

Сцепленное наследование. Генетика пола

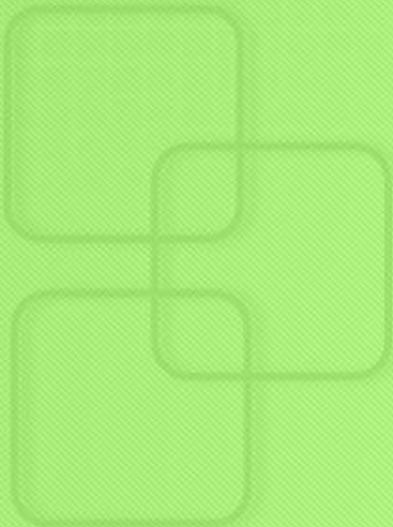
**Кафедра медицинской биологии ХНМУ
Автор: д.мед.н., проф. В.В.Мясоедов**

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)

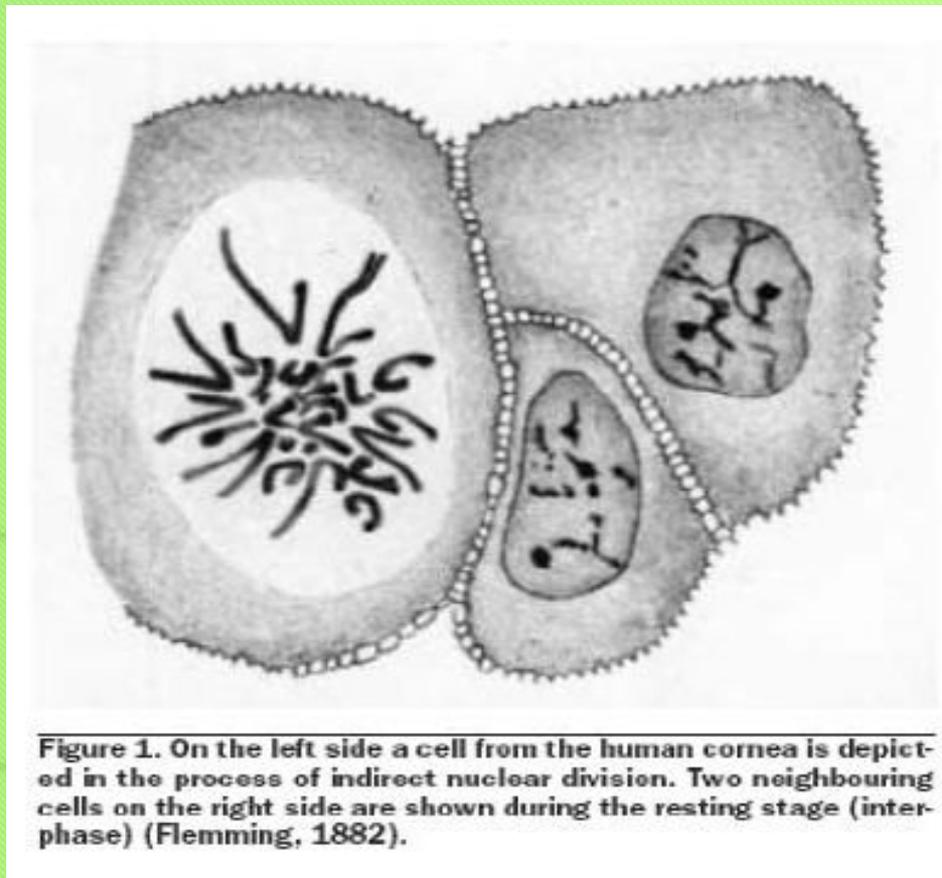
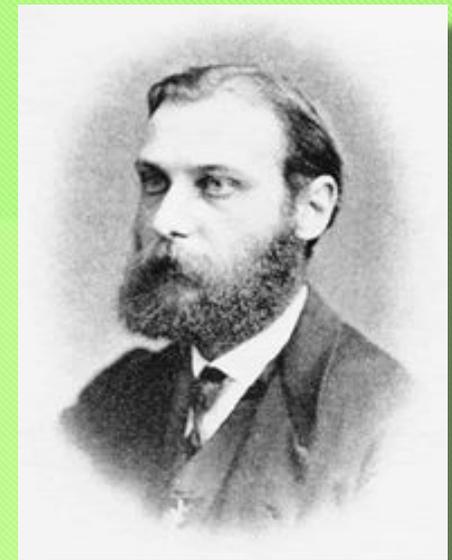
Э. ван Бенеден (E. Van Beneden, Бельгия)

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 непрямо́е деление ядра и привел много детальных рисунков. Ввел термины **ХРОМАТИН** и **МИТОЗ**

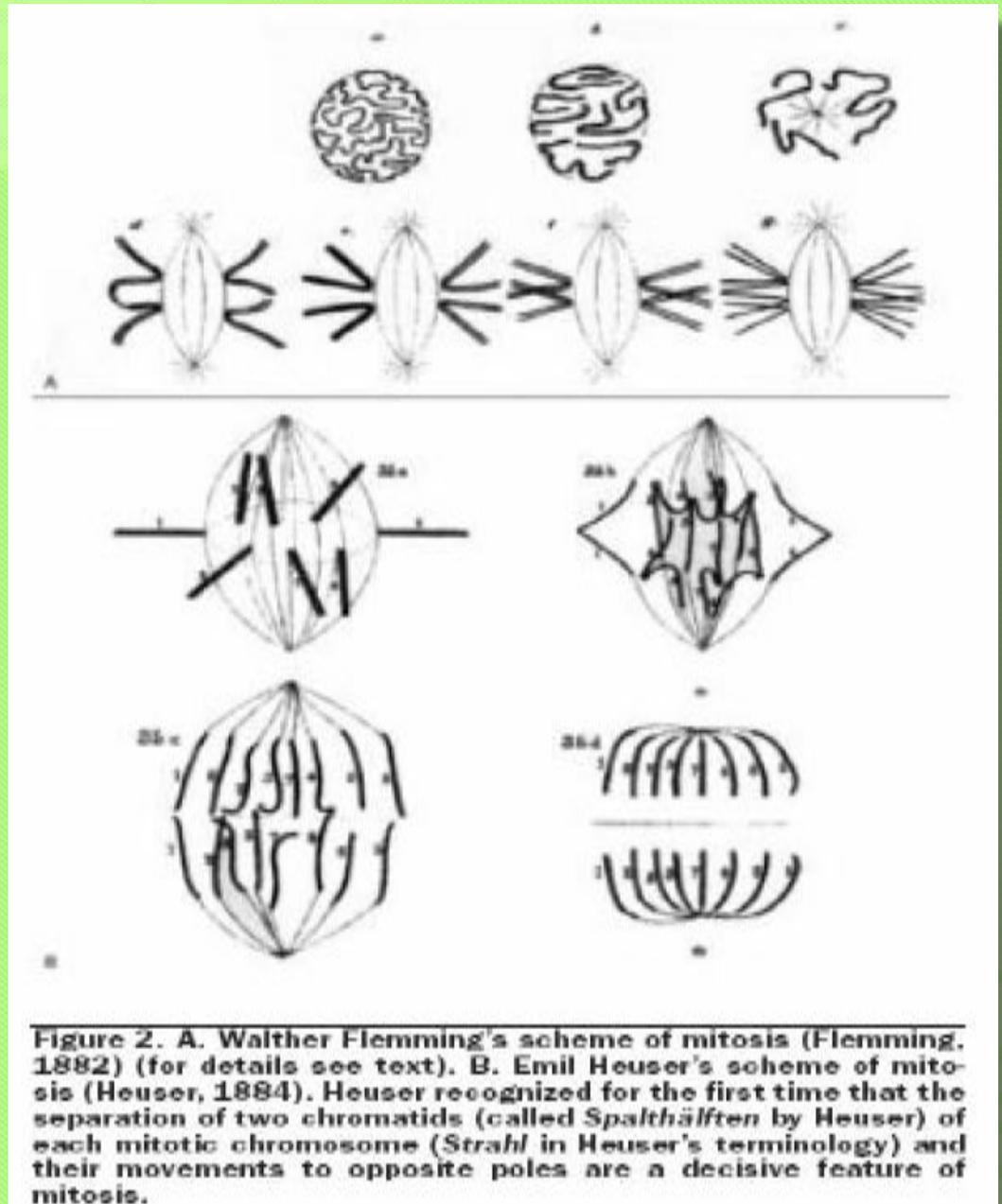


**1882 г. Вальтер
Флеминг**

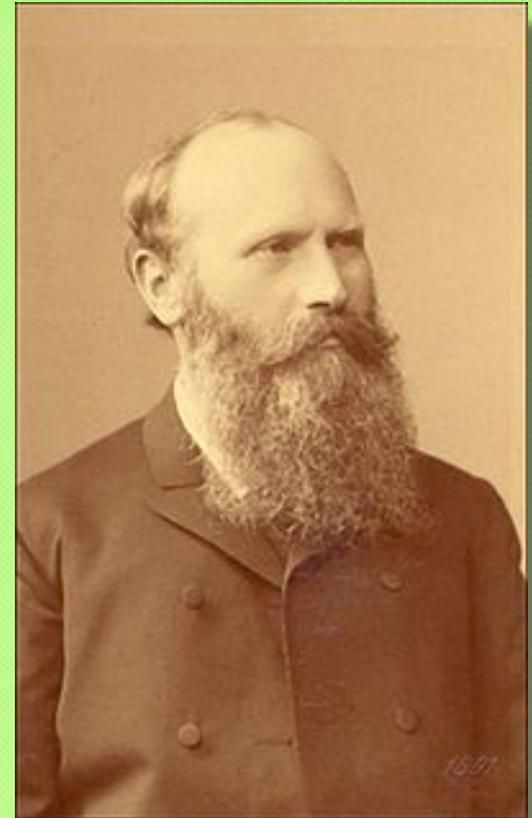
Наблюдал, что
многие из
митотических
хромосом явно
состоят из двух
половинок, но не
придал этому
значения

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

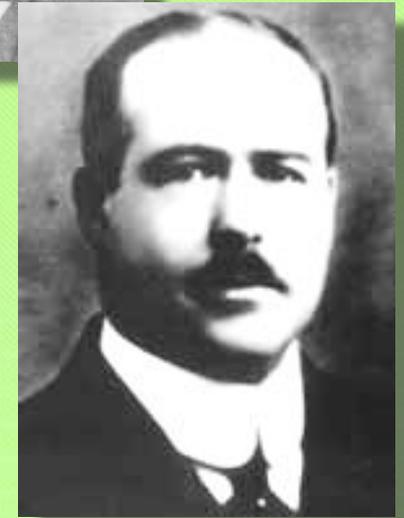
- Г. Мендель **считал**, что признаки передаются из поколения в поколение как отдельные «факторы», расположенные в половых клетках
- Г. Мендель **не знал** места расположения этих факторов в клетках, так как в то время
 - не было известно о существовании хромосом
 - неизвестной была роль ядра в процессе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

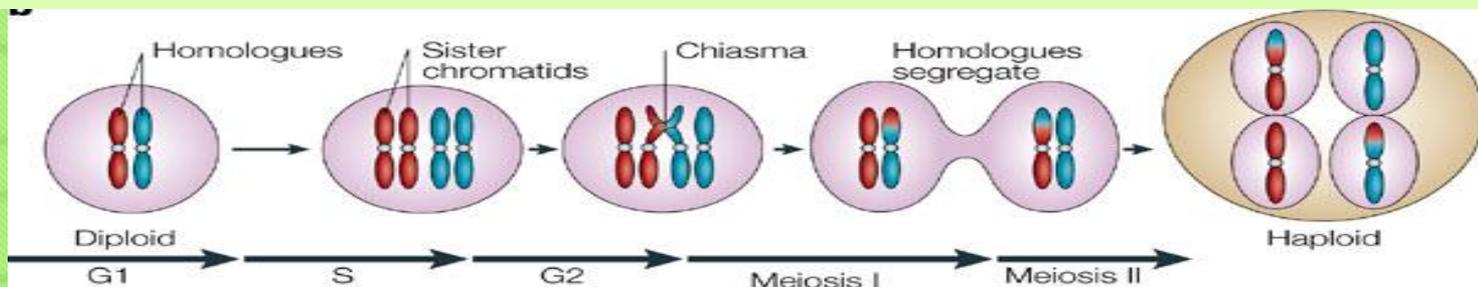




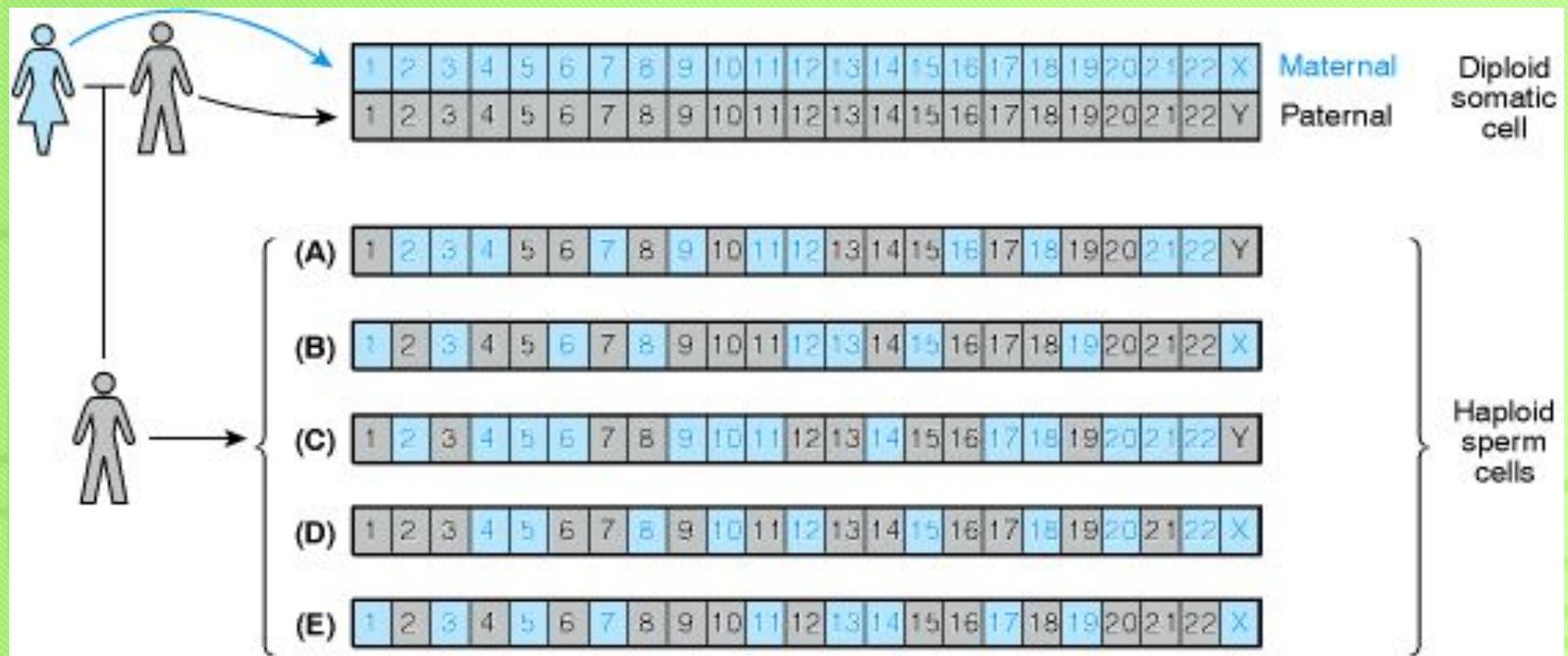
**Бовери и Сэттон отметили взаимосвязь между
менделевским наследованием признаков
и
поведением хромосом при образовании
гамет и оплодотворении**

- **В частности, они отметили:**

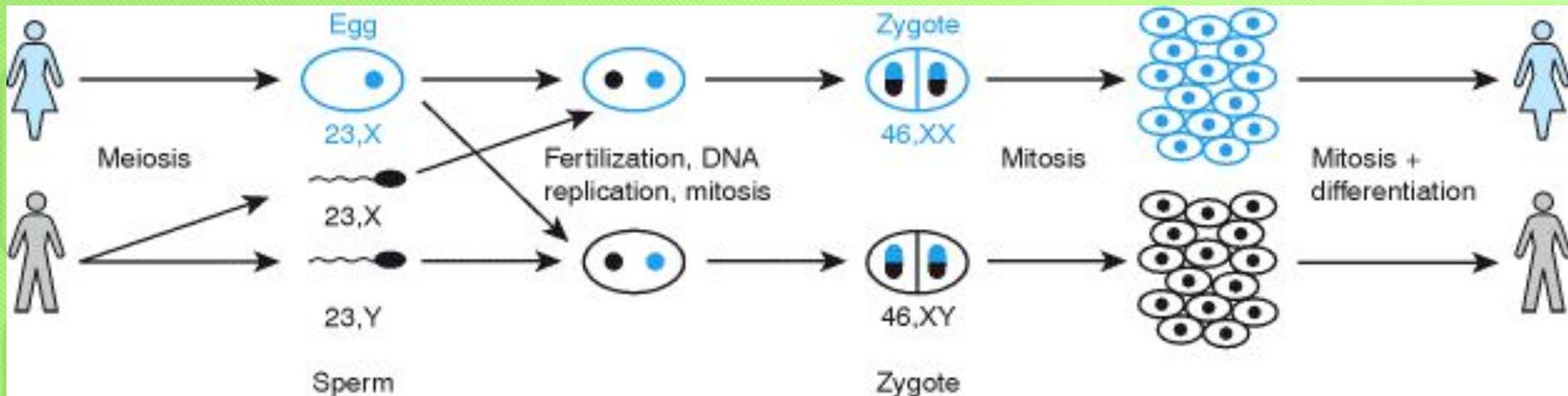
- хромосомы существуют как гомологичные пары (*Мендель считал, что наследственные факторы существуют в парах*)
- гомологичные хромосомы распределяются при мейозе таким образом, что гаметы получают только одну хромосому из пары (*Мендель считал, что при образовании гамет в каждую гамету попадает только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

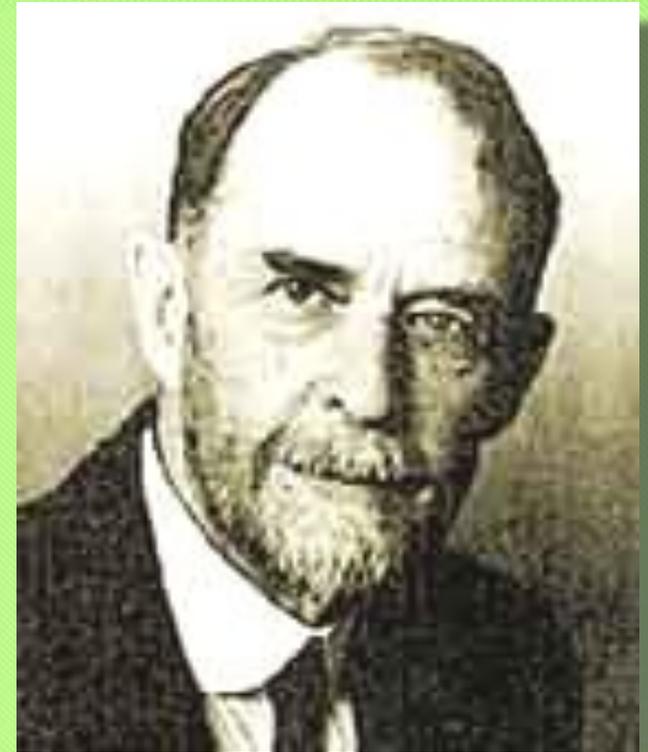


Карл Пирсон
(1857-1936)

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**

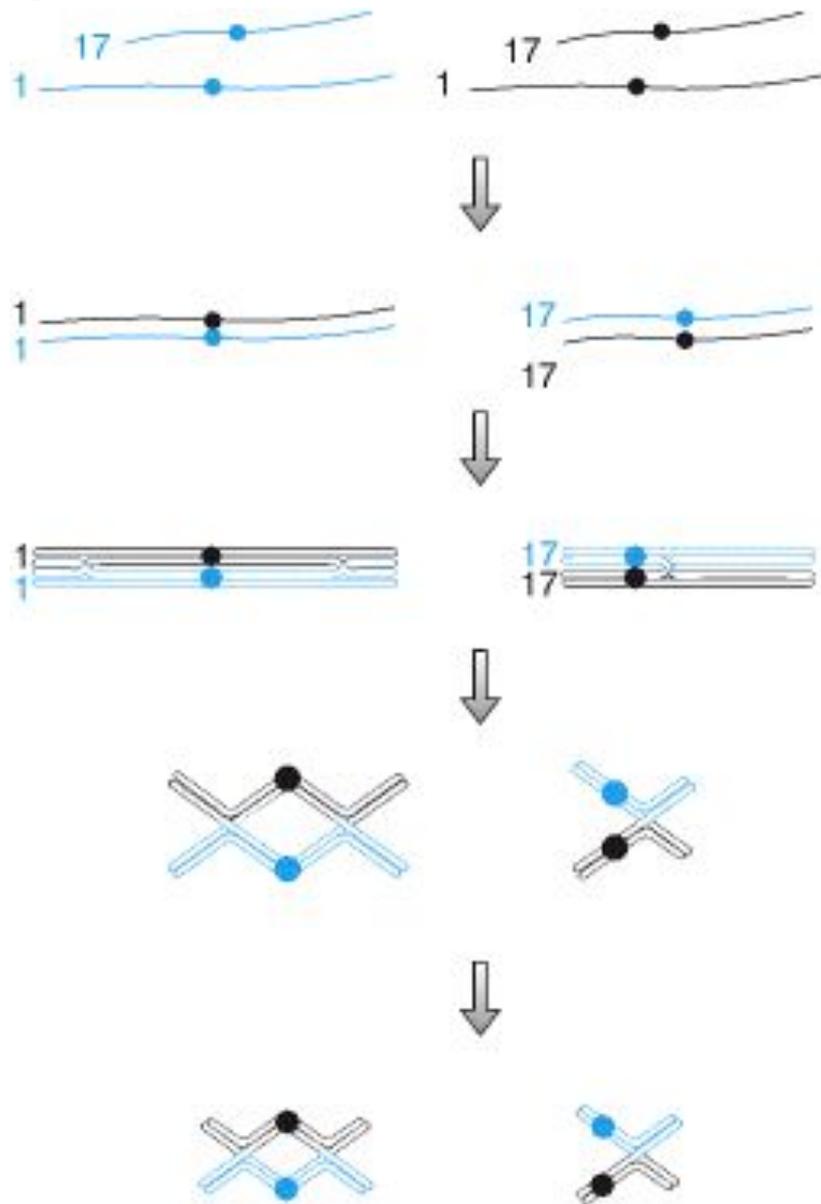
- Морган сделал **предположение, что происходит обмен генетическим материалом между различными хромосомами**. Ему даже удалось наблюдать этот процесс под микроскопом: две хромосомы сближались и перекрещивались, обмениваясь фрагментами. Этот процесс получил название **кроссинговера**

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**

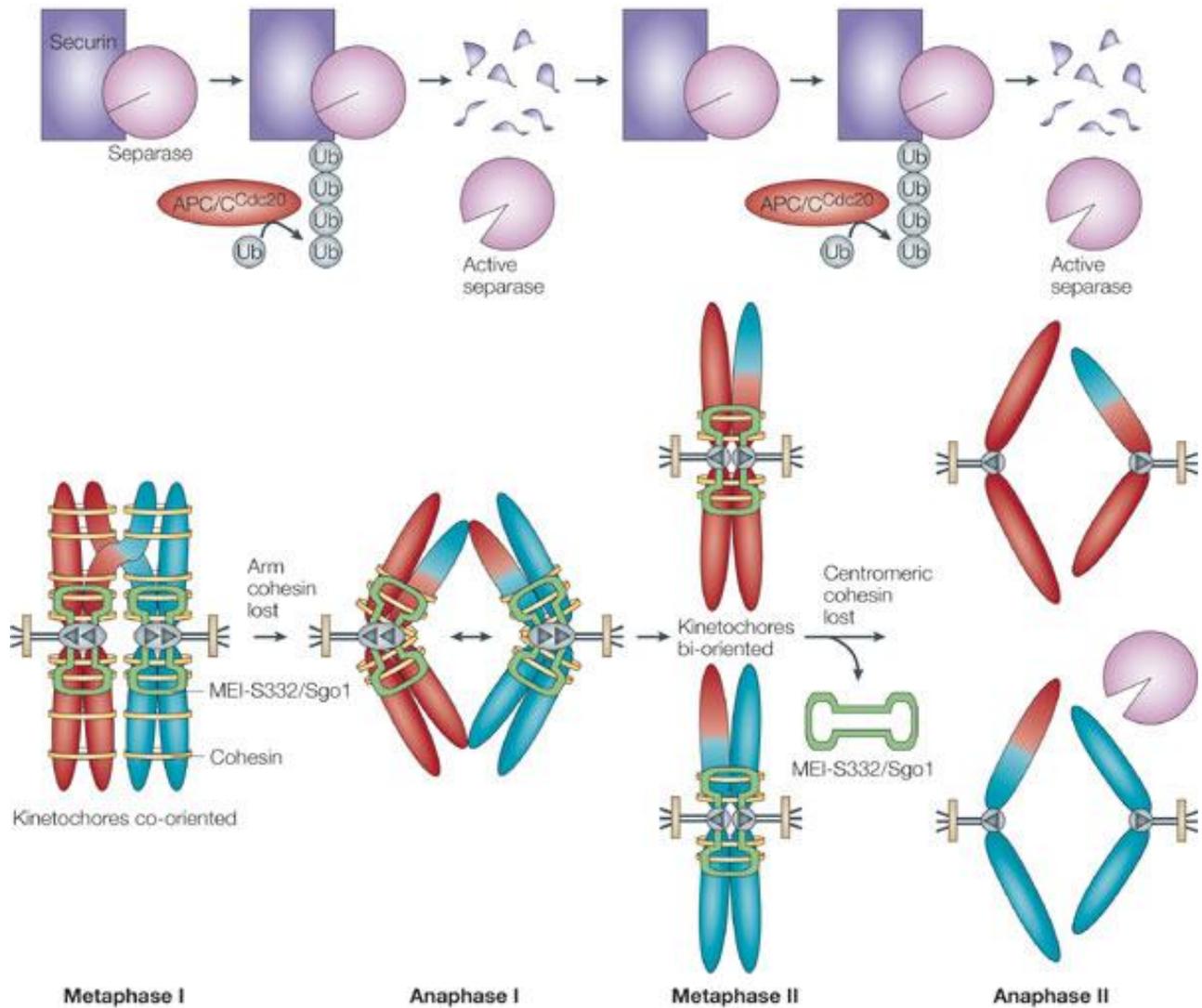
Диплотена

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

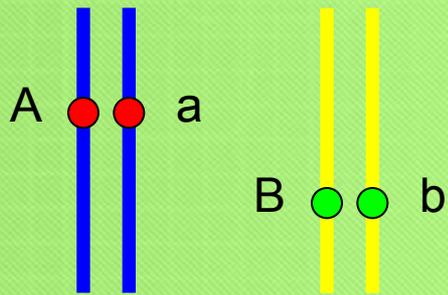
- Различают **кроссинговер**:
 - **мейотический**
 - **митотический (соматический)**
- Соматический кроссинговер впервые был выявлен у дрозофилы **Куртом Стерном**. Происходит со значительно меньшей частотой, чем при мейозе. Генетического значения не имеет. Индивидуумы с митотическим кроссинговером -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

- В зависимости от количества появившихся хиазм:
 - **одиночный 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

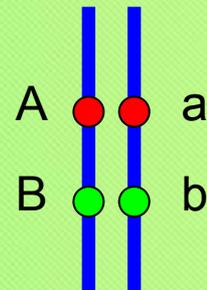
30 000 генов
46 хромосом

Несцепленные
(в разных хромосомах)

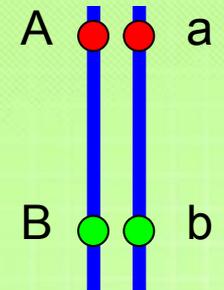


Сцепленные
(в одной хромосоме)

Полное (абсолютное)
сцепление

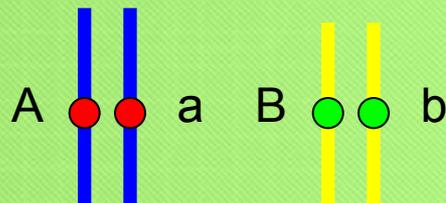


Неполное
сцепление



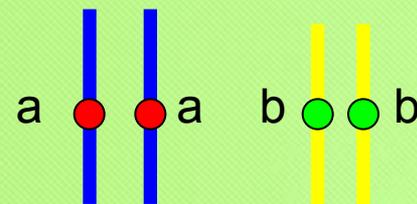
Наследование несцепленных генов

P: AaBb



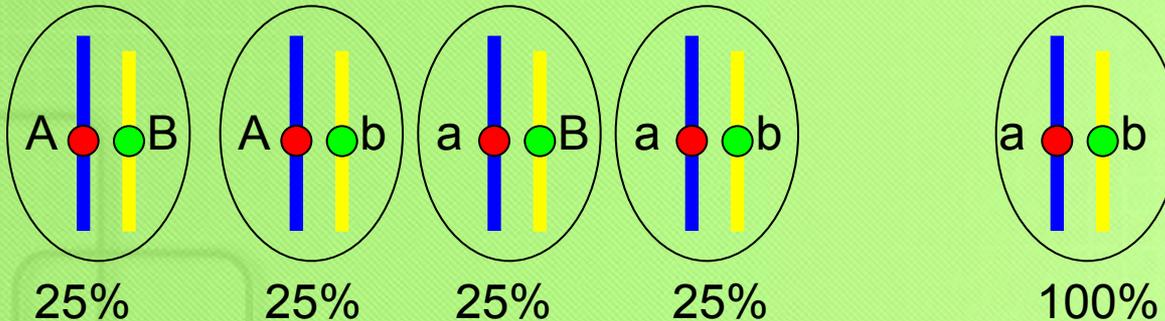
x

aabb



Анализирующее скрещивание

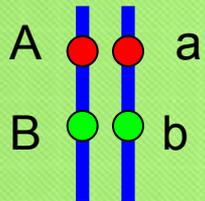
G:



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

Наследование при полном (абсолютном) сцеплении генов

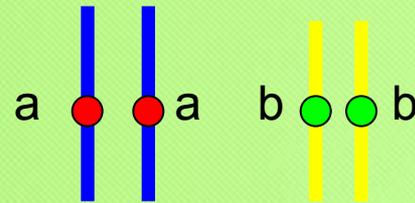
P: AaBb



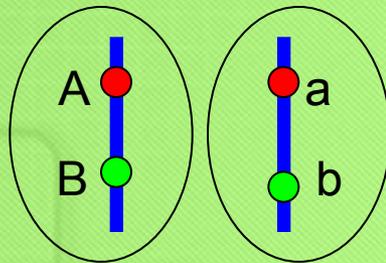
x

aabb

Анализирующее скрещивание

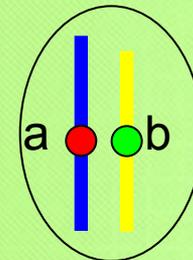


G:



50%

50%



100%

F₁: AaBb, aabb

50%

50%

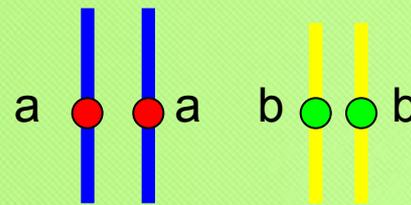
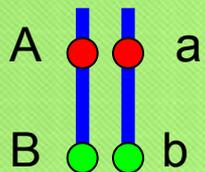
Наследование при неполном сцеплении генов

P: AaBb

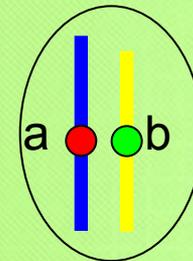
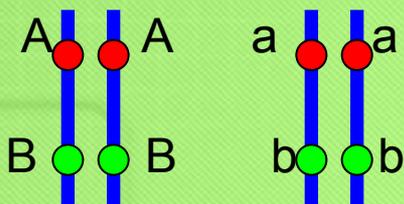
x

aabb

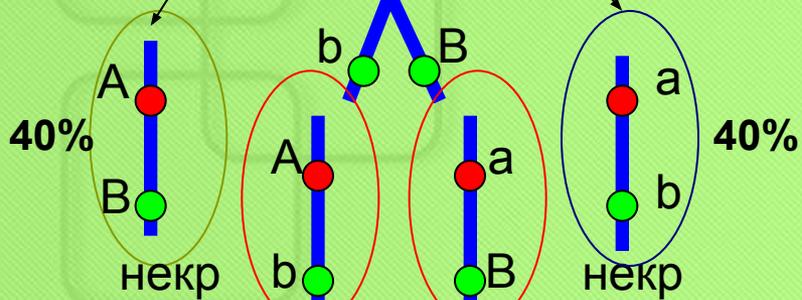
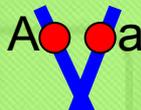
Анализирующее скрещивание



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 =

$$20+20$$

$$80+20+20+80$$

$$* 100\% = 20\% = 20 \text{ морганид}$$

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

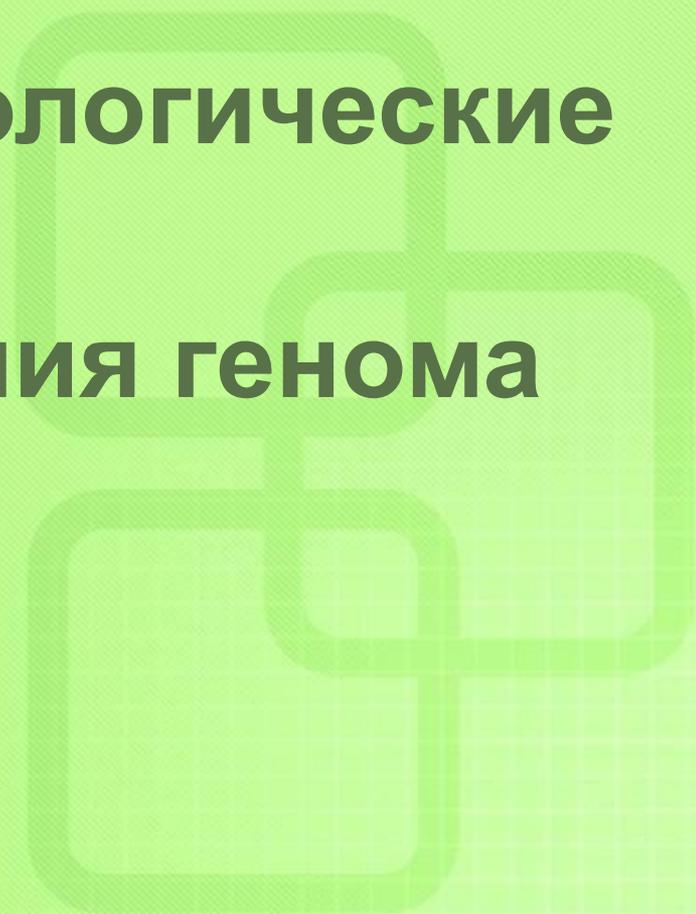
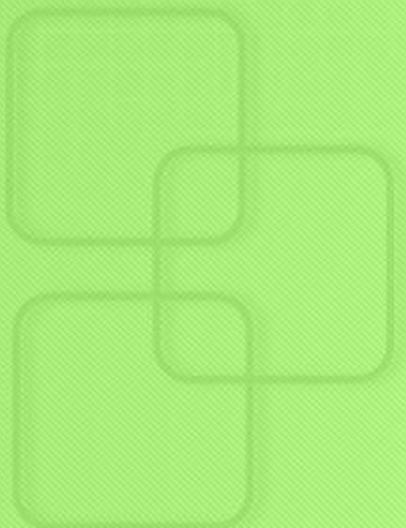
- Гены, проявляющие сцепление, расположены в одной и той же хромосоме
- Гены расположены в линейной последовательности в хромосоме, то есть сцепление генов – линейное
- Расстояние между сцепленными генами обратно пропорционально силе сцепления
- Сцепленные гены остаются в своей комбинации во время наследования

- 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)

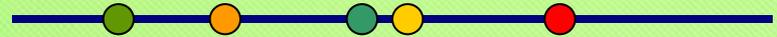
- Работы Т. Моргана и его сотрудников подтвердили
 - значение хромосом как основных носителей генов
 - установили линейность расположения их по длине хромосомы
- В **1933 г. Нобелевская премия** по физиологии и медицине была присуждена Моргану **«за открытия, связанные с ролью хромосом в наследственности»**



**Генетические и цитологические
карты хромосом.
Методы исследования генома
человека**



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

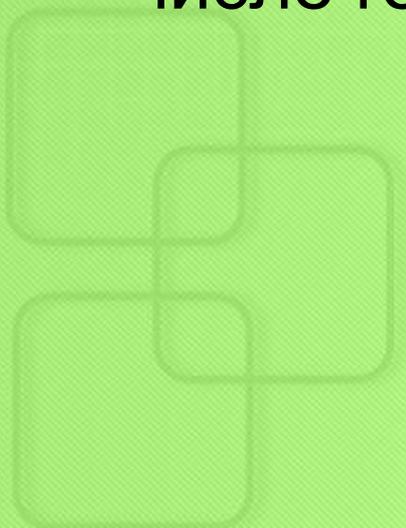


- Экспериментальные данные привели его к идее создания **генетических карт хромосом**
- Очевидно, что *чем дальше находятся два гена друг от друга, тем больше вероятность разрыва нити, связывающей их, и получения новых сочетаний генов*
- Стало возможным *определить относительное расстояние между генами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

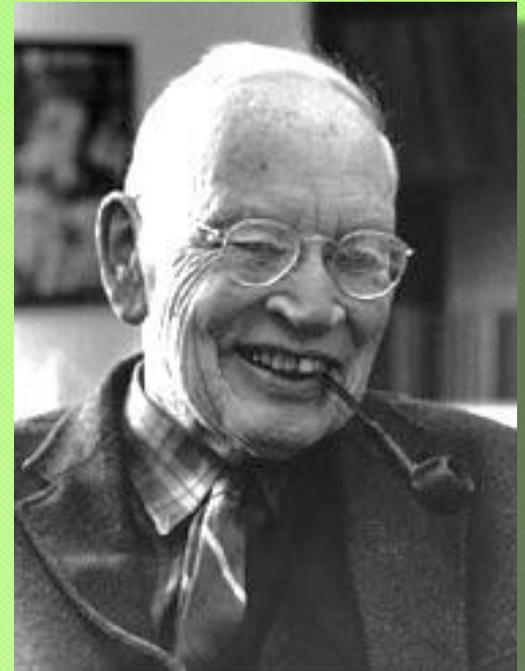
- **Генетическое картирование** основывается на использовании генетических методов для построения карт, указывающих позиции генов и других последовательностей в геноме.
 - Генетические методы включают гибридологические эксперименты или, в случае с людьми, генеалогический метод (анализ родословных)

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

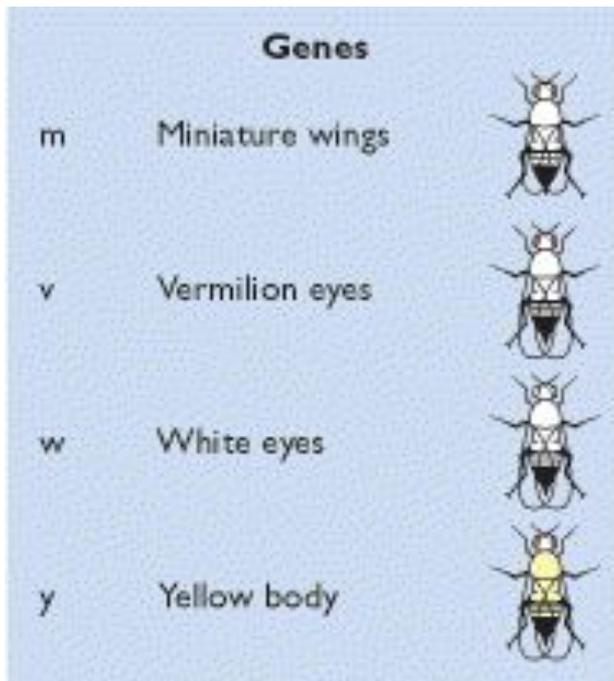
Опорные точки карт хромосом – гены и ДНК-маркеры

- 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)**



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

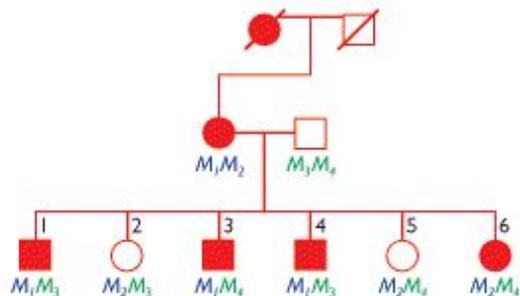


- **Построение генетической карты на основании частот рекомбинации.** Пример показывает реальные эксперименты, выполненные Артуром Стуртевантом на плодовой мушке. Все 4 гена находятся в X-хромосоме плодовой мушки. Показаны частоты рекомбинации между генами и относительное разморасположение генов на карте

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>	Parental	Recombinant
CHILD 2	<u>Healthy M_2</u>	Parental	Recombinant
CHILD 3	<u>Disease M_1</u>	Parental	Recombinant
CHILD 4	<u>Disease M_1</u>	Parental	Recombinant
CHILD 5	<u>Healthy M_2</u>	Parental	Recombinant
CHILD 6	<u>Disease M_2</u>	Recombinant	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.

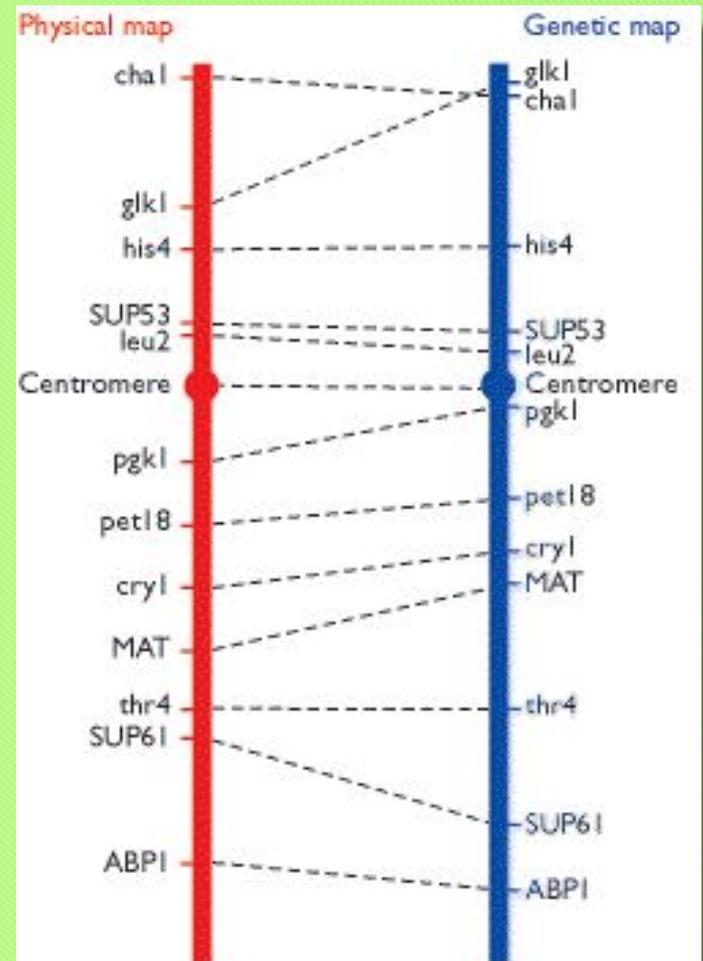
(B) Родословная может быть интерпретирована двумя разными путями: Гипотеза 1 дает низкую частоту рекомбинации и свидетельствует, что ген болезни сильно сцеплен с микросателлитом M; Гипотеза 2 подтверждает, что ген и микросателлит менее прочно сцеплены

(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



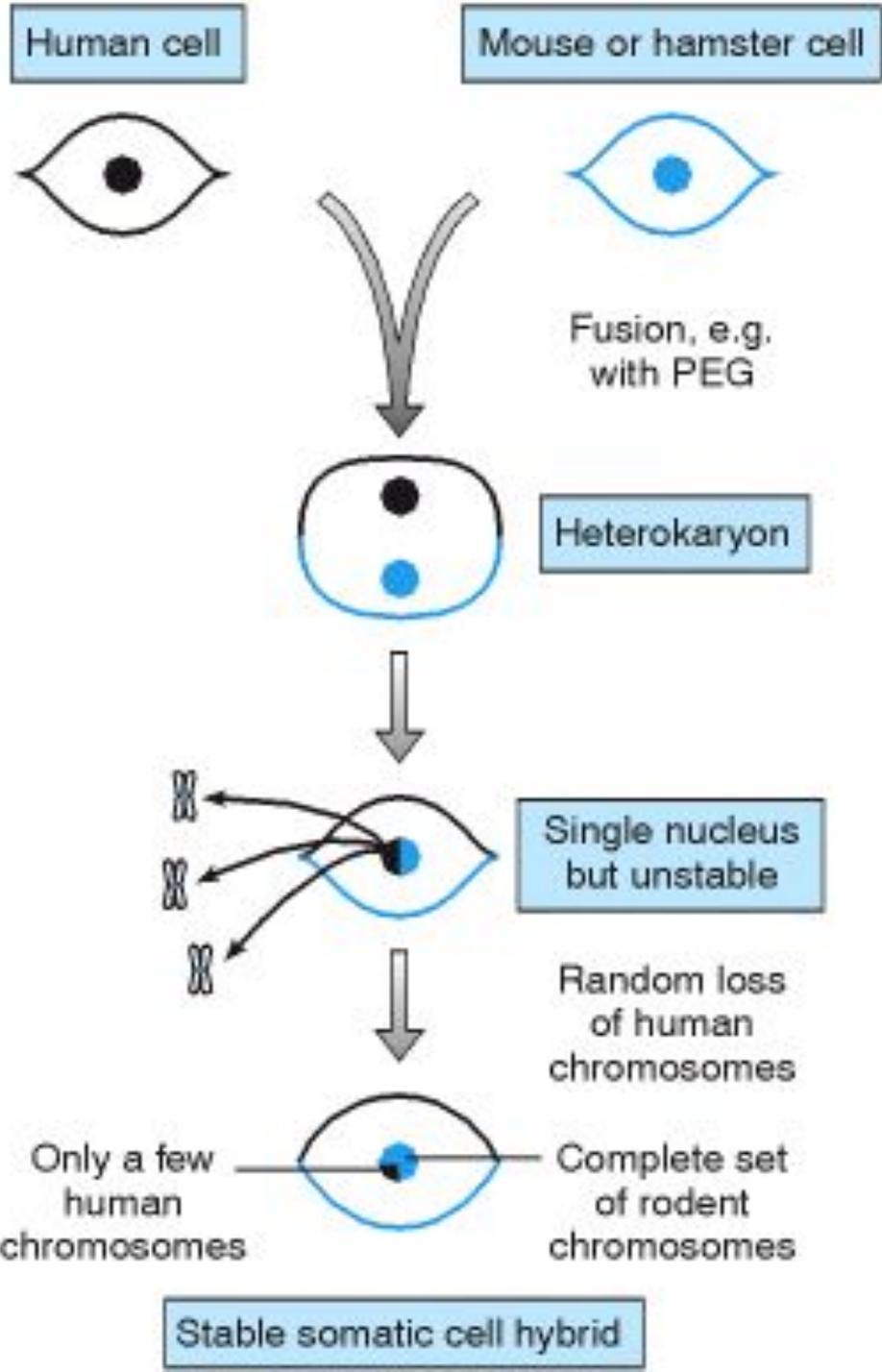
Физические карты - более точны!

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

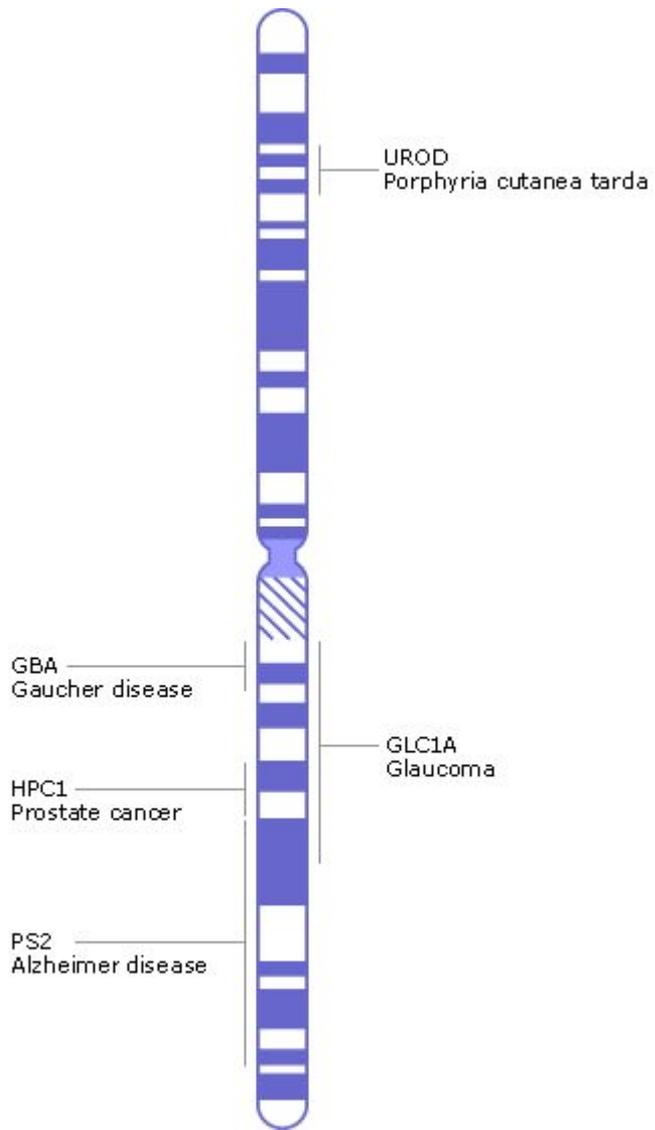


- Пример показывает как стабильные «человек-мышь» гибридные соматические клетки могут получаться применением ПЭГ
- По понятным причинам хромосомы человека избирательно утрачиваются первичным продуктом слияния
- Утрата хромосом человека приводит к образованию большого разнообразия гибридных клеток по 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

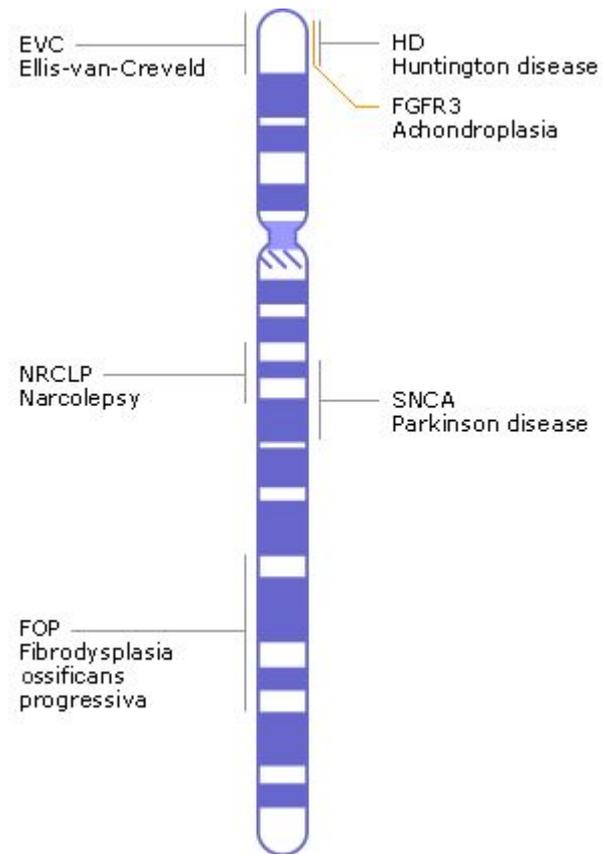
- После размножения интересующих клеток можно провести **анализ ферментов**, активность которых связана с наличием именно этой хромосомы
- Использование **методов дифференцированной окраски** хромосом позволяет связать гены с определенными локусами хромосом, так как в гибридных клетках довольно частыми 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.

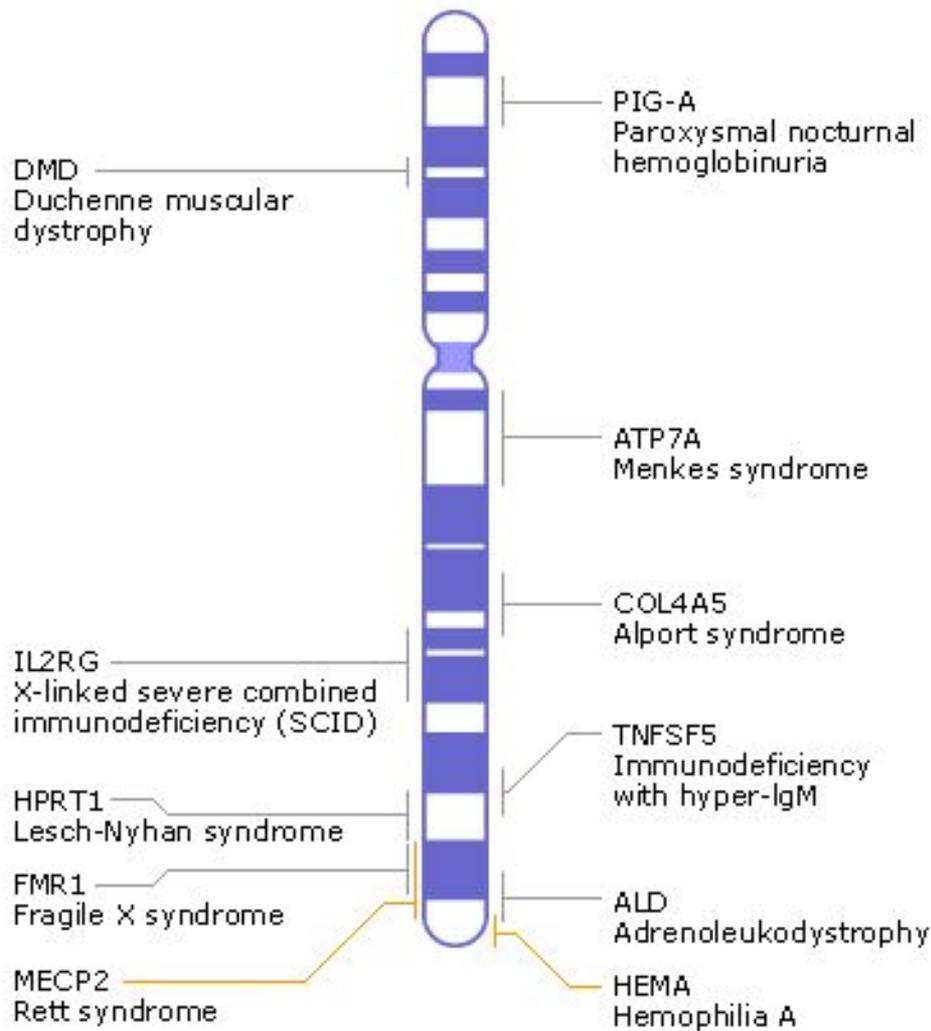
- **Благодаря картированию удалось установить локализацию многих генов в хромосомах человека**
- Гены располагаются в хромосомах довольно скученно, образуя группы, между которыми могут находиться большие незанятые участки (пустыни)
- В различных хромосомах находится различное число генов
- Наибольшее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



Хромосома 1



Хромосома 4



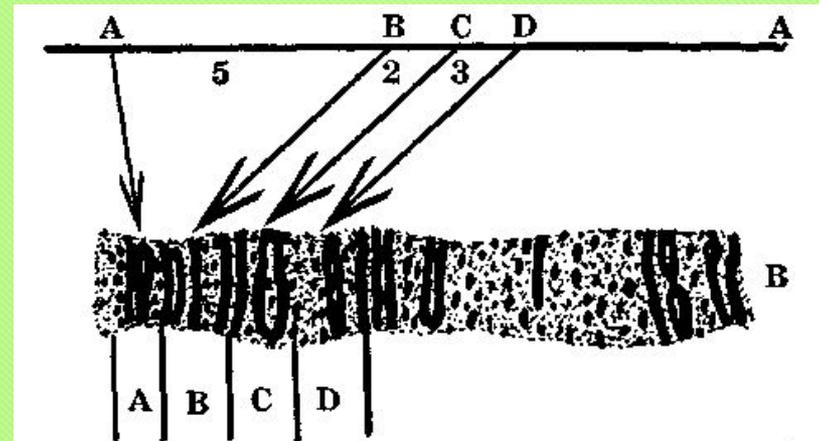
X-хромосома

• Аллели

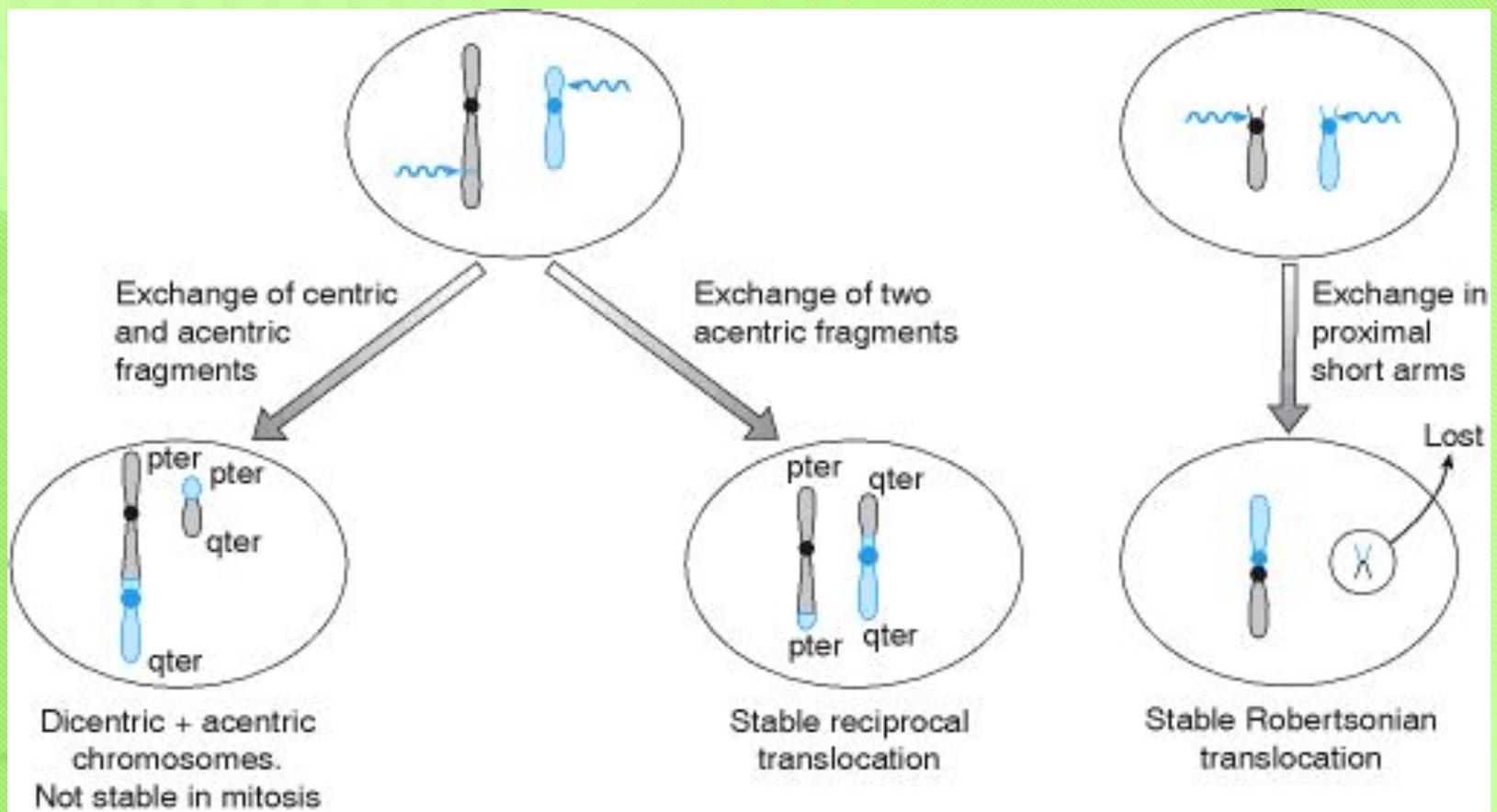
- группы крови по системе АВ0, находятся в 9-й хромосоме
- группы крови по системе MN - во 2-й
- системы резус-фактора (Rh) - в 1-й хромосоме
- главного комплекса гистосовместимости – в 6-й хромосоме
- Свыше 200 генов напрямую унаследованы нами от бактерий
- Повторяющиеся последовательности ДНК, которые 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



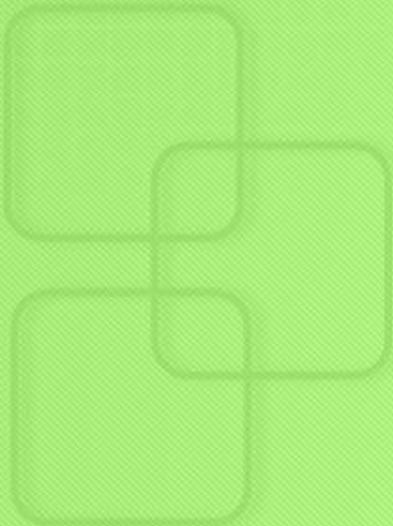
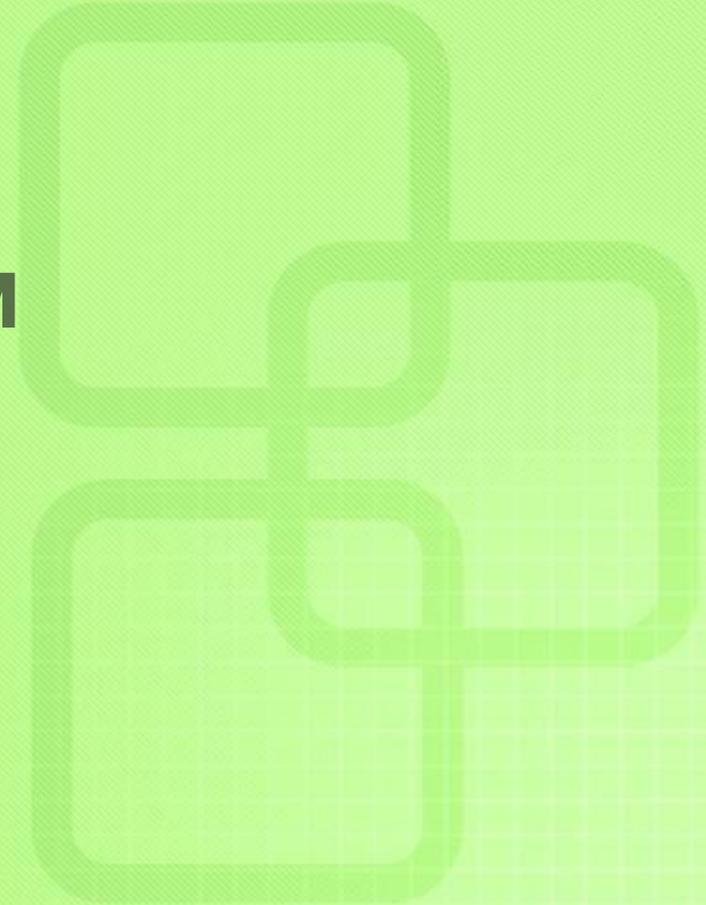
Цитологическая карта хромосомы



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 назвали **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

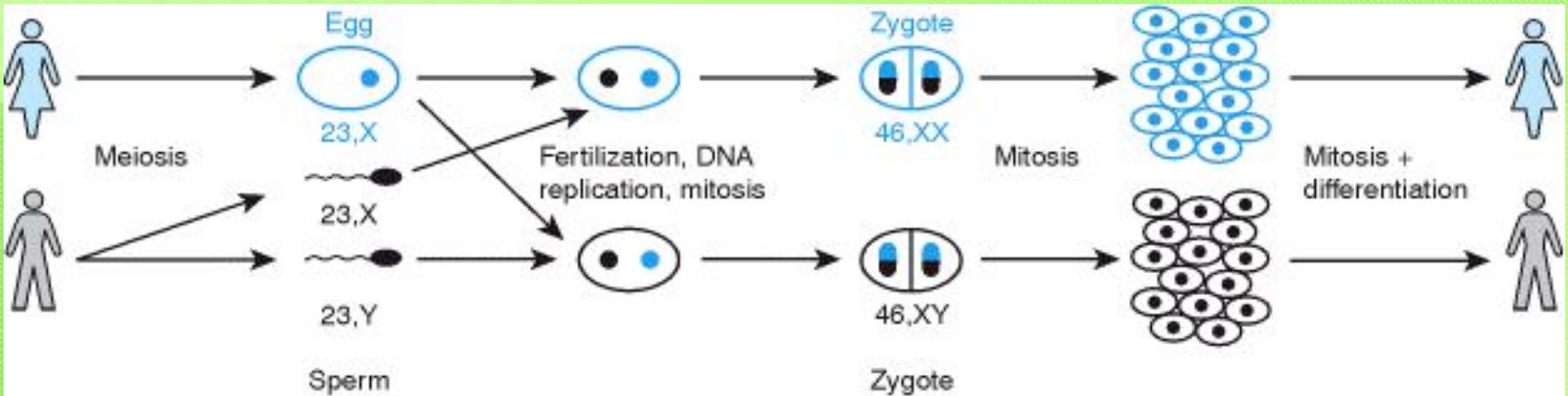
Типы хромосомных механизмов определения пола

- **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

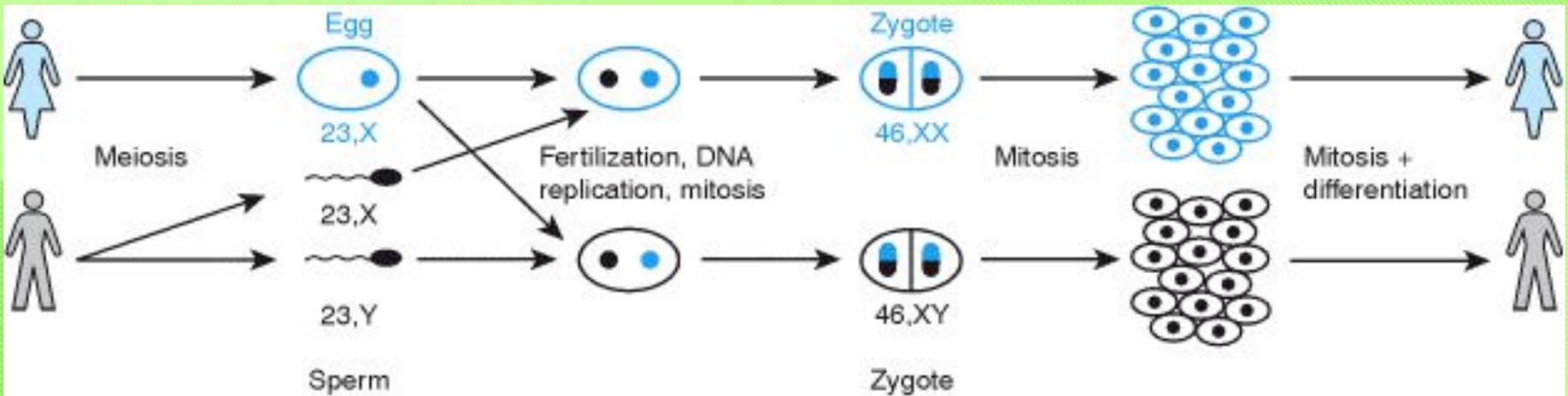
- Данный тип определения пола был впервые изучен на жуке *Lygaeus turcicus* Вильсоном и Стивенсом
 - самки имеют набор половых хромосом XX
 - самцы имеют набор половых хромосом XY
- Этот тип определения пола выявлен у человека, дрозофилы, ряда насекомых
- Модификация этого типа определения пола: XY у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



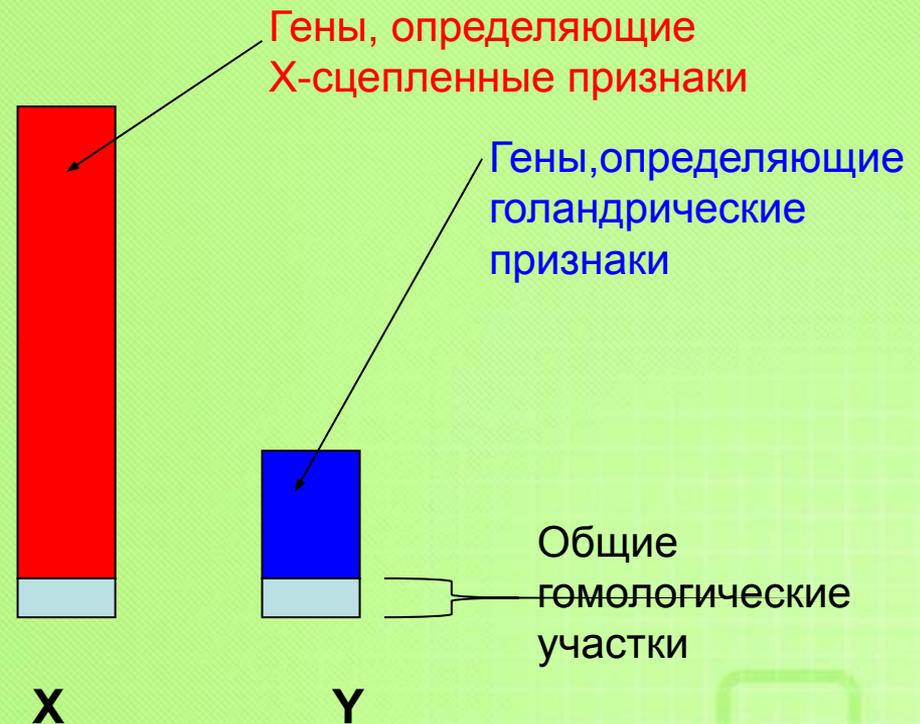
- **Пол человека определяется в момент оплодотворения.** Женщина имеет один тип гамет — X, мужчина — два типа гамет: X и Y
- При оплодотворении хромосомные наборы гамет объединяются. Зигота содержит 22 пары аутосом и одну пару половых хромосом
- Если яйцеклетку оплодотворил сперматозоид с X-хромосомой, 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 Мб ДНК, тогда как **Y** – это акроцентрическая хромосома существенно меньших размеров (содержит около 60 Мб 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

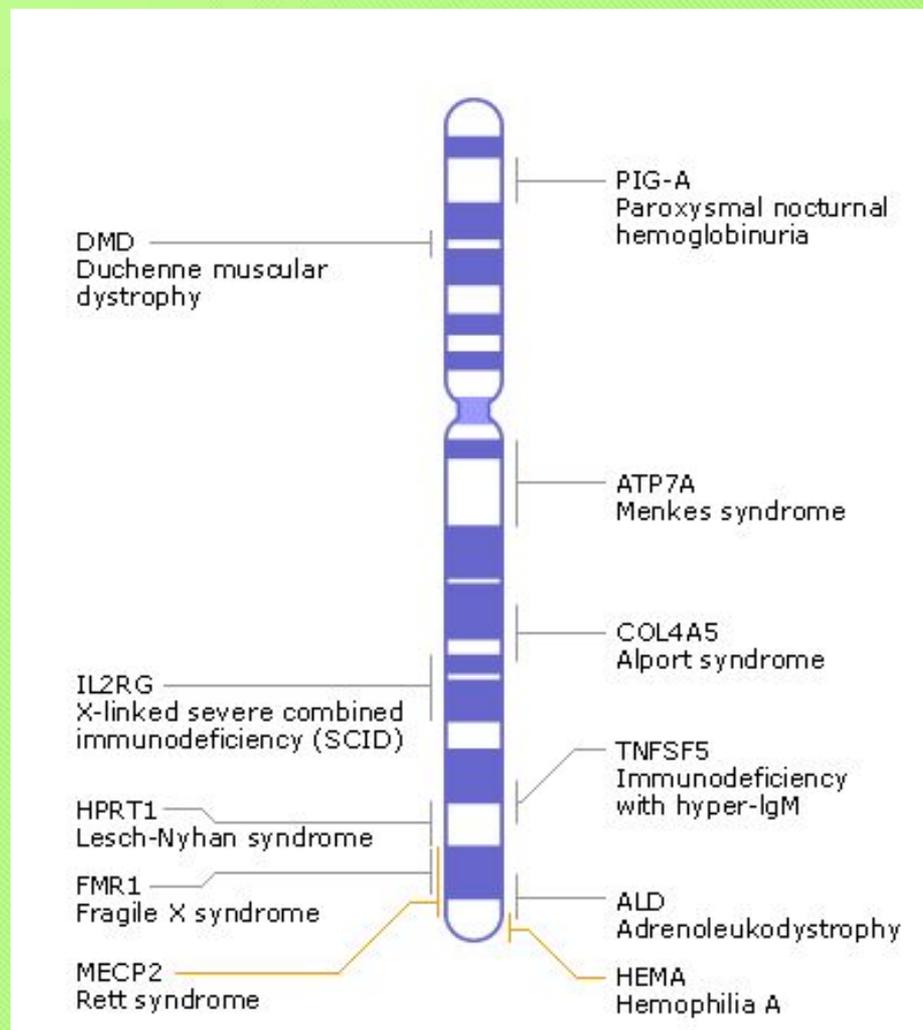


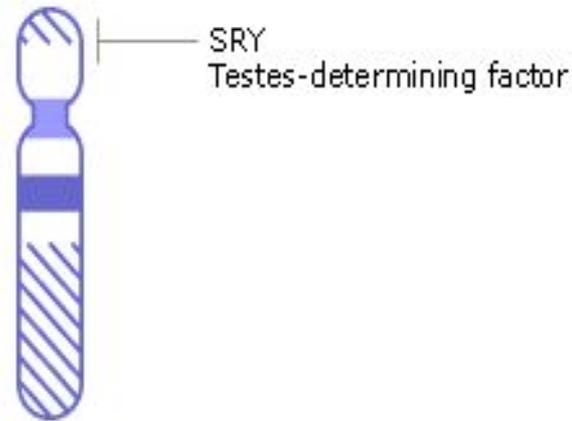
Х-хромосома человека

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)

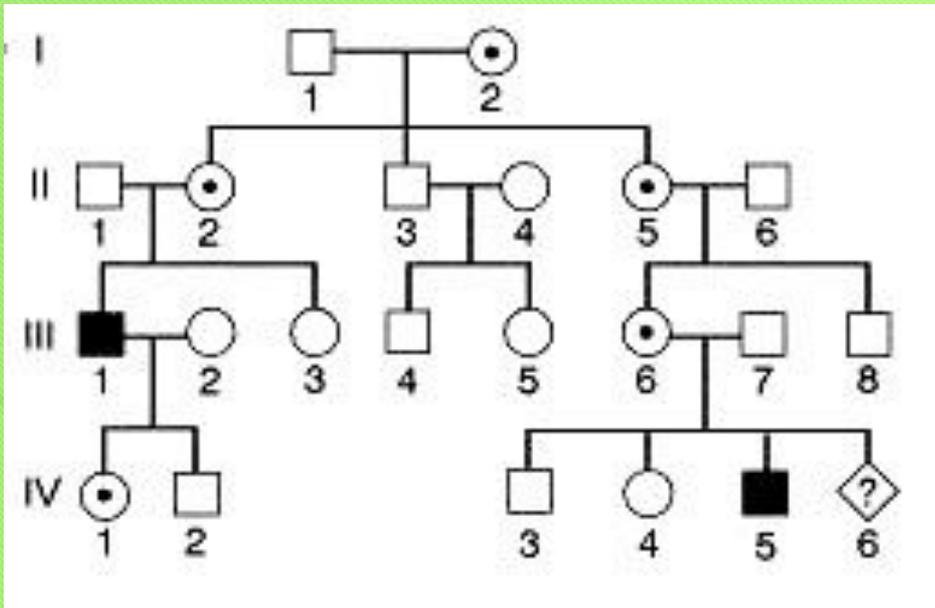
Доминантное

Рецессивное

витаминорезистентный
рахит, темная эмаль
зубов

гемофилия, дальтонизм,
атрофия зрительного нерва,
миопатия Дюшенна

X-сцепленное рецессивное наследование



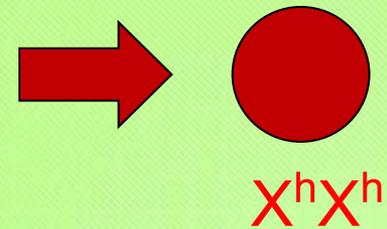
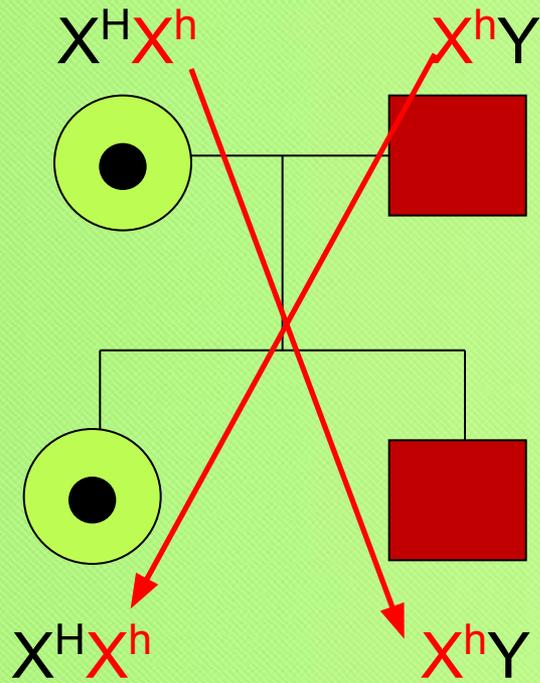
- Преимущественно поражаются мужчины
- Пораженные мальчики обычно рождаются от непораженных родителей
- Мать обычно является асимптоматичным носителем и может иметь пораженного отца
- Женщины могут быть пораженными, если их отец пораженный, а мать является носителем. Или очень редко в результате неслучайной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

Наследование гемофилии

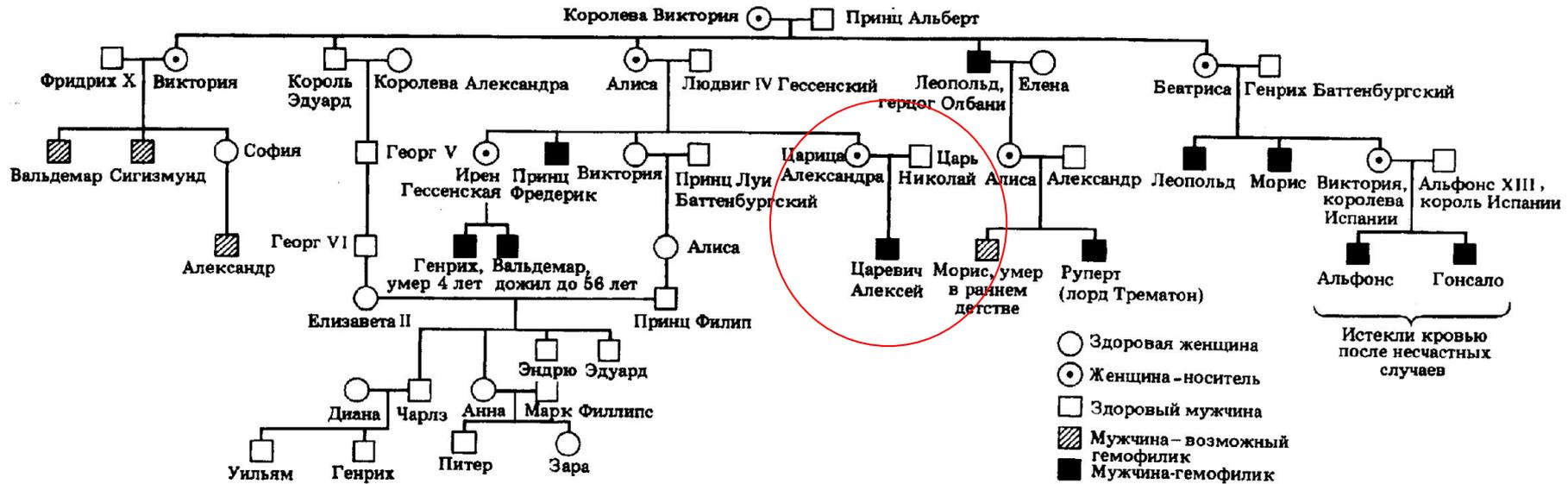
H — ген нормального свертывания крови,

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



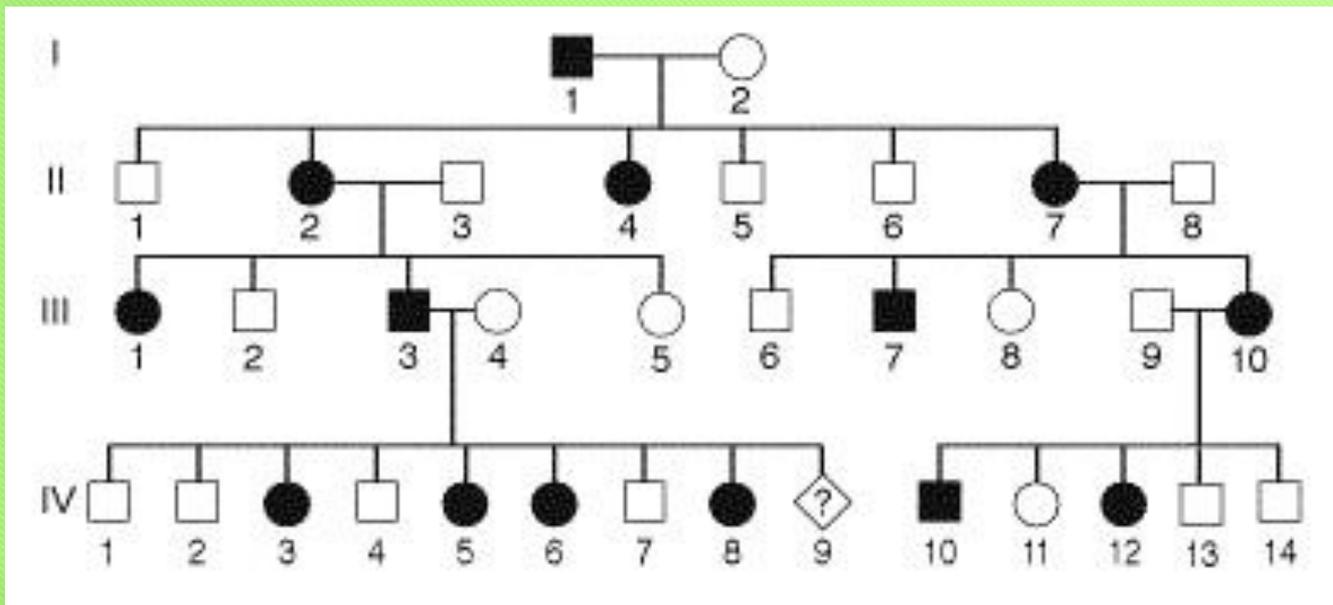
Наследование гемофилии А у потомков королевы Виктории. На схеме обозначены только те потомки, которые участвовали в передаче гемофилии или были поражены ею.

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)

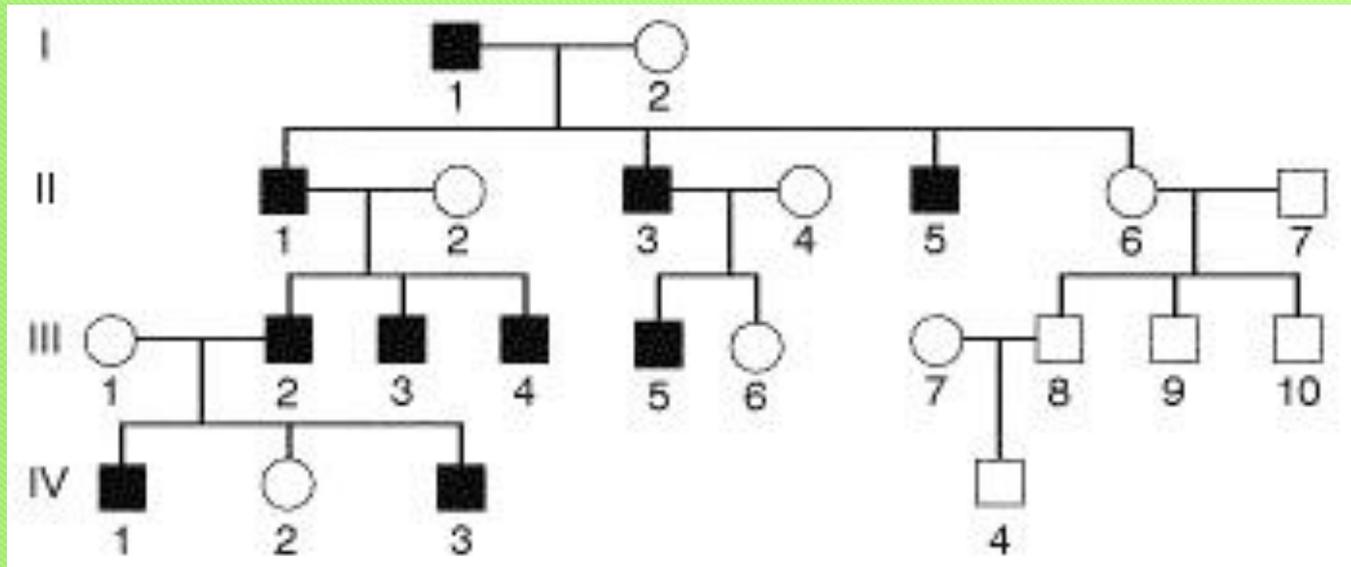
- **Гемофилия В** (болезнь Кристмасса) – X-сцепленное заболевание, дефицит фактора IX (тромбопластина). Частота 1:30 000 живорожденных мальчиков
- Составляет 15% от всех случаев гемофилии
- **Гемофилия С** – дефицит фактора XI (предшественника тромбопластина). Часто встречается на Ближнем Востоке (Йемен, 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 (AA), так и у гетерозигот (Aa). У женщин этот признак рецессивен, он проявляется только у рецессивных гомозигот (aa). 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

