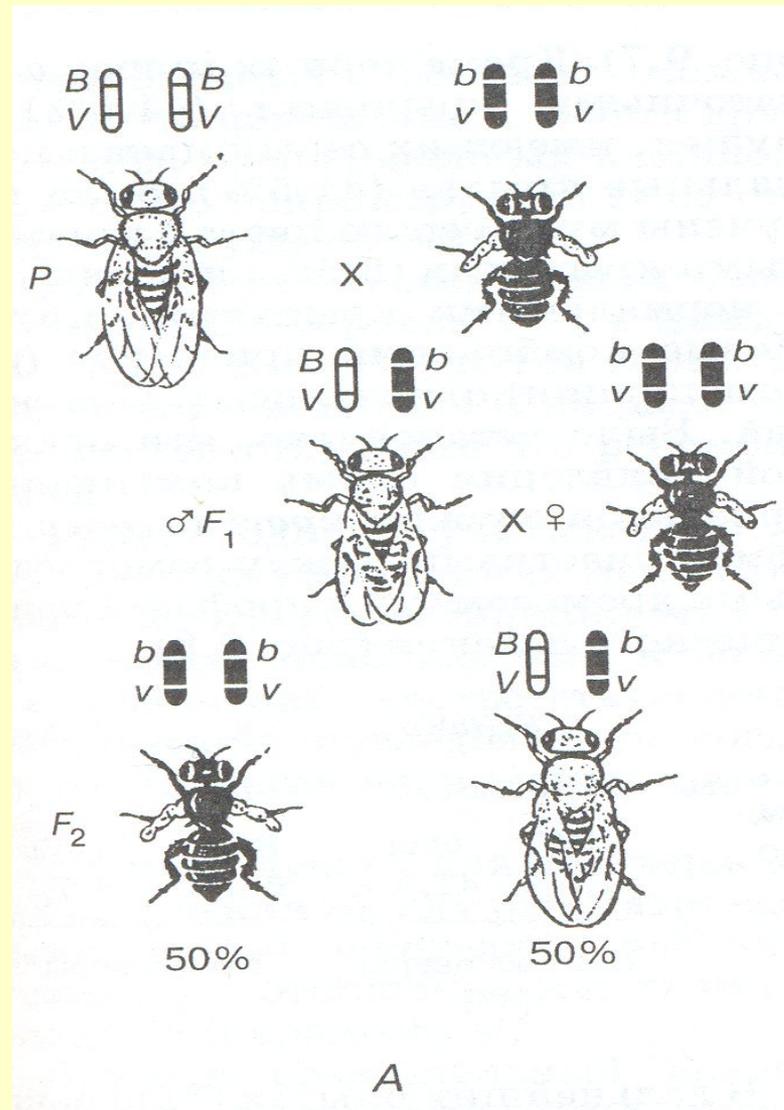


# **Практическое занятие № 15: «Сцепленное наследование. Человек как объект генетических исследований»**

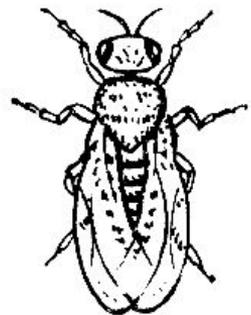
**На занятии рассматриваются следующие вопросы:**

- 1. Сцепленное наследование. Кроссинговер и его биологическое значение, карты хромосом.**
- 2. Анализ сцепления генов у человека.**
- 3. Наследование признаков, сцепленных с полом.**
- 4. X-сцепленный доминантный, X-сцепленный рецессивный и Y-сцепленный типы наследования признаков у человека.**
- 5. Человек как объект генетических исследований.**

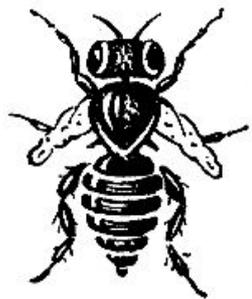


Сцепленное наследование окраски тела и длины крыльев у дрозофилы.  
 А. Полное сцепление признаков при анализирующем скрещивании  
 дигетерозиготного самца F<sub>1</sub> с черной короткокрылой самкой дрозофилы

F<sub>1</sub>



**BbVv**



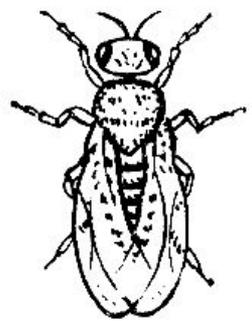
**bbvv**

**Гаметы**

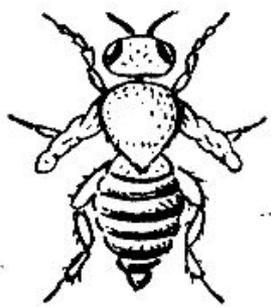
**BV, Bv, bV, bv**

**bv**

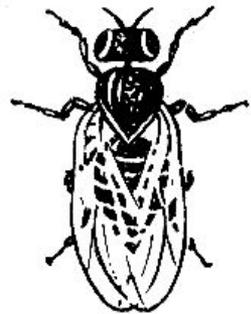
F<sub>2</sub>



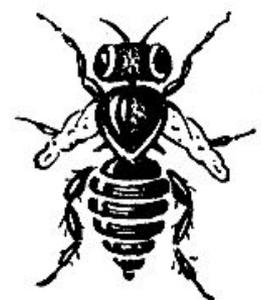
**BbVv**



**Bbvv**



**bbVv**



**bbvv**

**Ожидаемое расщепление признаков при анализирующем скрещивании**

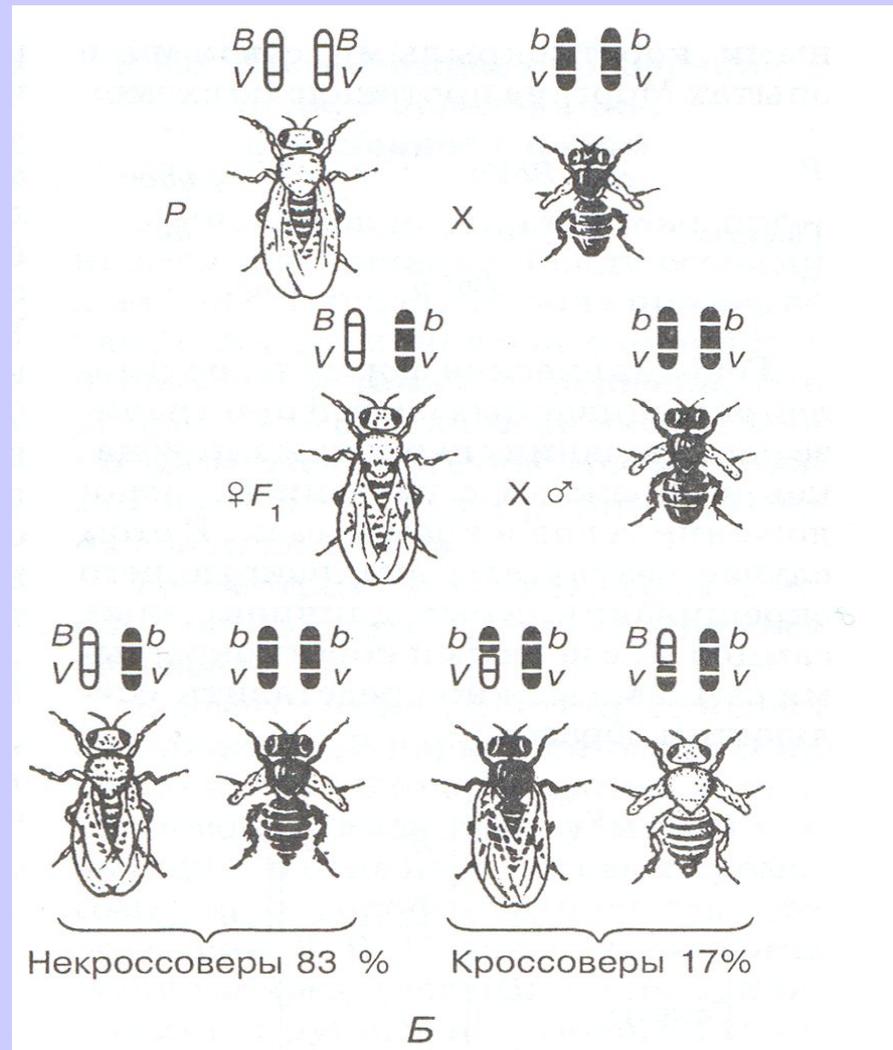
$P$  ♂  $F_1$   $B$   $\parallel$   $b$  ♀  $b$   $\parallel$   $b$   
 $V$   $\parallel$   $v$   $v$   $\parallel$   $v$

Гаметы

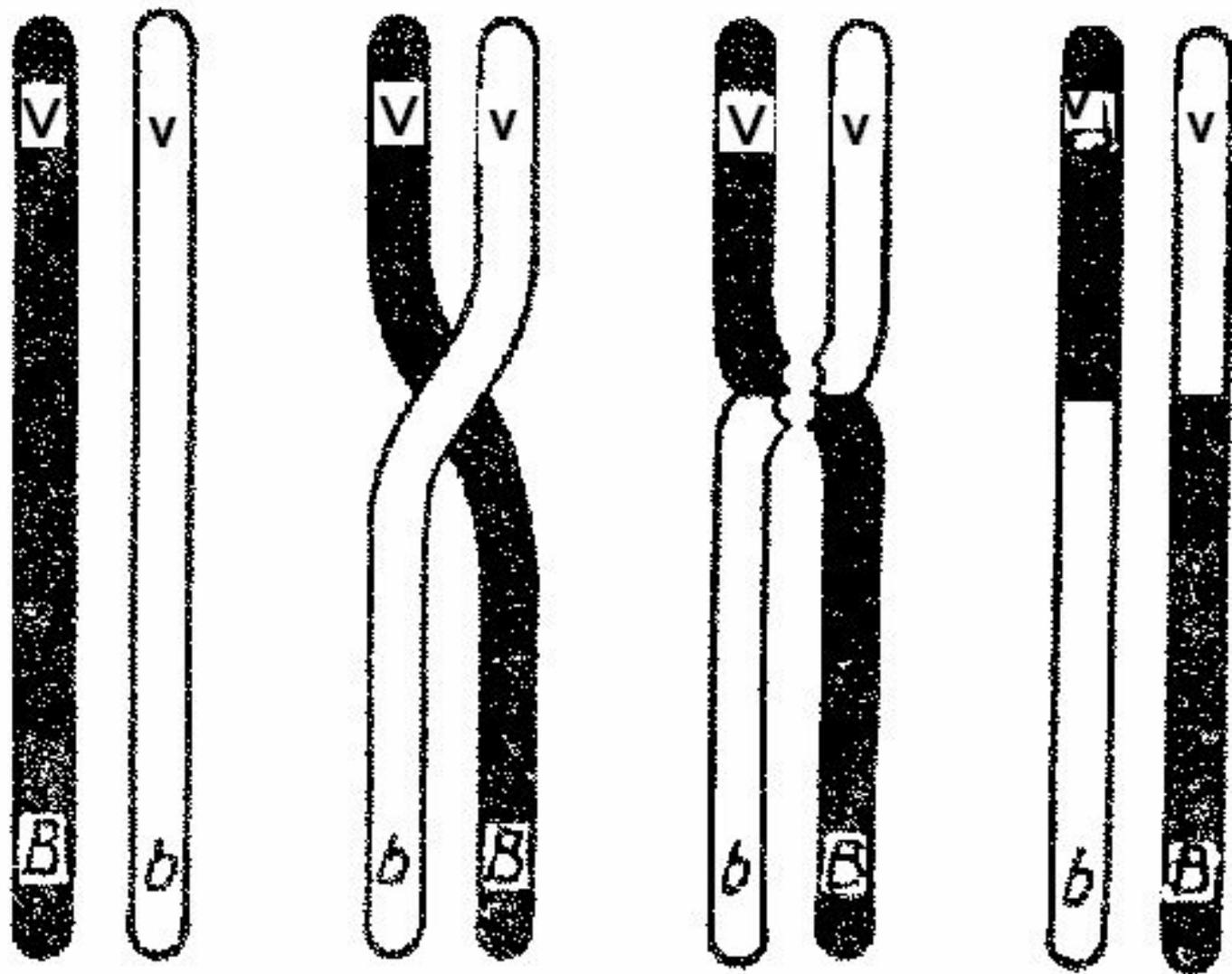
$B$   $\parallel$   $b$   $\parallel$   $b$   
 $V$   $\parallel$   $v$   $\parallel$   $v$

$F_2$

$B$   $\parallel$   $b$   
 $V$   $\parallel$   $v$



Сцепленное наследование окраски тела и длины крыльев у дрозофилы.  
 Б. Неполное (частичное) сцепление признаков в результате кроссинговера при анализирующем скрещивании дигетерозиготной самки F<sub>1</sub> с черным короткокрылым самцом дрозофилы.

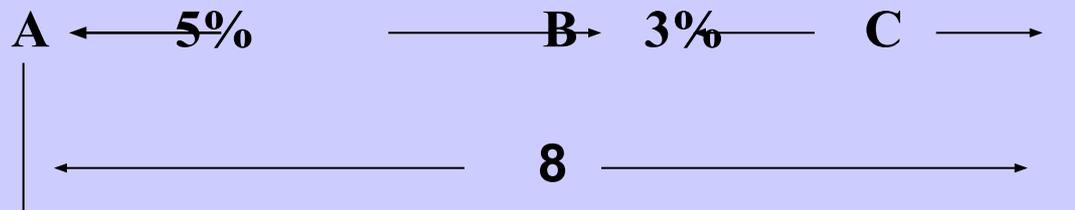


Упрощенная схема кроссинговера



Гены располагаются в хромосоме в линейной последовательности, один за другим, при этом с увеличением расстояния, отделяющего гены друг от друга, частота кроссинговера между ними увеличивается.

Например, если частота рекомбинаций между генами А, В и С составляет между А и С - 8%, А и В - 5%, В и С -3%, то они могут располагаться лишь следующей последовательности:



## **Основные положения хромосомной теории :**

- 1. Материальным носителем наследственности являются хромосомы, в которых находятся гены.**
- 2. Гены располагаются в хромосомах в линейной последовательности.**
- 3. Аллели одного гена размещаются в идентичных локусах гомологичных хромосом.**
- 4. В гомологичных хромосомах могут находиться различные аллели одного и того же гена.**
- 5. Набор генов в каждой из негомологичных хромосом уникален.**

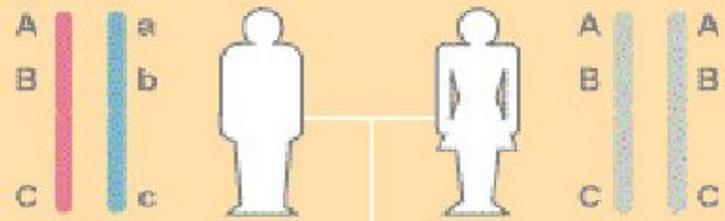
- 6. Каждый биологический вид характеризуется определенным набором хромосом – кариотипом.**
- 7. Гены, локализованные в одной хромосоме, образуют группу сцепления и, как правило, наследуются вместе.**
- 8. Число групп сцепления равно гаплоидному числу хромосом, постоянному для каждого вида организмов.**
- 9. После конъюгации в профазе 1-го деления мейоза происходит обмен участками гомологичных хромосом - кроссинговер, что приводит к генетической рекомбинации.**
- 10. Сила сцепления между генами обратно пропорциональна расстоянию между ними (чем больше расстояние между генами, тем больше вероятность кроссинговера).**

**Анализ генетического сцепления на основе определения частот мейотической рекомбинации в семьях и изучение особенностей наследования признаков, сцепленных с известными ДНК-маркерами разных хромосом применяют при построении генетических карт человека.**

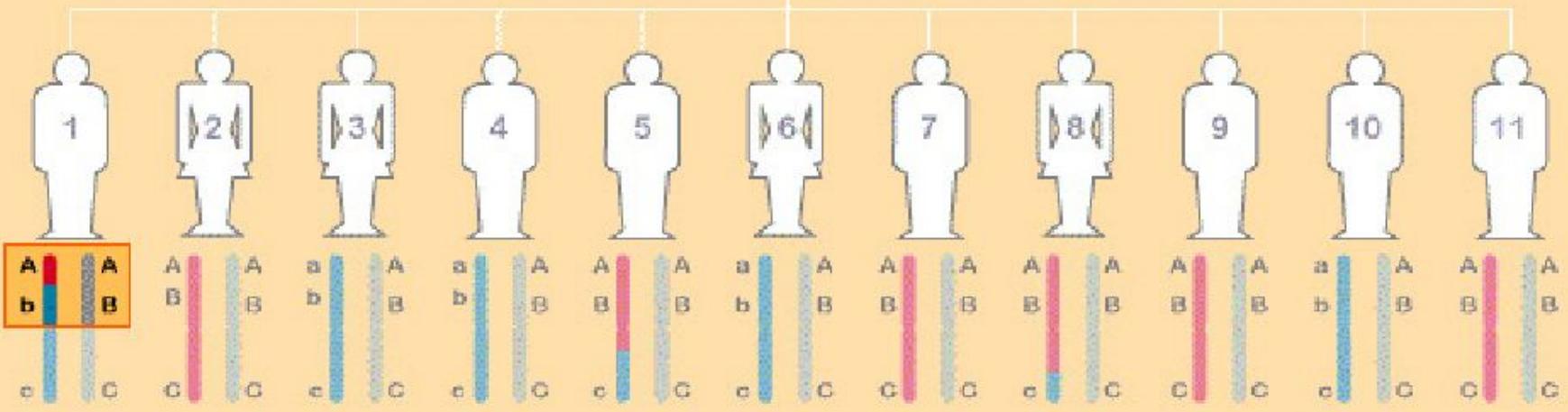
**Для установления факта сцепления на генетической карте, т.е. присутствия предполагаемого гена в пределах одной хромосомы или ее плеча, необходимо наличие картированного маркера на расстоянии не далее 20 сантиморганид (сМ) рекомбинационной карты.**

**При этом 1 сМ на хромосомной карте приблизительно соответствует 1 млн.п.н. Если учесть, что средние размеры одного гена составляют около 100—200 т.п.н., то это означает, что при физическом картировании реально определяется искомая область из 5—10 генов-кандидатов.**

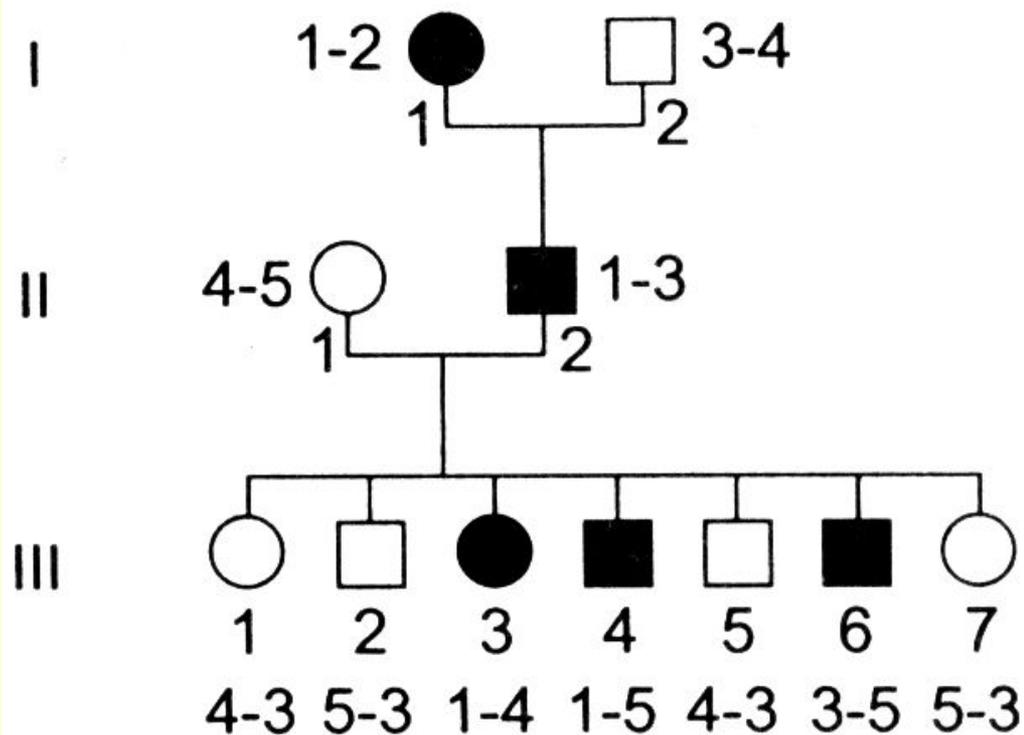
# Рекомбинационные события между локусами А и В



$$\theta_{A,B} = \frac{1}{11}$$



A B  
 b c



**Семья , в которой наблюдается доминантный признак (болезнь) и ДНК-полиморфный маркер (генотипы каждого члена семьи отмечены жирным шрифтом)**

**К концу 1973 г. на хромосомах человека было картировано всего 64 гена. К настоящему времени количество генов, картированных генов на индивидуальных хромосомах составляет более 11 000.**

**Оценку сцепления между генами проводят на основании статистического анализа сегрегации признаков в семьях с большими разветвленными родословными. Чаще всего при этом используют метод максимального правдоподобия, т.е. подсчитывают десятичный логарифм шансов — лод-балл, где шансы оцениваются как отношение вероятности наблюдаемой родословной при условии, что два гена сцеплены ( $0 < Q < 0,5$ ), к той же вероятности при отсутствии сцепления ( $Q = 0,5$ ).**

**Если значение лод-балла больше +3, гены локализованы в одной хромосоме. При значениях лод-балла меньше —2, гены не сцеплены, т.е. локализованы в разных хромосомах или на разных концах одной хромосомы.**

## Вычисление Lod-балла

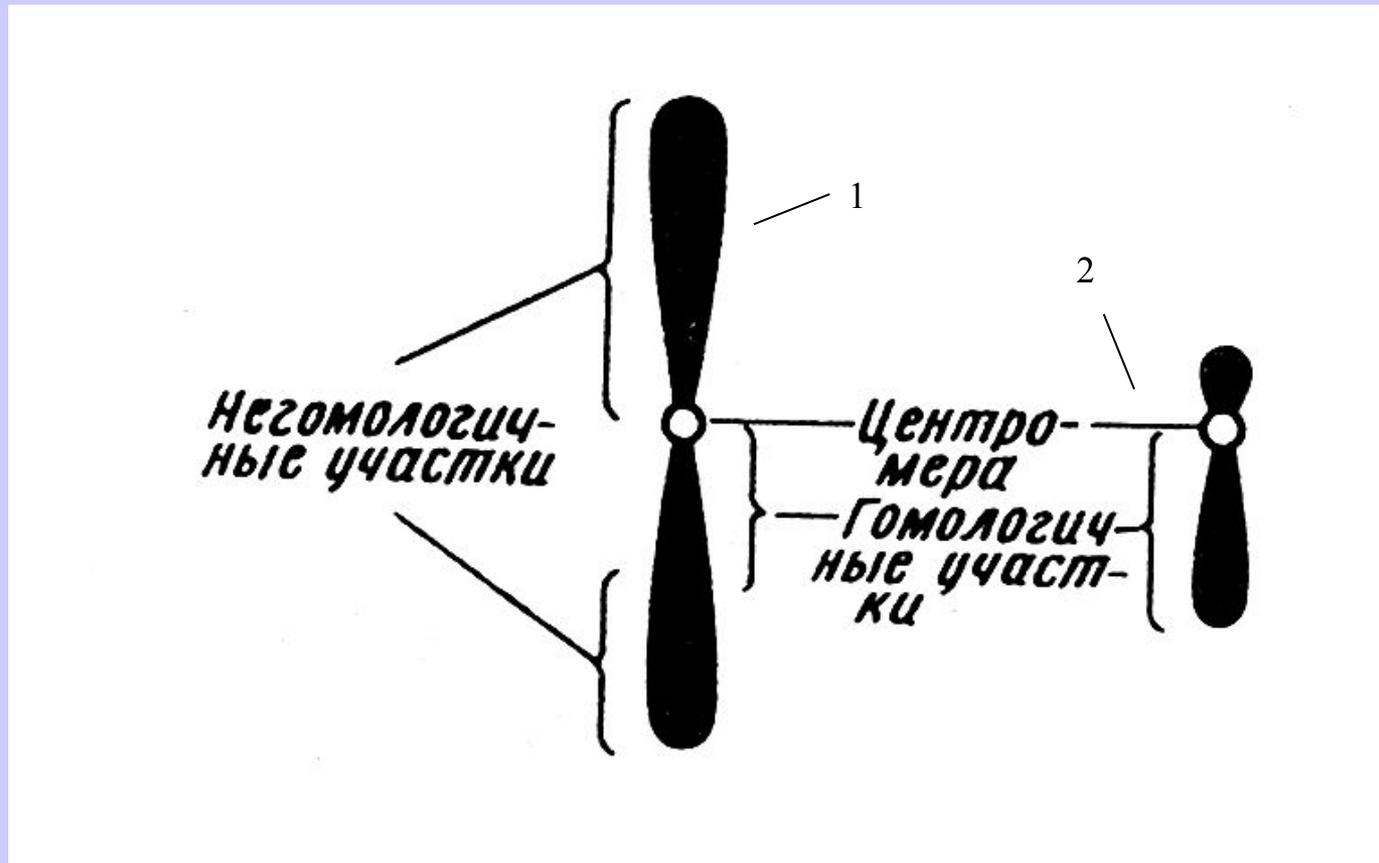
При анализе генетического сцепления между двумя локусами в качестве количественной меры используется величина, обозначенная как "Z", которую называют lod-балл. Эта величина представляет собой десятичный логарифм ( $\log_{10}$ ) вероятности того, что принятая гипотеза о наличии сцепления между двумя локусами неверна. Lod-балл вычисляется для определенного значения рекомбинантной фракции ( $\theta$ ). Lod-балл позволяет сравнить правдоподобие (L, likelihood) гипотезы о том что локусы сцеплены и находятся на расстоянии  $\theta$ , с правдоподобием гипотезы о том, что эти локусы не сцеплены ( $\theta=0,5$ ).

$Lod=Z=\log_{10}$  [правдоподобие гипотезы о том, что локусы сцеплены при данной величине тета/правдоподобие гипотезы о том, что локусы не сцеплены ( $\theta=0,5$ )]

Правдоподобие  $L = \theta^R (1-\theta)^{NR}$ , где

R – число рекомбинантов в потомстве, NR – число нерекомбинантов

$$Z = \log_{10} [\theta^R (1-\theta)^{NR} / 0,5^R (0,5)^{NR}]$$



**Особенности структуры X – и Y- хромосом.**

**1-X-хромосома; 2-Y- хромосома**

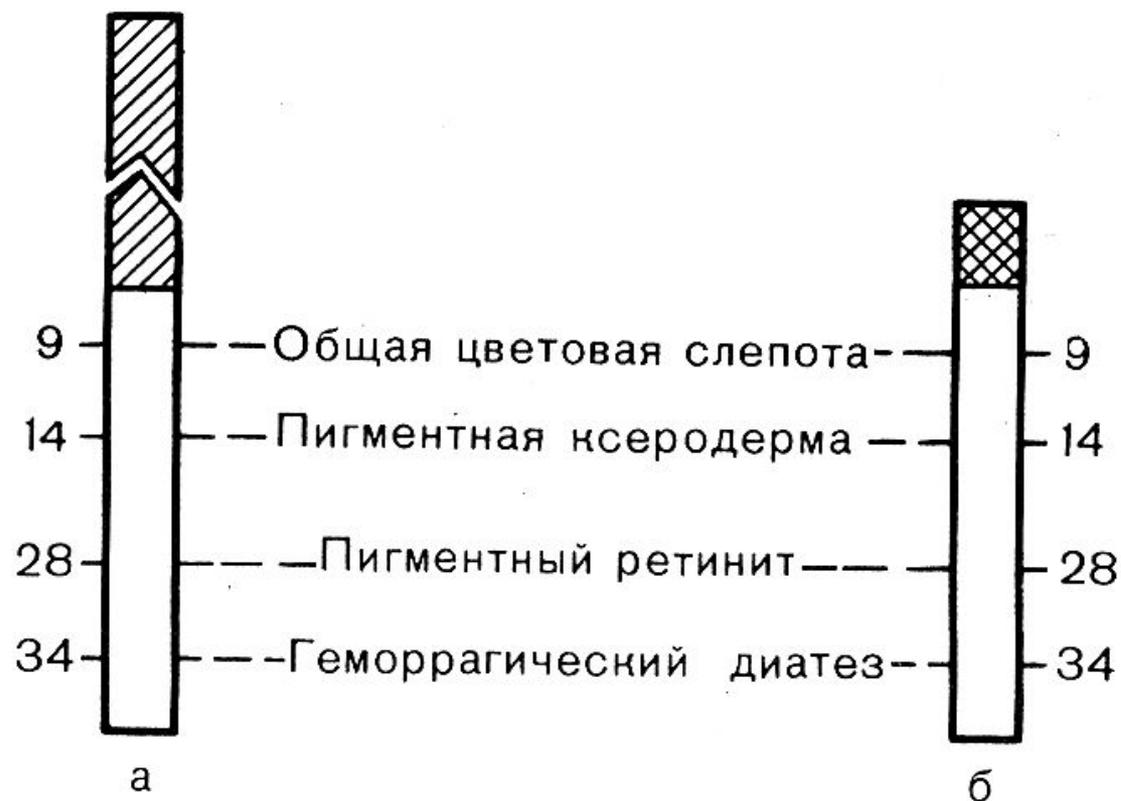


Схема гомологичных и негомологичных локусов половых хромосом человека.

а — X-хромосома: заштрихованы локусы, отсутствующие в хромосоме Y (красно-зеленая слепота, гемофилия, атрофия зрительного нерва); б — Y-хромосома: заштрихованы локусы, отсутствующие в X-хромосоме (перепонки между пальцами, «волосатые уши»). Незаштрихованные участки хромосом соответствуют гомологичным локусам. Цифры указывают расстояние данного локуса от локуса, определяющего пол (в морганидах).

**В среднем на каждой хромосоме человека обнаружено по 400 генов (более всего на хромосоме 1 – 2968 генов и менее всего на хромосоме Y -231 ген.**

**В X –хромосоме человека содержится примерно 5% всей ДНК генома, что соответствует примерно 160 млн пар оснований или 160 Мб и локализуется более 500 генов.**

**В 1960 г. М Лион выдвинула гипотезу, согласно которой одна из X-хромосом в каждой соматической клетке женщины инактивируется. Этот процесс происходит на ранних стадиях эмбрионального развития.**

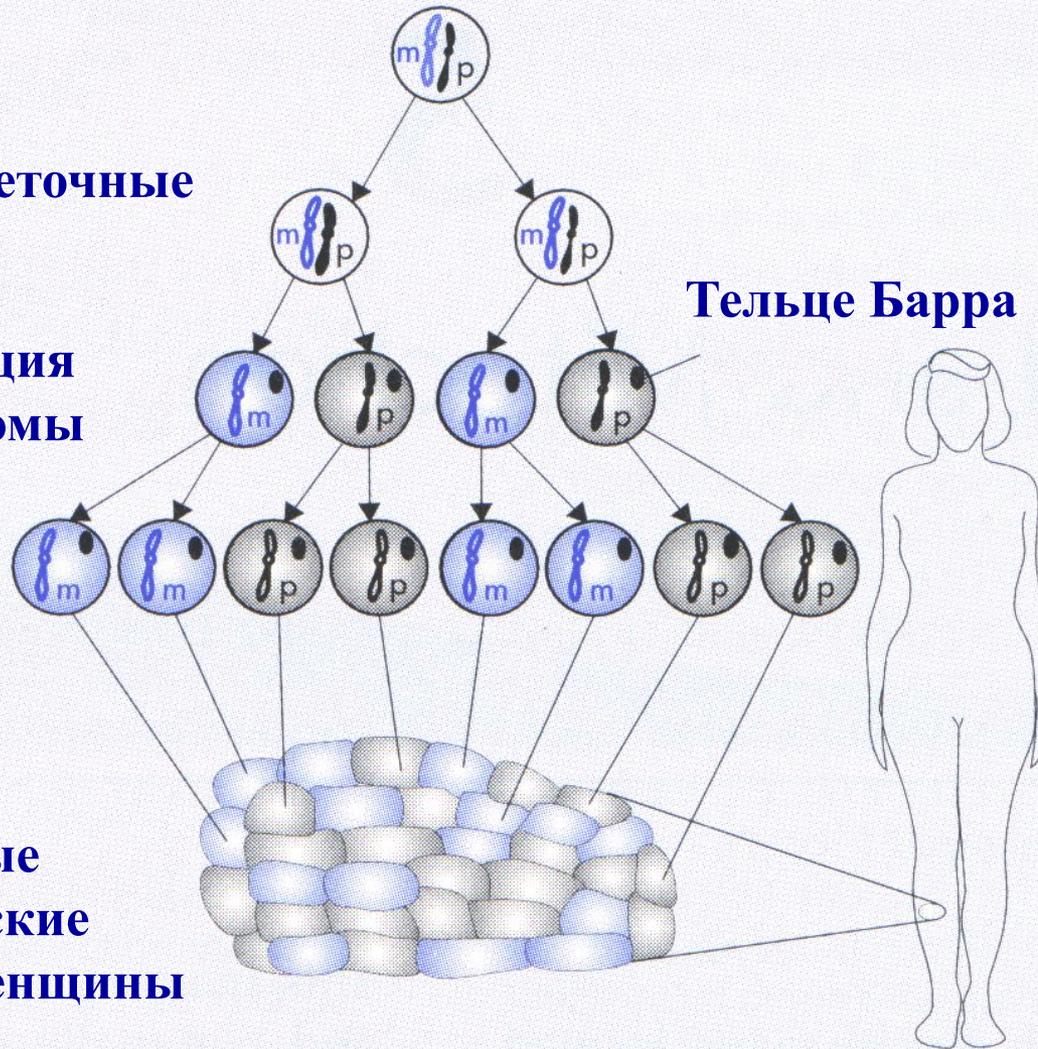
**Зигота**

**Ранние клеточные  
деления**

**Инактивация  
X-хромосомы**

**Тельце Барра**

**Мозаичные  
соматические  
клетки женщины**



**Процесс инактивации X-хромосомы**

**В связи с особенностями структуры половых хромосом человека все гены в них подразделяются на три группы:**

**1 группа - гены, сцепленные с полом. В нее входят гены, локализованные в той части X хромосомы, которая не имеет гомологичного участка в Y- хромосоме. Они полностью сцеплены с полом, передаются исключительно через X хромосому. Гены из этого участка, если они контролируют доминантные признаки, одинаково проявляются у обоих полов. Гены же определяющие рецессивные признаки экспрессируются у женщин только в гомозиготном состоянии, у мужчин- в гемизиготном состоянии.**

**2** группа - гены, сравнительно небольшая группа, расположенных в участке Y- хромосомы, который отсутствует в X хромосоме. Признаки, контролируемые этими генами, передаются от отца к сыну.

**3** группа - гены, расположенные в парном сегменте половых хромосом и поэтому являющиеся общими, как для X-, так и для Y- хромосомы. У представителей обоих полов они могут переходить из одной хромосомы в другую в результате кроссинговера.

**Нормальная инактивация хромосомы X обычно препятствует клиническому проявлению большинства генов наследственных заболеваний, локализованных в хромосоме X. Из этого следует, что фенотипическая коррекция наследственных заболеваний возможна в случаях, когда часть клеток пораженной ткани имеет нормальный генотип и фенотип.**

## **Достоинства человека как объекта для генетических исследований :**

- 1. Высокая численность доступных для изучения популяций человека**
- 2. Значительное число и разнообразие известных у человека мутаций и хромосомных аномалий**
- 3. Высокий уровень изученности биохимии и физиологии человека в норме и при различных заболеваниях.**

## **Недостатки человека как объекта для генетических исследований:**

- а) невозможность целенаправленного подбора родительских пар и экспериментальных браков;**
- б) низкая плодовитость;**
- в) высокая продолжительность жизни и, как следствие – медленная смена поколений (продолжительность жизни одного поколения равна 25-30 годам, а минимальный период жизни до наступления половой зрелости составляет 13-15 лет, что позволяет проследить одному исследователю лишь два три поколения);**
- г) большое число групп сцеплений- 23 и значительное наследственное разнообразие;**
- д) большая фенотипическая изменчивость людей.**

## **Состав ДНК генома человека:**

- хромосомная ДНК – 95 % генома**
- митохондриальная ДНК – 5 % генома**
- внехромосомные и кольцевые молекулы ДНК, их размер колеблется от 150 до 20000 пар нуклеотидов.**

# Повторяющиеся последовательности ДНК генома человека

Разновидность ДНК	Содержание ( в %)
Однокопийные последовательности	<b>50 -75</b>
Повторяющиеся последовательности	<b>50-25</b>

## Ретротранспозоны ДНК генома человека

<b>Типы ретротранспозонов ДНК</b>	<b>Размер базовой последовательности ( в парах нуклеотидов)</b>	<b>Кол-во копий</b>	<b>Содержание в геноме ( в %)</b>
<b>Длинные вставочные элементы LINE</b>	<b>6000-8000 10000</b>	<b>850000</b>	<b>21</b>
<b>Короткие вставочные элементы SINE</b>	<b>90-500</b>	<b>1500000</b>	<b>13</b>
<b>Ретровирус-подобные элементы</b>	<b>2000-100000</b>	<b>450000</b>	<b>3-5 млн</b>

# ДНК-транспозоны генома человека

<b>Размер базовой последовательности (в парах нуклеотидов)</b>	<b>Кол-во копий</b>	<b>Содержание в геноме ( в %)</b>
<b>80-300</b>	<b>300000</b>	<b>3</b>

**Ретротранспозоны называют «эгоистичной ДНК», в связи с тем , что они подвергаются отбору на основе успешности их собственной репликации внутри генома, а не за счет селективных преимуществ , которые они обеспечивают своим хозяевам.**

**Alu-последовательности - один из типов коротких вставочных элементов (SINE), которые разрезаются ферментом Alu-рестриктазой. Они способны копировать сами себя и при этом образующиеся копии могут вставляться в разные части геномной ДНК, в том числе в гены, нарушая их функцию.**

# Сателлитная ДНК человека

<b>Разновидность ДНК</b>	<b>Размер базовой последовательности ( в парах оснований)</b>	<b>Кол-во повторов</b>	<b>Общая длина (в парах оснований)</b>
<b>Альфа – сателлитная ДНК</b>	<b>171</b>	<b>Тысячи</b>	<b>Несколько млн</b>
<b>Минисателлиты</b>	<b>20-70</b>	<b>Десятки</b>	<b>Несколько тысяч</b>
<b>Микросателлиты</b>	<b>2-4</b>	<b>Десятки</b>	<b>Несколько сотен</b>

**Полиморфизм – изменчивость  
последовательности нуклеотидов ДНК.**

## Структура ДНК человека ( генетические маркеры)

**Главной формой генетического полиморфизма является однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) - варианты последовательностей ДНК у разных людей с вовлечением одной пары нуклеотидов.**

## ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ЧЕЛОВЕКА

Идентичность геномов разных индивидуумов -  
99,9 %

Межиндивидуальная вариабельность -  
0,1%

Общее число однонуклеотидных замен -  
 $3,2 \times 10^6$

**Идентичность геномов разных индивидуумов -  
99,9 %**

**Межиндивидуальная вариабельность -  
0,1%**

**Общее число однонуклеотидных замен -  
 $3,2 \times 10^6$**

**Размеры генов человека варьируют от 8 kb до 20000 kb( ген дистрофина)**

**Средний размер гена человека составляет примерно 50 kb.**

# **Распределение генов участвующих в основных процессах жизнедеятельности клетки ( в %):**

**-синтез белков и РНК- 22;**

**-деление клетки -12;**

**-клеточная сигнализация -12;**

**-метаболизм -17;**

**-защита клетки-12**

**-прочие -25**

**35% генов от общего их числа кодируют ферменты.**

**В среднем на каждой хромосоме человека обнаружено по 400 генов ( более всего на хромосоме 1 – 2968 генов и менее всего на хромосоме Y -231 ген.**

**В X –хромосоме человека содержится примерно 5% всей ДНК генома, что соответствует примерно 160 млн пар оснований или 160 Mb и локализуется более 500 генов.**

## Практическая работа на занятии

**Задание 1.** У дрозофилы рецессивные аллели генов желтой окраски тела ( $y$ ) и белоглазия ( $w$ ) лежат в половой хромосоме. Доминантные аллели указанных генов определяют серую окраску тела и красные глаза. Дигетерозиготная самка при скрещивании с желтым белоглазым самцом дала в потомстве следующих особей: 220 мушек серых с красными глазами; 245 мушек желтых с белыми глазами; 4 мушки желтых с красными глазами; 3 серых мушки с белыми глазами. Установите генотип родителей и определите расстояние между генами, определяющими окраску тела и глаз дрозофилы.

**Задание 2.** У здоровых родителей, отец имеет I, а мать IV группу крови, родился мальчик больной гемофилией. Определите вероятность рождения в этой семье ребенка больного гемофилией со II группой крови.

**Задание 3.** Гипертрихоз (вырастание волос на краю ушной раковины) передается через Y-хромосому, а полидактилия (шестипалость) определяется доминантным аутосомным геном. Определите вероятность рождения в этой семье ребенка, имеющего оба из указанных признаков.

**Задание 4.** Гипоплазия эмали зубов наследуется как сцепленный с X-хромосомой доминантный признак. В семье, где оба родителя имели указанную аномалию, родился сын с нормальными зубами. Определите вероятность того, что следующий ребенок в данной семье также будет иметь нормальные зубы.

**Задание 5.** Постройте фрагмент генетической карты гипотетического эукариотического организма, если по результатам анализирующих скрещиваний были установлены следующие частоты кроссинговеров на участках между парами условных генных локусов: А и В - 3%; А и С - 4%; А и К - 6%; А и М - 8%; В и С - 7%; В и К - 9%; В и М - 5%; К и М - 14%.