судороги, , рецессивный ген—норма)
- Эти признаки с равной вероятностью встречаются у лиц ♀ и ♂ пола и наследуются по менделеевским законам.
-

Голландрические гены, расположенные в У хромосоме



Гипертрихоз мочки уха



Ихтиоз



Перепонка между 2 и 3ем пальцами на стопе

Ген находится в У хромосоме всегда в гемизиготном состоянии и поэтому всегда проявляется
Признаки У- сцепленного типа наследования:- передаются только по мужской линии сыновьям (голландрическое наследование); дочери всегда здоровы, т.к. никогда не получают У- хромосому

Примеры Х- сцепленного доминантного типа наследования



а

Коричневая окраска эмали зубов



Характерные признаки Х- сцепленного доминантного типа наследования:

- заболевание прослеживается в каждом поколении
- если болен отец, то все дочери будут больными, а сыновья – здоровыми
- если мать больна, то вероятность рождения больного ребенка равна 50% независимо от пола
- болеют как мужчины, так и женщины

Примеры X- сцепленного рецессивного типа наследования



Миопатия Дюшена
(атрофия мышечных волокон)



Дальтонизм (не различает
красный и зеленый цвет)

Гемофилия
(несвертываемость крови)
Атрофия зрительного нерва

Характерные признаки X- сцепленного рецессивного типа наследования:

- болеют преимущественно мужчины
- больные дети рождаются от фенотипически здоровых родителей
- мать больного является гетерозиготной носительницей соответствующего гена
- больные мужчины не передают заболевание сыновьям, но все дочери- носительницы соответствующего гена

Наследование, ограниченное полом

- Признаки, ограниченные полом обусловлены генами, расположенными в аутосомах обоих полов, но проявляющиеся только у одного пола

Например: только у женщин:

гены, определяющие ширину таза женщины (наследуются от ♂ и ♀, но проявляются только у ♂)

гены, определяющие возраст полового созревания девочек (у ♂ имеются тоже)

гены, отвечающие за количество и распределение волосяного покрова на теле

Признаки, контролируемые полом



Раннее облысение

Подагра

Проявление признаков, контролируемых полом, обусловлена половыми гормонами

--у ♂ раннее облысение—признак доминантный, он проявляется у доминантных гомозигот АА, и у гетерозигот Аа, а у ♀ --признак рецессивный (аа), поэтому лысых мужчин гораздо больше.

--подагра: у ♂ она фенотипически проявляется чаще, а у ♀ реже

ГЕНЕТИКА ЧЕЛОВЕКА

- Ф. Гальтон впервые выделил наследственность человека как самостоятельный предмет исследования в 1865 г.

Генетика человека - раздел общей генетики, изучающий особенности наследования признаков у человека, наследственные заболевания (медицинская генетика), генетическую структуру популяций человека

Генетика человека является теоретической основой современной медицины и современного здравоохранения

Главная цель: разработка путей сохранения, продления и оздоровления жизни человека, а также выявление его истинных способностей

Методы изучения генетики человека

- генеалогический;
- близнецовый;
- цитогенетический;
- биохимический;
- популяционно-статистический;
 - метод дерматоглифики;
- молекулярно-генетический;
 - гибридизация ДНК;
- метод соматической гибридизации (клонирование, селекция)

Генеалогический метод

- **Основан:** на составлении родословной человека и изучении характера наследования признака (исследование генных мутаций)
- **Суть метода :** установление родословных связей (путем опроса) и определение доминантных и рецессивных признаков и характера их наследования
- **Значение метода:** используется для диагностики наследственных заболеваний и медико-генетического консультирования(по характеру наследования определяется вероятность рождения ребенка с генетическими аномалиями)

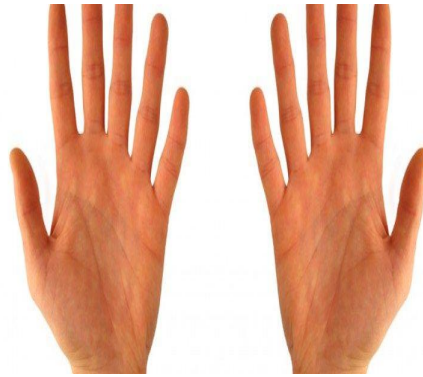
Основные типы наследования признаков

- 1. Аутосомно-доминантный тип наследования (ген находится в аутосоме, является доминантным)
- 2. Аутосомно-рецессивный тип наследования (ген находится в аутосоме, является рецессивным)
- 3. X-сцепленный доминантный тип наследования (ген находится в X хромосоме, является доминантным)
- 4. X-сцепленный рецессивный тип наследования (ген находится в X хромосоме, является рецессивным)
- 5. У-сцепленное наследование (ген находится в Y хромосоме, всегда в гемизиготном состоянии, поэтому всегда проявляется)

Аутосомно- доминантный тип наследования



Синдром Марфина
(«паучьи» пальцы,
аневризма аорты,
подвывих хрусталика)



Полидактилия (шесть
пальцев)



Брахидактилия (короткие пальцы)

Характерные признаки аутосомно- доминантного типа наследования:

- признаки проявляются в каждом поколении (по вертикали)
- передача признаков (заболевания) от родителей детям
- оба пола поражаются с одинаковой частотой

Аутосомно-рецессивный тип наследования



Альбинизм (нарушение обмена аминокислот и синтеза пигмента меланина)

ФЕНИЛКЕТОНУРИЯ

Фенилкетонурия - наследственное заболевание группы ферментопатий, связанное с нарушением метаболизма аминокислот, главным образом фенилаланина. Сопровождается накоплением фенилаланина и его токсических продуктов, что приводит к тяжелому поражению ЦНС, проявляющемуся, в частности, в виде нарушения умственного развития.



Характерные признаки аутосомно-рецессивного типа наследования:

- признаки проявляются не в каждом поколении (чаще при близкородственных браках)
- больные дети рождаются от фенотипически здоровых родителей (носителей гена)
- оба пола наследуют признак с одинаковой частотой

- **Пенетрантность**- это частота проявления гена среди носителей данного гена,

Пенетрантность представляет собой отношение особей , имеющих данный признак, к особям, имеющим данный ген; выражается в процентах

(например: пенетрантность синдрома Марфана- 30%)

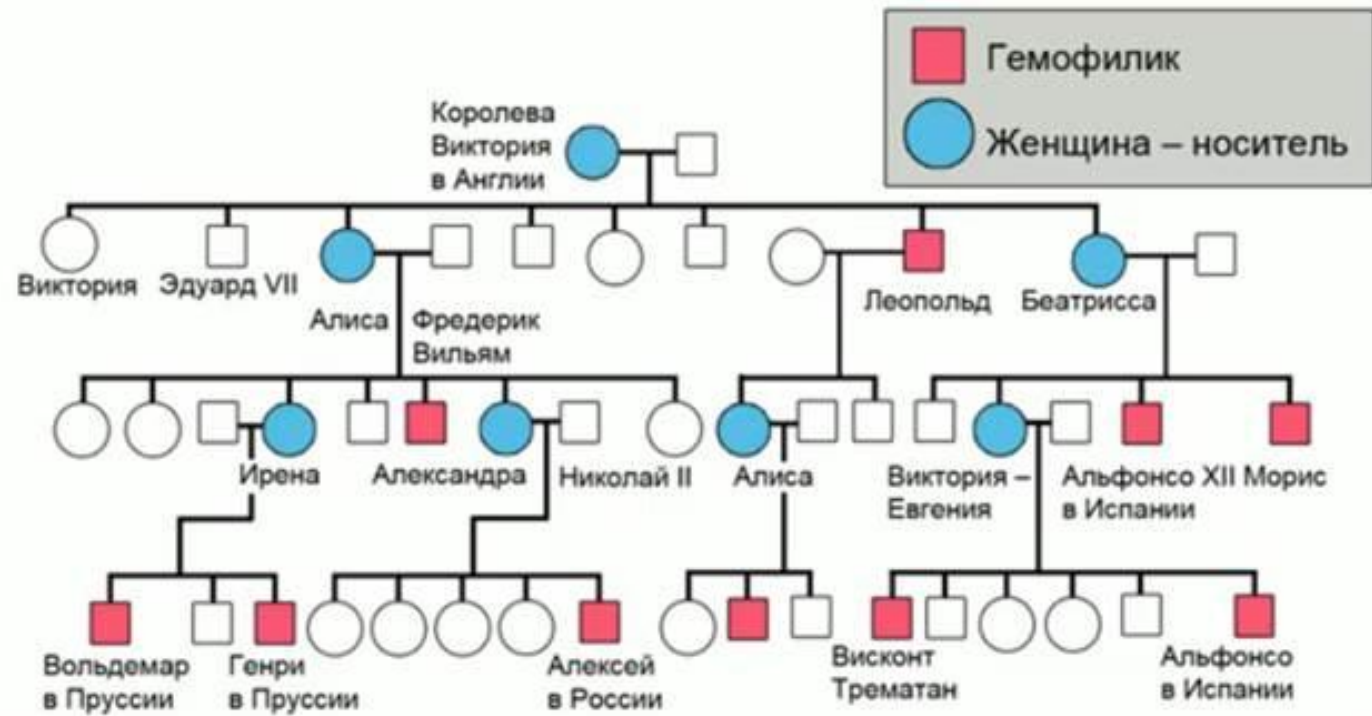
Экспрессивность – это степень выраженности гена (учитывают при составлении родословной)

Условные обозначения ,используемые для составления родословной



Пробанд – человек, родословную которого изучают

Схема родословной с использованием условных обозначений (заболевание-гемофилия)



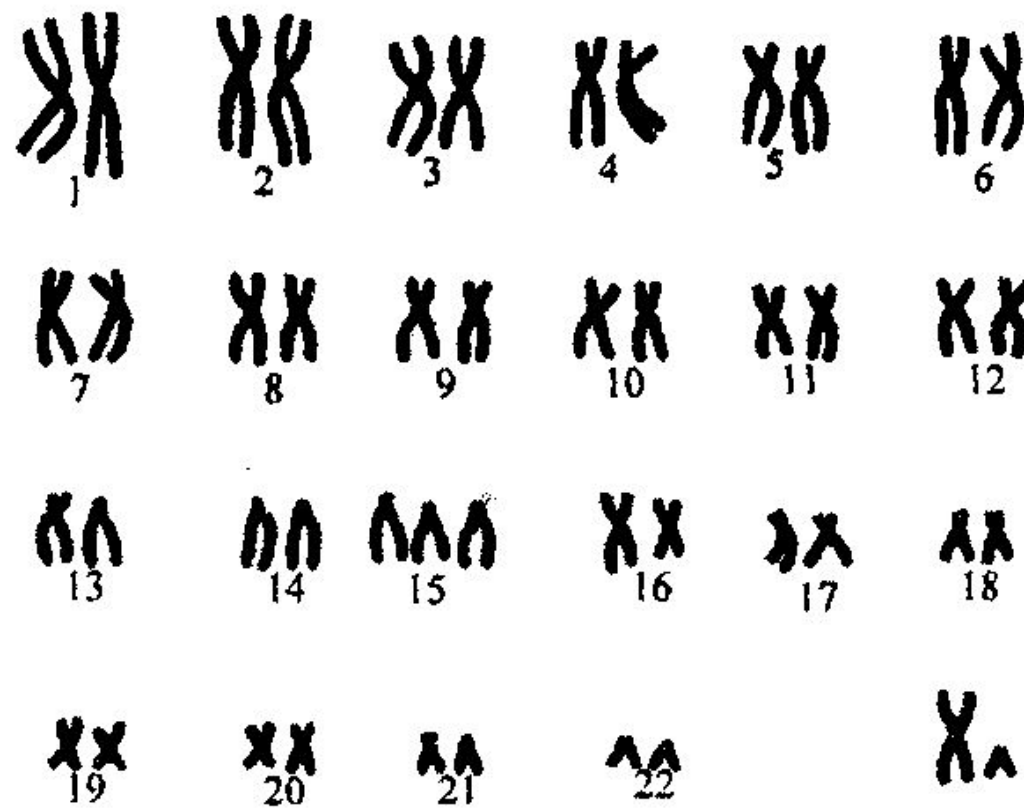
Генетический метод чаще всего использовался для мониторинга таких генетических заболеваний, как гемофилия или эпилепсия. Он был наиболее актуален вплоть до молекулярно-биологических открытий XX века.

Цитогенетический метод

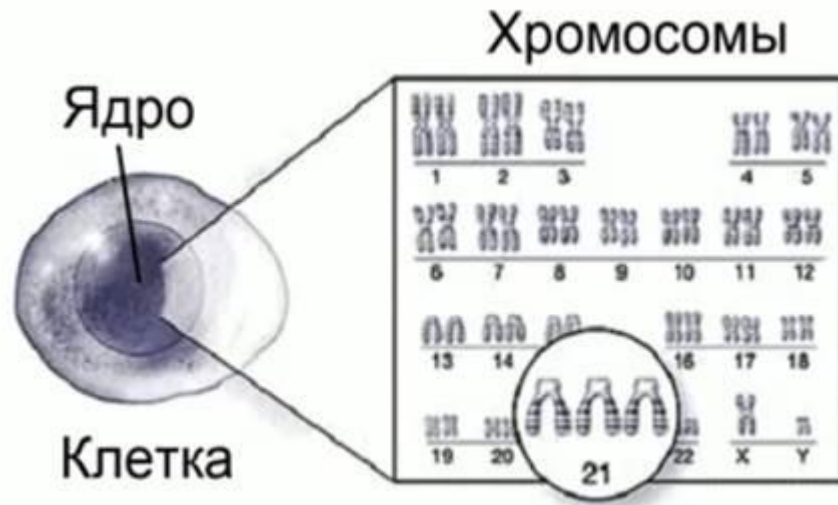
- **Основан:** на анализе кариотипа клеток, то есть на изучении хромосом человека в норме и при патологии
- **Суть метода:** включает экспресс- диагностику пола (определение X и Y хроматина) и кариотипирование - определение количества и качества хромосом с целью диагностики хромосомных болезней
- **Материал для исследования:** клетки периферической крови (лимфоциты), клетки, полученные при биопсии хориона, или клетки слизистой оболочки ротовой полости и т.д.

Кариотипирование – это анализ фотокариограмм (для анализа кариотипа хромосомы располагаются по группам в виде идиограммы)

Идиограммы человека



Цитогенетический метод (обнаружение синдрома Дауна)



Цитогенетический метод – кариотип человека с синдромом Дауна

Цитогенетический метод (обнаружение синдрома Кошачьего крика)

Генетическое объяснение синдрома кошачьего крика

нормальная хромосома

хромосома с делецией

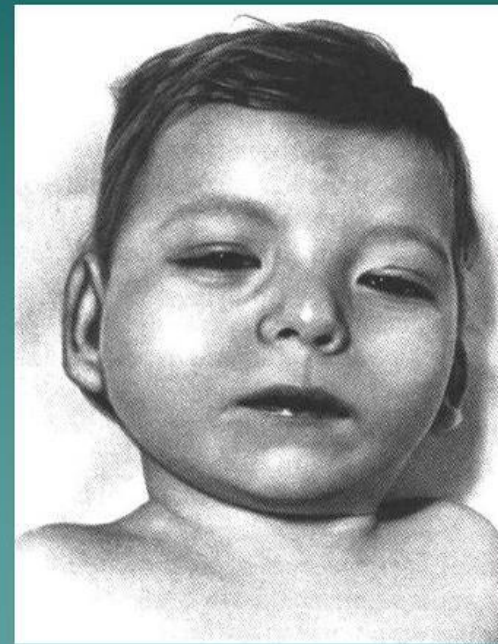
делеция

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 X X

ХРОМОСОМНЫЙ НАБОР БОЛЬШОЙ С СИНДРОМОМ ЛЕЖЕНА

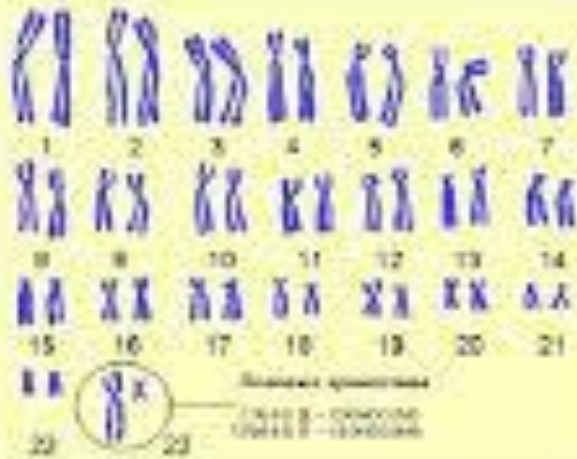
MyShared

СИНДРОМ КОШАЧЬЕГО КРИКА (МОНОСОМИЯ 5p)

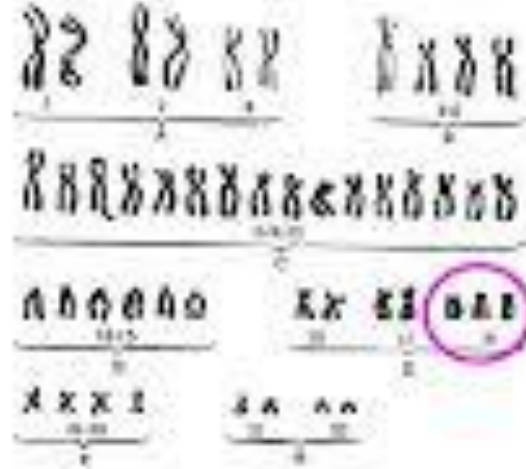


- ◆ Описан в 1963 г.
- ◆ **Клинические признаки:** необычный плач, напоминающий кошачье мяуканье, микроцефалия, антимонголоидный разрез глаз, умственная отсталость, лунопообразное лицо, эпикант, гипертелоризм, аномалии внутренних органов. Умирают чаще до 10 летнего возраста.
- ◆ **Тип наследования:** моносомия 5 p
- ◆ **Популяционная частота** – 1 : 45 000

Идиограмма

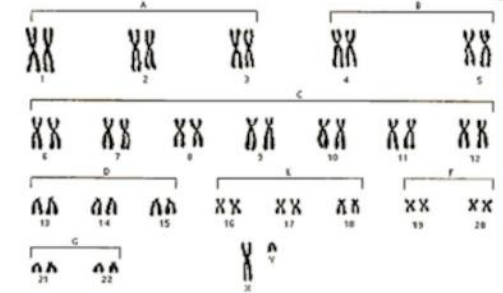


Синдром Эдвардса (синдром трисомии 18)



- А – крупные метацентрические (1-3 пары)
- В – крупные субметацентрические (4-5 пары)
- С – средние субметацентрические (6-12 пары)
- D – крупные акроцентрические (13-15 пары)
- Е – маленькие субметацентрические (16-18 пары)
- F – маленькие метацентрические (19-20 пары)
- G – маленькие акроцентрические (21-22 пары и Y-хромосома)

Денверская классификация хромосом человека основана на том, что 23 пары хромосом человека подразделили на **7 групп**, которые обозначили заглавными латинскими буквами **от А до G**.



Близнецовый метод

- **Основан** : на изучении фенотипов однояйцевых близнецов, которые обладают одинаковым генотипом
- **Суть метода**: изучение фенотипов однояйцевых близнецов (изучаются и сравниваются степени сходства - конкордантность и различий - дискордантность монозиготных и дизиготных близнецов)
- **Значение метода**: позволяет выявить роль генотипа и факторов среды в формировании признака

Биохимический метод

- **Основан:** на проведении биохимических исследований
- **Значение метода:** позволяет выявлять фенотип человека на биохимическом уровне (нарушения в обмене веществ, вызванные изменением генов и, как следствие, изменением активности различных ферментов) и диагностировать заболевания (сахарный диабет, фенилкетонурию и т.д.)

Молекулярно-биологический метод

- **Суть метода:** изучает нуклеотидную последовательность ДНК
- **Значение метода:** позволяет установить генетические и негенетические заболевания ;дает исчерпывающую информацию о генотипе человека и позволяет делать выводы о его признаках и возможных признаках его потомков

Популяционно- статистический метод

- **Метод основан:** на сборе и анализе статистических данных о частотах того или иного признака , который рассчитывается по уравнению Харди- Вайнберга
- **Значение метода:** дает информацию о распространенности в популяции изменчивых признаков, их норме реакции, об особых группах риска генетических заболеваний или о летальности этих признаков

Частота генотипов и фенотипов рассчитывается по формуле Харди—Вайнберга:

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

где p — частота доминантного гена A ,

q — частота рецессивного гена a ,

q^2 — частота гомозигот по рецессивному гену aa .

Важно, что по этой формуле можно рассчитать частоту гетерозигот по патологическим рецессивным генам, которые находятся в скрытом состоянии.

Пример. Частота фенилкетонурии (aa) в популяции 1:10000,

значит, $q_{aa}^2 = 0,0001$; $q = 0,01$

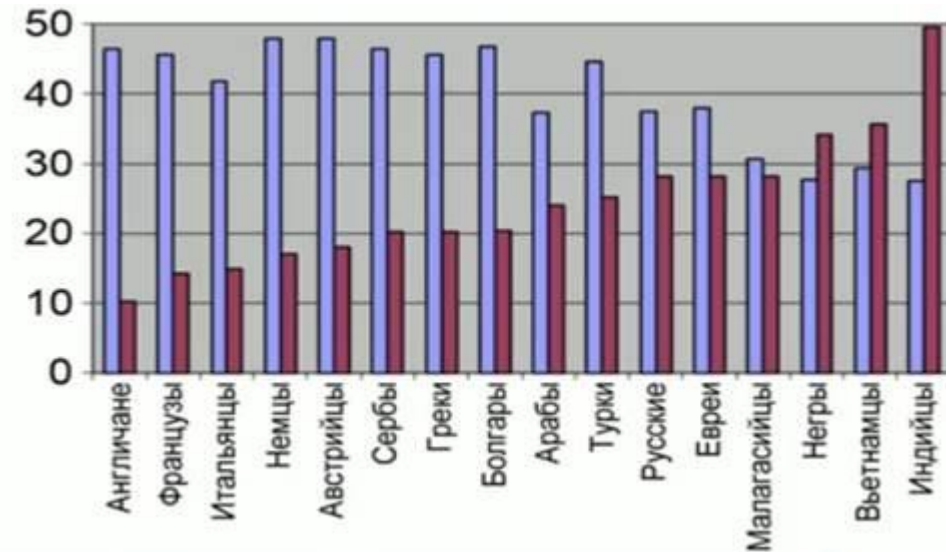
$$p + q = 1,$$

тогда $p = 1 - q = 1 - 0,01 = 0,99$

$$2pq_{Aa} = 2 \times 0,99 \times 0,01 = 0,0198 \sim 0,02 \text{ или } 2 \%.$$

Значит, частота гетерозигот по гену фенилкетонурии в изучаемой популяции составляет 2 %.

Популяционно- статистический метод – процент (частота аллелей) групп крови

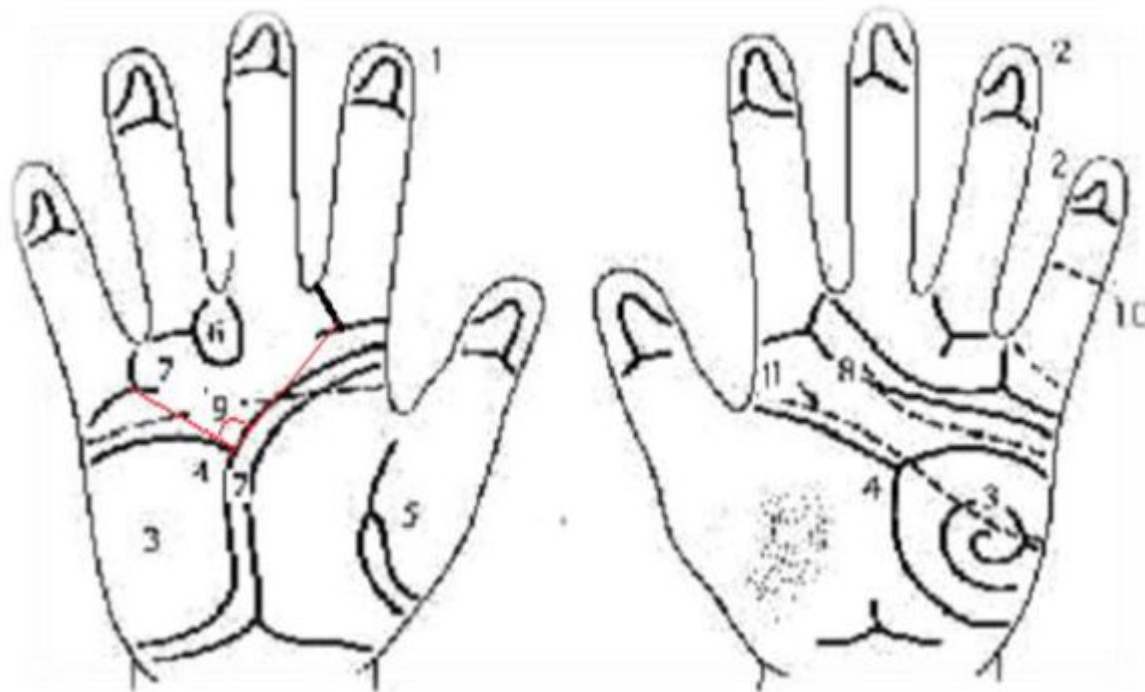


С помощью популяционного метода возможно прогнозировать количество средств, необходимых для лечения генетических больных.

Дерматоглифика

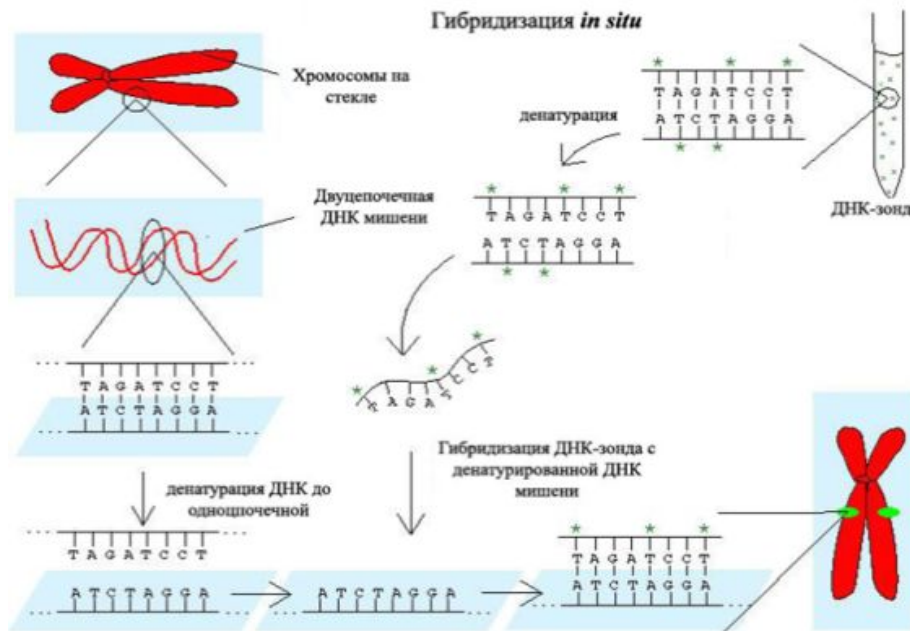
- **Дерматоглифика** (гр. **derma** — кожа, **gliphe** — рисовать) — раздел антропологии, изучающий папиллярные линии и узоры на пальцах (**дактилоскопия**) ладонях (**пальмоскопия**) и подошвах ног (**плантоскопия**).
- В 1892 г. Ф. Гальтон предложил классификацию этих узоров, позволившую использовать этот метод для идентификации личности в криминалистике.
- Впервые дерматоглифический анализ был применен в генетике в 1939 году при описании характерных особенностей узоров на ладони при синдроме Дауна
- Метод чрезвычайно прост
- Дерматоглифические исследования имеют важное значение в определении зиготности близнецов, в диагностике некоторых наследственных заболеваний, в судебной медицине, в криминалистике для идентификации личности.

Особенности проявления дерматоглифических признаков больных с синдромом Дауна



1 - преобладание высоких ульнарных петель с низким гребневым счетом на пальцах; 2 - на IV и V пальцах кистей часто отмечаются радиальные петли; 3 - наличие рисунка на гипотенаре (петли или дуги); 4 - высокие осевые трирадиусы по типу t'' ; 5 - повышенная частота узоров тенара; 6 - повышенная частота узоров на 3-й межпальцевой подушечке; 7 - величина угла atd выше 57 град; 8 - поперечная направленность главных ладонных линий; 9 - "четырёхпальцевая" складка на ладони; 10 - одна сгибательная складка мизинца; 11 - Сиднеевская сгибательная складка.

Гибридизация ДНК, гибридизация нуклеиновых кислот



Гибридизация ДНК, гибридизация нуклеиновых кислот — соединение *in vitro* комплементарных одноцепочечных нуклеиновых кислот в одну молекулу. При полной комплементарности объединение происходит легко и быстро, а в случае частичной некомплементарности слияние цепочек замедляется, что позволяет оценить степень комплементарности. Возможна гибридизация ДНК-ДНК и ДНК-РНК.

Соматическая гибридизация

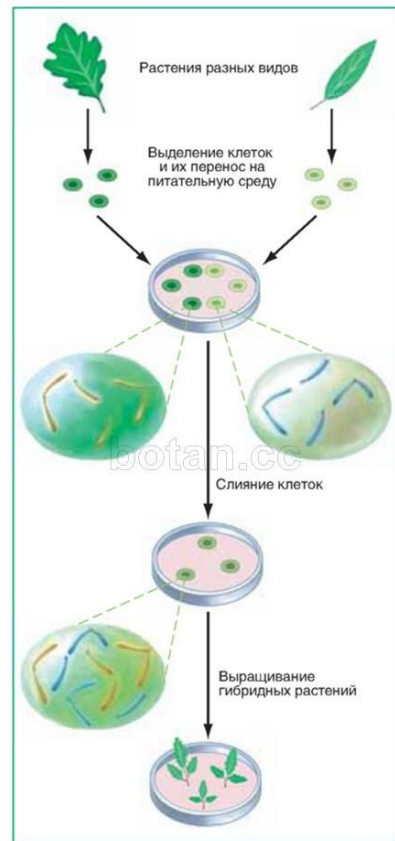
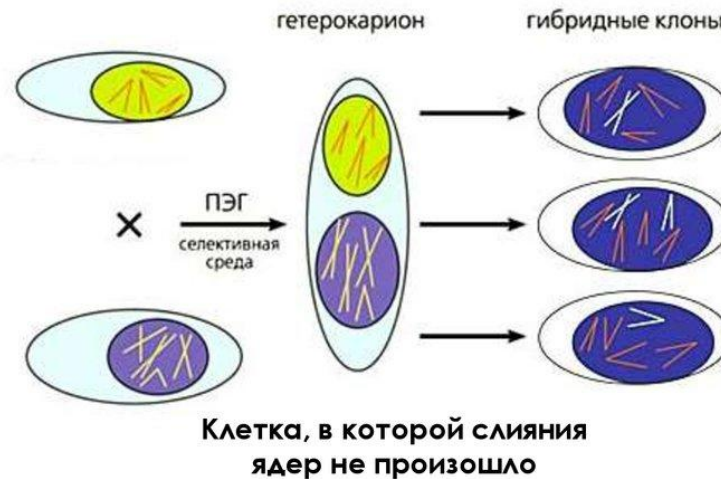


Рис. 122. Схема получения межвидовых гибридов растений путем соматической гибридизации

Соматическая гибридизация - это метод получения гибридных растений в результате слияния протопластов, изолированных из соматических клеток родительских форм



Термин "соматическая гибридизация" впервые предложен Г. Мельхерсом (1974)

При гибридизации на первом этапе образуются клетки, содержащие в цитоплазме ядра обеих родительских форм - гетерокарионы (продукты слияния генетически неидентичных клеток)

Особенности изучения генетики человека

- Невозможность произвольного скрещивания
- Позднее наступление половой зрелости
- Небольшое число детей у большинства супружеских пар
Невозможность уравнивания условий жизни для потомства
- Сложный кариотип (много хромосом и групп сцепления)
- Социальное неравенство

•Спасибо за внимание!