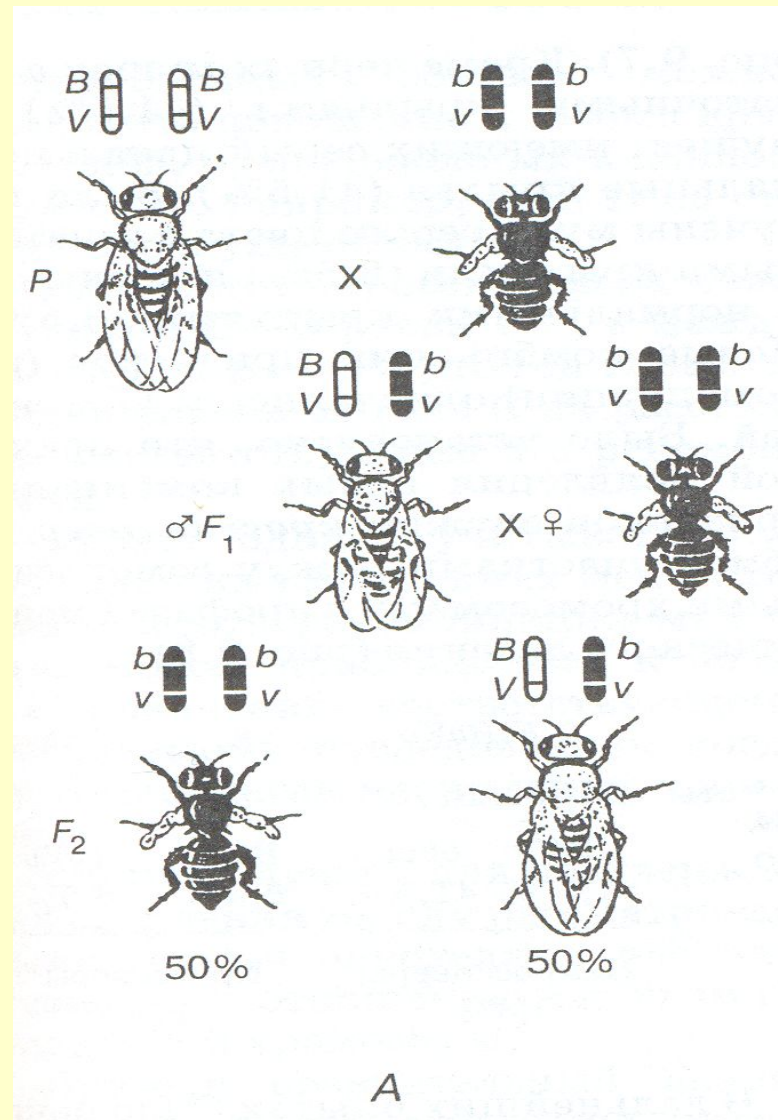


Практическое занятие № 15: «Сцепленное наследование. Человек как объект генетических исследований»

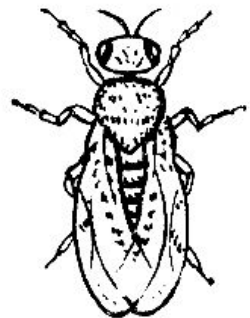
На занятии рассматриваются следующие вопросы:

- 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 F₁ с черной короткокрылой самкой дрозофилы

F₁



BbVv



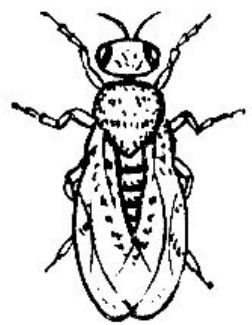
bbvv

Гаметы

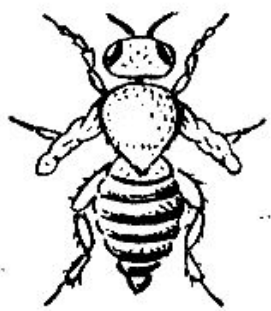
BV, Bv, bV, bv

bv

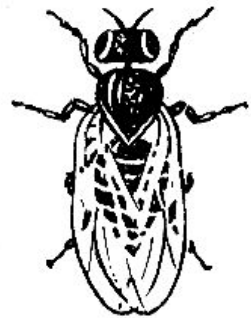
F₂



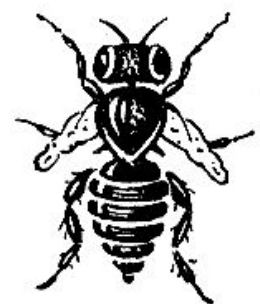
BbVv



Bbvv



bbVv



bbvv

Ожидаемое расщепление признаков при анализирующем скрещивании

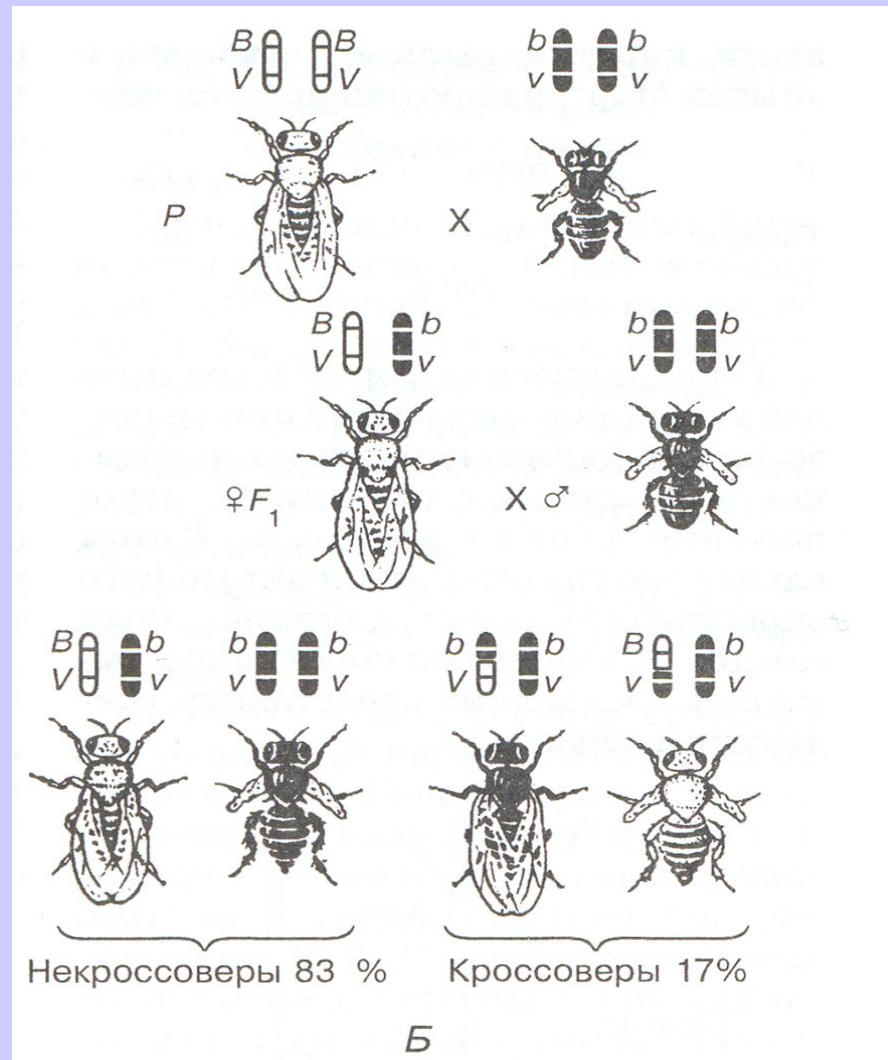
P ♂ F_1 B \parallel b ♀ b \parallel b
 V \parallel v v \parallel v

Гаметы

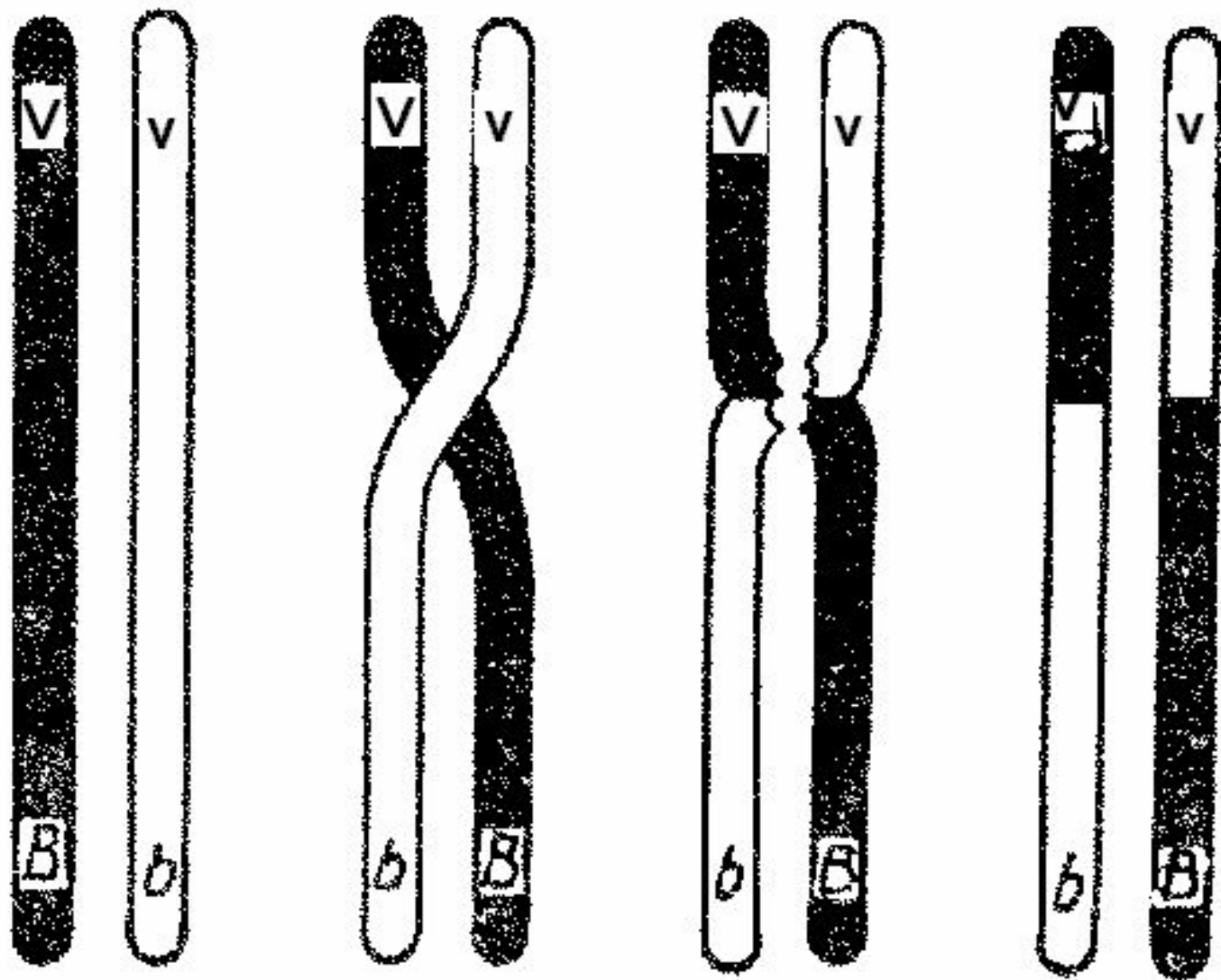
B \parallel b \parallel b
 V \parallel v \parallel v

F_2

B \parallel b
 V \parallel v



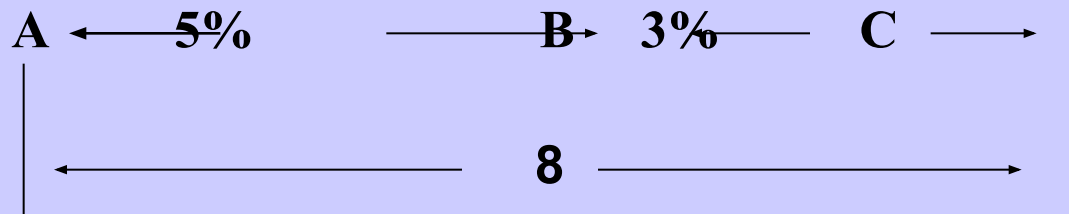
Сцепленное наследование окраски тела и длины крыльев у дрозофилы.
 Б. Неполное (частичное) сцепление признаков в результате кроссинговера при анализирующем скрещивании дигетерозиготной самки F₁ с черным короткокрылым самцом дрозофилы.



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.**

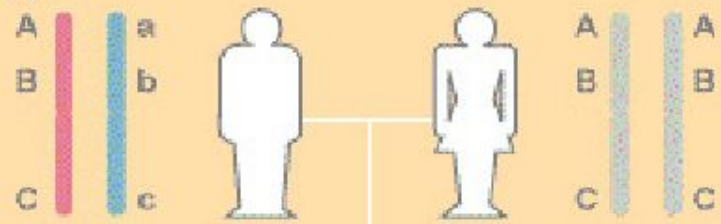
- 6. Каждый биологический вид характеризуется определенным набором хромосом – кариотипом.**
- 7. Гены, локализованные в одной хромосоме, образуют группу сцепления и, как правило, наследуются вместе.**
- 8. Число групп сцепления равно гаплоидному числу хромосом, постоянному для каждого вида организмов.**
- 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.

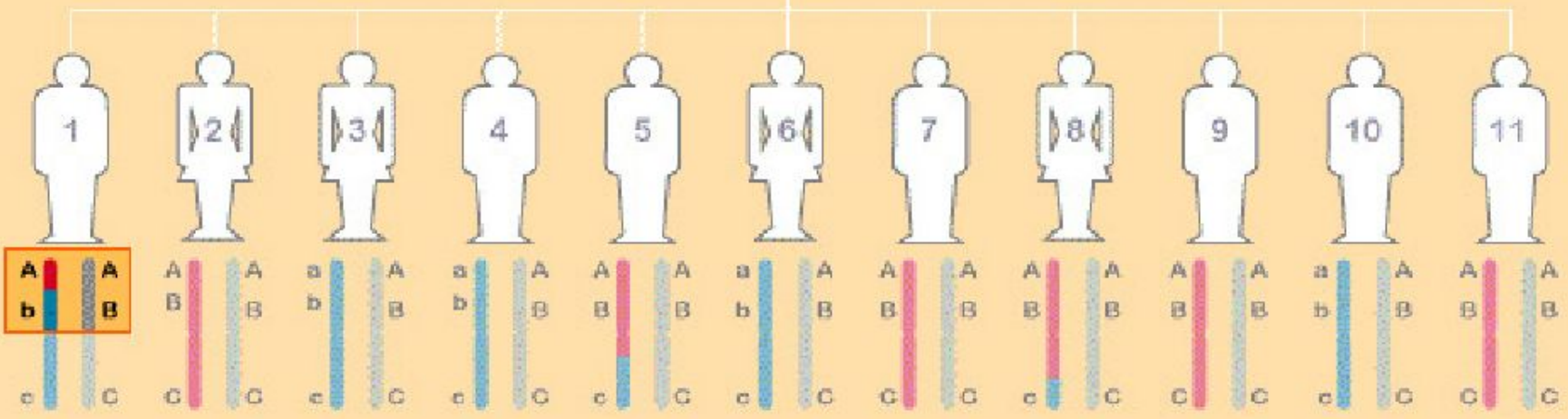
Для установления факта сцепления на генетической карте, т.е. присутствия предполагаемого гена в пределах одной хромосомы или ее плеча, необходимо наличие картированного маркера на расстоянии не далее 20 сантиморганид (сМ) рекомбинационной карты.

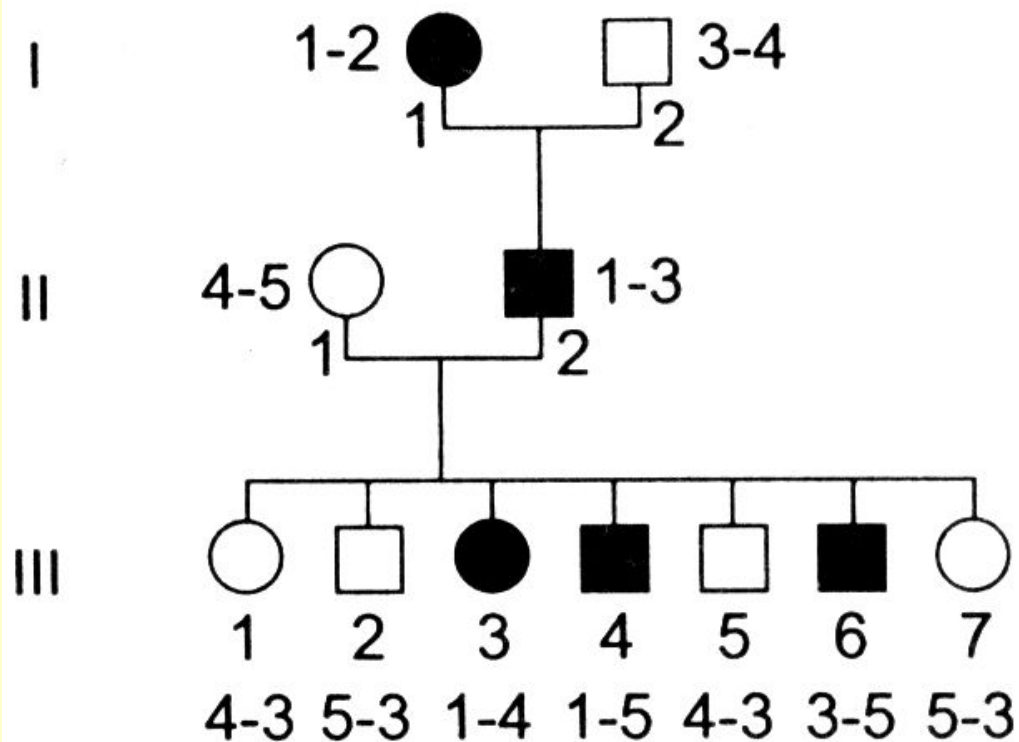
При этом 1 сМ на хромосомной карте приблизительно соответствует 1 млн.п.н. Если учесть, что средние размеры одного гена составляют около 100—200 т.п.н., то это означает, что при физическом картировании реально определяется искомая область из 5—10 генов-кандидатов.

Рекомбинационные события между локусами А и В



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





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

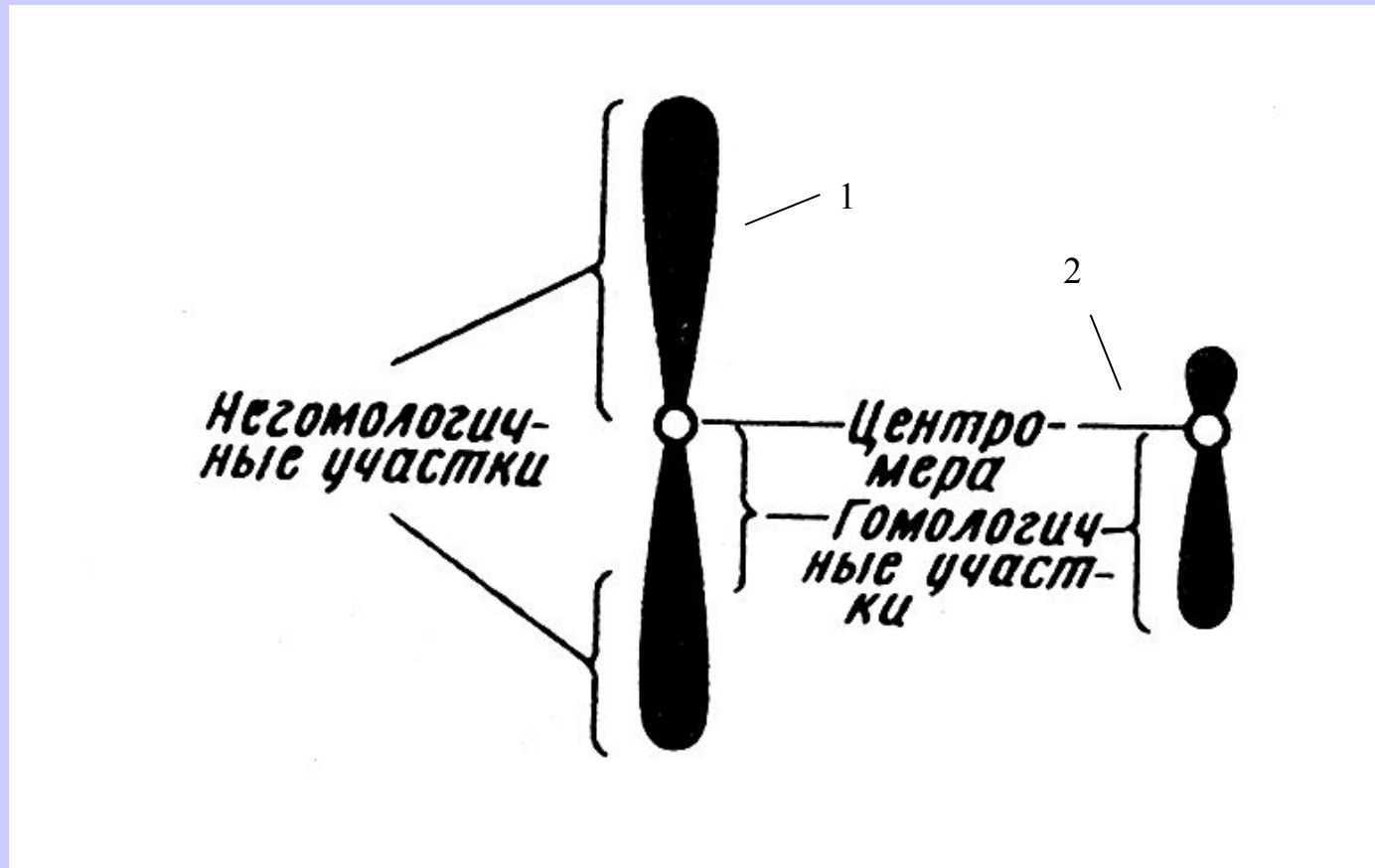
При анализе генетического сцепления между двумя локусами в качестве количественной меры используется величина, обозначенная как "Z", которую называют lod-балл. Эта величина представляет собой десятичный логарифм (\log_{10}) вероятности того, что принятая гипотеза о наличии сцепления между двумя локусами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

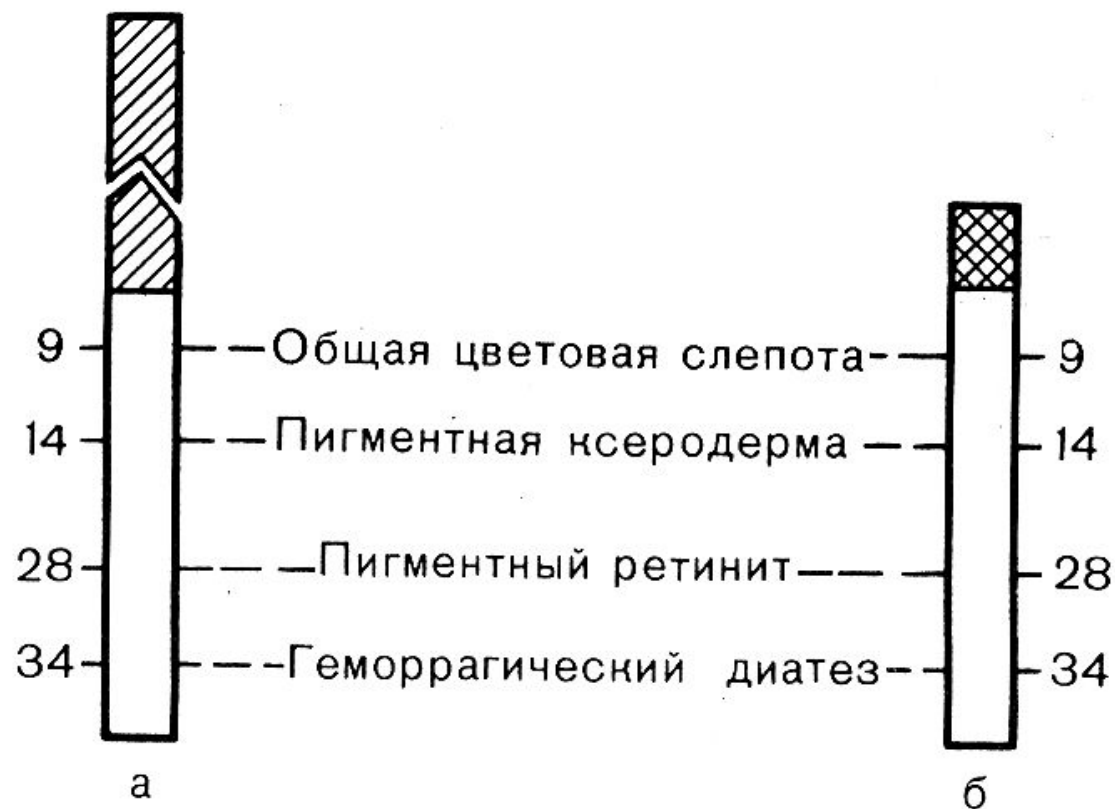


Схема гомологичных и негомологичных локусов половых хромосом человека.

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.

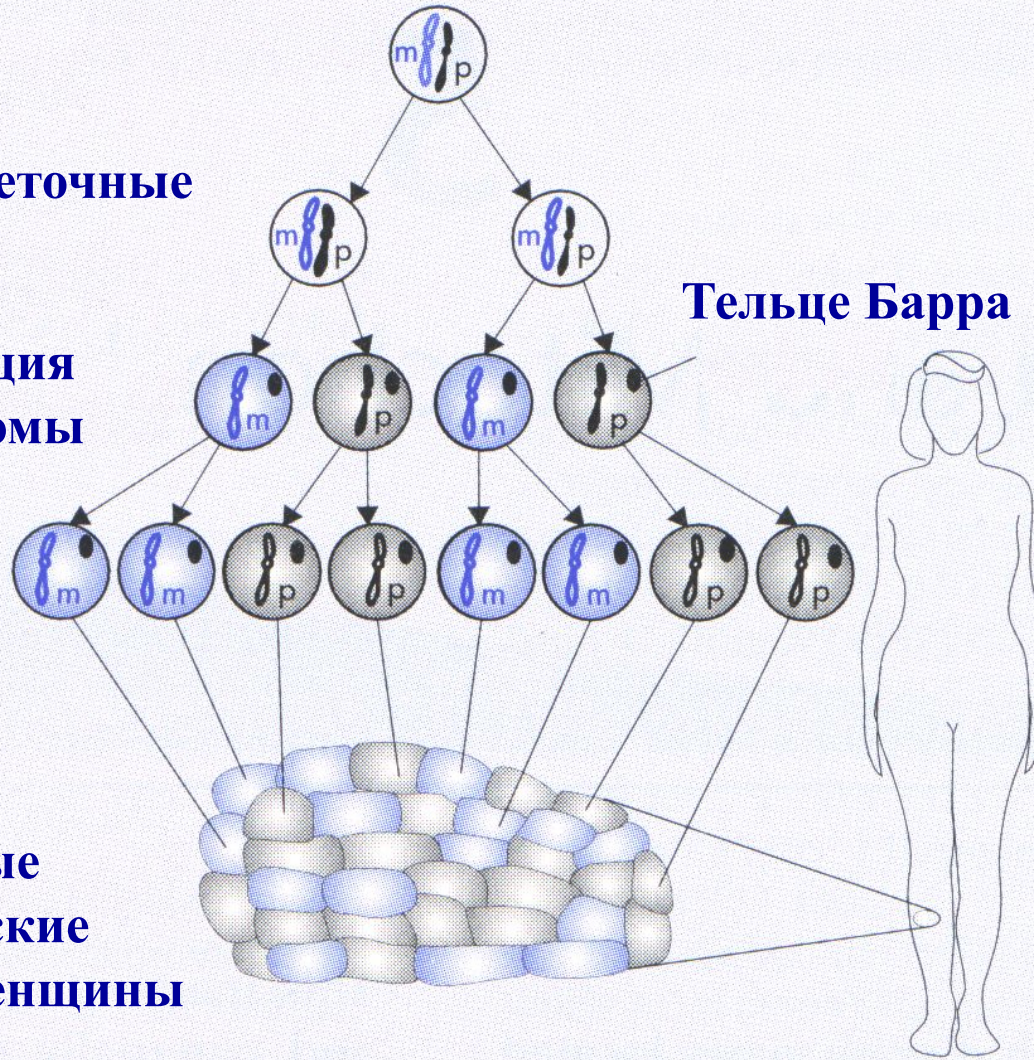
Зигота

**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	50 -75
Повторяющиеся последовательности	50-25

Ретротранспозоны ДНК генома человека

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

ДНК-транспозоны генома человека

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

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

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

**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%.