

Сцепленное наследование. Генетика пола

**Кафедра медицинской биологии ХНМУ
Автор: д.мед.н., проф. В.В.Мясоедов**

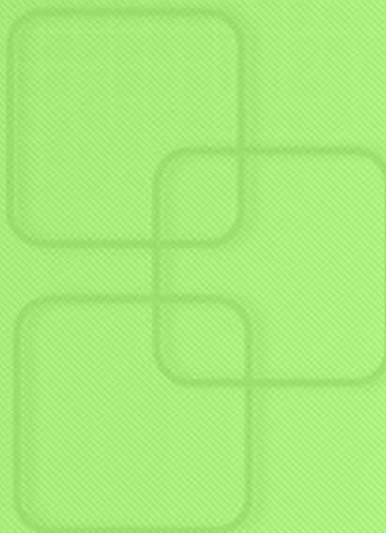
2012

Вопросы лекции:

1. Хромосомная теория наследственности
2. Генетические и цитологические карты хромосом. Методы исследования генома человека
3. Генетика пола. Сцепленное с полом наследование



Хромосомная теория наследственности



- В начале XX столетия исследователи сделали вывод, что **законы Менделя не всегда выполняются**
- Под вопросом оставалась **природа «наследственных факторов» Менделя**
- Исследователи искали **органеллы, в которых хранятся «наследственные факторы»**

- Хромосомы видели различные исследователи, работавшие в разных странах, в разное время и с разными объектами

Период с 1874 по 1879 гг.

И.Д. Чистяков (Россия)

Э. Штрассбургер (E. Strassburger, Германия)

Э. ван Бенеден (E. Van Beneden, Бельгия)

В. Флемминг (W. Flemming, Германия)

и другие у различных видов растений и животных описывали определенные нитевидные структуры, образующиеся на месте ядра при делении, их расхождение и формирование новых ядер у дочерних клеток

- **1873 Ф. Шнайдер (F. Schneider)** наблюдал при делении ядра сложную последовательность необычных явлений, названных «непрямое деление ядра»

- **1882 р. Вальтер Флемминг (Flemming)** издал книгу *Zellsubstanz, Kern und Zelltheilung* (Клеточное вещество, ядро и деление клетки), в которой описал не прямое деление ядра и привел много детальных рисунков. Ввел термины **ХРОМАТИН** и **МИТОЗ**

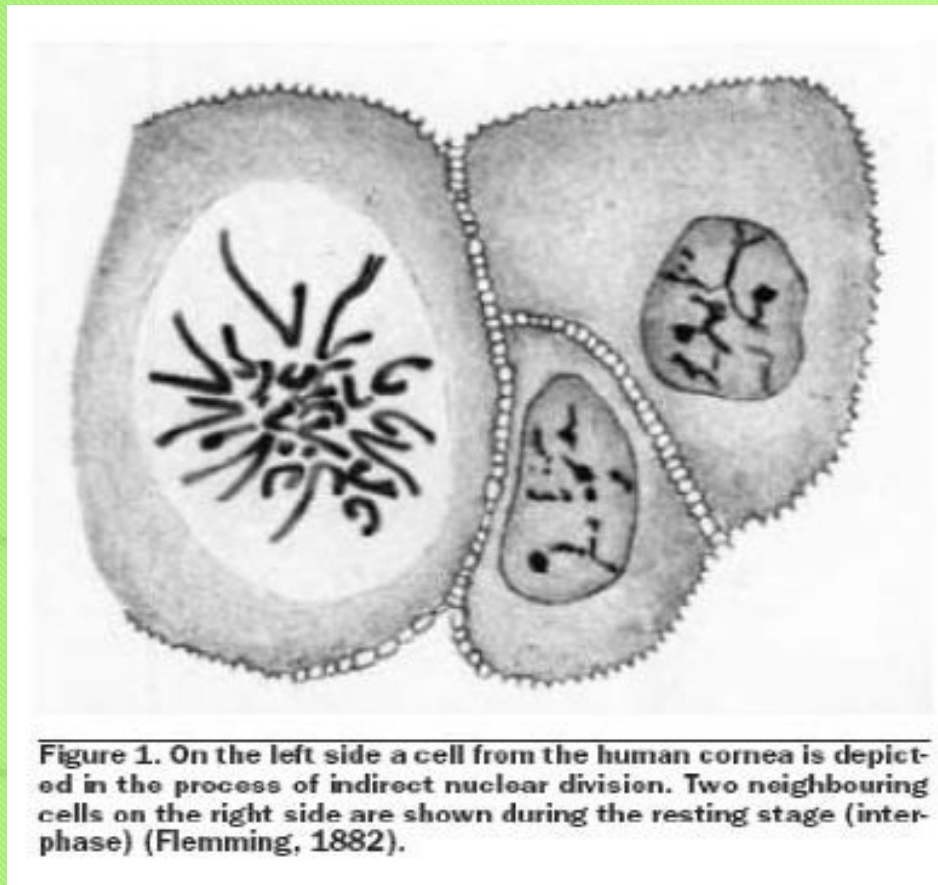


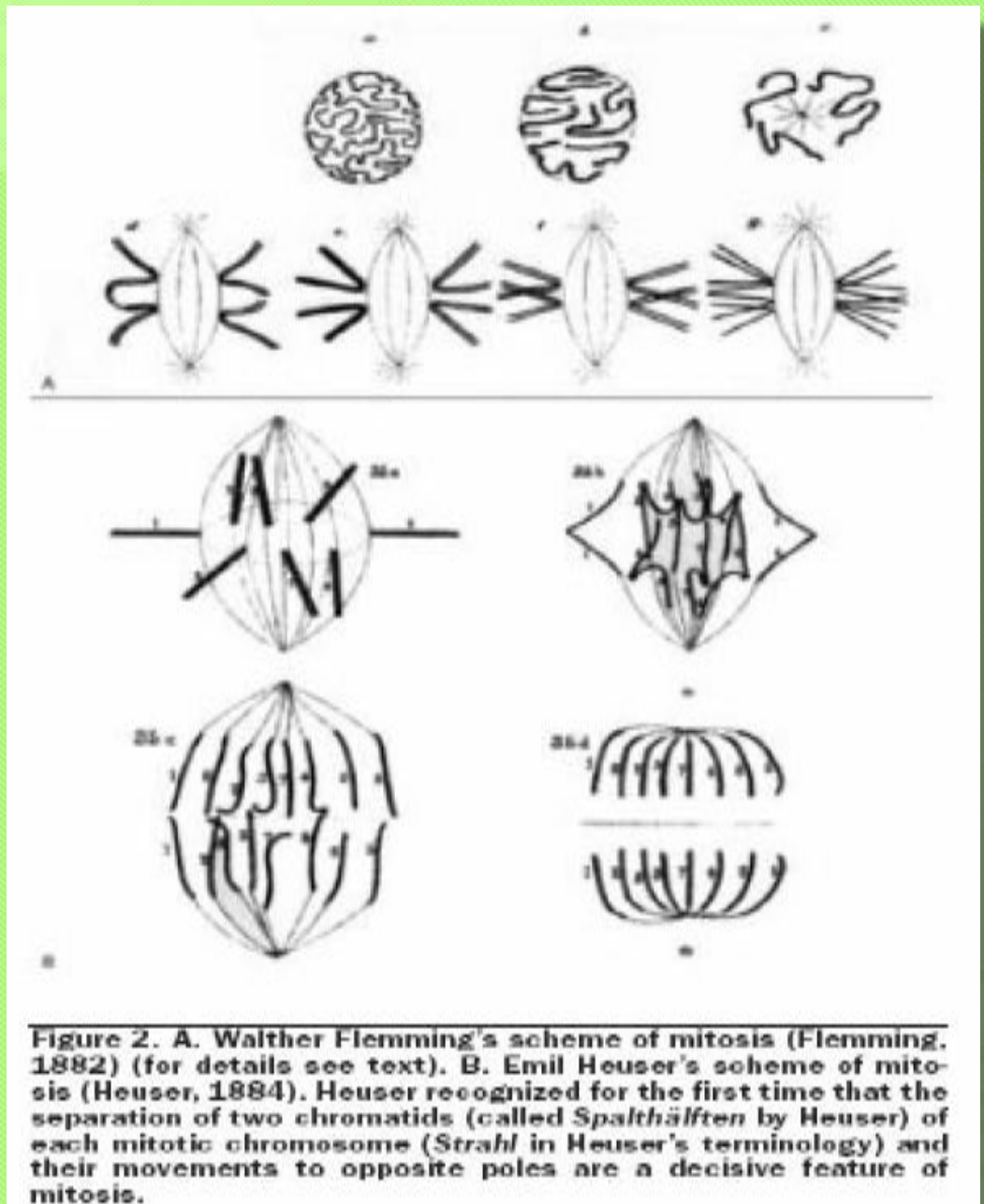
Figure 1. On the left side a cell from the human cornea is depicted in the process of indirect nuclear division. Two neighbouring cells on the right side are shown during the resting stage (interphase) (Flemming, 1882).

1882 г. Вальтер Флеминг

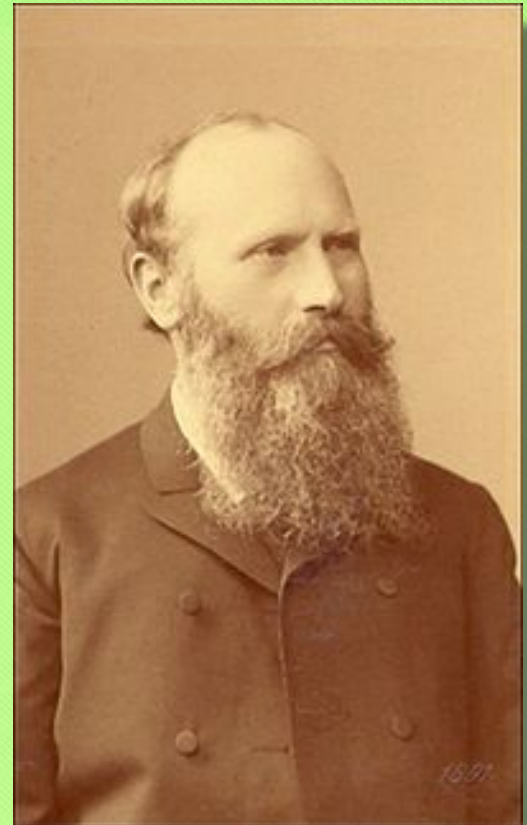
Наблюдал, что
многие из
митотических
хромосом явно
состоят из двух
половинок, но не
придал этому
значения

1884 г. Emil Heuser

Заметил точное
расхождение двух
хроматид каждой
хромосомы к разным
полюсам веретена



- Термин «**хромосома**» предложил в **1888 г.** немецкий морфолог **Вильгельм Вальдейер** для обозначения внутриядерных структур эукариотической клетки, окрашиваемых **основными красителями** (от греч. **хрома** — цвет, краска, и **сома** — тело)



Роль хромосом в передаче наследственной информации была доказана благодаря:

1. Определению групп сцепления признаков, которые соответствовали числу хромосом
2. Построению генетических, а потом и цитологических карт хромосом
3. Открытию генетического определения пола

Соответствие законов Менделя поведению хромосом

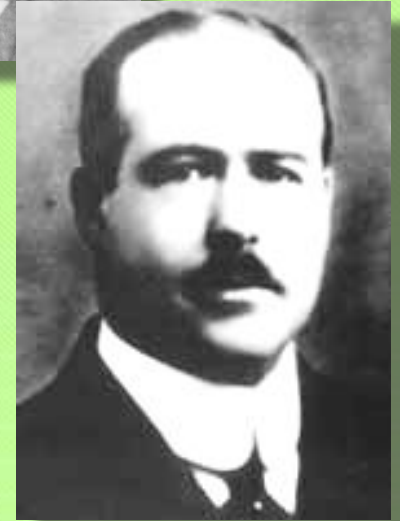
- Г. Мендель **считал**, что признаки передаются из поколения в поколение как отдельные «факторы», расположенные в половых клетках
- Г. Мендель **не знал** места расположения этих факторов в клетках, так как в то время
 - не было известно о существовании хромосом
 - неизвестной была роль ядра в процессе размножения
 - не были открыты процессы митоза и мейоза

- К началу XX ст. углубленное **изучение поведения хромосом**

- в ходе деления клетки,
- при созревании половых клеток,
- при оплодотворении и
- раннем развитии зародыша

выявило строго закономерные изменения их организации

- Это привело немецкого цитолога и эмбриолога **Теодора Бовери (1902—1907)** и американского цитолога **Уолтера Сэттона (1902—1903)** к установлению **связи наследственного материала с хромосомами**, что легло в основу **хромосомной теории наследственности**

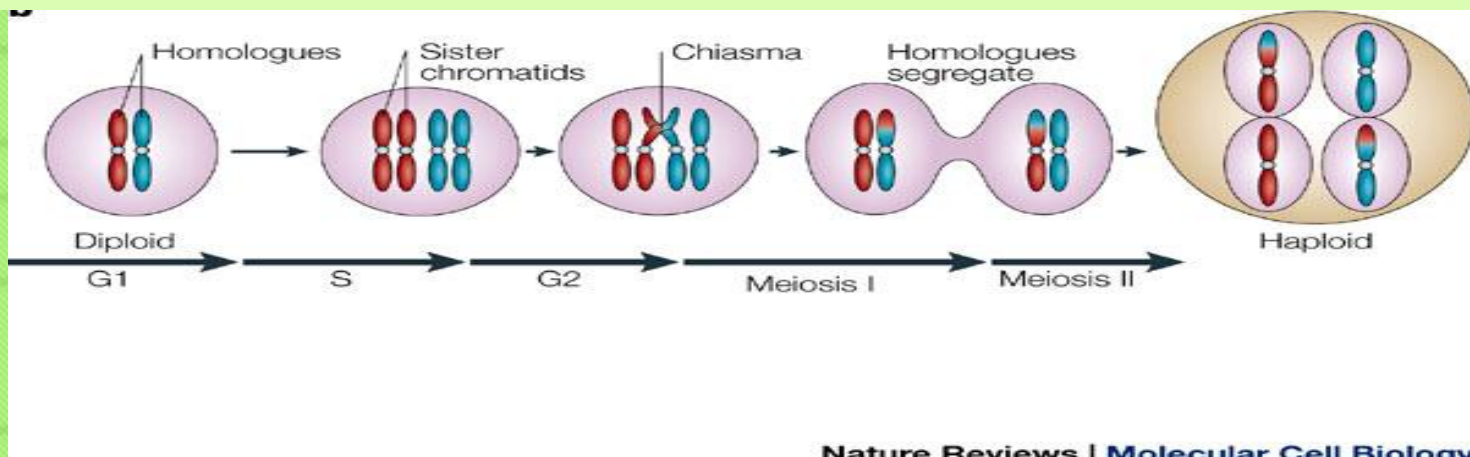




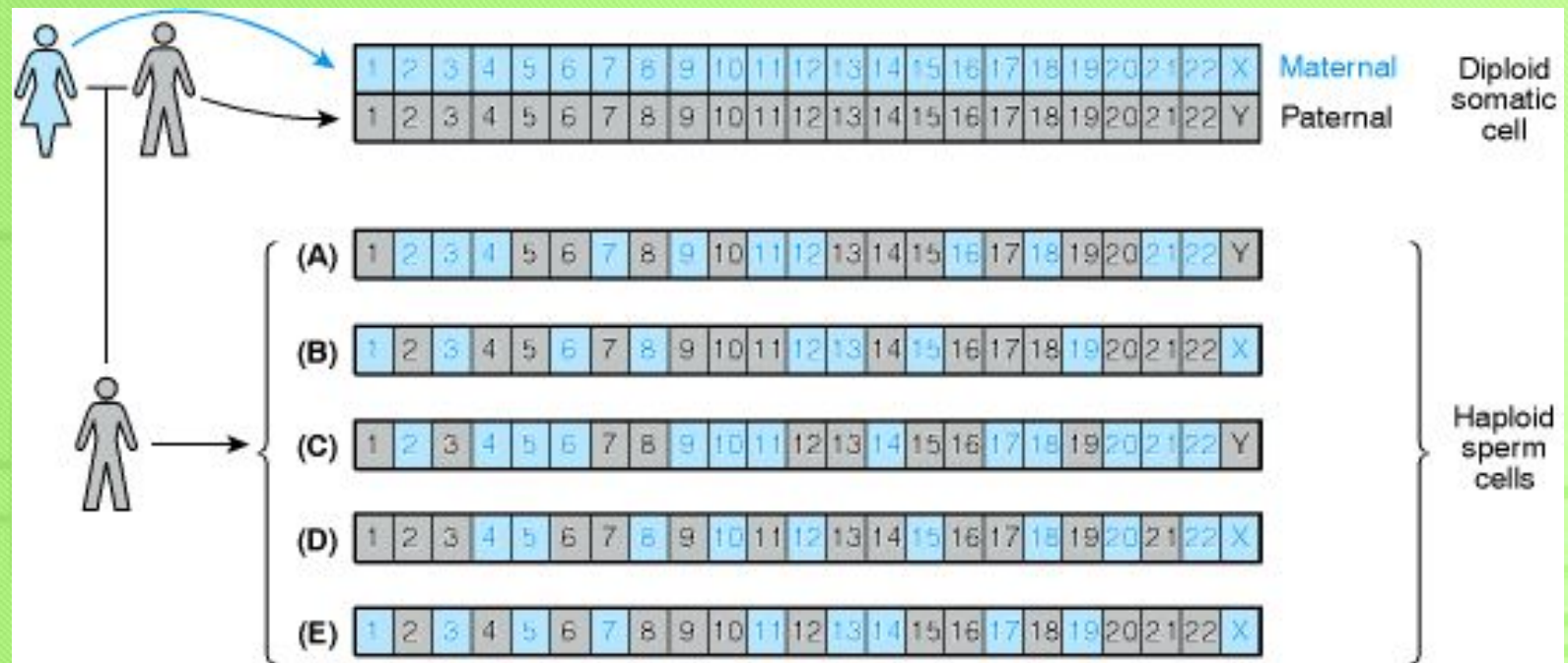
**Бовери и Сэттон отметили взаимосвязь между
менделевским наследованием признаков
и
поведением хромосом при образовании
гамет и оплодотворении**

- **В частности, они отметили:**

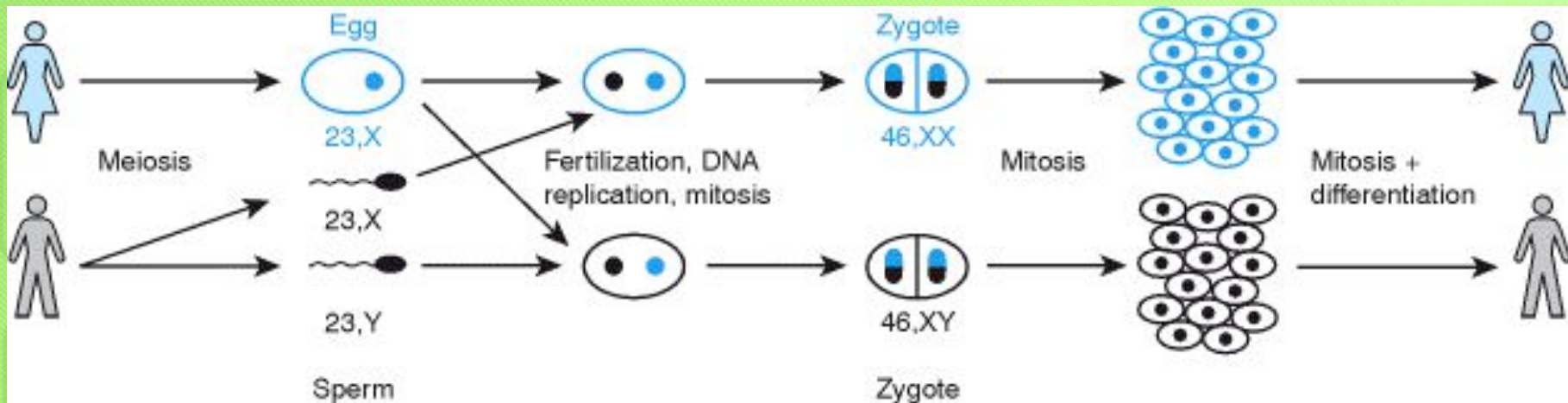
- хромосомы существуют как гомологичные пары (*Мендель считал, что наследственные факторы существуют в парах*)
- гомологичные хромосомы распределяются при мейозе таким образом, что гаметы получают только одну хромосому из пары (*Мендель считал, что при образовании гамет в каждую гамету попадает только один фактор из пары*)



- хромосомы различных гомологичных пар группируются случайным образом при мейозе и распределяются по гаметам независимо от любой другой пары (*Мендель считал, что факторы каждой пары являются независимыми от любой другой пары при их распределении по гаметам*)



- гомологичные хромосомы от двоих родителей встречаются вместе в зиготе в результате слияния мужской и женской гамет, при этом восстанавливается диплоидное число у потомков
(Мендель считал, что мужские и материнские факторы смешиваются во время оплодотворения)



- хромосомы сохраняют свою структуру, индивидуальность и генетический состав в течение жизненного цикла индивидуума
(Мендель считал, что признаки не исчезают, даже если они не проявляются)
- Установление соответствия поведения хромосом и факторов Менделя было предпосылкой формулирования **хромосомной теории наследственности**

- Стало очевидным, что **основой Менделевских законов наследования является наличие генов в хромосомах и их поведение при мейозе и оплодотворении**

- В 1902 г. Бовери и Сэттон сформулировали основные положения ***хромосомной теории наследственности*** – учения о локализации наследственных факторов в хромосомах:

- гены расположены в хромосомах
- в каждой гомологичной хромосоме находится по одному аллельному гену
- гомологичные хромосомы и вместе с ними аллельные гены объединяются в зиготе во время оплодотворения

- Детальная разработка этой теории была осуществлена в начале XX ст. школой американских генетиков, которую возглавлял **Томас Морган**

- В первые десятилетия XX ст. в генетике основные усилия были направлены на установление статистических закономерностей наследования в ущерб биологической составляющей - **искали средние показатели количественных признаков и отклонений от них**
- Позже выяснили, что **количественные признаки определяются большим числом генов** и их анализ методами классической генетики крайне ограничен

- Но в 1908 г. это еще не было известно, и Карл Пирсон, основатель биометрической школы в Англии, **заявил, что нет окончательных доказательств возможности применять законы Менделя к какой-либо из существующих форм жизни**
- Появились несоответствия и в других областях
- В 1906 г. Бэтсон и его сотрудник Пеннет установили, что **распределение парных признаков не согласуются с 3-им законом Менделя** – наблюдается **«взаимное притяжение генов»**



Карл Пирсон
(1857-1936)

Молодая наука генетика попала в кризисную ситуацию!

- **Сэттон** в **1903 г.**, пытаясь объяснить противоречие, допустил, что *каждая хромосома содержит больше, чем 1 ген, и все гены, расположенные в одной хромосоме, наследуются вместе*
- Но он не смог подтвердить это экспериментально!

- Все эти противоречия легли в основу нового открытия, сделанного профессором экспериментальной зоологии Колумбийского университета в Нью-Йорке – **Томасом Хантом Морганом**
- Он сумел объединить данные статистики и результаты исследования процессов, происходящих в клетках



**Томас Хант Морган
(1866-1945)**

- Морган начал генетические эксперименты в **1909 г.**
- Объектом исследований была избрана плодовая мушка - ***Drosophila melanogaster***
 - очень плодовита (25 поколений в год)
 - от яйца до взрослой особи - 10 дней
 - мало хромосом (4 пары)
 - имеет много признаков (цвет глаз, форма крыльев, окраска тела)



- Морган выявил то же самое «взаимное притяжение генов», которое наблюдали в 1906 г. Бэтсон и Пеннет
- Было установлено, что наследственные признаки дрозофилы можно разделить на три связанные между собой группы, которые наследуются как единое целое
- Морган назвал этот феномен **сцеплением генов**



- Как цитолог он знал о существовании в клетках дрозофилы **трех больших хромосом**
- Существует и **четвертая, небольшая хромосома**
- В 1914 г. **Герман Джозеф Мёллер**, работавший у Моргана, открыл четвертую группу генов (очень малочисленную)

- Таким образом Морган установил, что **гены действительно находятся в хромосомах**. Это открытие объяснило противоречие, выявленное Бэтсоном и Пеннетом

Вскоре, однако, возникли новые проблемы!

- **Гены, принадлежащие к одной группе, в следующих поколениях неожиданно оказывались в различных группах**

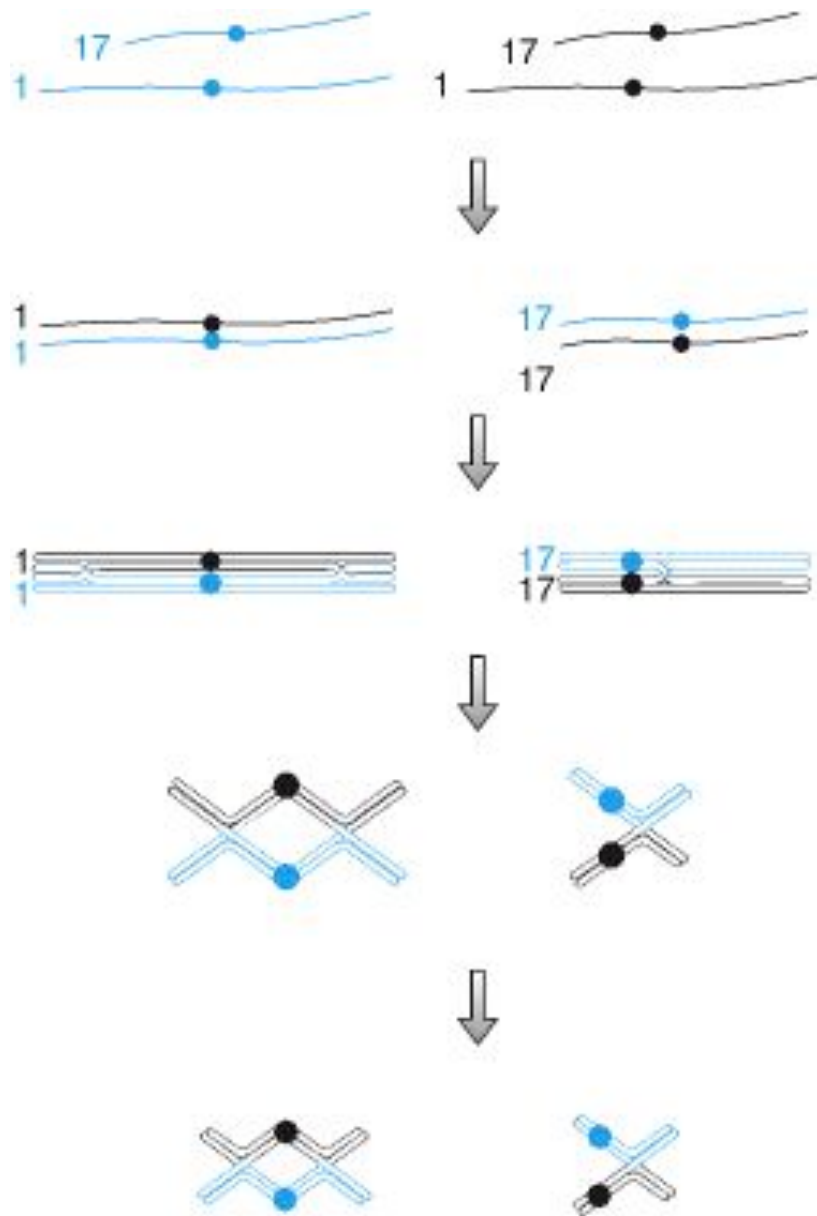
- Морган сделал **предположение, что происходит обмен генетическим материалом между различными хромосомами**. Ему даже удалось наблюдать этот процесс под микроскопом: две хромосомы сближались и перекрещивались, обмениваясь фрагментами. Этот процесс получил название **кроссинговера**

Кроссинговер

- Если сцепление является неполным, то в профазе мейоза I в стадии **пахитены** может происходить обмен идентичными участками гомологичных хромосом – **кроссинговер (перекрест)**
- Это явление изучалось Т. Морганом на дрозофилах
- **Кроссинговер** – это обмен гомологичными участками гомологичных хромосом, который может сопровождаться обменом аллельных генов

- Кроссинговер может происходить в одном или в нескольких участках хромосом
- **Кроссинговер – генетически обусловленный процесс.** У большинства организмов кроссинговер **характерен как для самок, так и для самцов**, но у некоторых (например, дрозофилы) он происходит только у гомогаметного пола (самок)

Профаза I



Лептотена (тонкие нити)

Гомологичные хромосомы не спарены, состоят из двух тесно прилегающих связанных сестринских хроматид

Зиготена

Материнские и отцовские гомологи объединяются в пары (**синапсис**) и образуют **биваленты**

Пахитена (толстые нити)

Хромосомы утолщаются, видны хроматиды (**тетрады**), начинается **кроссинговер**

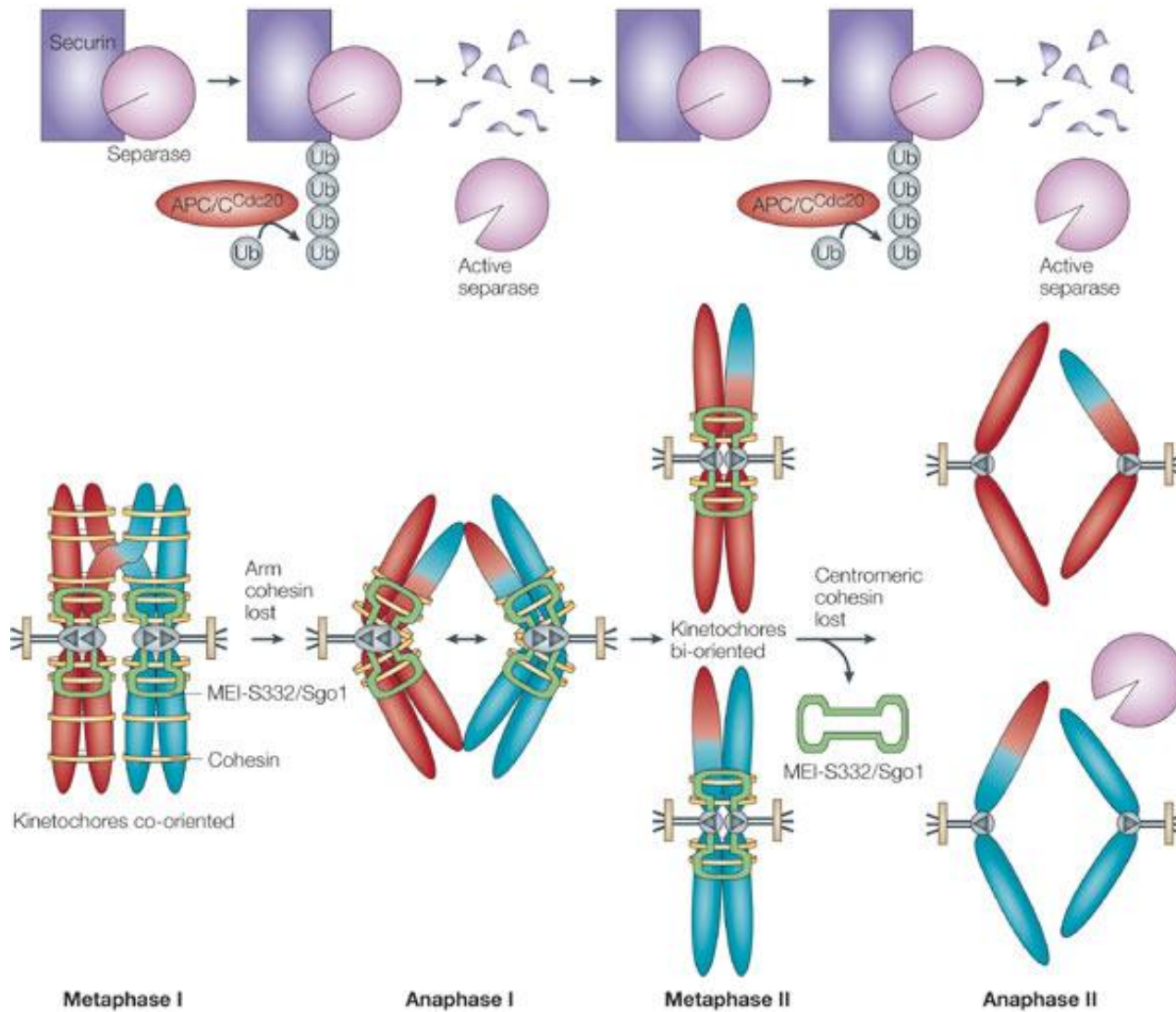
Диплотена

Гомологи разделяются, но удерживаются вместе в области **хиазм (кроссинговер)**

Диакинез

Хромосомы реконденсируются, хиазмы скользят по длине бивалентов.

Разрушение ядерной оболочки, формирование веретена деления



Разделение хромосом в мейозе

Типы кроссинговера

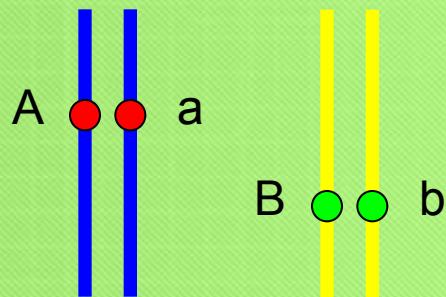
- Различают **кроссинговер**:
 - **мейотический**
 - **митотический (соматический)**
- Соматический кроссинговер впервые был выявлен у дрозофилы **Куртом Стерном**. Происходит со значительно меньшей частотой, чем при мейозе. Генетического значения не имеет. Индивидуумы с митотическим кроссинговером - **мозаики**

- В зависимости от количества появившихся хиазм:
 - **одинокый кроссинговер** – образуется только одна хиазма, что приводит к обмену только одним участком ДНК гомологичных хромосом. *Это наиболее распространенный тип кроссинговера*
 - **двойной кроссинговер** - образуются две хиазмы. Этот тип кроссинговера приводит к обмену двумя участками ДНК гомологичных хромосом
 - **множественный кроссинговер** - образуется более, чем две хиазмы между несестринскими хроматидами гомологичных хромосом. Далее они могут быть классифицированы как **тройные** (3 хиазмы), **четвертные** (4 хиазмы) и т.д.

Гены

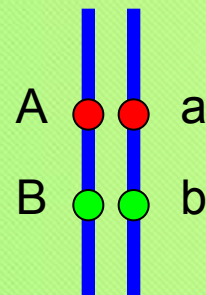
**30 000 генов
46 хромосом**

**Несцепленные
(в разных хромосомах)**

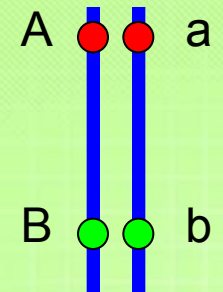


**Сцепленные
(в одной хромосоме)**

**Полное (абсолютное)
сцепление**

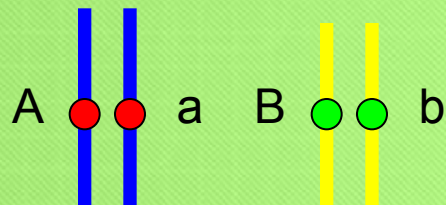


**Неполное
сцепление**



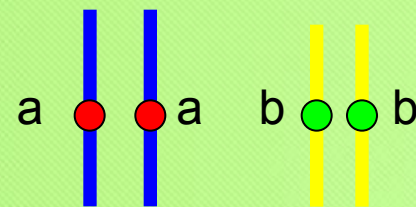
Наследование несцепленных генов

P: AaBb



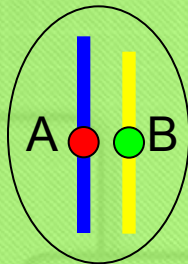
x

aabb

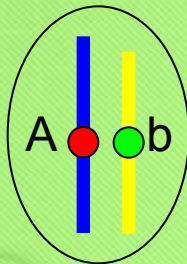


Анализирующее скрещивание

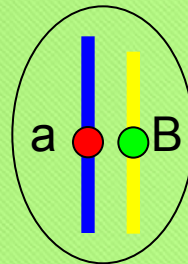
G:



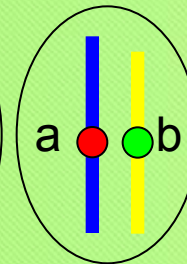
25%



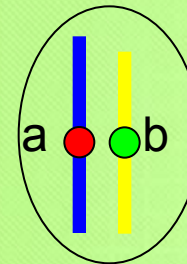
25%



25%



25%

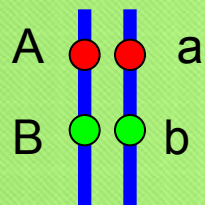


100%

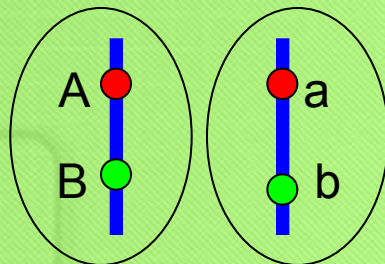
F₁: AaBb, Aabb, aaBb, aabb
25% 25% 25% 25%

Наследование при полном (абсолютном) сцеплении генов

P: AaBb



G:

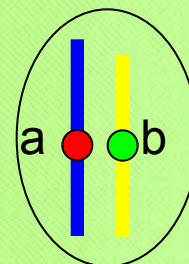
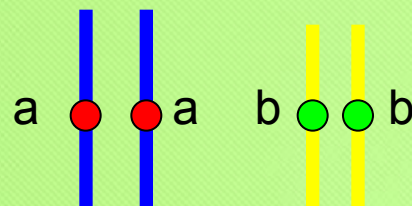


50%

50%

x

aabb



100%

Анализирующее скрещивание

F₁: AaBb, aabb

50%

50%

Наследование при неполном сцеплении генов

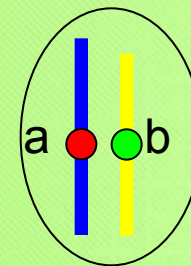
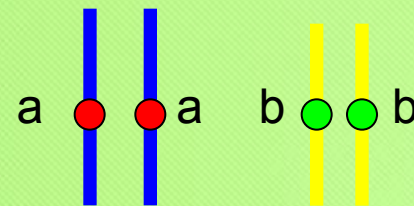
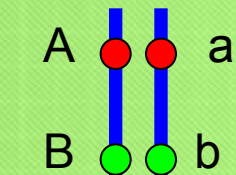
P: AaBb

x

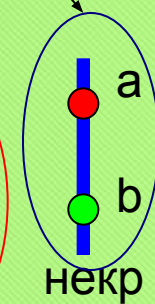
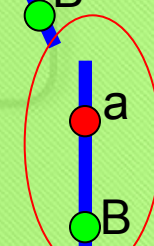
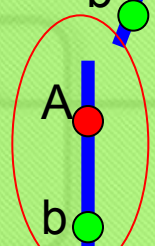
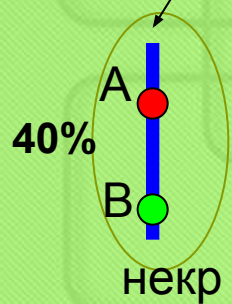
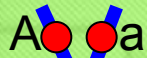
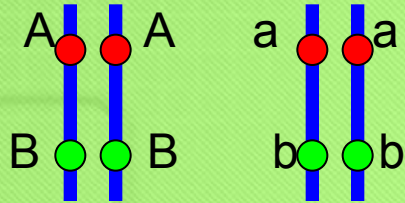
aabb

Анализирующее скрещивание

G:



100%



Определение частоты кроссинговера

- *Установлено, что вероятность кроссинговера между определенными сцепленными генами зависит от расстояния между ними в хромосоме*
- Т. Морган установил, что чем дальше расположены гены в хромосоме, тем более вероятным является кроссинговер
- Для близко расположенных генов кроссинговер менее вероятен
- *Частота кроссинговера выражается в процентах кроссоверных (рекомбинантных) генотипов, полученных после анализирующего скрещивания*

- Частота кроссинговера (расстояние между генами):

***число кроссоверных
организмов***

$$= \frac{\quad}{\quad} * 100\%$$

общее число потомков

- Эта частота строго пропорциональна расстоянию между сцепленными генами и измеряется в ***морганидах***
- ***1 морганида соответствует 1% рекомбинантных гамет или генотипов, полученных при анализирующем скрещивании***

F_1 : **AaBb,** **Aabb,** **aaBb,** **aabb**
 80 **20** **20** **80**
 некр. **кросс.** **кросс.** некр.

Расстояние между генами =

20+20

* 100% = 20% = 20 морганид

80+**20+20**+80

Факторы, влияющие на частоту кроссинговера

- **Температура** – высокая и низкая температура **повышает** частоту
- **Рентгеновские лучи** – **повышают**
- **Возраст** – **снижает**
- **Мутагены** – **повышают** или **снижают**
- **Пол** – у самцов дрозофилы кроссинговер не происходит, у самцов млекопитающих интенсивность кроссинговера незначительна
- **Расстояние между генами**
- **Пищевые эффекты** – Са и Mg могут **повышать** или **снижать**
- **Центромерные эффекты** – гены в области центромеры **менее способны** к кроссинговеру

Значение кроссинговера

- Кроссинговер — широко распространенное явление
- Происходит практически у всех организмов, которые размножаются половым путем
- Этот процесс является молекулярной основой **комбинативной изменчивости**
- В результате рекомбинации генов **могут появляться новые полезные признаки и их сочетания**. Поэтому кроссинговер имеет большое значение для выживания и размножения
- Этот процесс также **увеличивает генетическое разнообразие потомков**, что очень важно для приспособления и эволюции
- **Определение частоты кроссинговера лежит в основе картирования генов хромосом**, то есть определения места расположения разных генов в хромосоме

Хромосомная теория сцепления Моргана и Кастла

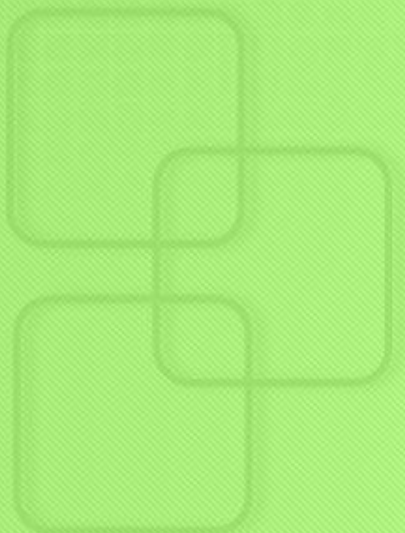
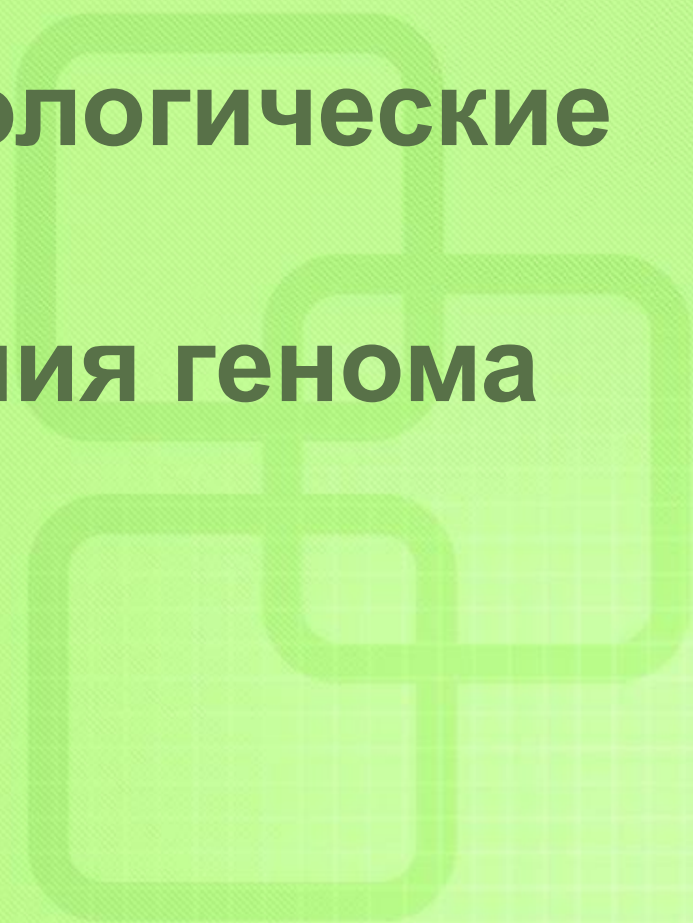
- Гены, проявляющие сцепление, расположены в одной и той же хромосоме
- Гены расположены в линейной последовательности в хромосоме, то есть сцепление генов – линейное
- Расстояние между сцепленными генами обратно пропорционально силе сцепления
- Сцепленные гены остаются в своей комбинации во время наследования

- Гены, локализованные в одной хромосоме, передаются вместе (сцепленно) и составляют одну **группу сцепления**
- **Количество групп сцепления равно гаплоидному числу хромосом**
- Так, у мухи дрозофилы 8 хромосом — 4 группы сцепления, у каждого человека 46 хромосом — 23 группы сцепления (но теоретически 24 группы сцепления)

- Работы Т. Моргана и его сотрудников подтвердили
 - значение хромосом как основных носителей генов
 - установили линейность расположения их по длине хромосомы
- В **1933 г. Нобелевская премия** по физиологии и медицине была присуждена Моргану **«за открытия, связанные с ролью хромосом в наследственности»**



Генетические и цитологические карты хромосом. Методы исследования генома человека



- Морган представлял себе гены упорядоченными по длине хромосом, как бусинки в ожерелье



- Экспериментальные данные привели его к идее создания **генетических карт хромосом**
- Очевидно, что *чем дальше находятся два гена друг от друга, тем больше вероятность разрыва нити, связывающей их, и получения новых сочетаний генов*
- Стало возможным *определить относительное расстояние между генами в хромосоме путем простого расчета процента кроссинговера*

- 
- **Карты хромосом** – это графическое представление относительного расположения и расстояния между генами в группе сцепления (хромосоме)

Генетические и физические карты хромосом

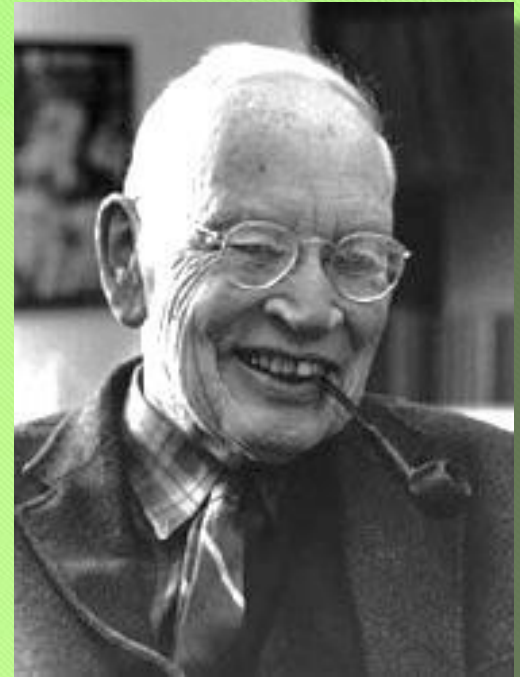
- **Генетическое картирование** основывается на использовании генетических методов для построения карт, указывающих позиции генов и других последовательностей в геноме.
 - Генетические методы включают гибринологические эксперименты или, в случае с людьми, генеалогический метод (анализ родословных)

- **Физическое картирование** использует молекулярно-биологические методы для непосредственного исследования молекул ДНК и создания карт, обозначающих позиции определенных последовательностей, в том числе генов

Опорные точки карт хромосом – гены и ДНК-маркеры

- Гены – часто используемые маркеры, но они не идеальны. Одна из проблем (особенно для больших геномов позвоночных) - карты, основанные на генах, не очень детализованы
- Необходимы другие типы маркеров
- Опорные точки карт, не являющиеся генами, называются **ДНК-маркерами**
- **Основные типы ДНК-маркеров:**
 - полиморфизм длины рестрикционных фрагментов (RFLPs)
 - полиморфизм длины простой последовательности (SSLPs)
 - однонуклеотидный полиморфизм (SNPs)

- **А. Стертевант в 1913 г.**
составил первую генетическую карту локализации генов в X-хромосоме дрозофилы
- Генетические карты уже разработаны для дрозофилы, мыши, нейроспоры; для высших растений: кукурузы, риса, ячменя и др.



**Альфред Стертевант
(1891-1970)**

Genes	
m	Miniature wings
v	Vermilion eyes
w	White eyes
y	Yellow body



Recombination frequencies

Between m and v = 3.0%
 Between m and y = 33.7%
 Between v and w = 29.4%
 Between w and y = 1.3%

Deduced map positions

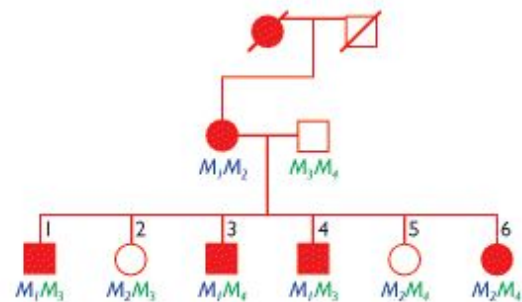


- Построение генетической карты на основании частот рекомбинации.** Пример показывает реальные эксперименты, выполненные Артуром Стуртевантом на плодовой мушке. Все 4 гена находятся в X-хромосоме плодовой мушки. Показаны частоты рекомбинации между генами и относительное взаиморасположение генов на карте

Генеалогический анализ в составлении генетических карт человека

- Для человека невозможно заключение экспериментальных браков с целью создания генетических карт
- Данные для расчета частот рекомбинации могут быть получены исследованием генотипов членов поколений существующих семей
- Это значит, что доступными являются только ограниченные данные, и их интерпретация часто усложняется, т.к. браки людей редко приводят к необходимым «скрещиваниям», а часто генотипы одного или большего числа членов семьи являются недоступными в связи со смертью или отказом от сотрудничества

(A) The pedigree



(B) Possible interpretations of the pedigree

	MOTHER'S CHROMOSOMES	
	Hypothesis 1	Hypothesis 2
	<u>Disease M_1</u>	<u>Healthy M_1</u>
	<u>Healthy M_2</u>	<u>Disease M_2</u>
CHILD 1	<u>Disease M_1</u>	Recombinant
CHILD 2	<u>Healthy M_2</u>	Recombinant
CHILD 3	<u>Disease M_1</u>	Recombinant
CHILD 4	<u>Disease M_1</u>	Recombinant
CHILD 5	<u>Healthy M_2</u>	Recombinant
CHILD 6	<u>Disease M_2</u>	Parental
Recombination frequency	1/6 = 16.7%	5/6 = 83.3%

(C) Resurrection of the maternal grandmother



Пример анализа родословной человека

(A) Родословная показывает наследование генетической болезни в семье двух живых родителей и 6 детей, а также при наличии информации о родителях матери. Аллель болезни является доминантным по отношению к аллелю здоровья. Реальным является определение степени сцепления между геном болезни и микросателлитом M типированием аллелей для этого микросателлита (M_1 , M_2 , и т.п.) у живых членов семьи.

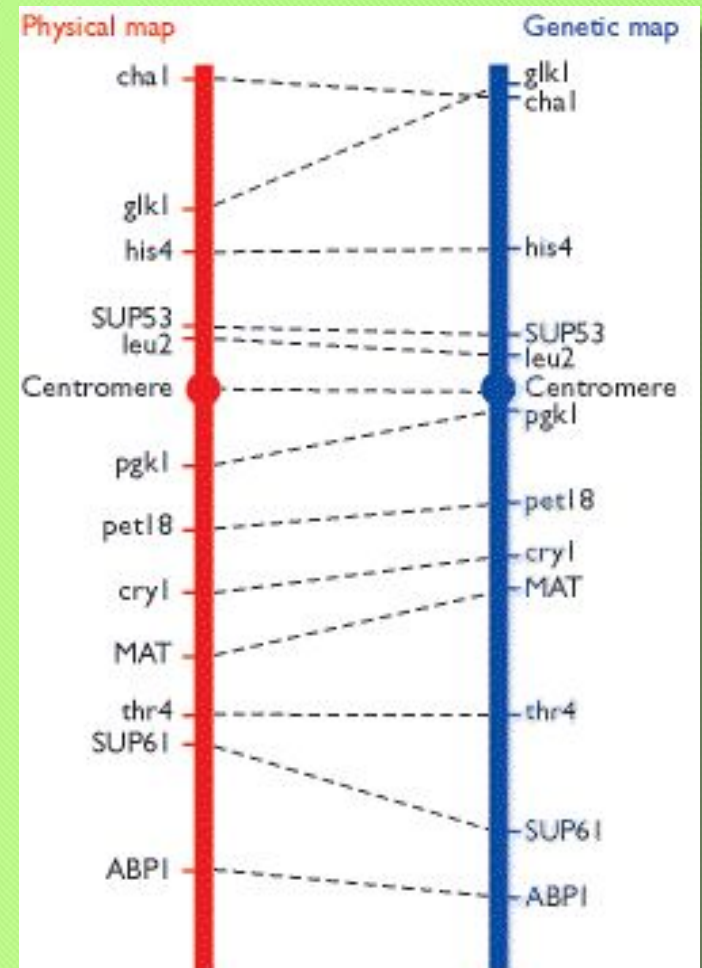
(B) Родословная может быть интерпретирована двумя разными путями: Гипотеза 1 дает низкую частоту рекомбинации и свидетельствует, что ген болезни сильно сцеплен с микросателлитом M; Гипотеза 2 подтверждает, что ген и микросателлит менее прочно сцеплены

(C) Реконструкция генотипа микросателлита бабушки подтверждает справедливость Гипотезы 1

KEY

○ Unaffected female ● Affected female □ Unaffected male ■ Affected male / Dead

- На генетической карте хромосом обозначают: номер группы сцепления, сокращенные названия генов, расстояние между генами
- С помощью генетических карт можно предвидеть характер наследования признаков, определяемых нанесенными генами: теоретически рассчитывать вероятность их расщепления у потомков



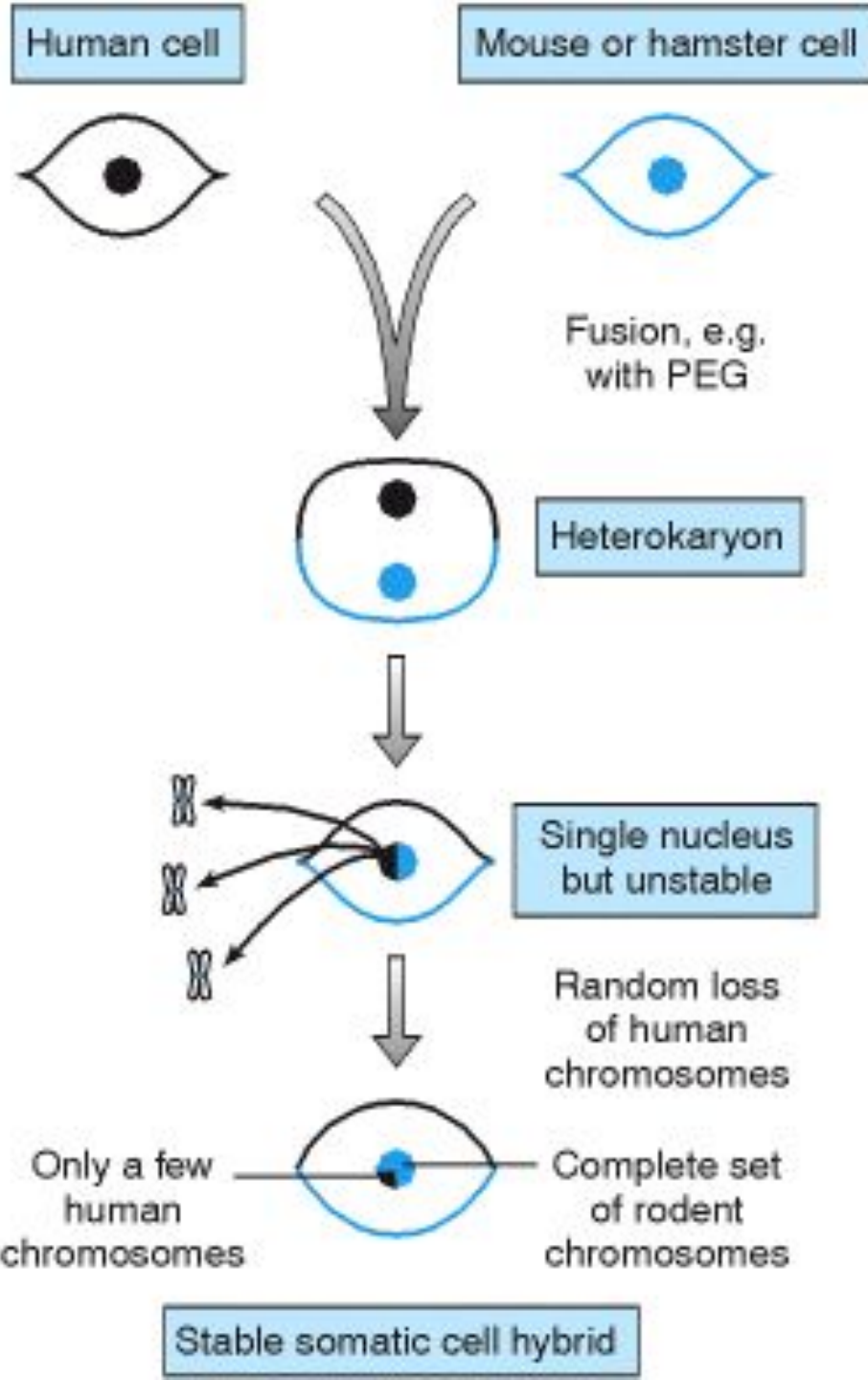
Физические карты - более точны!

Методы физического картирования хромосом

- Большое число методов физического картирования хромосом основано на 3 главных подходах:
 - **Рестрикционное картирование**, устанавливающее относительные позиции на молекуле ДНК последовательностей узнавания для рестрикционных эндонуклеаз
 - **Флуоресцентная *in situ* гибридизация (FISH)**, при которой расположение маркера картируется гибридизацией образца, который содержит маркер с интактными хромосомами
 - **Картирование последовательностями маркерных сайтов (STS-картирование)**, при котором позиции коротких последовательностей картируются ПЦР и/или гибридизационным анализом фрагментов генома

Методы картирования хромосом человека

- В связи с невозможностью картирования хромосом человека традиционными методами анализирующего скрещивания, приемлемыми для других организмов, с этой целью применяют другие методы
- Например, **метод гибридизации соматических клеток грызунов и человека в культуре тканей**
- Если изолировать из тела и смешать клетки мыши и человека в культуре, то в результате их слияния можно получить **гибридные клетки, содержащие хромосомы одного или другого вида**. Клетки мыши имеют 40 хромосом, а клетки человека - 46. Суммарное число хромосом гибридных клеток должно составлять 86, но обычно это не происходит и чаще всего гибридные клетки содержат от 40 до 50 хромосом

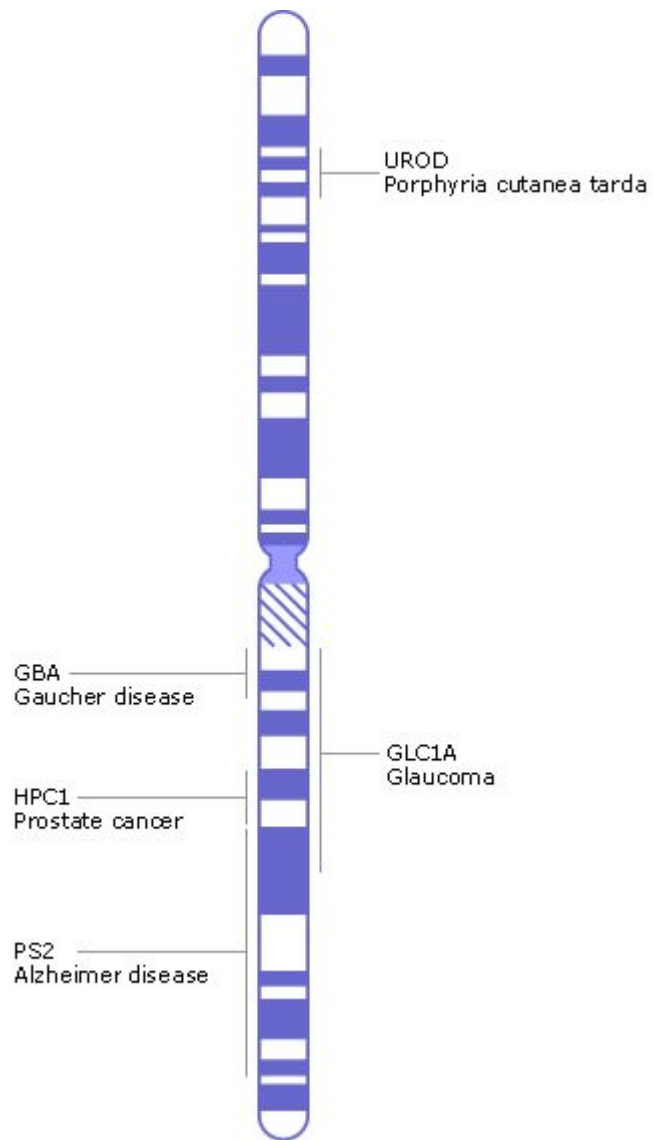


- Пример показывает как стабильные «человек-мышь» гибридные соматические клетки могут получаться применением ПЭГ
- По понятным причинам хромосомы человека избирательно утрачиваются первичным продуктом слияния
- Утрата хромосом человека приводит к образованию большого разнообразия гибридных клеток по набору хромосом человека
- Эти клетки могут быть клонированными для получения отдельных клеточных линий со специфическим набором хромосом человека
- Идентификация хромосом человека может проводиться методами, основанными на ПЦР с применением хромосом-специфических маркеров

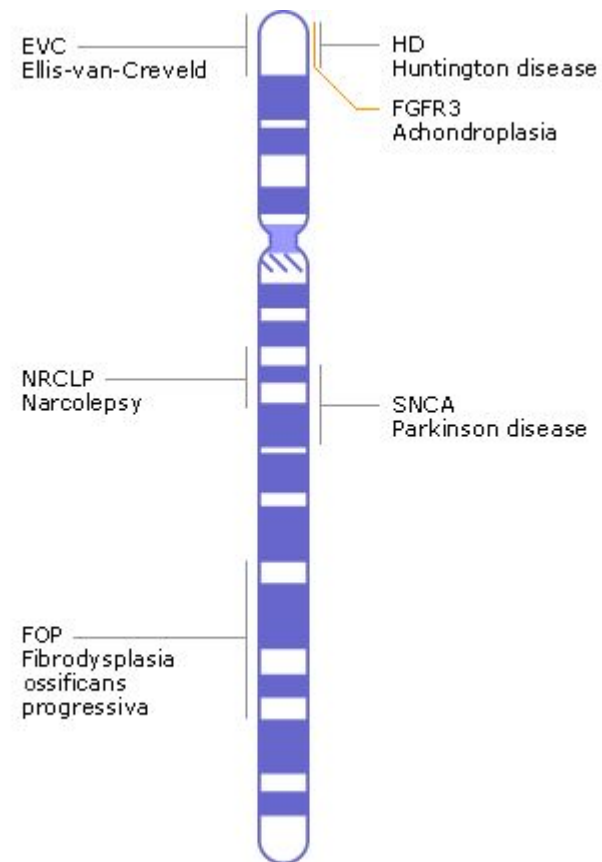
- После размножения интересующих клеток можно провести **анализ ферментов**, активность которых связана с наличием именно этой хромосомы
- Использование **методов дифференцированной окраски** хромосом позволяет связать гены с определенными локусами хромосом, так как в гибридных клетках довольно частыми являются хромосомные разрывы, перестройки, присутствие не целых хромосом, а отдельных фрагментов

- В данное время для картирования генов хромосом человека применяются также другие методы:
 - *Биохимические методы* — сравнение аминокислотных последовательностей белков и нуклеотидной последовательности ДНК отдельных хромосом
 - *Цитологические методы* — сопоставление изменений морфологии хромосомного участка с характерным фенотипом, анализ «ломких» участков хромосом
 - *Молекулярно-генетические методы* и др.

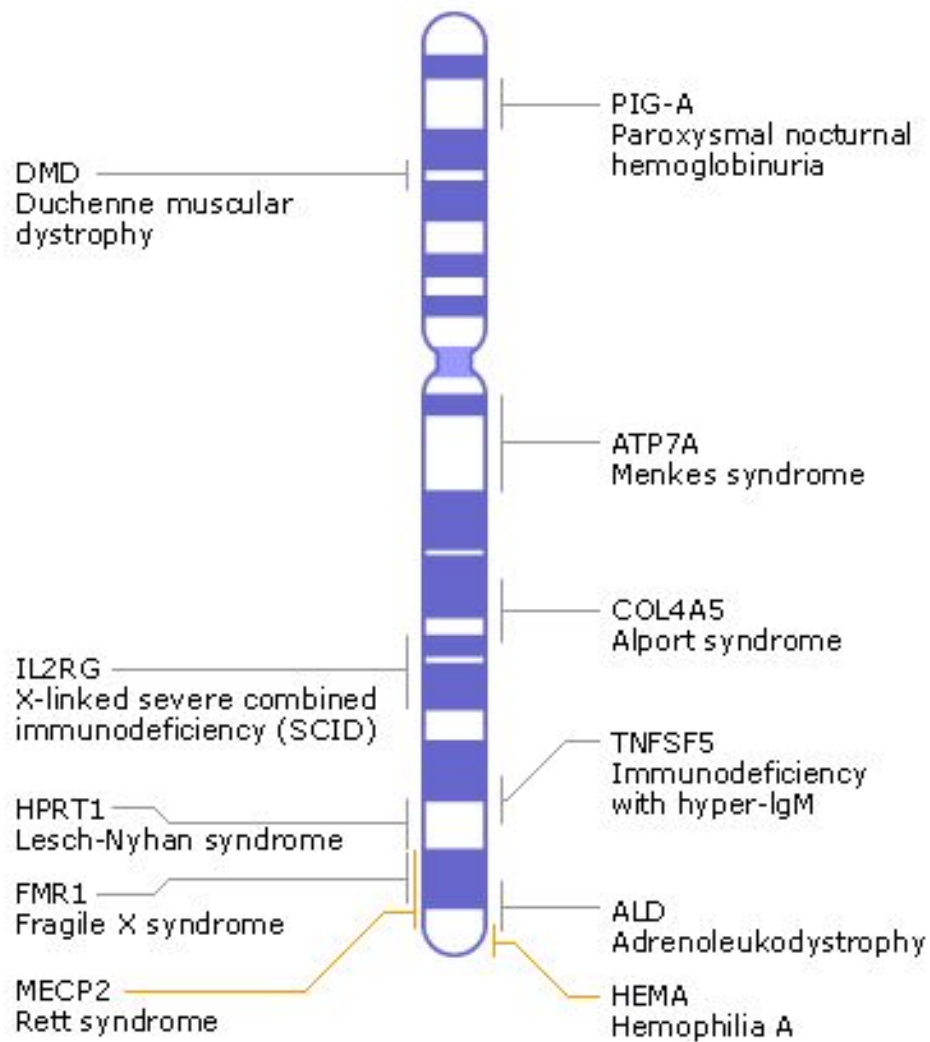
- **Благодаря картированию удалось установить локализацию многих генов в хромосомах человека**
- Гены располагаются в хромосомах довольно скученно, образуя группы, между которыми могут находиться большие незанятые участки (пустыни)
- В различных хромосомах находится различное число генов
- Наибольшее число генов - свыше 3 000 в наибольшей из аутосом - первой
- В X-хромосоме их известно свыше 1400



Хромосома 1



Хромосома 4



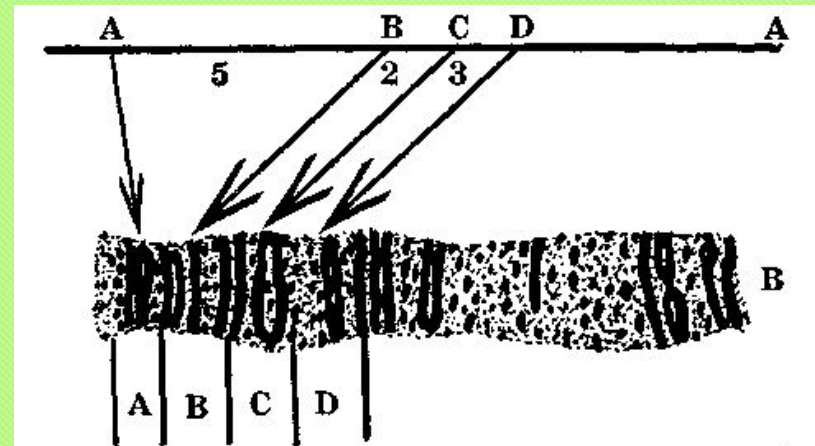
X-хромосома

• Аллели

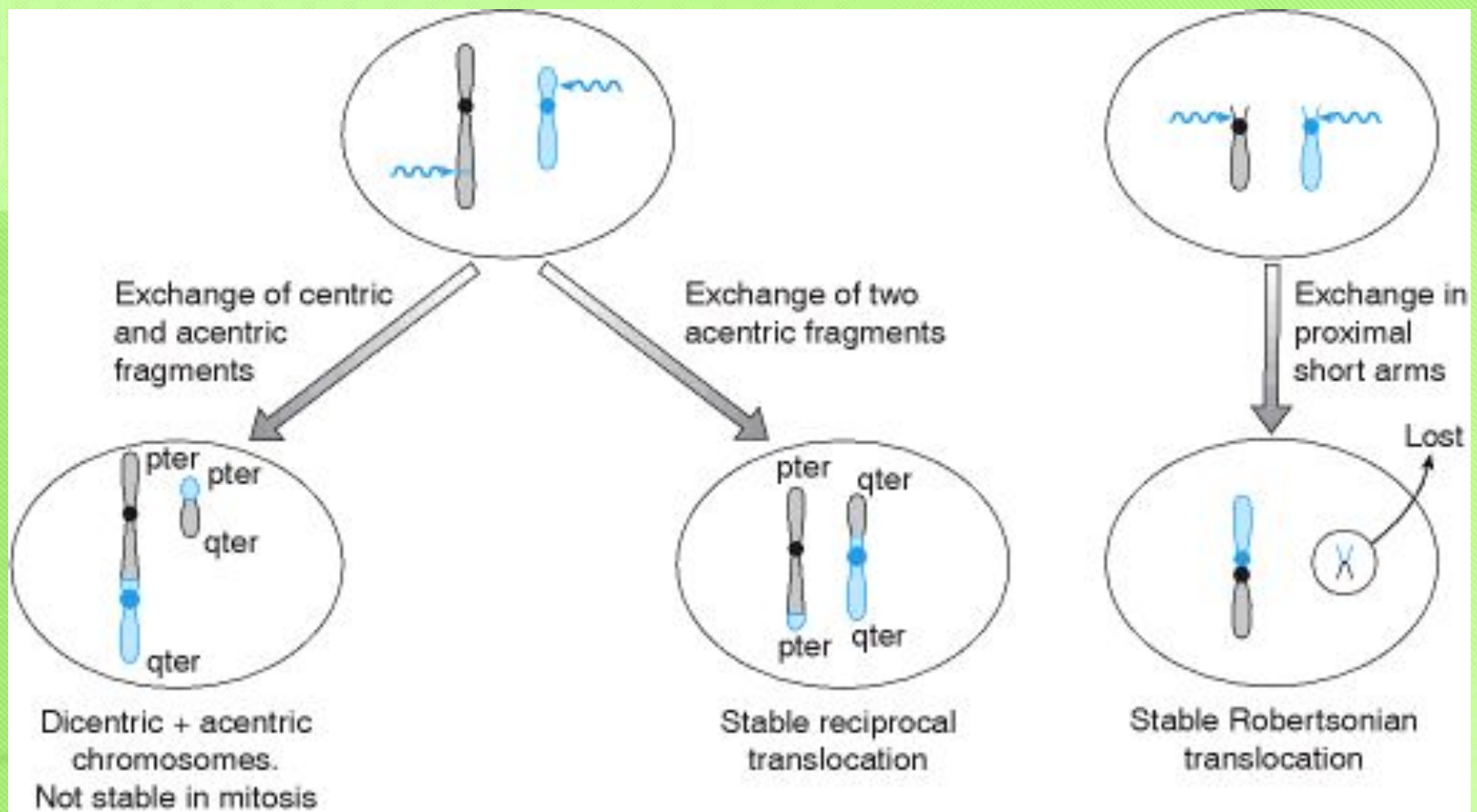
- группы крови по системе АВ0, находятся в 9-й хромосоме
 - группы крови по системе MN - во 2-й
 - системы резус-фактора (Rh) - в 1-й хромосоме
 - главного комплекса гистосовместимости – в 6-й хромосоме
- Свыше 200 генов напрямую унаследованы нами от бактерий
 - Повторяющиеся последовательности ДНК, которые ранее считались **лишними**, могут оказаться «черным ящиком» эволюции и рассказать о предыдущих 800 млн. годах развития органического мира

- **Цитологические карты** представляют собой фотографию или точный рисунок хромосомы, на котором обозначается последовательность расположения генов
- Расположение генов на цитологических картах определяется с помощью транслокации
- **Транслокация** – тип хромосомной перестройки
- Во время транслокации происходит обмен негомологичными участками хромосом
- С помощью микроскопии потом изучают размеры, локализацию хромосомных перестроек

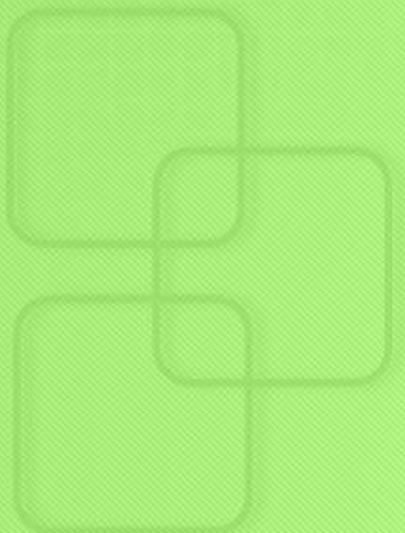
Генетическая карта хромосомы



Цитологическая карта хромосомы

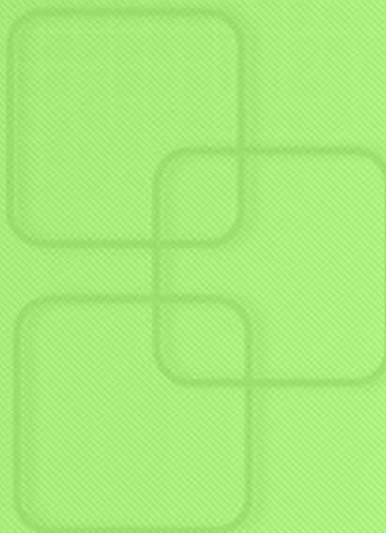


Транслокации. Дицентрические и ацентрические хромосомы являются нестабильными во время митоза. Робертсоновские транслокации образуются обменом между проксимальными короткими плечами акроцентрических хромосом 13, 14, 15, 21 и 22. Несмотря на наличие двух центромер, эти хромосомы функционируют как одна и они являются стабильными. Малый ацентрический фрагмент утрачивается, но это не имеет патологических последствий, т.к. он содержит только повторяющиеся последовательности ДНК и которые также представлены в других акроцентрических хромосомах

- 
- Дальнейшее картирование хромосом человека будет иметь практическое значение: станет возможным с помощью методов генной инженерии проводить профилактику и лечение многих наследственных болезней
- 
- 



Генетика пола. Сцепленное с полом наследование



Определение пола

- Биологически, **пол** – это совокупность морфологических, физиологических и поведенческих характеристик, которые отличают женские организмы (которые продуцируют яйцеклетки) от мужских организмов (продуцирующих сперматозоиды)

- У раздельнополых животных особи с разным полом рождаются в соотношении 1:1
- Это картина наследования при анализирующем скрещивании:

P: Aa x aa

F: Aa, aa

1:1

- Пол наследуется как менделирующий признак

Механизмы определения и дифференциации пола

1. **Хромосомные механизмы**
2. Мужская гаплоидия или гапло-диплоидный механизм
3. Механизм генного баланса
4. Эффект одного гена
5. Цитоплазматическое определение пола

Хромосомная теория определения пола

- У большинства диплоидных половых животных выявлена пара **половых хромосом**, ответственных за определение пола. Они обозначаются как **X** и **Y**
- **X-хромосома** была впервые выявлена немецким биологом **Германом Хенкингем** в **1891 г.** при исследовании сперматогенеза у самца жука рода ***Lygaeus***



- Хромосомная теория определения пола была разработана **Вилсоном** и **Стивенсом** (1902-1905)
- Они называли **X** и **Y** хромосомы – **половыми хромосомами** или **аллосомами**, а другие хромосомы – **аутосомами**
- Согласно этой теории:
 - половые хромосомы содержат гены пола. X-хромосома несет гены, определяющие женский пол, а Y-хромосома – гены, ответственные за мужской пол
 - число X- и Y-хромосом определяют пол индивидуума
 - аутосомы содержат гены соматических признаков. Они не связаны с полом

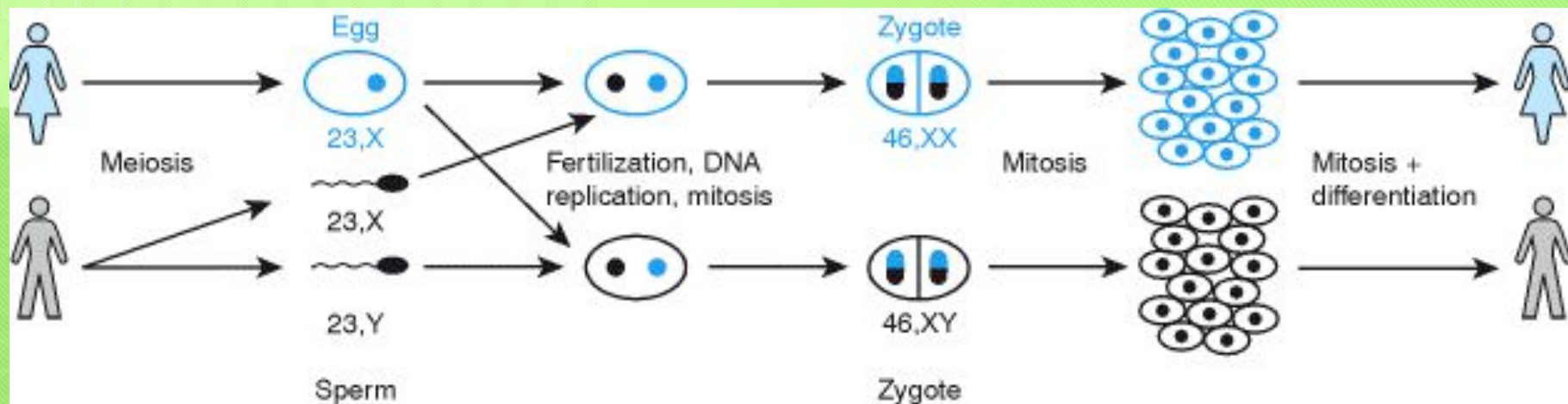
Типы хромосомных механизмов определения пола

- **Недифференцированные половые хромосомы** У примитивных форм половые хромосомы (X или Y) не идентифицированы. Гены, определяющие пол, возможно, локализованы в аутосомах. Это наиболее примитивный тип половой детерминации

XX-XY тип

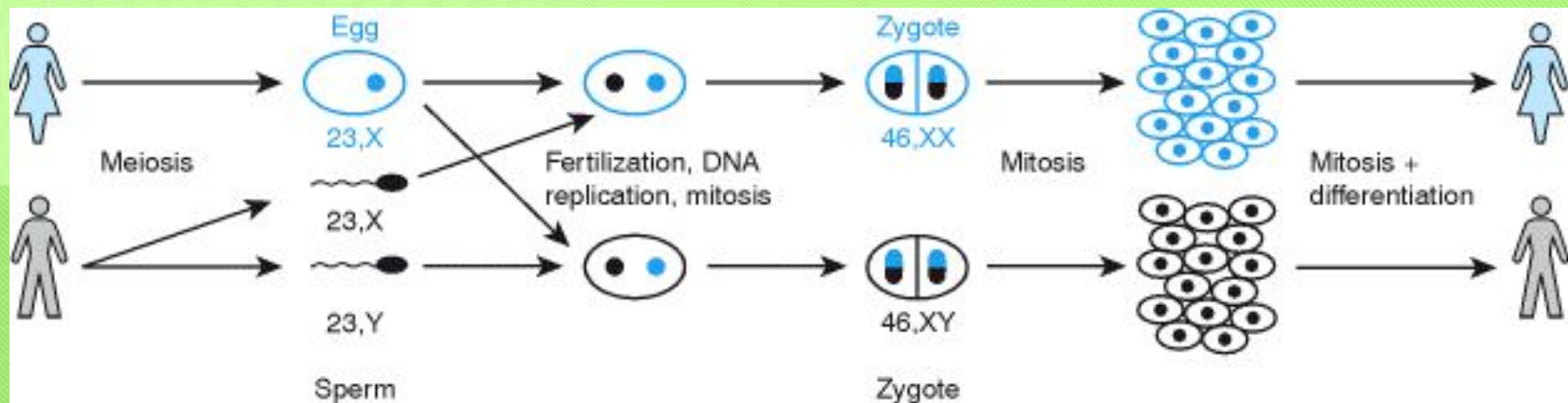
- Данный тип определения пола был впервые изучен на жуке *Lygaeus turcicus* Вильсоном и Стивенсом
 - самки имеют набор половых хромосом XX
 - самцы имеют набор половых хромосом XY
- Этот тип определения пола выявлен у **человека**, дрозофилы, ряда насекомых
- Модификация этого типа определения пола: XY у самок (куры, птицы, некоторые рыбы, бабочки)

- Из 46 хромосом (23 пары) в кариотипе человека:
 - 22 пары одинаковы у мужчин и женщин (**аутосомы**)
 - а одна пара, имеющая название половых (**гетерохромосомы, гоносомы**), у различных полов отличается: у женщин — XX, у мужчин — XY
- Половые хромосомы представлены в каждой соматической клетке индивида



- При образовании гамет во время мейоза гомологичные половые хромосомы расходятся в разные половые клетки
- Таким образом, каждая яйцеклетка кроме 22 аутосом несет одну половую хромосому X (гаплоидный набор хромосом равняется 23)
- Все сперматозоиды также имеют гаплоидный набор хромосом, из которых 22 — аутосомы, а одна — половая. Половина сперматозоидов содержит X, вторая половина — Y хромосому

- Так как женские половые хромосомы одинаковы и все яйцеклетки несут X-хромосому, то женский пол у человека называют **гомогаметным**
- Мужской пол у человека в связи с отличием половых хромосом (X или Y) в сперматозоидах называется **гетерогаметным**



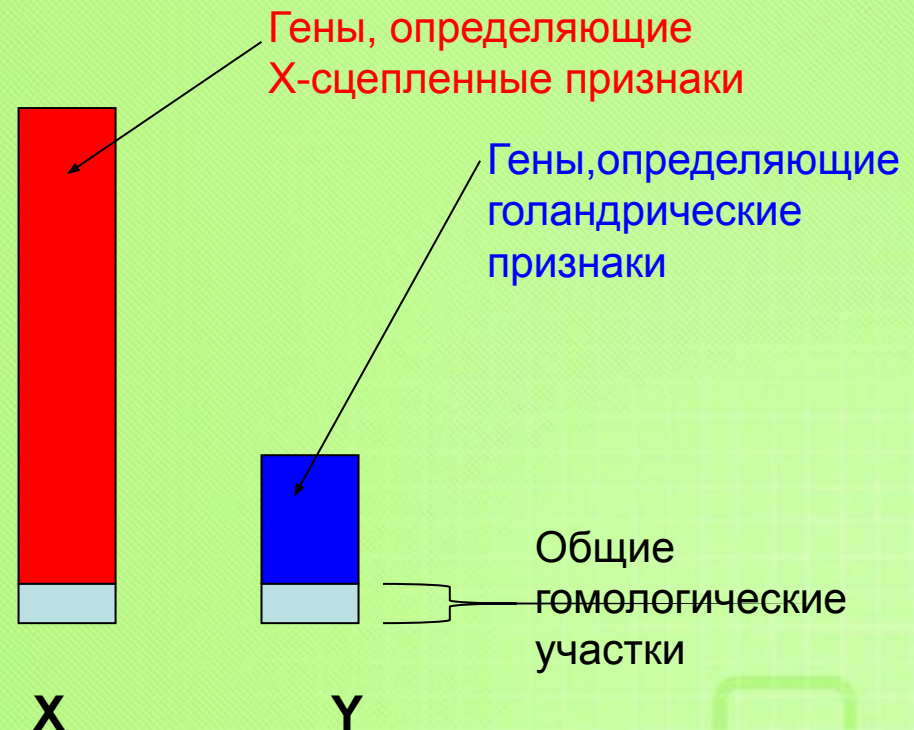
- **Пол человека определяется в момент оплодотворения.** Женщина имеет один тип гамет — X, мужчина — два типа гамет: X и Y
- При оплодотворении хромосомные наборы гамет объединяются. Зигота содержит 22 пары аутосом и одну пару половых хромосом
- Если яйцеклетку оплодотворил сперматозоид с X-хромосомой, то в зиготе пара половых хромосом будет XX, и из нее разовьется девочка. Если же оплодотворение произвел сперматозоид с Y-хромосомой, то набор половых хромосом в зиготе — XY. Такая зигота даст начало мужскому организму
- Таким образом, **пол будущего ребенка определяет гетерогаметный по половым хромосомам мужчина.** Соотношение полов при рождении, по данным статистики, составляет приблизительно 1:1

- *Хромосомное определение пола — не единственный уровень половой дифференцировки*
- У эмбрионов высших позвоночных развиваются признаки противоположного пола, вместе с признаками, определяемыми собственными половыми хромосомами
- То есть пол изменяется при определенных условиях! **Под действием половых гормонов**, синтезируемых половыми железами — **половая дифференцировка**

Наследование, сцепленное с полом

- У млекопитающих пары гомологичных аутосомных хромосом являются структурно идентичными (**гомоморфными**). В то же время X и Y хромосомы человека и других видов млекопитающих являются **гетероморфными**
- **X-хромосома** человека представляет собой субметацентрическую хромосому, которая содержит около 165 Mb ДНК, тогда как **Y** – это акроцентрическая хромосома существенно меньших размеров (содержит около 60 Mb ДНК).
- **X-хромосома содержит значительное число (около 1400) важных генов.** В отличие от этого, **значительный объем Y-хромосомы человека является генетически инертным**, состоит из конститутивного гетерохроматина, который содержит разные типы некодирующей ДНК, которые высоко и умеренно повторяются. Только очень незначительное число функциональных генов выявлено на Y-хромосоме, часть из которых гомологична генам X-хромосомы, а другая часть является Y-специфической и такой, что экспрессируется в семенниках

- Несмотря на морфологические отличия, X- и Y-хромосомы **способны к спариванию во время мейоза** в мужских клетках и обмену информативными последовательностями. Обмен последовательностями происходит в небольших гомологичных регионах между X- и Y-хромосомами. **Эти регионы называют псевдоаутосомальными регионами**, т.к. ДНК-последовательности в этих регионах не проявляют строго сцепленного с полом наследования

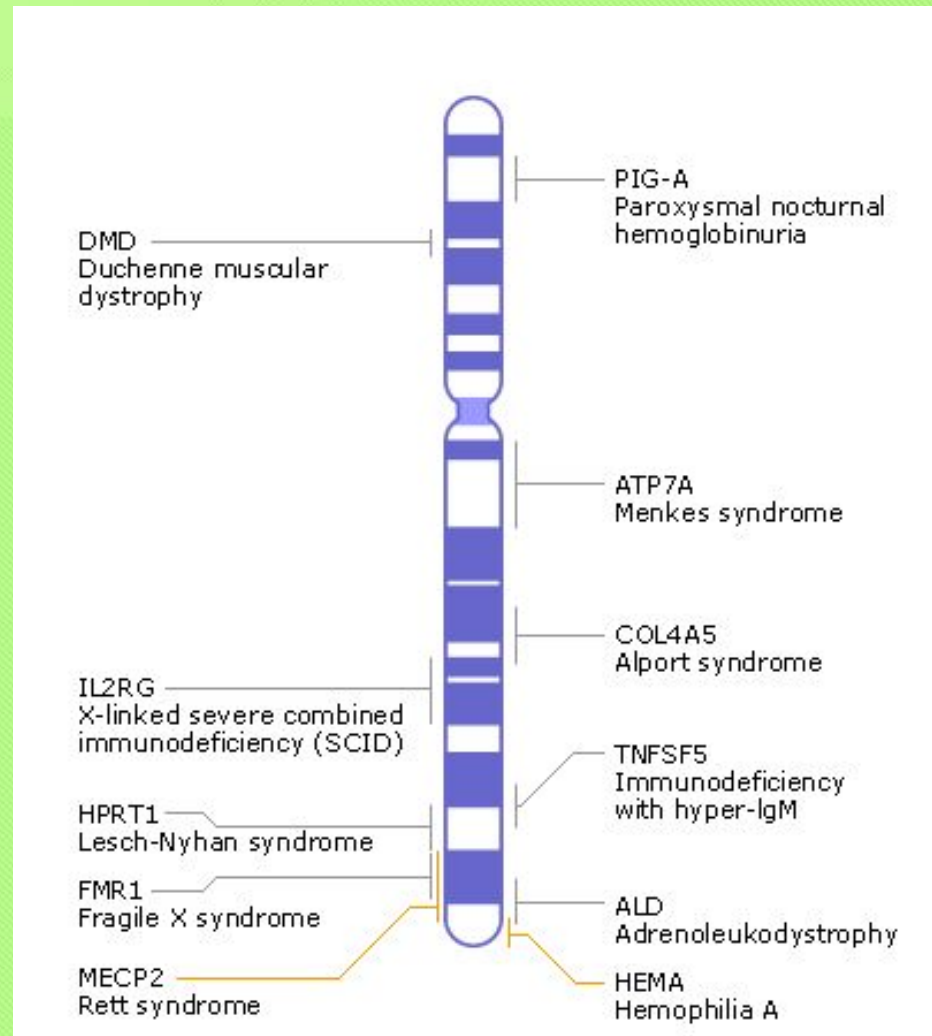


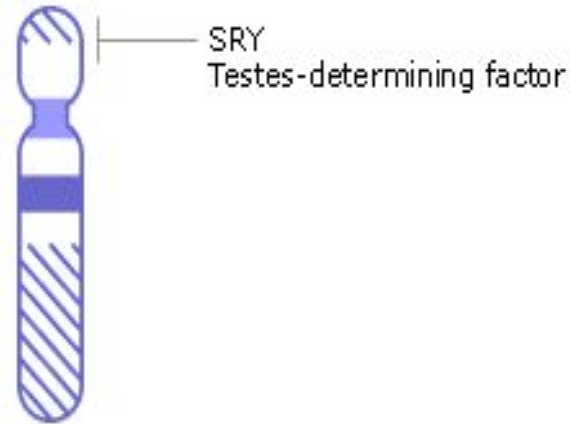
Х-хромосома человека

Относительное расположение патологических генов

В Х-хромосоме располагаются гены, вызывающие болезни:

- пароксизмальную ночную гемоглобинурию
- миодистрофию Дюшенна
- синдром Менкеса
- синдром Альпорта
- синдром Леша-Нихана
- синдром ломкой Х-хромосомы
- гемофилию А





Y-хромосома человека Бедная генами. Одним из наиболее значимых генов является testes-determining factor или sex-determining factor (детерминирующий семенники фактор, определяющий пол фактор), известный как SRY

- У мужчин в половых хромосомах некоторые гены не имеют второго аллеля в гомологичной хромосоме
- В таком виде признак определяется не парой аллельных генов, как обычный менделирующий признак, а только одним аллелем
- Подобное состояние гена называется **гемизиготным**, а признаки, развитие которых обусловлено одиночным аллелем, расположенным в одной из альтернативных половых хромосом получили название **сцепленных с полом**
- Признаки, сцепленные с полом, преимущественно развиваются у одного из двух **полов** и по-разному наследуются у мужчин и женщин

Наследование

Моногенное

Полигенное

Аутосомное

Гоносомное

**Доминант-
ное**

**Рецессив-
ное**

X-сцепленное

**Y-сцепленное
(голандрическое)**

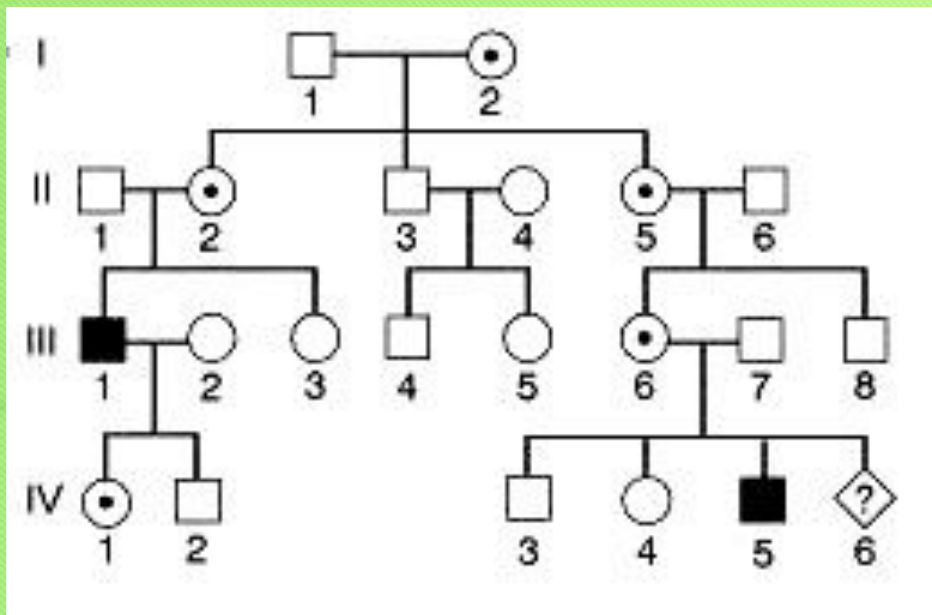
Доминантное

Рецессивное

витаминорезистентный
рахит, темная эмаль
зубов

гемофилия, дальтонизм,
атрофия зрительного нерва,
миопатия Дюшенна

X-сцепленное рецессивное наследование



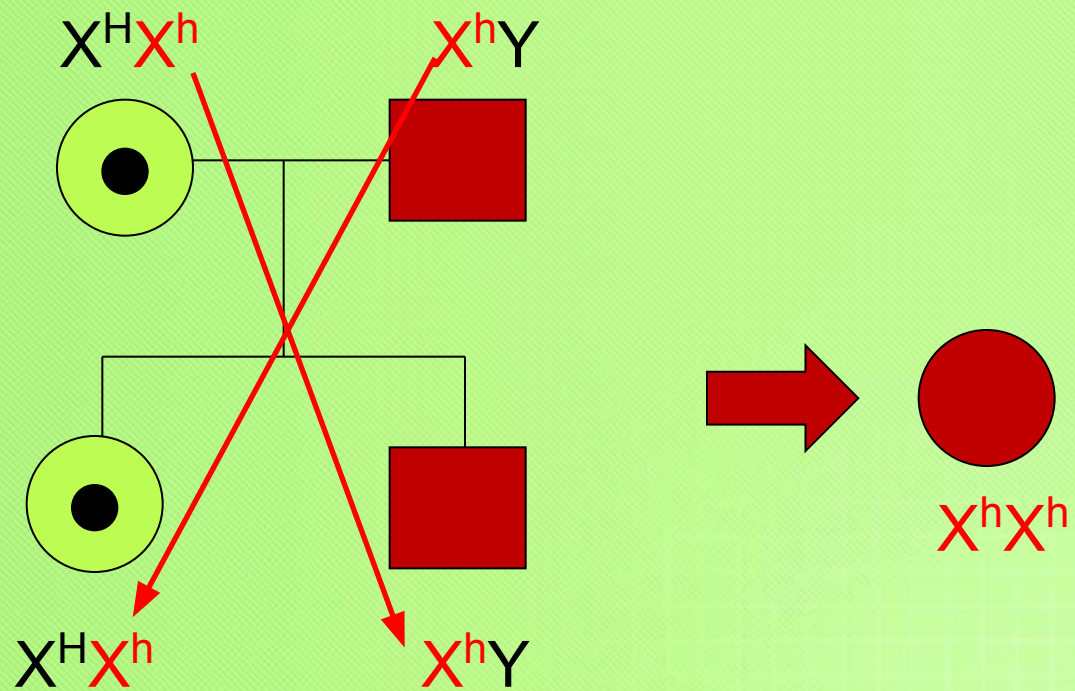
- Преимущественно поражаются мужчины
- Пораженные мальчики обычно рождаются от непораженных родителей
- Мать обычно является асимптоматичным носителем и может иметь пораженного отца
- Женщины могут быть пораженными, если их отец пораженный, а мать является носителем. Или очень редко в результате неслучайной X-инактивации
- При наследовании отсутствует передача от мужчины к мужчине

Наследование гемофилии

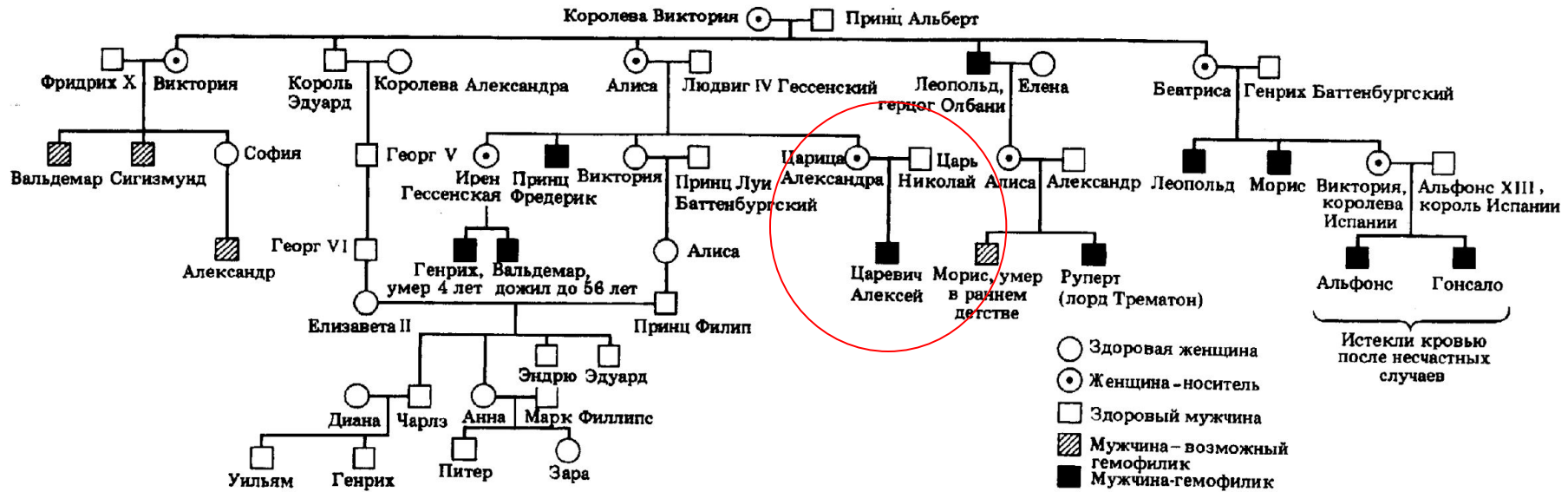
H — ген нормального свертывания крови,

h — ген гемофилии

- X^hY — мужчина с гемофилией (гемизиготность)
- X^HY — здоровый мужчина
- У женщин признак определяется парой аллельных генов в половых хромосомах XX , таким образом, гемофилия может проявиться только в ГОМОЗИГОТНОМ СОСТОЯНИИ:
 - X^HX^H — женщина здорова
 - X^HX^h — гетерозиготная женщина, носитель гена гемофилии, здорова
 - X^hX^h — женщина с гемофилией



Крис-кросс наследование при гемофилии



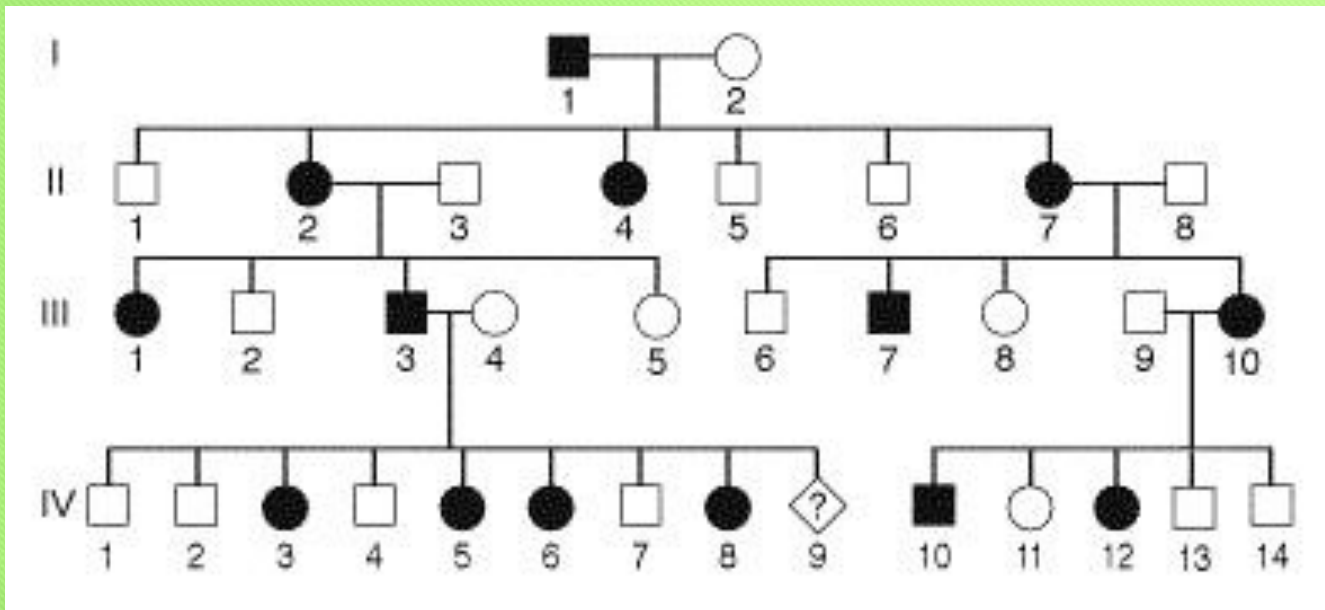
Наследование гемофилии А у потомков королевы Виктории. На схеме обозначены только те потомки, которые участвовали в передаче гемофилии или были поражены ею.

Родословная британского королевского двора продолжена, чтобы показать, почему гемофилия не проявилась здесь ни у одного из потомков королевы Виктории в течение 7 поколений

- Гемофилия – заболевание неоднородное. Различают несколько типов гемофилии
- **Гемофилия А** – классическая гемофилия, дефицит фактора VIII – антигемофильного глобулина. X-сцепленное заболевание, 1:10 000 живорожденных мальчиков
- Заболевание наследственное или вследствие мутации гена в сперматозоиде или яйцеклетке (при сперматогенезе в 5 раз чаще происходит мутация, чем при овогенезе)

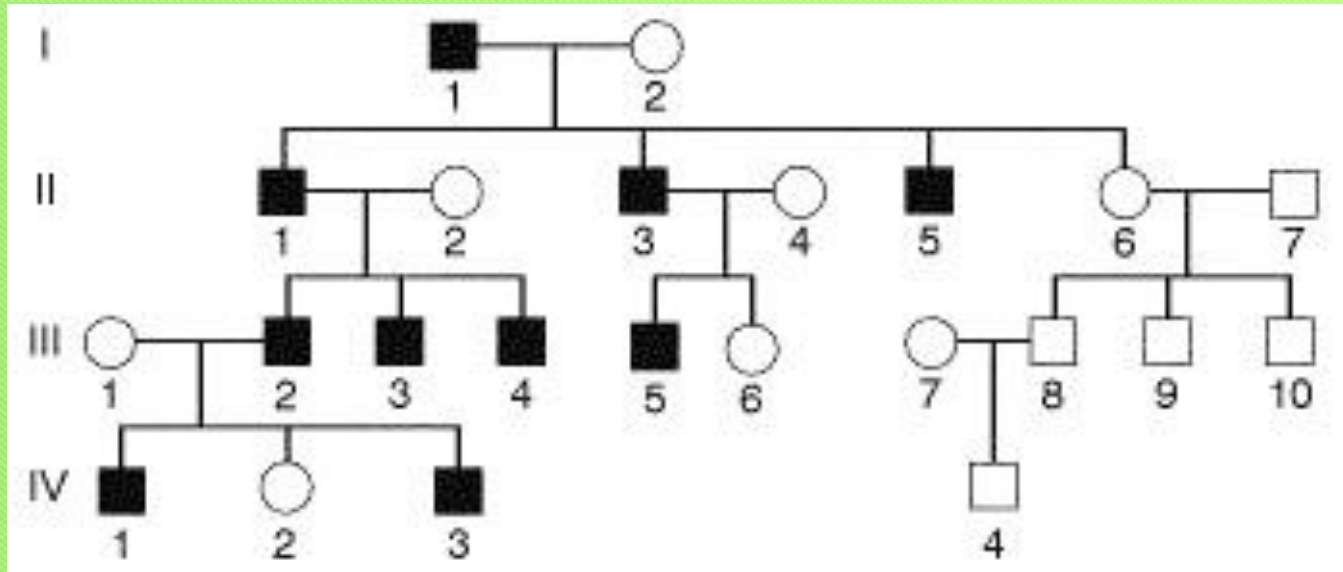
- **Гемофилия В** (болезнь Кристмасса) – X-сцепленное заболевание, дефицит фактора IX (тромбопластина). Частота 1:30 000 живорожденных мальчиков
- Составляет 15% от всех случаев гемофилии
- **Гемофилия С** – дефицит фактора XI (предшественника тромбопластина). Часто встречается на Ближнем Востоке (Йемен, Израиль). 1% случаев гемофилии
- **Встречается и АУТОСОМНАЯ гемофилия!**

X-сцепленное доминантное наследование



- Поражаются особи обоих полов, но чаще женщины
- Женщины поражаются более умеренно и разнообразнее, чем мужчины
- Ребенок пораженной женщины, независимо от пола, имеет 50% вероятность поражения
- Если поражен мужчина, то поражаются все его дочери и ни один из сыновей

Y-сцепленное наследование



- Поражаются только мужчины
- Пораженные мужчины всегда имеют пораженного отца
- Все сыновья пораженного мужчины являются пораженными

Голандрические признаки: оволосение ушей (гипертрихоз), перетяжки между пальцами ног, ихтиоз (кожа имеет глубокую исчерченность и напоминает рыбью чешую)

Признаки, ограниченные полом и зависимые от пола

- Признаки человека, наследование которых каким-то образом связано с полом, делятся на несколько категорий
- **Признаки, ограниченные полом.** Их развитие обусловлено генами, расположенными в аутосомах обоих полов, но проявляются только у одного пола
- Например, гены, определяющие **ширину таза женщины**, локализованы в аутосомах, унаследуются и от отца и от матери, но проявляются только у женщин
- То же самое касается **возраста полового созревания девушек**
- Среди мужских признаков, ограниченных полом - **количество и распределение волосяного покрова на теле**

- **признаки, контролируемые полом или зависимые от пола.** Развитие соматических признаков обусловлено генами, расположенными в аутосомах, **проявляются они у мужчин и женщин, но по-разному**
- Например, у мужчин **раннее облысение** — признак доминантен, проявляется как у доминантных гомозигот (АА), так и у гетерозигот (Аа). У женщин этот признак рецессивен, он проявляется только у рецессивных гомозигот (аа). Поэтому лысых мужчин значительно больше, чем женщин
- Другим примером может быть **подагра**, у мужчин ее пенетрантность выше: 80% против 12% у женщин. То есть, чаще подагрой болеют мужчины
- **Экспрессивность признаков, контролируемых полом, обусловлена половыми гормонами.** Например, тип певческого голоса (бас, баритон, тенор, сопрано, меццо-сопрано и альт) контролируется половой конституцией. Начиная с периода полового созревания, признак находится под влиянием половых гормонов

