

Дисциплина: Генетика человека с основами медицинской генетики

Лекция 2.

Гибридологический метод.
Взаимодействие между генами.
Наследственные свойства крови.
Хромосомная теория
наследственности. Хромосомные
карты человека

ПРЕПОДАВАТЕЛЬ КРЮКОВА Д.А.



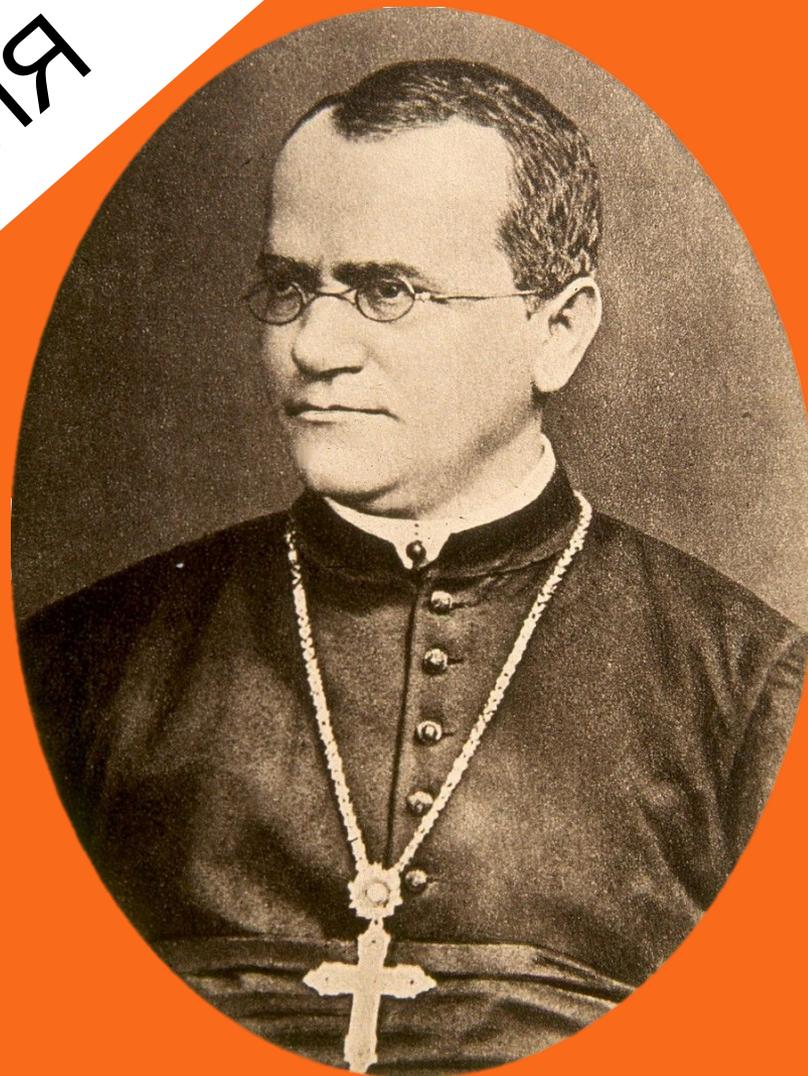
ГИБРИДОЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД

Разработан Г. Менделем

Принципы:

1. Проводилось изучение чистых линий (гомозигот, организмов, которые не давали расщепление признаков в ряду поколений)
 2. Проводился анализ отдельных пар альтернативных признаков (признаков, имеющих 2 четко различающихся фенотипических варианта)
 3. Проводился количественный учет вариантов, возникающих после скрещивания
 4. Индивидуальный учет потомства от каждой родительской особи
- 

ЗАКОНЫ МЕНДЕЛЯ



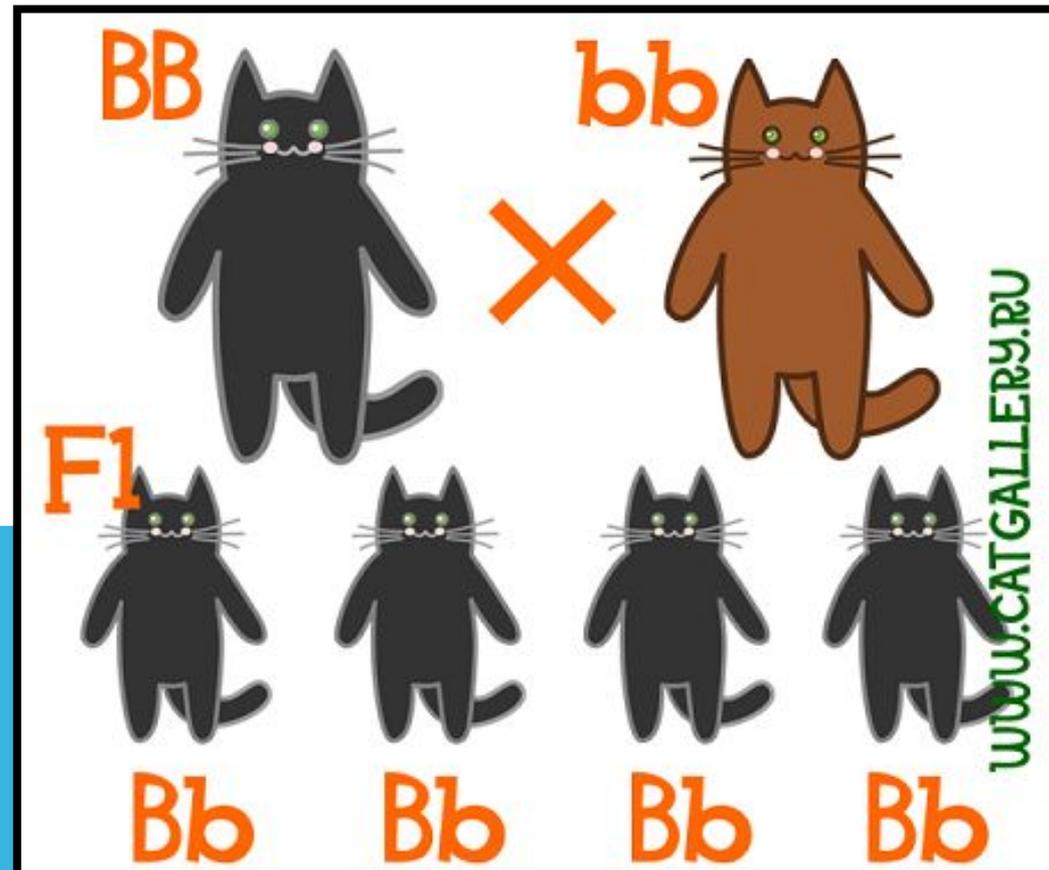
Г. Мендель
(1822-1894)

I ЗАКОН МЕНДЕЛЯ

При скрещивании гомозигот,
анализируемых по одной паре
альтернативных признаков, все
потомство единообразно

По фенотипу у всех –
доминантный признак

По генотипу – все гетерозиготы



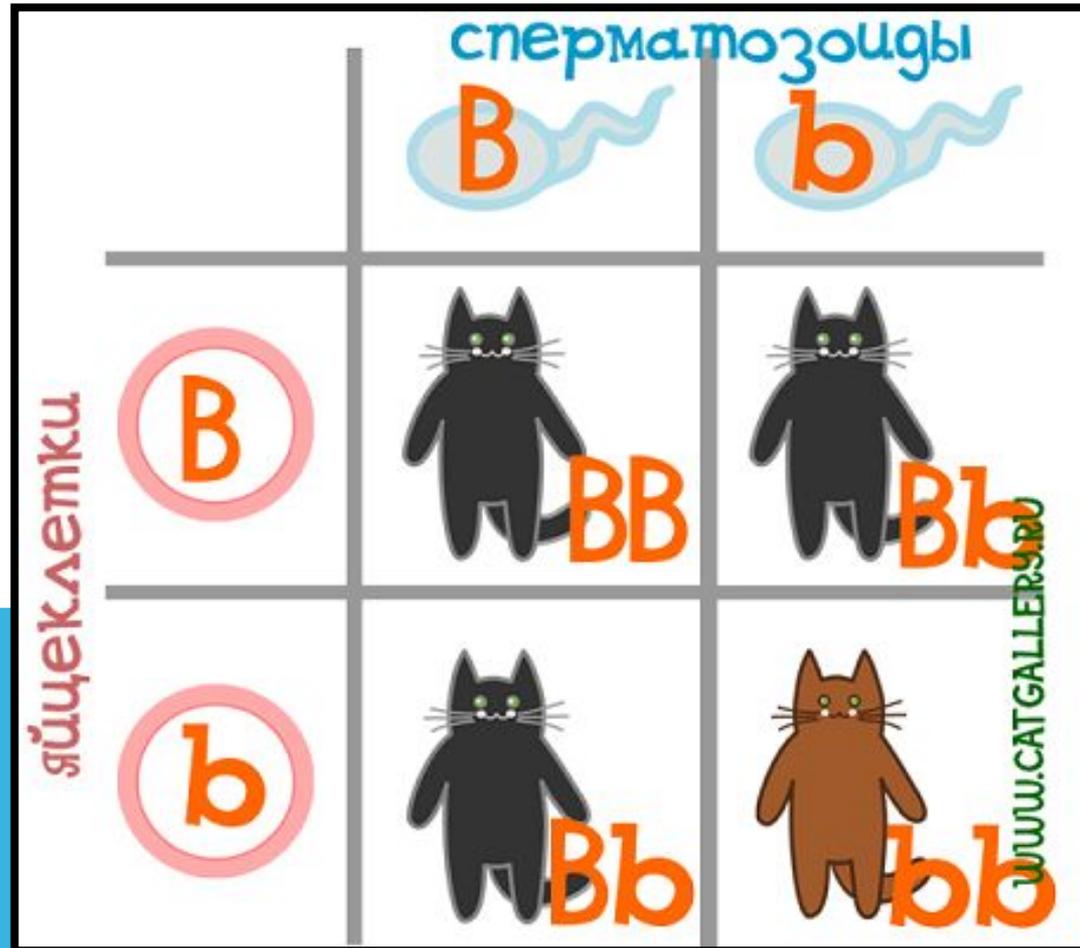
II ЗАКОН МЕНДЕЛЯ

При скрещивании гетерозиготных особей, анализируемых по 1 паре альтернативных признаков в потомстве наблюдается расщепление:

По фенотипу - **3:1** (3/4 потомства – доминантный признак, 1/4 - рецессивный признак)

По генотипу – **1:2:1** (1/4 – AA, 2/4 – Aa, 1/4 - aa)

МОНОГИБРИДНОЕ СКРЕЩИВАНИЕ – скрещивание по одному признаку



III ЗАКОН МЕНДЕЛЯ

При скрещивании гетерозиготных организмов, анализируемых по 2-м и более парам альтернативных признаков, гены и кодируемые ими признаки наследуются независимо друг от друга и комбинируются во всех возможных сочетаниях

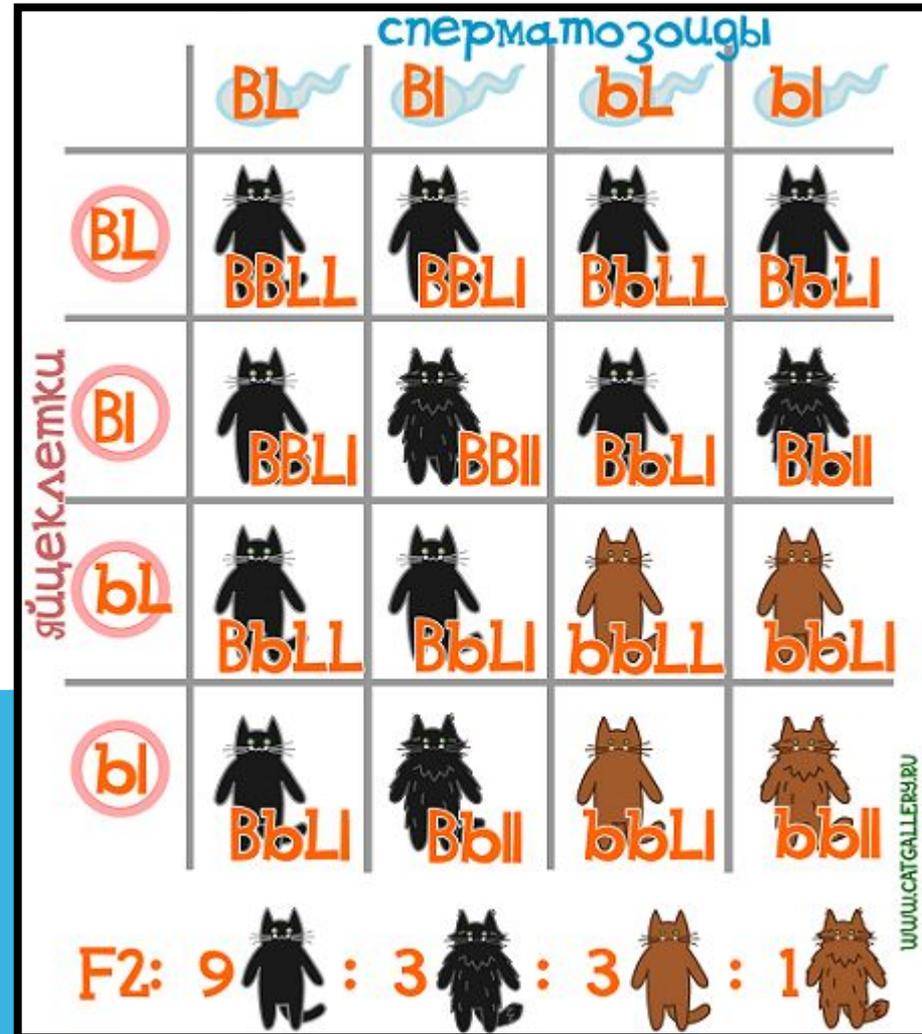
При исследовании 2-х признаков расщепление по генотипу: **9:3:3:1**

В общем виде расщепление по фенотипу описывают формулой:

$$(3:1)^n, \text{ где}$$

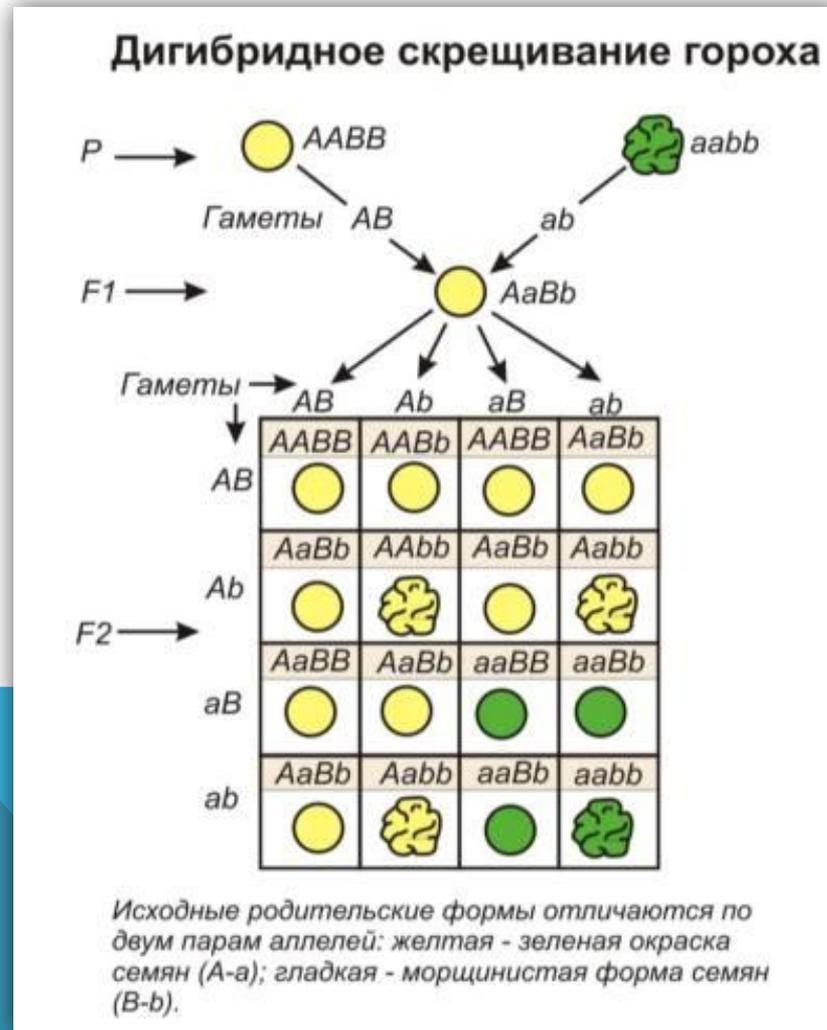
n – количество изучаемых признаков

МОНОГИБРИДНОЕ СКРЕЩИВАНИЕ
– скрещивание по одному признаку



ДИГИБРИДНОЕ СКРЕЩИВАНИЕ

- скрещивание форм, отличающихся друг от друга, по двум парам альтернативных признаков



ПОЛИГИБРИДНОЕ СКРЕЩИВАНИЕ

- скрещивание форм, отличающихся друг от друга, по нескольким парам альтернативных признаков

| ♀ \ ♂ | ABC |
|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| ABC | AABBCC |
| AbC | AABbCC |
| ABc | AABBCc |
| aBC | AaBBCC |
| abC | AaBbCC |
| aBc | AaBBCc |
| Abc | AABbCc |
| abc | AaBbCc |

УСЛОВИЯ ДЕЙСТВИЯ ЗАКОНОВ МЕНДЕЛЯ

(условия менделирования)

1. За развитие одного признака отвечает **1** ген
2. Разные гены не взаимодействуют друг с другом
3. Разные гены располагаются в разных хромосомах
4. Изучаемая выборка должна иметь большие размеры (несколько десятков тысяч), т.к. закон Менделя имеют статистический характер
5. Признаки должны на **100%** проявляться в фенотипе
6. У особей с одинаковым генотипом признаки выражены в равной степени
7. Признаки не должны быть сцеплены с полом (гены расположены в соматических хромосомах)

МЕНДЕЛИРУЮЩИЕ ПРИЗНАКИ ЧЕЛОВЕКА

Доминантный признак (А)	Рецессивный признак (а)
Праворукость Темный цвет волос Курчавость волос Полидактилия Норма Норма	Леворукость Светлый цвет волос Прямые волосы Норма Фенилкетонурия Альбинизм

ЗАКОН ЧИСТОТЫ ГАМЕТ (1865 г., Г. МЕНДЕЛЬ)

Пары наследственных факторов при образовании зигот
не смешиваются и не сливаются

Каждая гамета (половая клетка) содержит **1** аллель одного
гена

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АЛЛЕЛЬНЫХ ГЕНОВ

1. Полное доминирование
2. Неполное доминирование
(промежуточное наследование)
3. Кодоминирование
4. Сверхдоминирование
5. Аллельное исключение

ДОМИНАНТНЫЙ ГЕН (A)

Ген, который в гетерозиготном состоянии проявляется так же, как и в гомозиготном

У особей с разными генотипами (AA и Aa) фенотипы одинаковые

РЕЦЕССИВНЫЙ ГЕН (a)

Ген, который проявляется только в гомозиготном состоянии

У особей с рецессивными признаками генотип всегда aa

$Aa=AA$
(фенотипически)

ПОЛНОЕ
ДОМИНИРОВАНИЕ

**Вид взаимодействия
аллельных генов, при
котором один аллель гена
полностью подавляет
другой**

Взаимодействие
аллельных генов

СВОЙСТВА ДОМИНИРОВАНИЯ

1. ОТНОСИТЕЛЬНОСТЬ

Проявляется при множественном аллелизме. Один и тот же аллель может взаимодействовать с другими аллелями либо как доминантный, либо по другим способам доминирования

Пример: Переносимость и непереносимость молока

L – лактаза вырабатывается в течение всей жизни

I₁ – лактаза вырабатывается до периода полового созревания

I₂ – лактаза не вырабатывается

$\left. \begin{array}{l} LL \\ LI_1 \\ LI_2 \end{array} \right\}$ усвоение молока в течение всей жизни

$\left. \begin{array}{l} I_1 I_1 \\ I_1 I_2 \end{array} \right\}$ усвоение молока до периода полового созревания

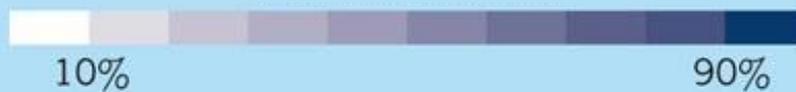
$\left. \begin{array}{l} I_2 I_2 \\ I_2 \end{array} \right\}$ непереносимость молока

LACTASE HOTSPOTS

Только 1/3 людей продуцируют лактазу в течение всей жизни



Процент взрослых людей,
которые переносят лактозу



СВОЙСТВА ДОМИНИРОВАНИЯ

2. НЕСТОЙКОСТЬ

Проявление доминантного гена может зависеть от всего генотипа

Пример: Аллопеция

A – норма

a – аллопеция

$Aa\ XX$ } аллопеции нет

$Aa\ XX$
 $Aa\ XY$ } аллопеция есть

У женщин мутантный ген проявляет себя как рецессивный
У мужчин – как доминантный

АЛЛОПЕЦИЯ



СВОЙСТВА ДОМИНИРОВАНИЯ

3. ОБРАТИМОСТЬ

Проявление гена может зависеть от условий окружающей среды

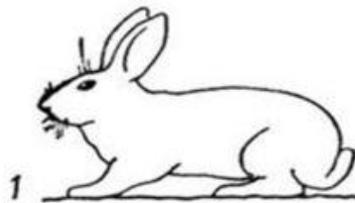
Пример: Гималайский кролик

A – темная окраска

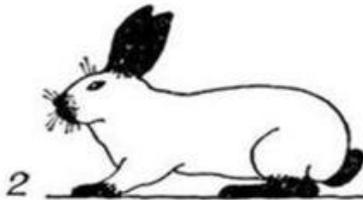
a – светлая окраска

Aa +
 $t^{\circ}\text{среды} < 25^{\circ}\text{C}$ } темная окраска

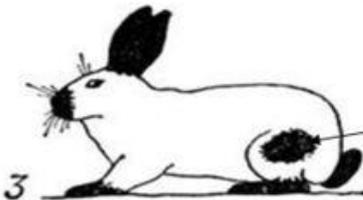
Aa +
 $t^{\circ}\text{среды} > 25^{\circ}\text{C}$ } светлая окраска



Выращен при 30°



Выращен при 20°



Побрит и к участку кожи на время привязан пузырь со льдом – выросла темная шерсть

$Aa \neq AA$

$Aa \neq aa$

(фенотипически)

НЕПОЛНОЕ
(ПРОМЕЖУТОЧНОЕ)
ДОМИНИРОВАНИЕ

**Вид взаимодействия
аллельных генов, при котором
один фенотип гетерозигот (Aa)
отличается от фенотипа
гомозигот (AA и aa)**

**Один признак имеет 3
фенотипических варианта**

Взаимодействие
аллельных генов

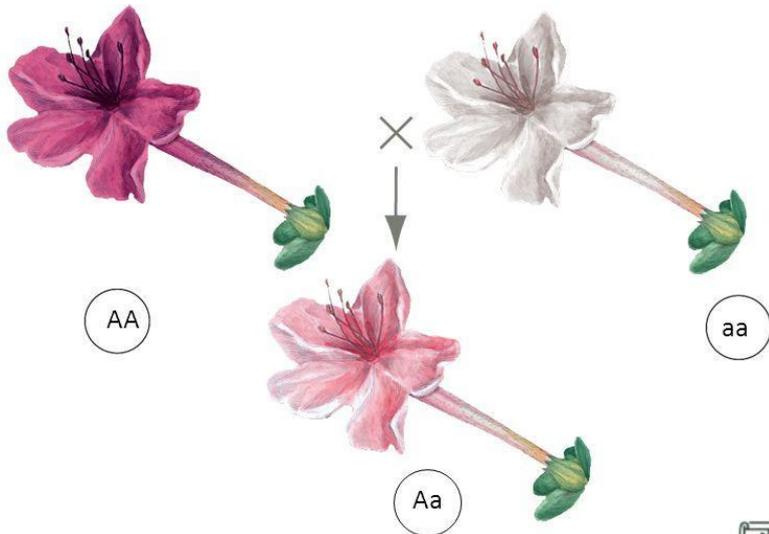
НЕПОЛНОЕ ДОМИНИРОВАНИЕ: ПРИМЕР

Цветок Ночная красавица

AA – красные цветки

Aa – розовые цветки

aa – белые цветки

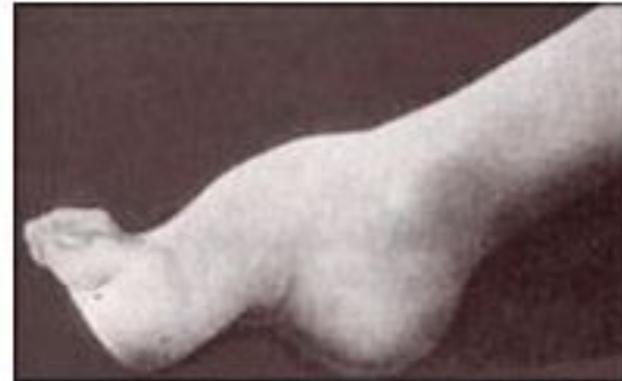


Атаксия Фредрейха

AA – норма

Aa – искривленная стопа

aa – полное нарушение координации движений



Стопа Фридрейха - высокий вогнутый свод, переразгибание пальцев в основных фалангах, сгибание пальцев в дистальных фалангах.

$Aa=AA+aa$
(фенотипически)

КОДОМИНИРОВАНИЕ

Вид взаимодействия аллельных генов, при котором проявляется активность обоих генов, а в фенотипе сочетаются признаки, характерные для гомозигот

Взаимодействие аллельных генов

КОДОМИНИРОВАНИЕ: ПРИМЕР – ГРУППЫ КРОВИ АВО

Группа крови	Генотип	Агглютиногены (эритроциты)	Агглютинины (плазма)
I (0)	I^0I^0	нет	$\alpha\beta$
II (A)	I^AI^A I^AI^0	A	β
III (B)	I^BI^B I^BI^0	B	α
IV (AB)	I^AI^B	AB	нет

$Aa=AA+aa$
(фенотипически)

СВЕРХДОМИНИРОВАН

**Вид взаимодействия
аллельных генов, при котором
у гетерозигот отмечается
более сильное проявление
признака или возникают
необычные признаки**

Взаимодействие
аллельных генов

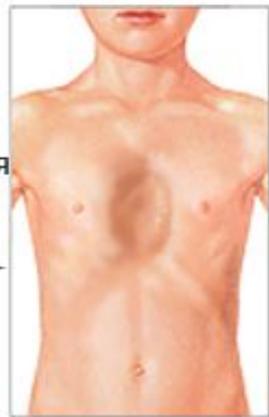
СВЕРХДОМИНИРОВАНИЕ: ПРИМЕРЫ

КУКУРУЗА: у гибридных сортов отмечается высокая урожайность и устойчивость

СЕРПОВИДНО-КЛЕТОЧНАЯ АНЕМИЯ: у гетерозигот (Aa) – невосприимчивость к малярии

СИНДРОМ МАРФАНА: у гетерозигот (Aa) отмечается повышенная трудоспособность и целеустремленность

Симптомы синдрома Марфана



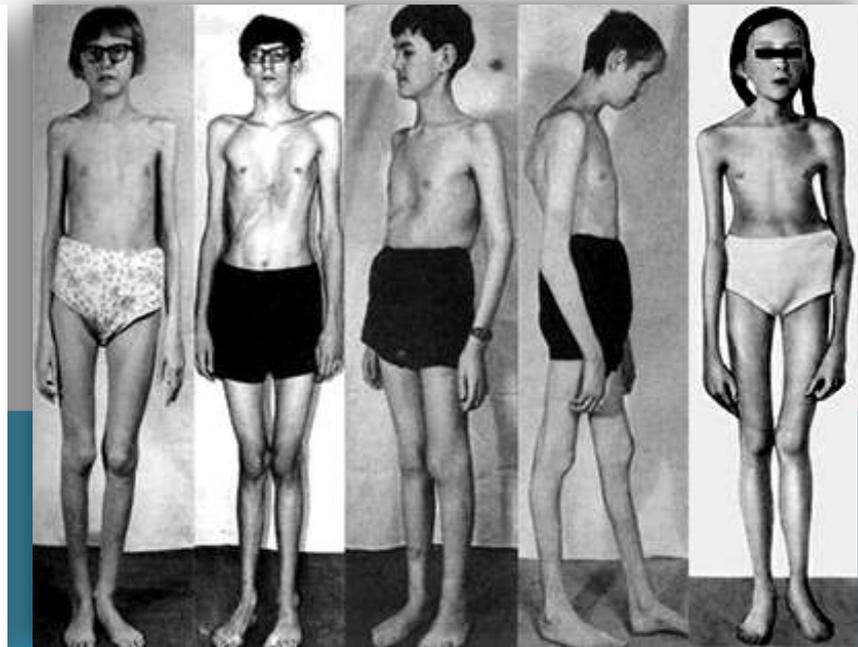
Деформация
грудной
клетки



Паучьи пальцы



Аневризма аорты



АЛЛЕЛЬНОЕ ИСКЛЮЧЕНИЕ

**Вид взаимодействия
аллельных генов, при котором
в норме признак кодируется
одним аллелем, а второй
аллель не функционирует**

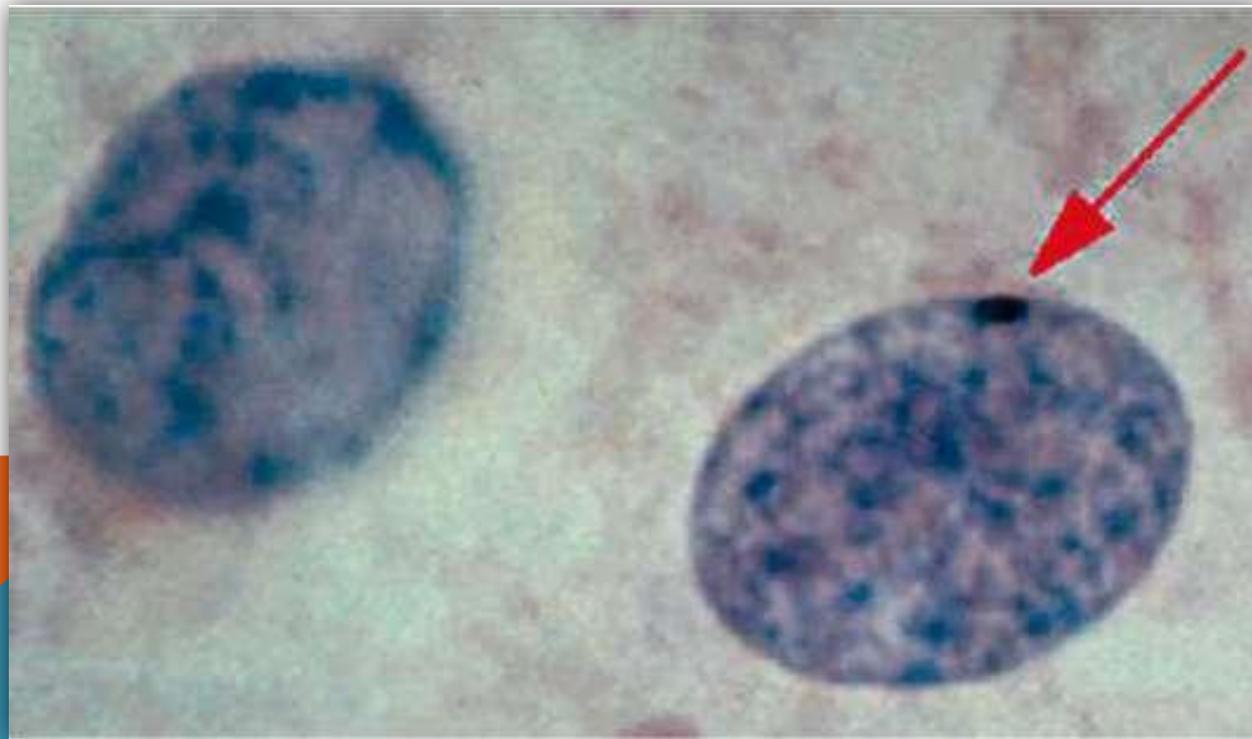
Взаимодействие
аллельных генов

АЛЛЕЛЬНОЕ ИСКЛЮЧЕНИЕ: ПРИМЕР

Гены, расположенные в X-хромосоме

У женщин (XX) одна X-хромосома переходит в более уплотненное состояние – тельце Барра.

Гены, лежащие в этой хромосоме не функционируют



ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НЕАЛЛЕЛЬНЫХ ГЕНОВ

1. *Комплементность*
2. *Полимерия (полигенное наследование)*
3. *Эпистаз*
4. *Эффект наложения*

КОМПЛЕМЕНТАРНОСТЬ

процесс взаимодействия двух и более взаимодополняющих друг друга неаллельных генов, при котором появление признака у организма обуславливается обязательным присутствием этих генов в определённом состоянии (обычно в доминантном)

Пример №1: развитие нормального слуха

Ген А – нормальное развитие улитки внутреннего уха

Ген В – нормальное развитие слухового нерва

AABV
AaBV
AABv } Нормальный слух

aaBV
aaVv
Aavv
AAVv } Патология слуха

КОМПЛЕМЕНТАРНОСТЬ

Пример №2: синдром Морриса (тестикулярная феминизация)

X – ген, отвечающий за формирование женского пола

Y – ген, отвечающий за развитие мужского пола

A – ген сцеплен с X-хромосомой, обеспечивающий **НАЛИЧИЕ** рецепторов а андрогенам в клетках тканей-мишеней

a - ген сцеплен с X-хромосомой, обеспечивающий **ОТСУТСТВИЕ** рецепторов а андрогенам в клетках тканей-мишеней

XAXA } Нормальный женский пол
XAXa }
XAY } Нормальный мужской пол

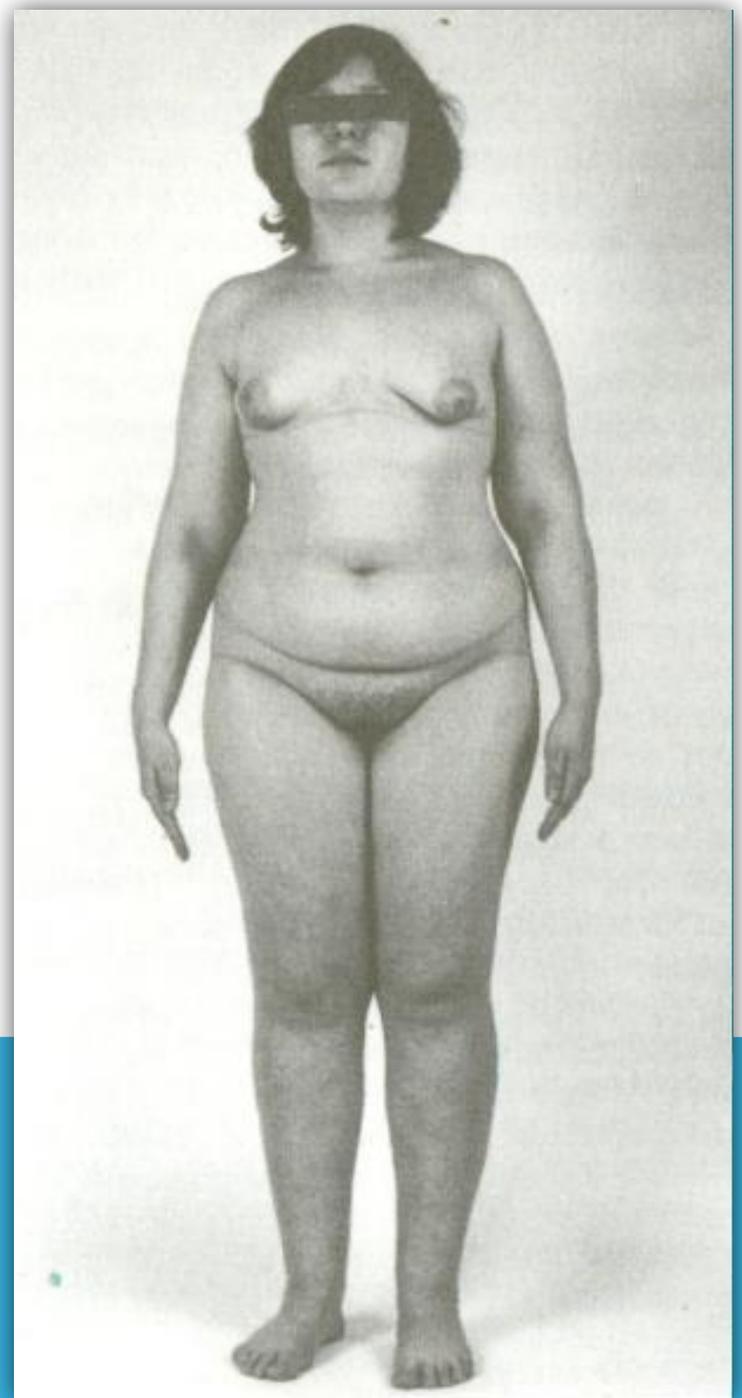
XaY } Синдром Морриса



- Фенотипически – женский пол
- Повышенное развитие мышечной массы
- Наружные половые органы – по женскому типу
- Внутренние половые органы: в брюшной полости – семенники, женские половые органы отсутствуют/недоразвиты



**Неполная форма
тестикулярной феминизации.
Внешний вид.**



ПОЛИМЕРИЯ (ПОЛИГЕННОЕ НАСЛЕДОВАНИЕ)

Взаимодействие неаллельных множественных генов, однонаправленно влияющих на развитие одного и того же признака; степень проявления признака зависит от количества генов

Полимерные гены обозначаются одинаковыми буквами, а аллели одного локуса имеют одинаковый нижний индекс

Пример: интенсивность окраски кожных покровов

$P_1 P_2 P_3 P_4$ - гены, отвечающие за окраску кожных покровов

$P_1 P_1 P_2 P_2 P_3 P_3 P_4 P_4$ – негроидный цвет кожи

$p_1 p_1 p_2 p_2 p_3 p_3 p_4 p_4$ – минимальная окраска кожных покровов

Промежуточные варианты – промежуточная окраска кожи

ЭПИСТАЗ

Взаимодействие, при котором один из доминантных или рецессивных неаллельных генов подавляет действие другого неаллельного гена

Пример: **БОМБЕЙСКИЙ ФЕНОМЕН**

Мать В(III)
 $I^{Bэ}I^{Bэ}$

Т

Отец О(I)
 $I^O I^O$

Дочь О(I)
 $I^O I^{Bэ}$

Т

Муж дочери А(II)
 $I^A I^O$

Внук₁ О(I)
 $I^O I^O$

Внук₂ А(II)
 $I^A I^O$

Внук₃ О(I)
 $I^O I^{Bэ}$

Внук₄ АВ(IV)
 $I^A I^{Bэ}$

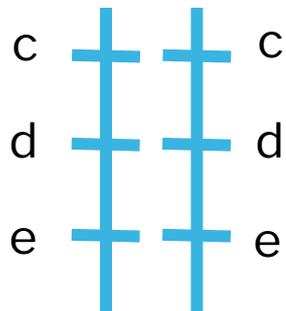
Феномен связан с наличием редкого эпистатического гена $I^{Bэ}$

ЭФФЕКТ НАЛОЖЕНИЯ ГЕНОВ

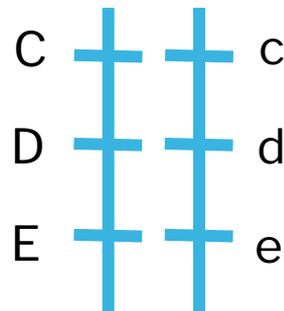
Способ взаимодействия неаллельных генов, при котором активность гена зависит от характера соседнего гена в хромосоме

Пример: Резус-фактор

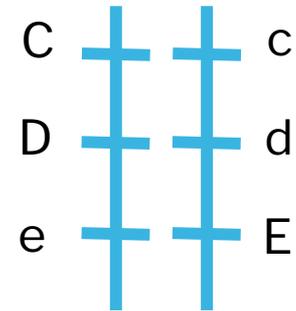
Резус фактор – комплекс из 3-х белков (C,D,E)



Rh-

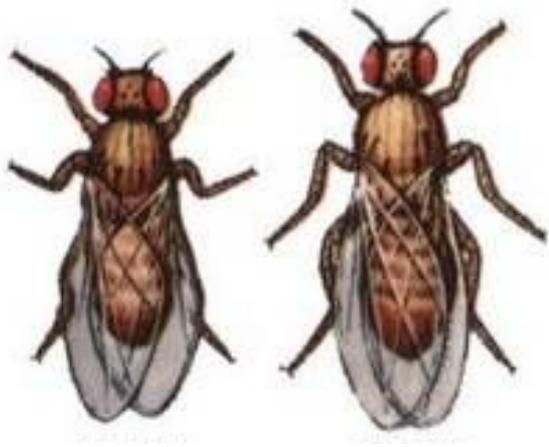


Rh+ (белки C,D)



Rh+ (белки C,D,E)

Обнаружено, что доминантный ген C подавляет активность доминантного гена E, когда они расположены в одной хромосоме

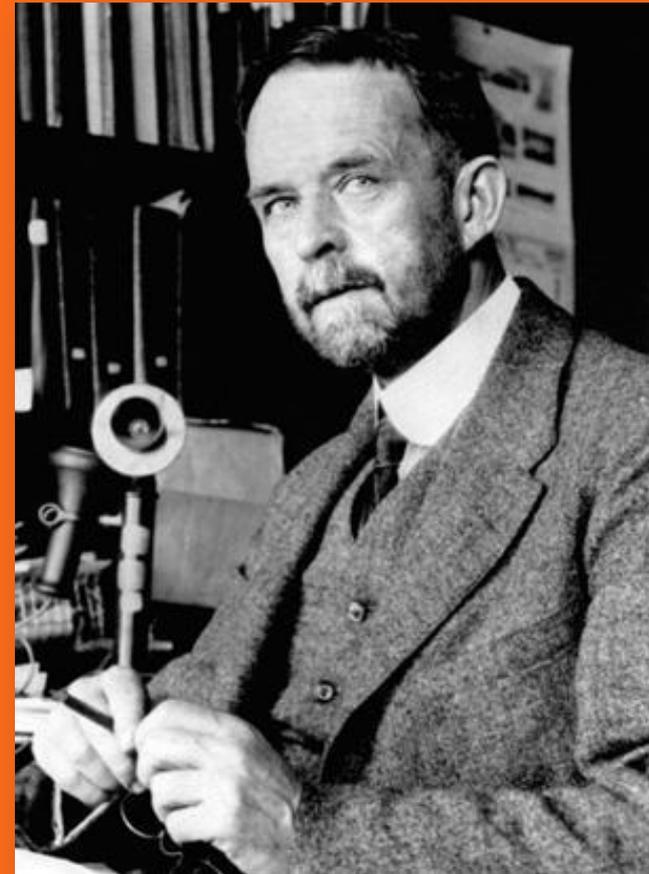


ХРОМОСОМНАЯ ТЕОРИЯ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ

АВТОР – ТОМАС МОРГАН

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ – МУХИ ДРОЗОФИЛЫ

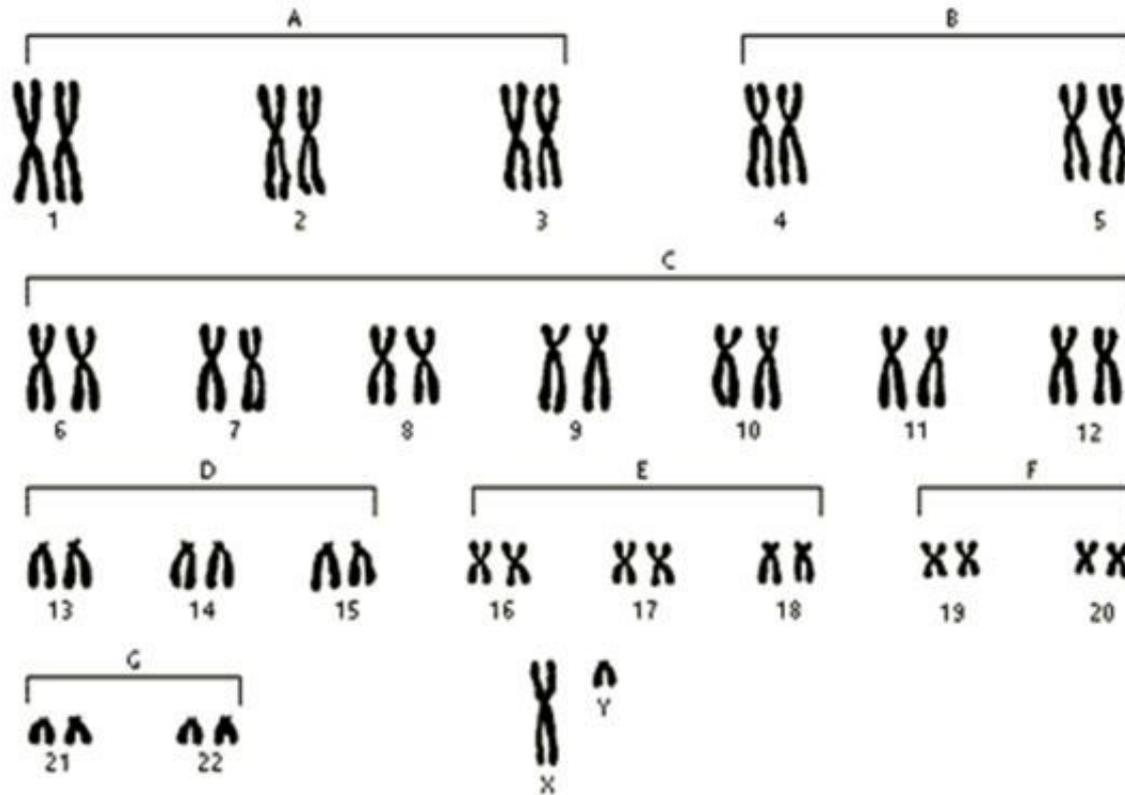
1993 год –
Нобелевская
премия



ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ХРОМОСОМНОЙ ТЕОРИИ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ

1. Гены располагаются в хромосомах. Хромосомы располагаются в ядре (исключение – митохондриальная ДНК)
2. Гены в хромосомах располагаются в линейном порядке
3. Участок, который занимает один ген называется **локус**
4. В идентичных локусах гомологичных хромосом находятся гены, влияющие на формирование одного признака
5. Гены, лежащие в одной хромосоме сцеплены и наследуются совместно. Число групп сцепления равно гаплоидному числу хромосом данного вида (у гомогаметного пола, XX) или больше на 1 (у гетерогаметного пола, XY)
6. Сцепленность генов нарушается в процессе мейоза
7. Каждый биологический вид характеризуется определенным набором хромосом — **КАРИОТИПОМ**

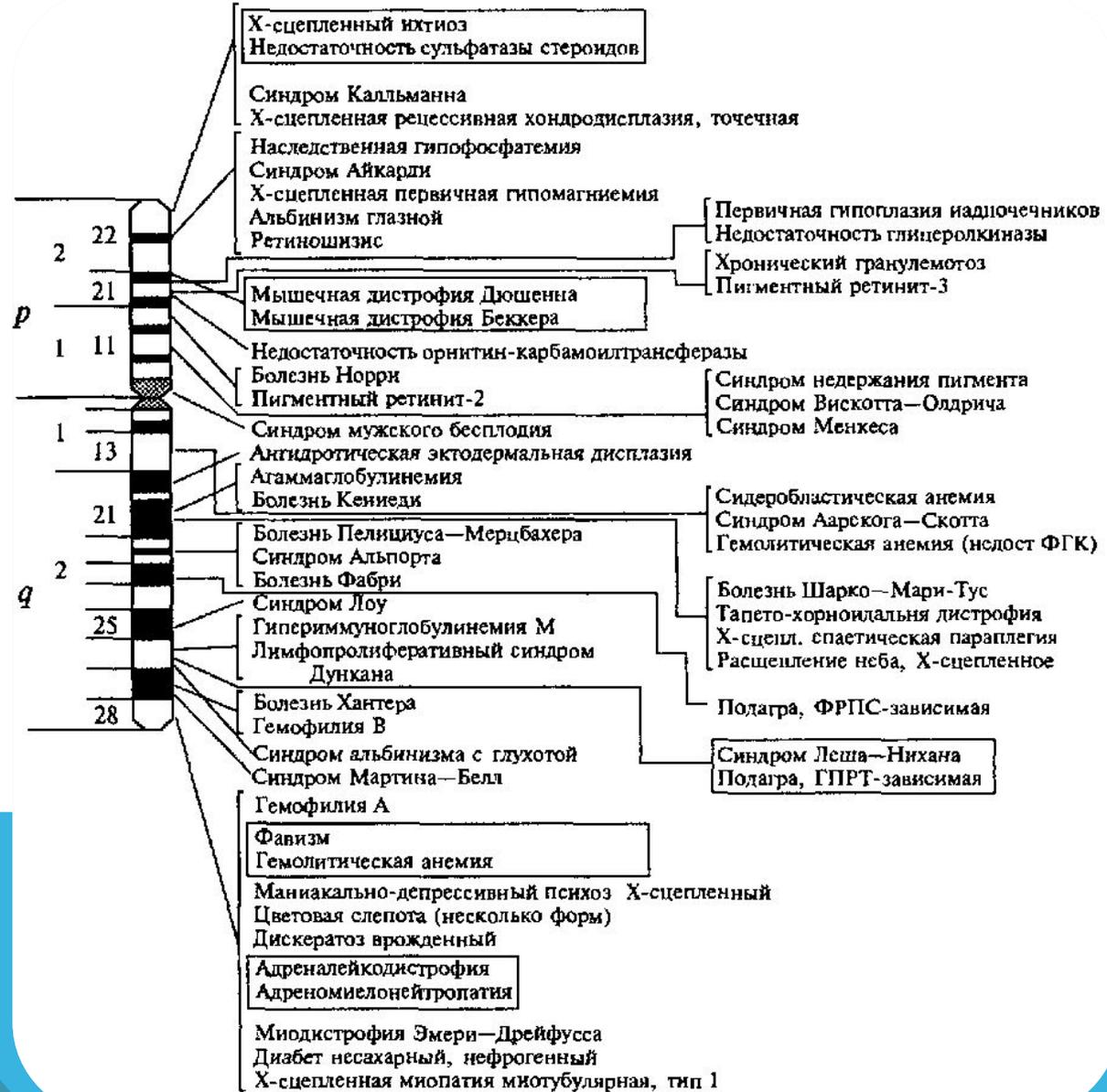
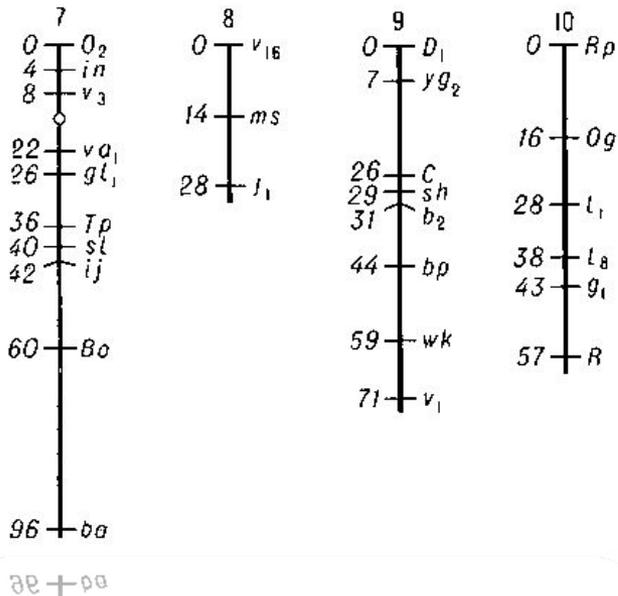
КАРИОТИП ЧЕЛОВЕКА



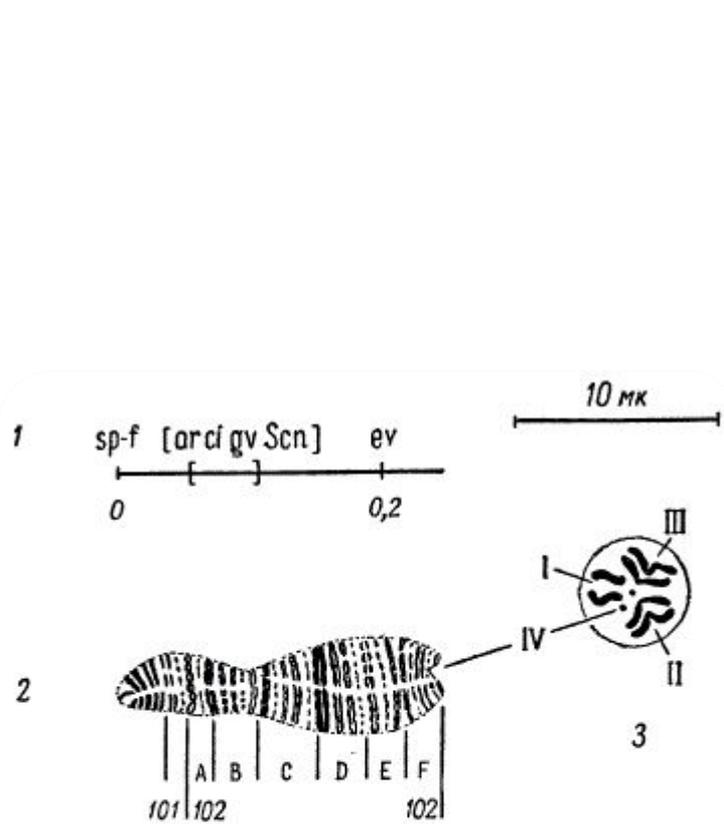
ХРОМОСОМНЫЕ КАРТЫ

Название	Цель	Методы
1. Генетическая карта хромосом	Определить в какой хромосоме располагается тот или иной ген	Гибридологический метод (неприменим для человека!) Анализ родословных
2. Цитологическая карта хромосом	Определить в каком районе хромосомы располагается тот или иной ген	Анализ морфологии хромосом и фенотипа
3. Физическая карта хромосом	Точная локализация генов хромосом	Гибридизация соматических клеток Метод FISH Секвенирование

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ КАРТА ХРОМОСОМ



ЦИТОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТА ХРОМОСОМ



1 — генетическая карта с соответствующими локусами (*sp-f* — speck, *ar* — abdomen rotatum, *ci* — cubitus interruptus, *Scn* — scutenicke, *ev* — eyeless); 2 — цитологическая карта (A — F — последовательные участки); 3 — метафазная пластинка соматической клетки (сравнить размеры IV хромосомы из слюнных желез и метафазной пластинки, масштаб одинаков).

из слюнных желез и метафазной пластинки (масштаб одинаков).
слишком соматической клетки (сравнить размеры IV хромосомы
(*y* — *E* — последние везикулярные лоскутки); 3 — метафазная пластинка
слюнных желез и метафазной пластинки (сравнить размеры IV хромосомы
из слюнных желез и метафазной пластинки, масштаб одинаков).

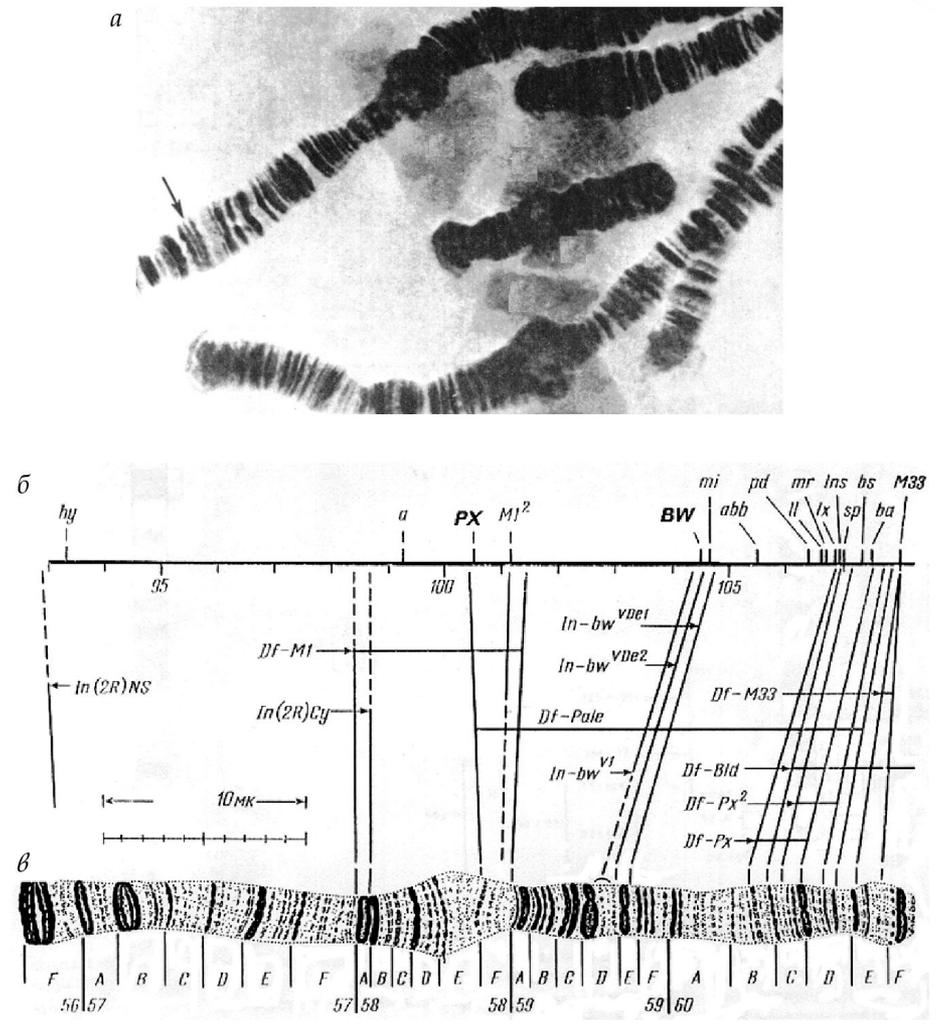
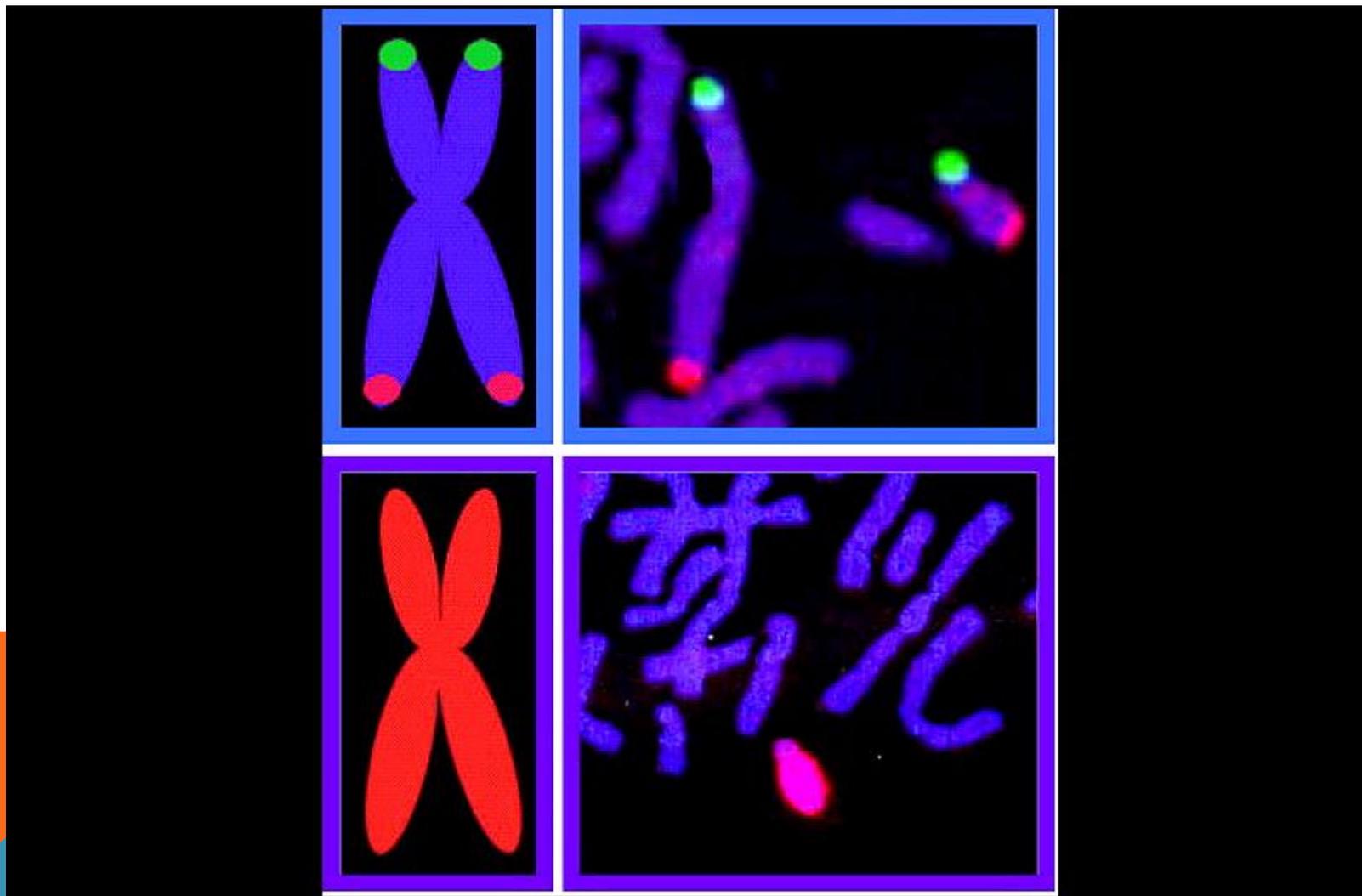


Рис. 61. Политенные хромосомы из клеток слюнной железы личинки комара (а). Сопоставление карты сцепления (б) и цитологической карты (β) гигантской третьей хромосомы дрозофилы. На карте сцепления участка хромосомы видны отдельные гены: PX — сплетение жилок на крыле, BW — коричневые глаза и т. д.

ФИЗИЧЕСКАЯ КАРТА ХРОМОСОМ (МЕТОД FISH)



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

