

Сцепленное наследование

Закон Моргана



СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Толмачева Екатерина Николаевна
Кандидат биологических наук,
доцент кафедры биологии и генетики

- В начале XX века исследователи пришли к выводу, что **законы Менделя не всегда соблюдаются**
- Под вопросом оставалась **природа «наследственных факторов» Менделя**
- Исследователи искали **органеллы, в которых хранятся «наследственные факторы»**

Условия выполнения законов Менделя

- **Моногенное наследование (элементарные признаки).** Это означает, что за один признак отвечает один ген. Тогда выстраивается логическая цепочка: «один ген – один полипептид; один полипептид – один фермент; один фермент – одна реакция; одна реакция – один признак».
- **Полное доминирование.**
- **Отсутствие взаимодействия генов.** Гены, отвечающие за развитие разных признаков (например, А и В) не влияют друг на друга, не взаимодействуют между собой.
- **Отсутствие сцепления генов.** Гены, отвечающие за развитие разных признаков (например, А и В), не сцеплены между собой в группе сцепления генов, а сочетания их аллелей образуются случайным образом в равных

- **Чистые гаметы - гаметы «чисты»**, т.е из пары аллелей в половых клетках присутствует один аллель. Выполняется правило чистоты гамет (правило чистоты гамет не является законом).
- **Равновероятность встречи гамет и образования зигот.**
- **Равная выживаемость гамет, зигот, особей.** Жизнеспособность которых не зависит от их генотипа и фенотипа.
- **Статистический характер:** Законы Менделя носят статистический характер: отклонение от теоретически ожидаемого расщепления тем меньше, чем больше число наблюдений (**большие выборки**).
- **Полная пенетрантность.** Каждому генотипу соответствует определенный фенотип (100%-ная пенетрантность признаков).
- **Полная экспрессивность.** У всех особей с данным генотипом признак выражен в равной степени (100%-ная экспрессивность признаков).
- **Изучаемые признаки НЕ сцеплены с полом.**

Соответствие законов Менделя поведению хромосом

- . 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, т.к. в то время
 - не было известно о существовании хромосом
 - была неизвестной роль ядра в процессе размножения
 - не были открыты процессы митоза и мейоза

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

- в ходе самовоспроизведения клеток,

- при созревании половых клеток,

- при оплодотворении и

- раннем развитии зародыша

обнаружило строго закономерные изменения их организации

- Это привело немецкого цитолога и эмбриолога **Бовери (1902—1907)** и американского цитолога **Сэттона (1902—1903)** к утверждению **тесной связи наследственного материала с хромосомами,**
хромосомной теории наследственности



Теодор Бовери
(1862-1915)

- **Бовери и Сэттон заметили тесную взаимосвязь между менделевским наследованием признаков и поведением хромосом при образовании гамет и оплодотворении**

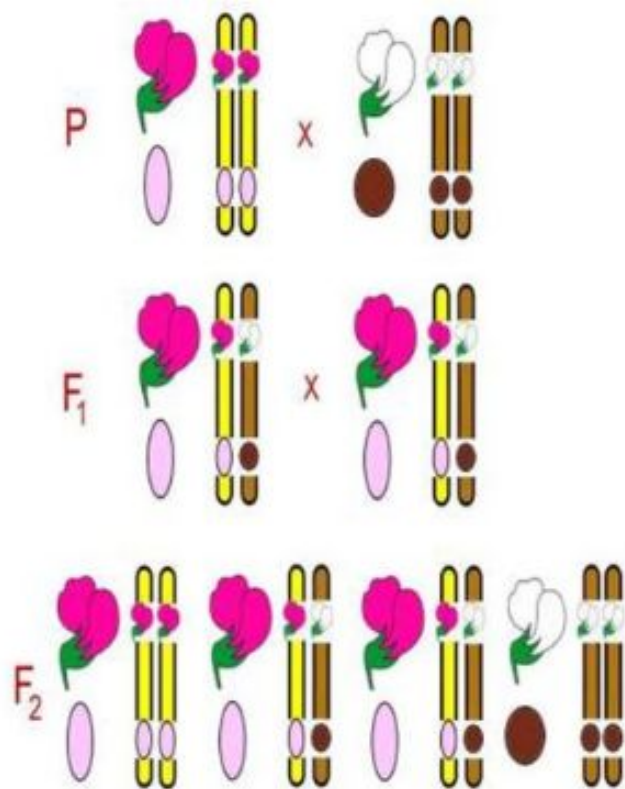
- **В частности, они отметили:**
 - хромосомы встречаются как гомологичные
(Мендель считал, что наследственные факторы существуют в парах)
 - гомологичные хромосомы разделяются при мейозе так, что гаметы получают только одну хромосому из пары *(Мендель считал, что при образовании гамет в каждую гамету попадает только один фактор из пары)*

- хромосомы различных гомологичных пар группируются случайным образом при мейозе и распределяются в гаметы независимо от каждой другой пары (*Мендель считал, что факторы каждой пары являются независимыми от каждой другой пары при их распределении в гаметы*)
- гомологичные хромосомы от двух родителей встречаются вместе в зиготе в результате слияния мужской и женской гамет, при этом восстанавливается диплоидное число у потомков (*Мендель полагал, что отцовские и материнские факторы смешиваются при оплодотворении*)

- хромосомы сохраняют свою структуру, индивидуальность и генетический состав на протяжении жизненного цикла индивидуума (*Мендель полагая, что признаки не теряются, 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 1906 году Бэтсон и Пеннет



Ученые изучали наследование окраски цветка (пурпурная или красная) и формы пыльцевых зерен (удлиненная или круглая) у душистого горошка.

При скрещивании растений пурпурных с удлиненной пылью и растений с красными цветами и круглой пылью в F1 были получены растения пурпурные и удлиненные.

При самоопылении эти гибриды не дают ожидаемое независимое распределение.

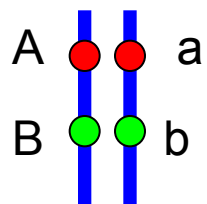
Гибриды всегда повторяли признаки родительских форм!!!

Стало ясно, что не для всех генов характерно независимое распределение в потомстве и свободное рекомбинирование

Полное сцепление генов

Наследование при полном (абсолютном) сцеплении генов

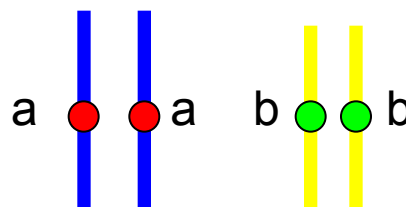
P: AaBb



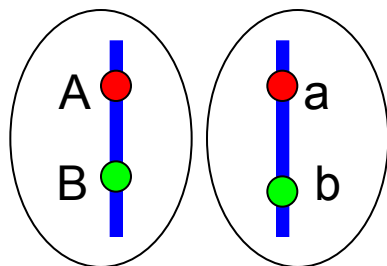
x

aabb

Анализирующее скрещивание

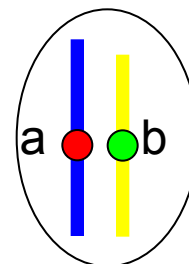


G:



50%

50%



100%

F₁: AaBb, aabb

50%

50%

Изучением наследственных признаков, которые локализованы в одной хромосоме занимался Томас Морган

Морган приступил к экспериментам в области генетики в **1909 г.**

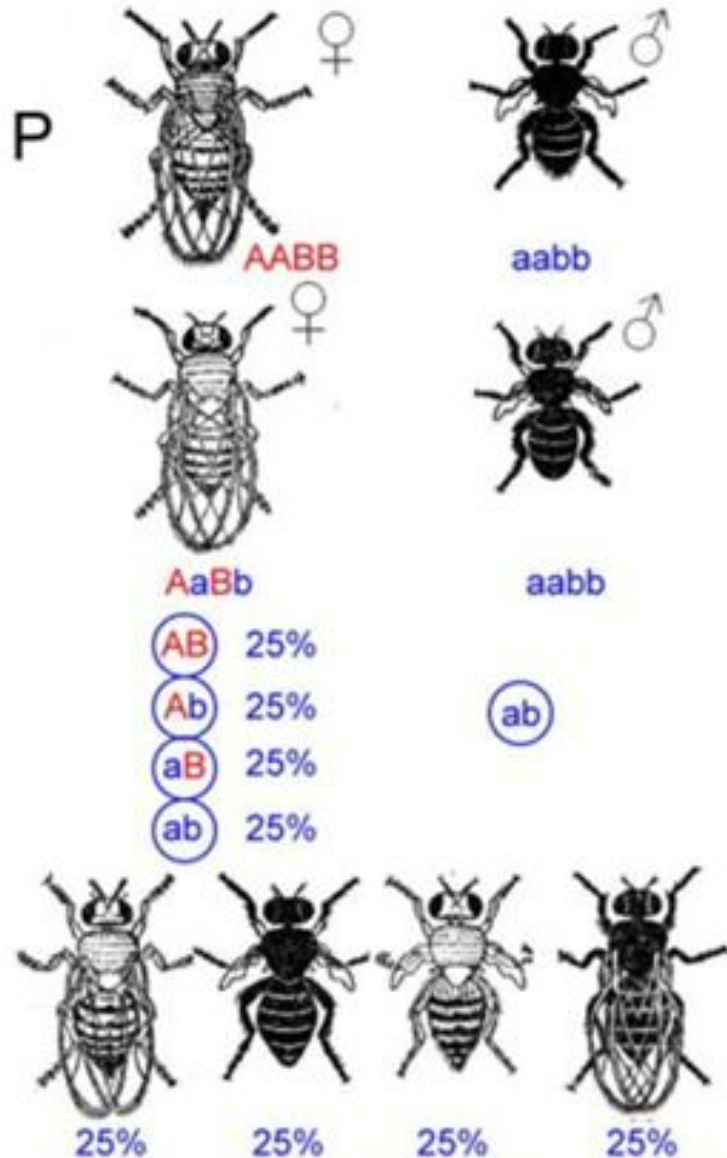
- Объектом исследований была избрана плодовая мушка - ***Drosophila melanogaster***
 - очень плодовита (за год 25 поколений)
 - от яйца до взрослой особи 10 дней
 - мало хромосом (4 пары)
 - имеет много признаков (цвет глаз, форма крыльев, окраска



Томас Хант Морган
(1866-1945)



Закон Моргана

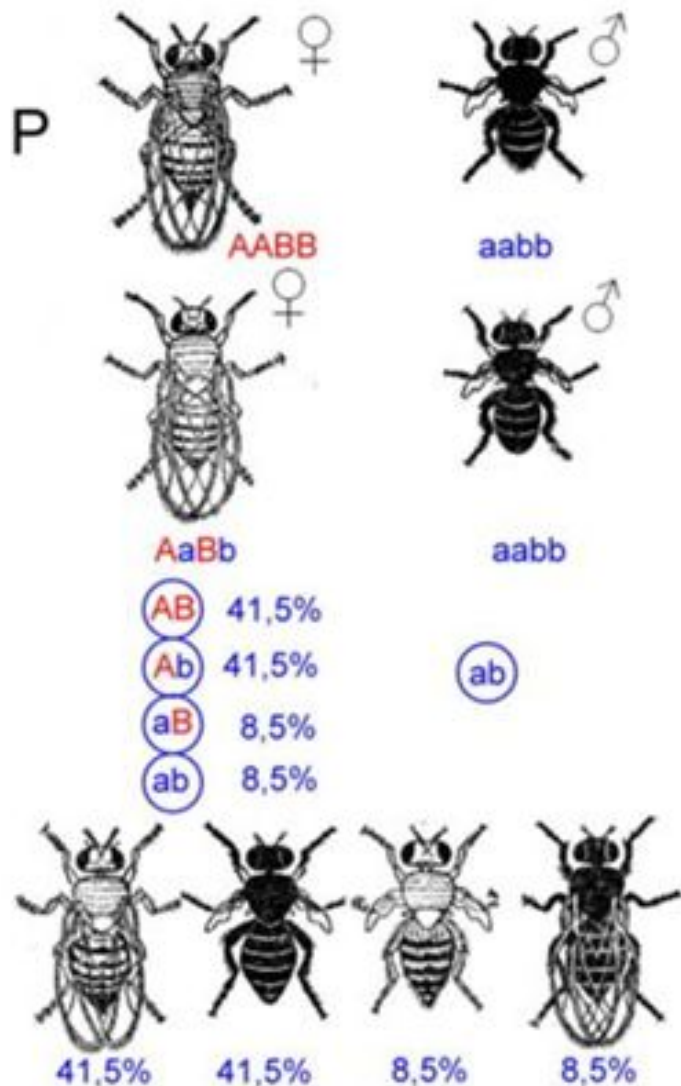


Первое скрещивание

Анализирующее скрещивание

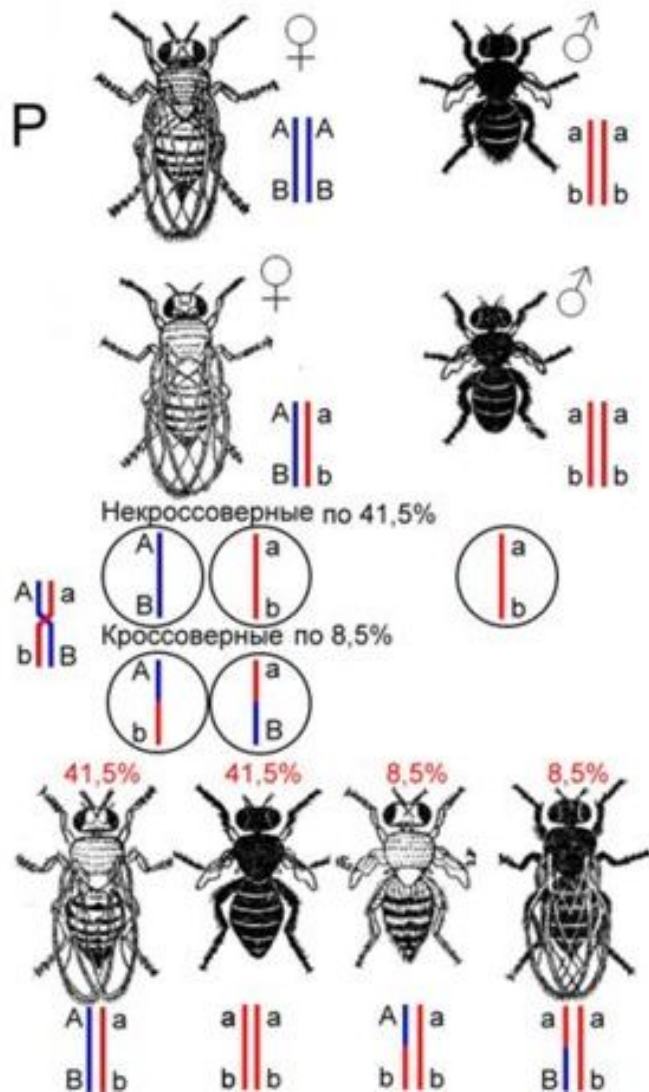
Ожидалось получить
1:1:1:1

Закон Моргана



Морган пришел к выводу, что гены обуславливающие развитие серой окраски тела и длинные крылья локализованы в одной хромосоме, а гены кодирующие черную окраску и короткие крылья в другой

Закон Моргана



Появление особей с перекомбинированными признаками Морган объяснил кроссинговером во время мейоза. В результате кроссинговера в некоторых клетках происходит обмен участками хромосом между генами **A** и **B**, появляются гаметы **Ab** и **aB**, и, как следствие, в потомстве образуются четыре группы фенотипов, как при свободном комбинировании генов. Но поскольку кроссинговер происходит не во всех гаметах, числовое соотношение фенотипов не соответствует соотношению 1:1:1:1.

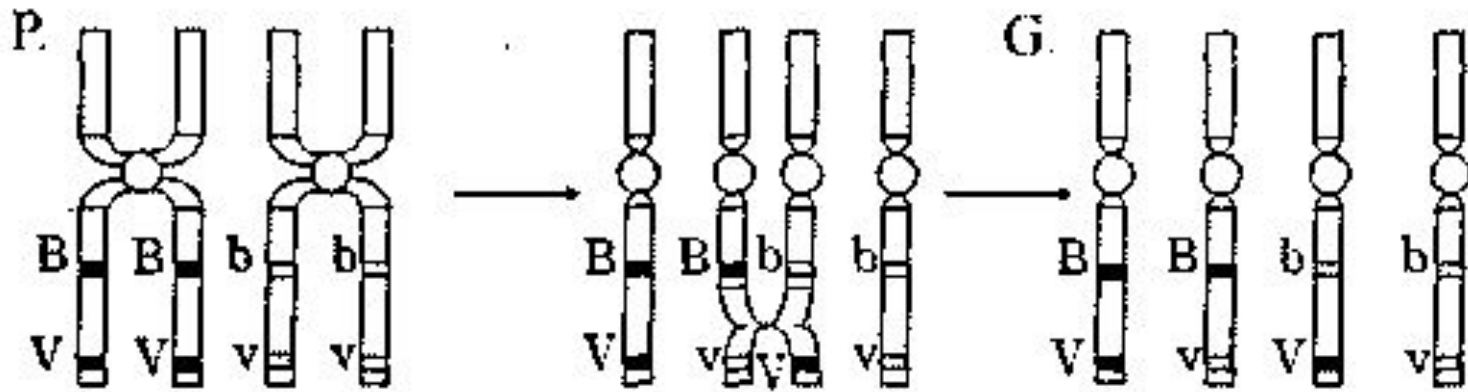
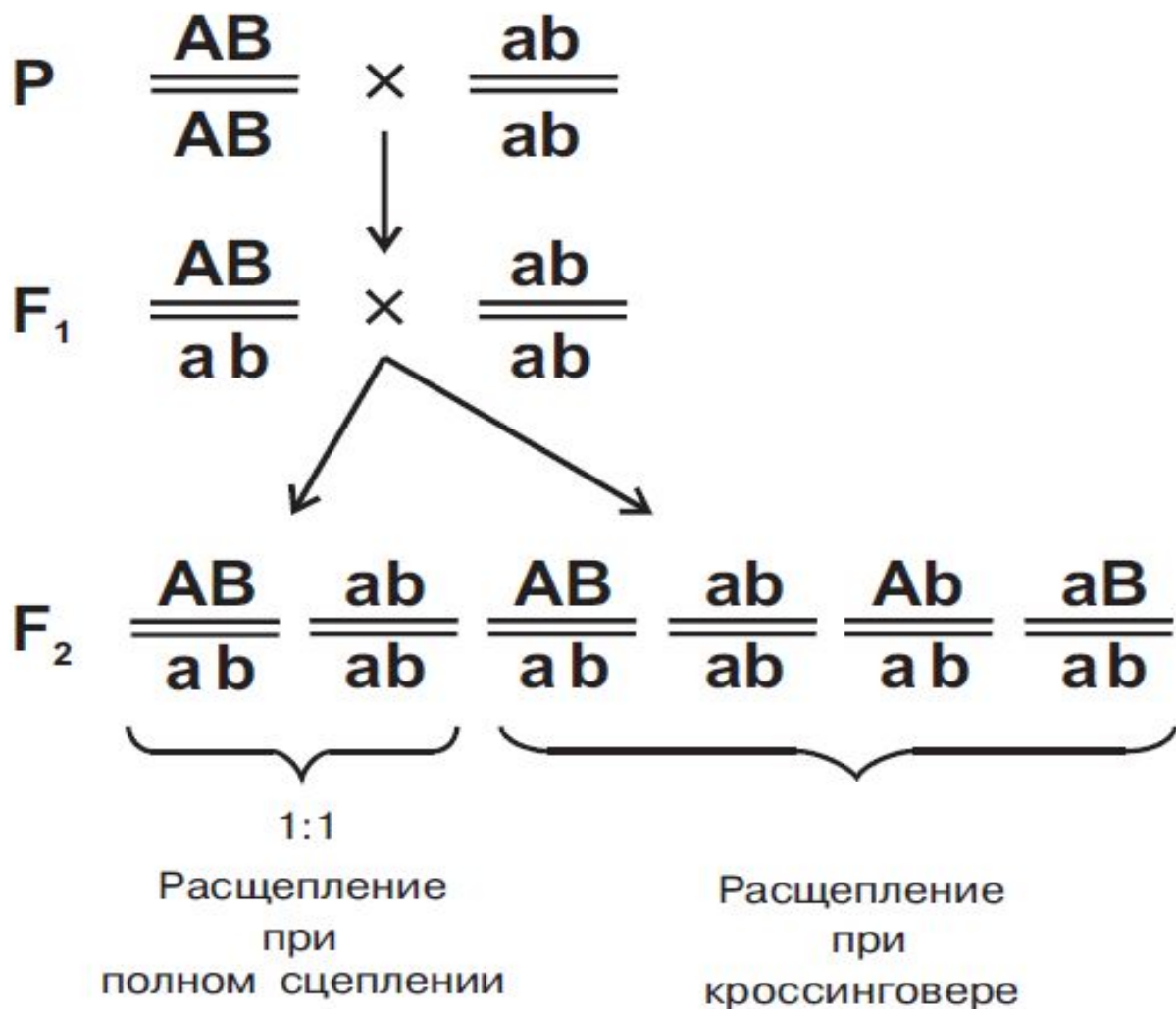
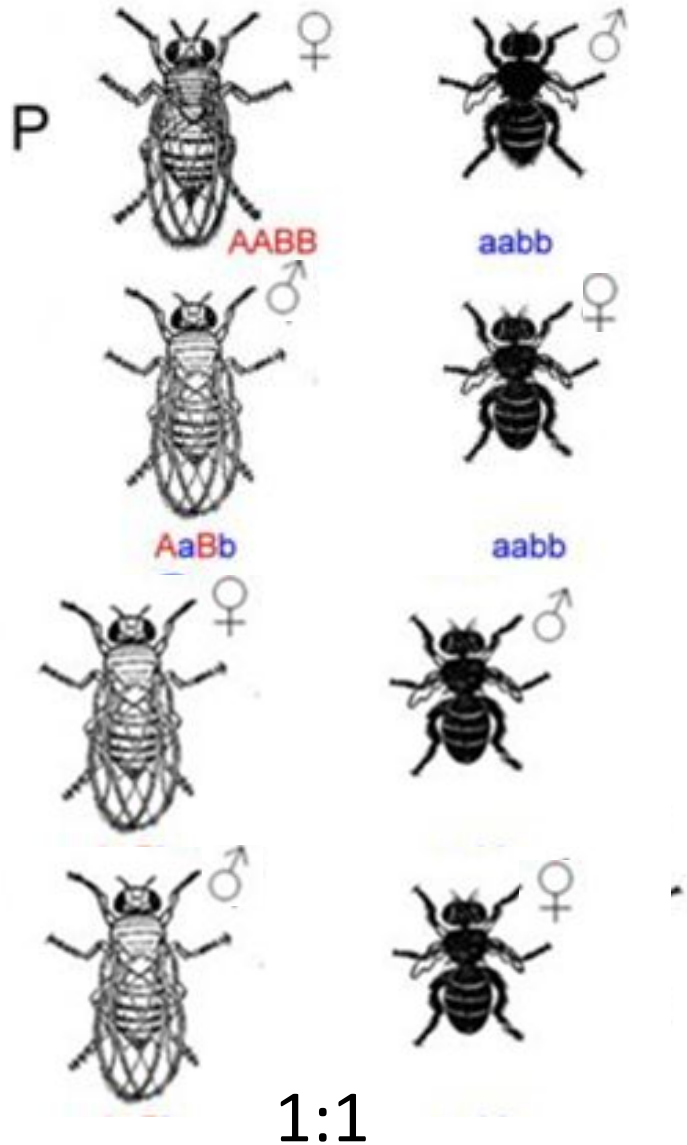


Схема кроссинговера

- **Кроссинговер** — обмен участками гомологичных хромосом в процессе их конъюгации в профазе мейоза I. Каждая из образовавшихся хроматид попадает в отдельную гамету. Образуется четыре типа гамет.
- **Сила сцепления между генами (частота кроссинговера) зависит от расстояния между ними: чем больше расстояние, тем меньше силы сцепления, тем чаще происходит кроссинговер**
- Сила сцепления неодинакова: есть **полное и неполное сцепление**
- В случае полного сцепления гены расположены так близко друг с другом, что всегда наследуются вместе

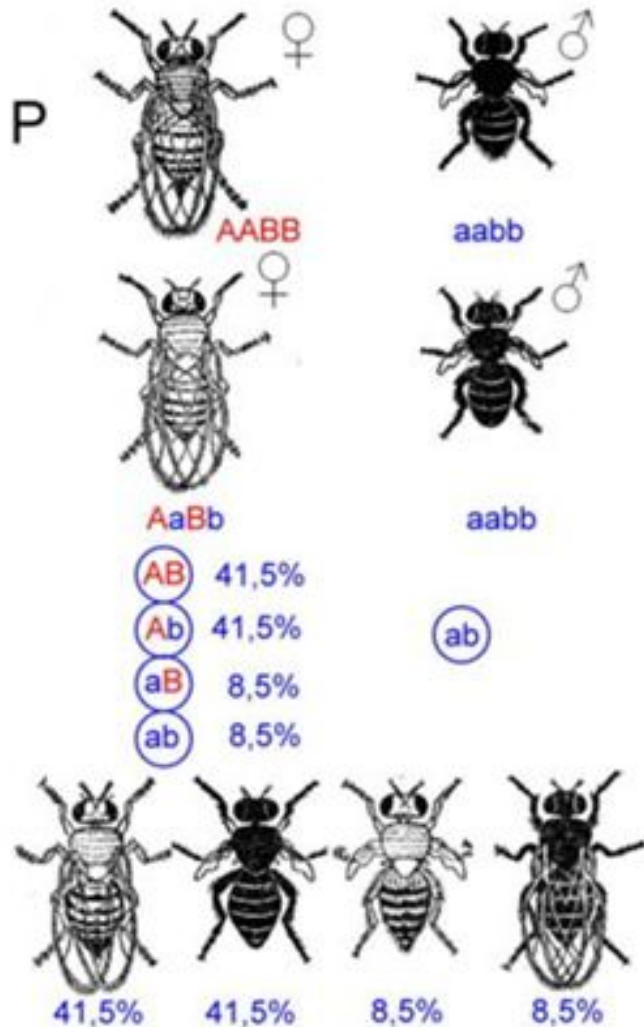


Закон Моргана



У самцов дрозофиллы кроссинговер не происходит

Закон Моргана



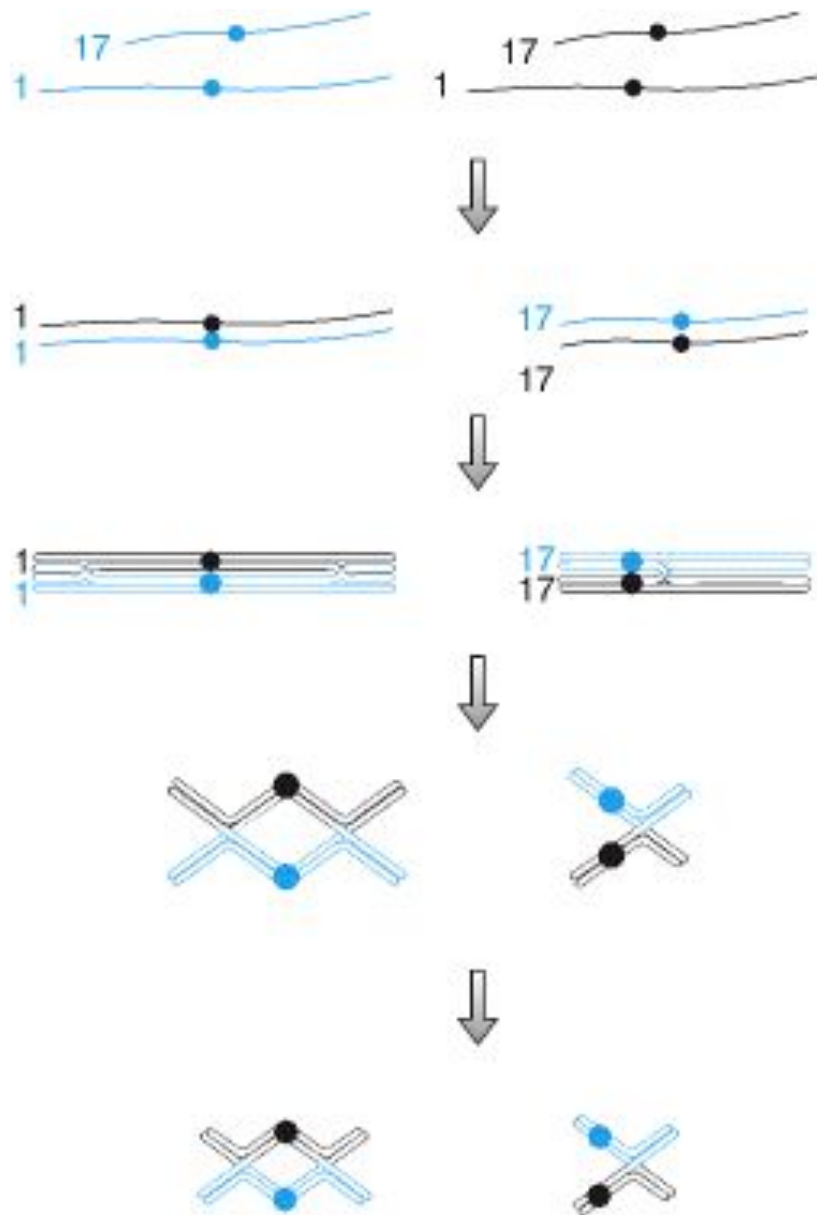
Совместное наследование не аллельных генов – **сцепление**.

Материальная основа сцепления – **хромосома**.

Гены, локализованные в одной хромосоме наследуются сцеплено и образуют одну **группу сцепления**.

Количество групп сцепления равно гаплоидному набору

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

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

- Частота кроссинговера (расстояние между генами):

*число кроссоверных
организмов*

$$= \frac{\text{число кроссоверных организмов}}{\text{общее число потомков}} * 100\%$$

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

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 вероятен кроссинговер между их аллелями другой гомологичной хромосомы
- Для близко расположенных генов кроссинговер менее вероятен
- *Частота кроссинговера выражается в процентах кроссоверных (рекомбинантных)*

Табл. 3.1. Расщепления в потомстве тригибридов со сцепленными генами при анализирующем скрещивании (Из: Лобашев, 1967, стр. 239)

Гаметы	Генотип зигот	Число особей	%
некроссоверы ABC abc	ABC/abc abc/abc	150 } 143 } 293	56.2
кроссинговер между А и В Abc aBC	Abc/abc aBC/abc	37 } 42 } 79	15.2
кроссинговер между В и С ABc abC	ABc/abc abC/abc	70 } 65 } 135	25.9
кроссинговер между А и В, между В и С AbC aBc	AbC/abc aBc/abc	8 } 6 } 14	2.7
Всего потомков		521	100

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** – Ca и Mg могут **повышать** или **снижать**
- **Центромерные эффекты** – гены в области центромеры **менее склонны** к кроссинговеру

Значение кроссинговера

- Кроссинговер — широко распространенное явление
- Он происходит практически у всех организмов, размножающихся 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 потомства**, что очень важно для приспособления и эволюции
- **Определение частоты кроссинговера лежит в основе картирования генов хромосом**, т.е. определения места расположения различных генов в хромосоме

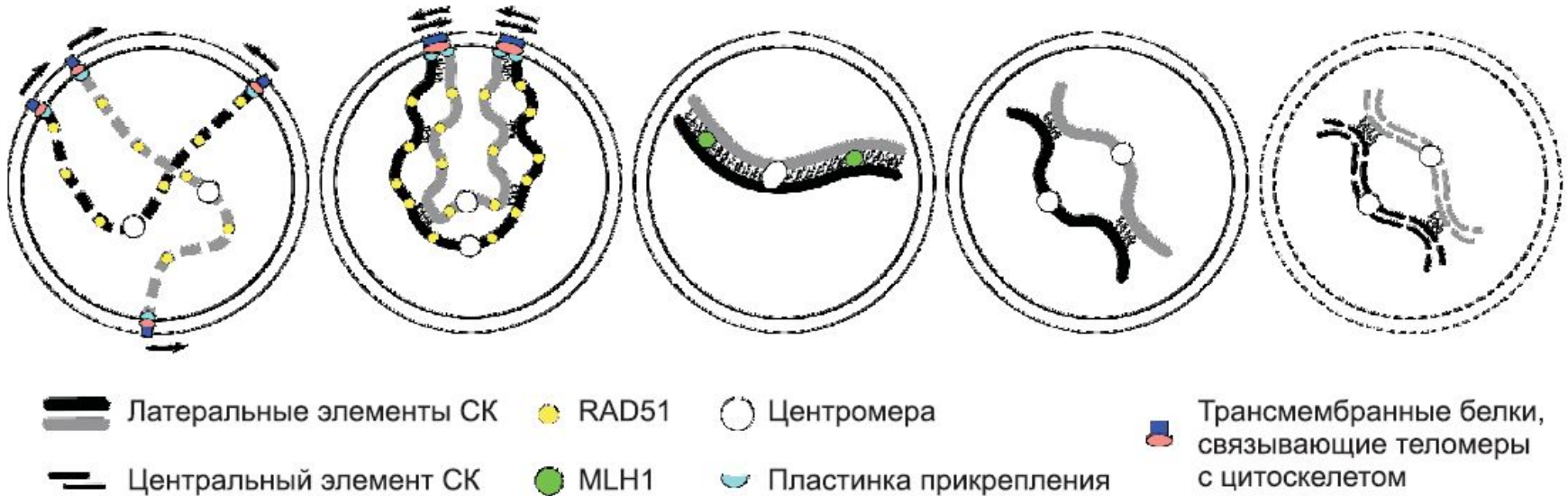
Хромосомная теория сцепления Моргана

- Гены, проявляющие сцепление, расположены в одной и той же хромосоме
- Гены расположены в линейной последовательности в хромосоме, т.е. 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.** Моргану была присуждена **Нобелевская премия** по физиологии и медицине «за открытия, связанные с ролью хромосом в наследственности»

Стадии профазы I на примере двух гомологичных хромосом



На стадии **лептотены** начинают формироваться оси хромосом, в хромосому вносится множество двунитевых разрывов.

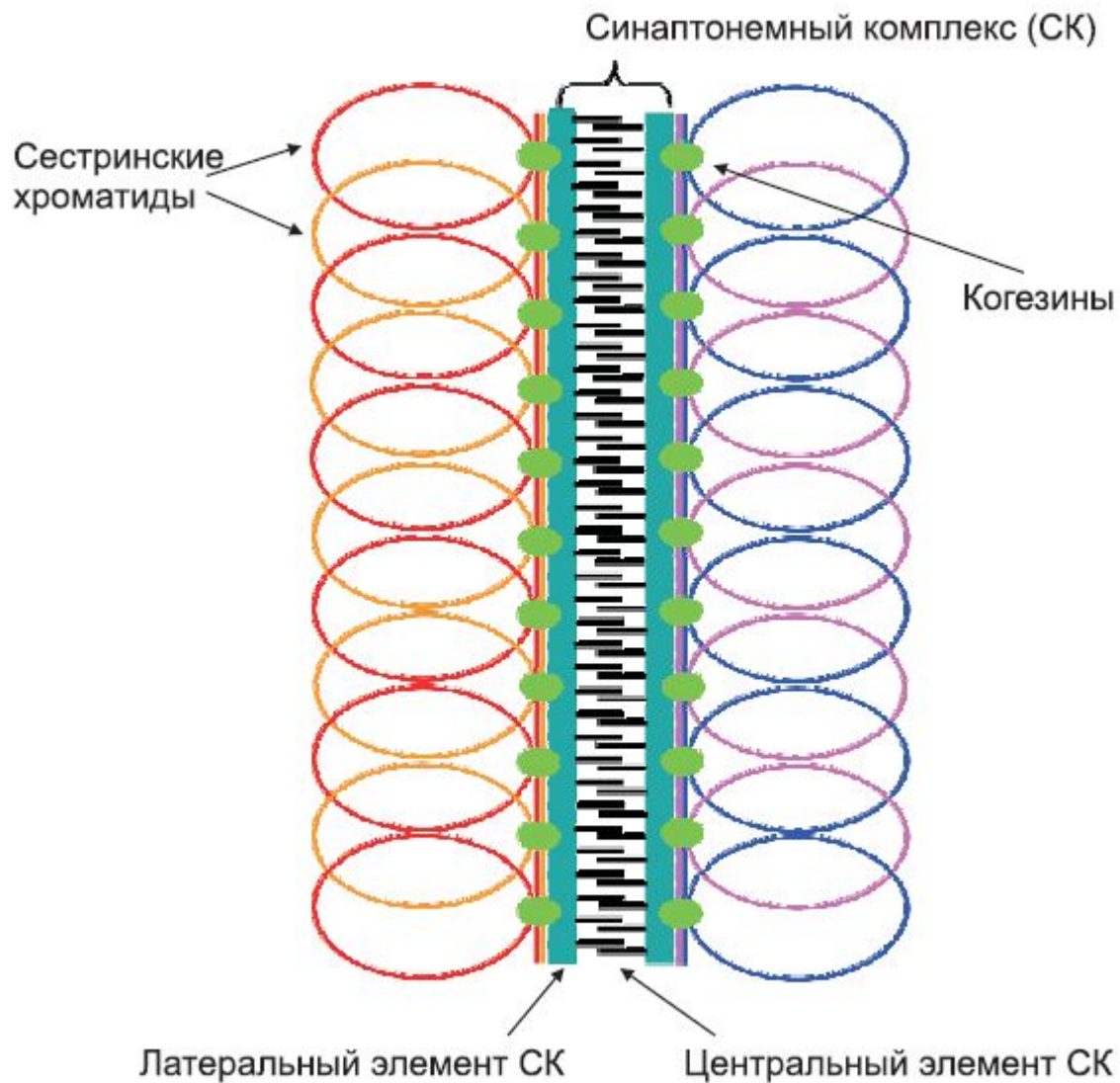
В местах разрывов образуются одноцепочечные концы ДНК, с ними связываются белки RAD51.

Происходит активное движение хромосом, прикрепленных теломерными концами к ядерной мембране.

С помощью пластинки прикрепления и трансмембранных белков теломеры связаны с компонентами цитоскелета, направляющими это движение.

К концу лептотены – началу зиготены теломерные концы хромосом собираются вместе, формируя структуру «букета».

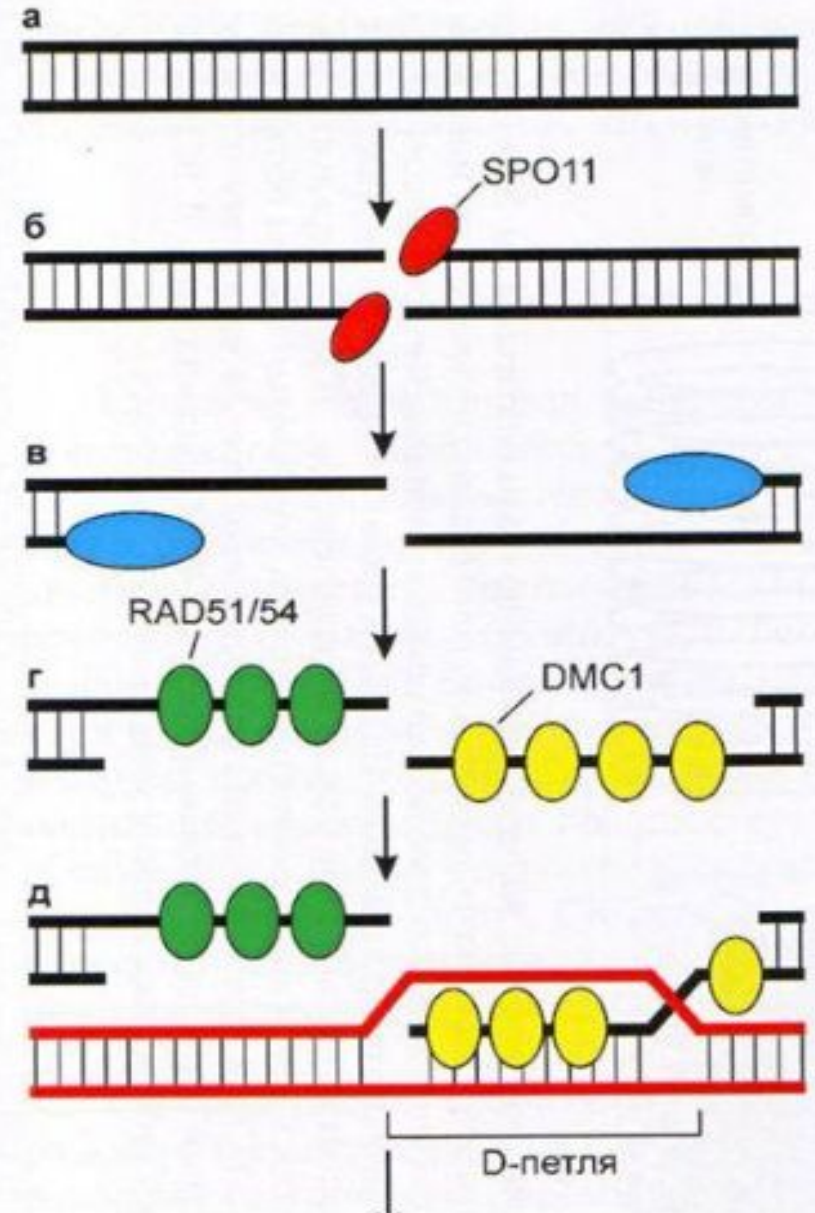
Схема строения синаптонемного комплекса



Молекулярный механизм кроссинговера

Двунитевые разрывы вносятся в ДНК с помощью белка SPO11

В местах разрывов образуются одноцепочечные 3'-концы, которые с помощью RecA-подобных белков (у эукариот это RAD51 и DMC1) внедряются в неповрежденный гомологичный участок одной из двух несестринских хроматид. Именно этот контакт запускает сборку белков центрального элемента синаптонемного комплекса, они начинают накапливаться в местах первичного контакта гомологичных хромосом.

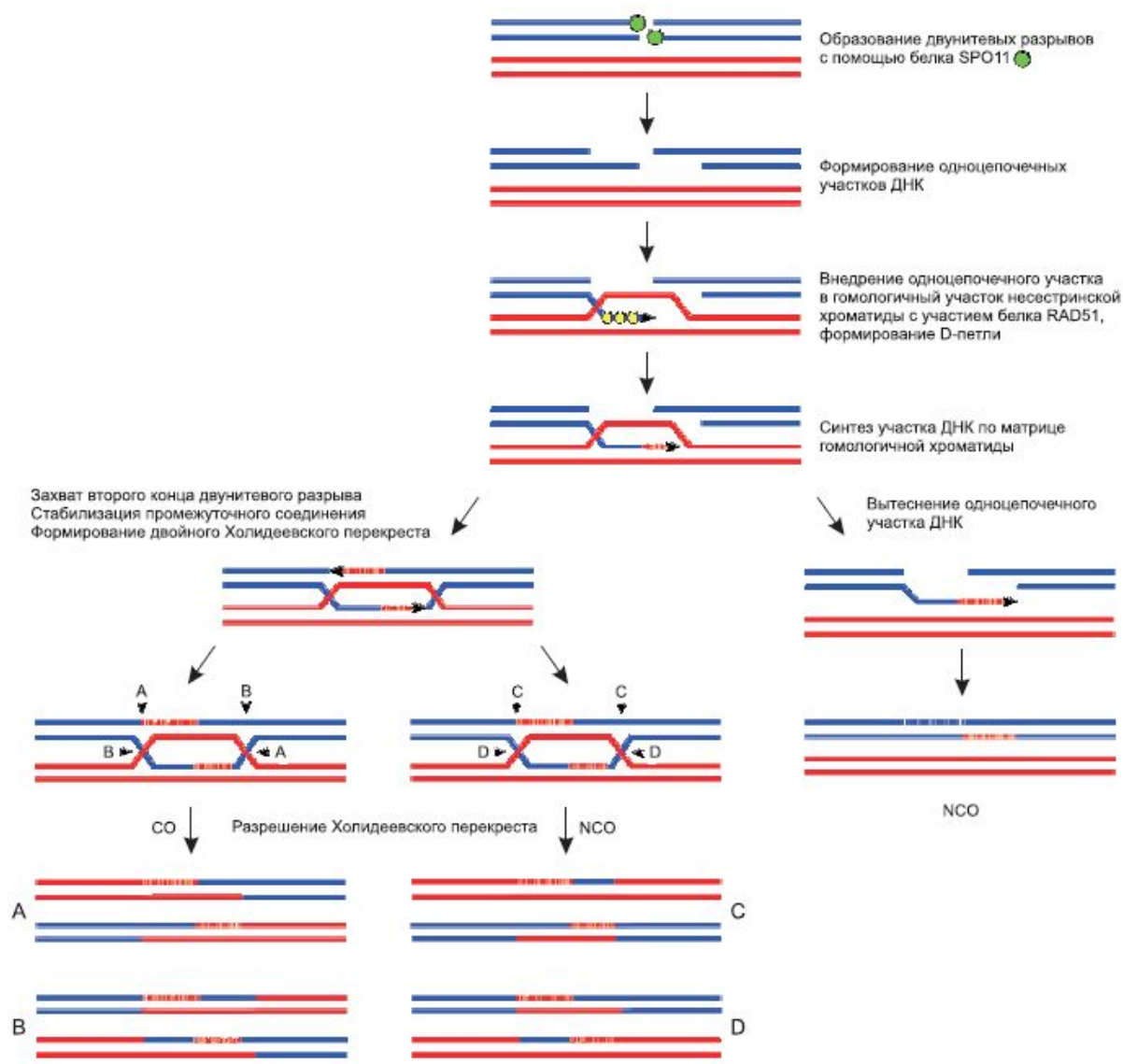


Рекомбинация инициируется в местах «горячих точек», где с помощью белка SPO11 образуются двунитевые разрывы.

В месте разрыва образуется одноцепочечный конец, молекулы белка RAD51 способствуют его внедрению в гомологичный участок несестринской хроматиды.

Образуется нестабильное соединение – D-петля. Если оно будет стабилизировано комплексом белков мисматч репарации, произойдет захват второго конца двунитевого разрыва с образованием двойного Холидеевского перекреста.

Могут образовываться как кроссоверные продукты (CO, варианты A и B), так и некроссоверные (NCO, варианты C и D).



Белки мисматч репарации MLH1 и MLH3