

**Генетическое
определение пола
и признаки,
сцепленные с полом**

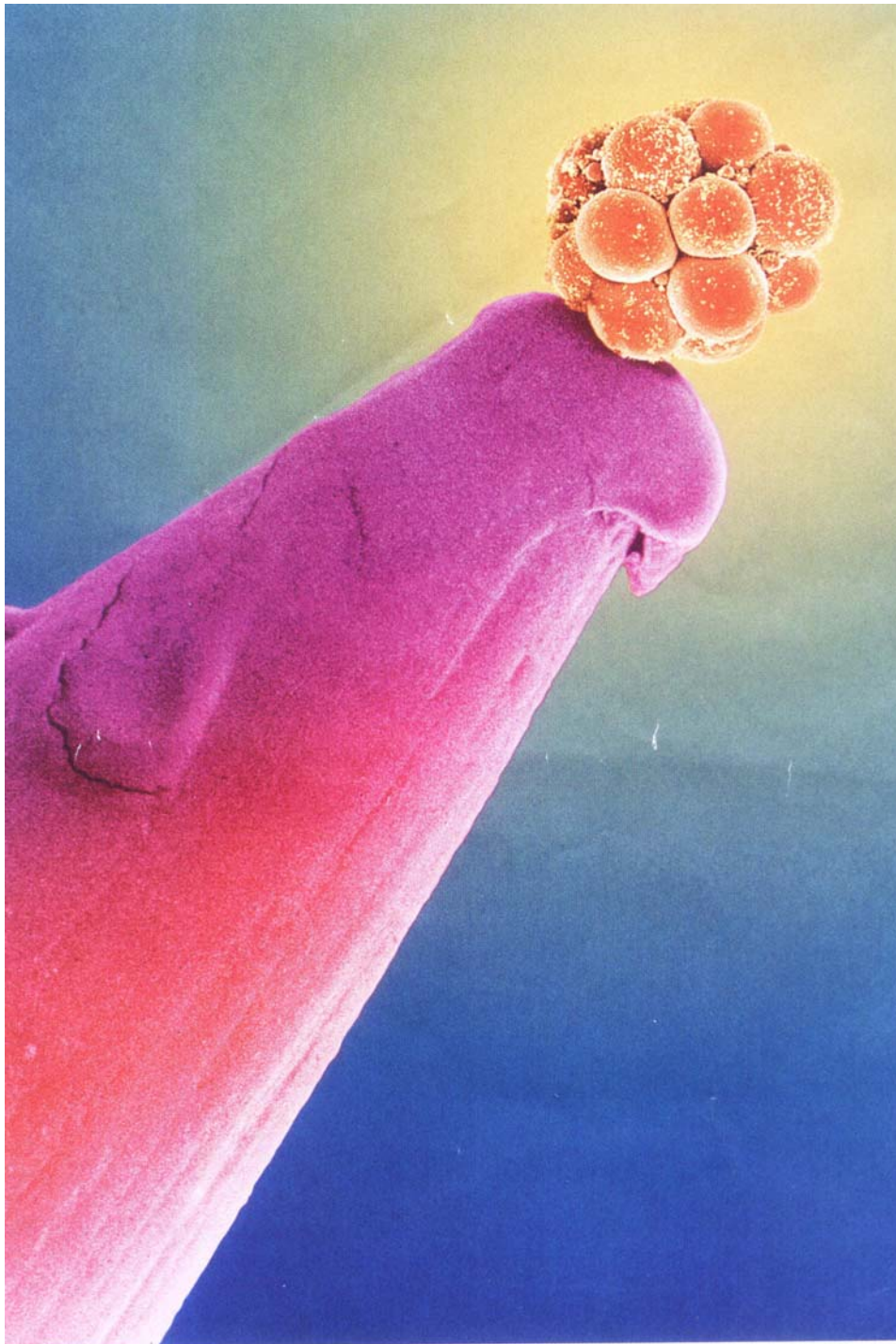
Лекция МФТИ 1 курс
Янковский Н.К. 09.03.2009



Рис.4.2



Рис.4.4

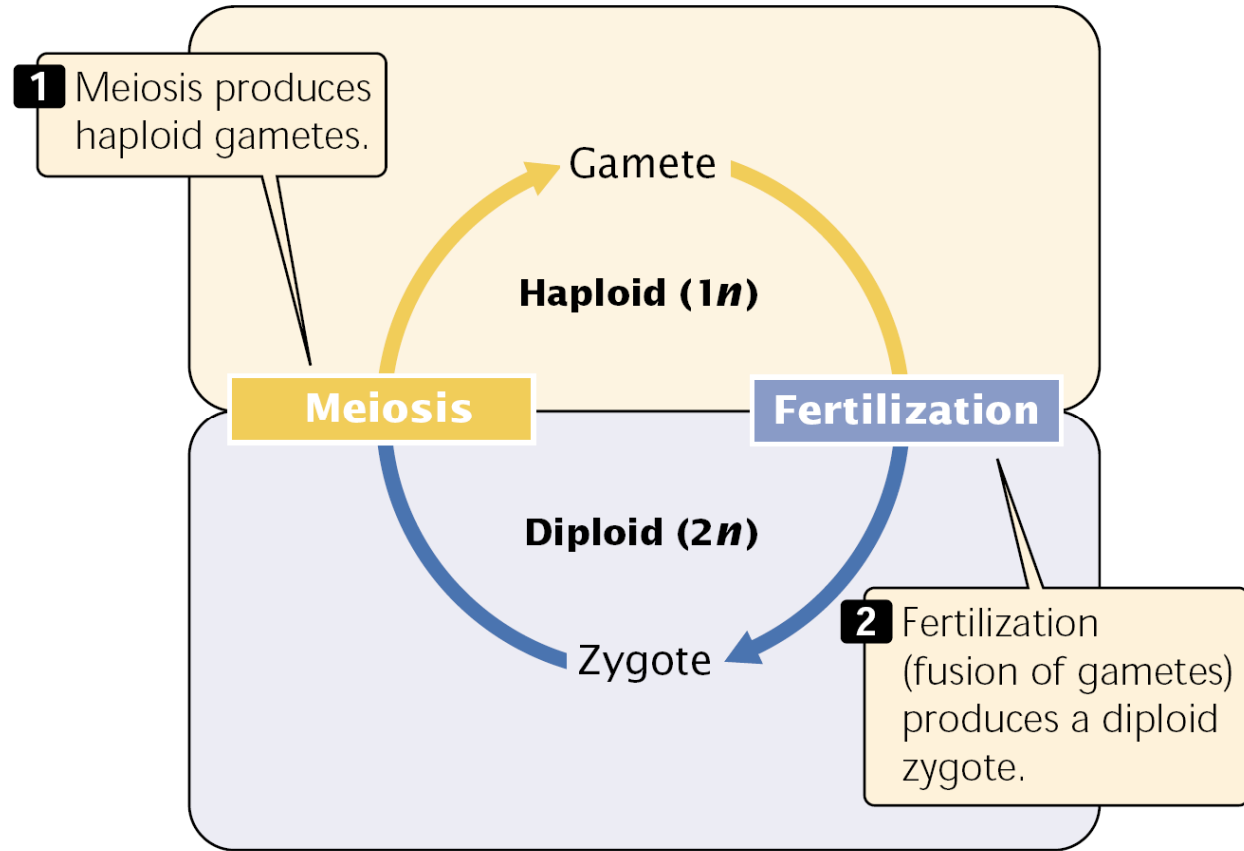


Вид человека на кончике иглы на стадии первых делений после оплодотворения яйцеклетки

При половом процессе родители вкладывают разные варианты генов в потомка

Потомок генетически отличен от каждого из родителей

Мейоз дает гаплоидные клетки (гаметы), а оплодотворение восстанавливает диплоидность (зигота)



Биологическая роль пола:

обеспечение возможности и ускорение создания новых комбинаций мутаций, то есть новых генотипов, в частности более приспособленных к условиям существования.

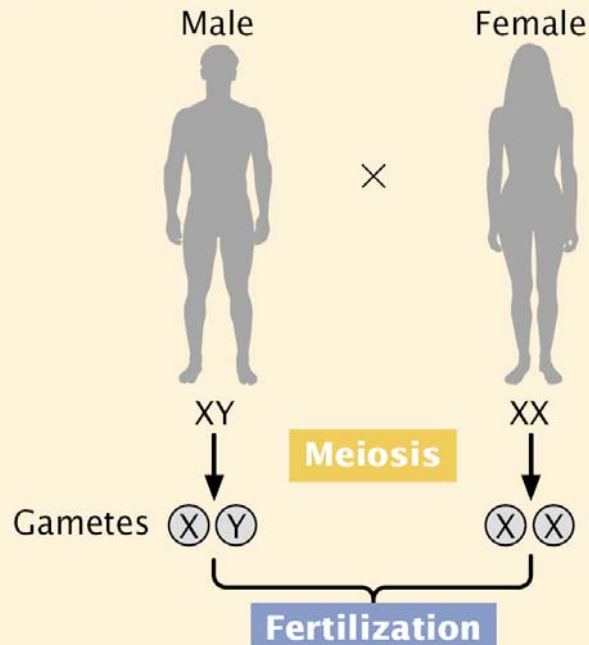
Для человека: Если принять, что хромосомы гомологи в паре отличаются всего по одной мутации, то

23 пары хромосом у человека дают до $2^{23} = 8 \times 10^6$ разных сочетаний старых мутаций в гаметах за одно поколение.

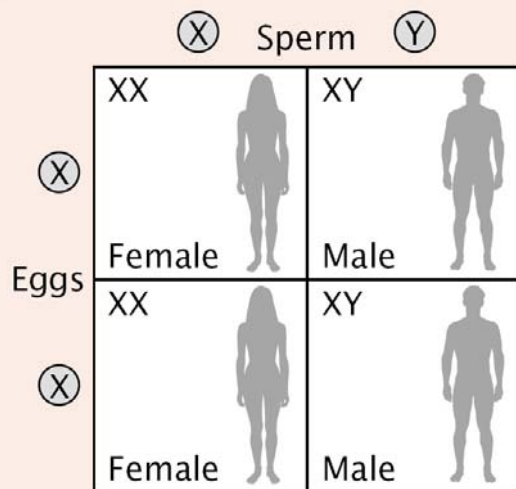
Число новых мутаций за одно поколение у человека около 100

Вклад менделевской комбинаторики хромосом в появление новых сочетаний мутаций в сто тысяч раз больше, чем вклад самого мутационного процесса ($8 \times 10^6 : 100 = 10^5$)

P generation



F₁ generation



Conclusion: 1:1 sex ratio is produced.

Primary pseudoautosomal region

The X and Y chromosomes are homologous only at pseudoautosomal regions, which are essential for X-Y chromosome pairing in meiosis in the male.

Secondary pseudoautosomal region

Y chromosome

X chromosome

Short arms

Centromere

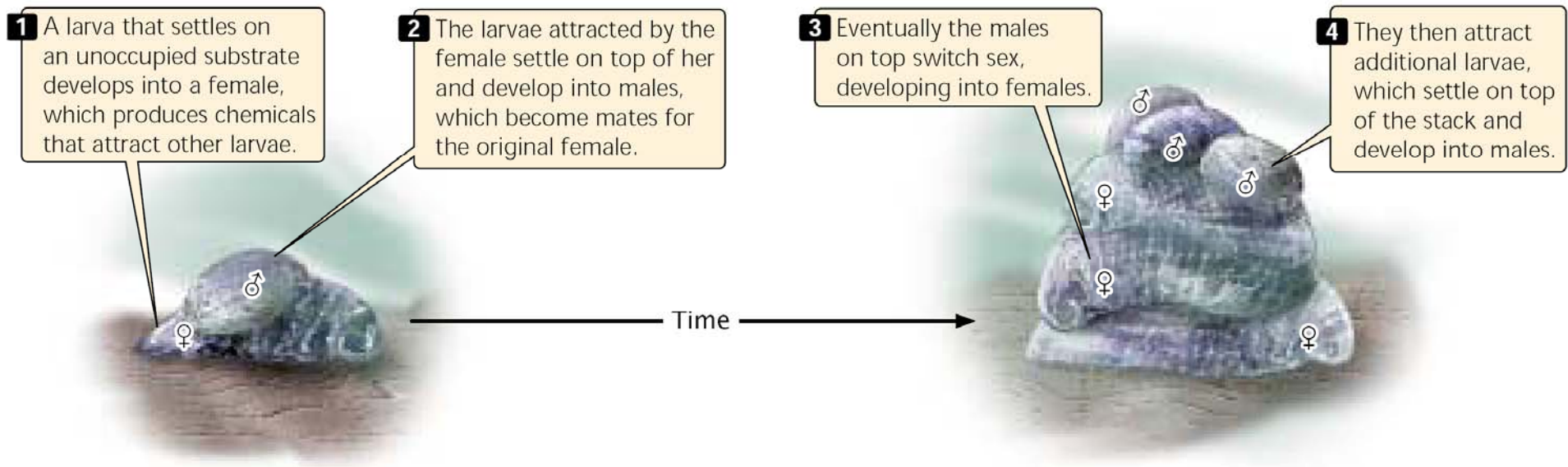
Long arms

Участки гомологии на противоположных концах X и Y хромосом нужны для их спаривания в мейозе у мужчин.

В результате из расхождения спаренных хромосом в разные клетки в первой фазе мейоза образуются две клетки – одна с X а другая с Y хромосомой.

Соотношение сперматозоидов с X и Y хромосомой получается 1:1

Это определяет равное соотношение полов у потомков



Формирование половой специфичности особи может определяться средой у некоторых организмов (моллюски)

Присутствие специализированных половых хромосом может не являться обязательным условием для формирования пола.

Существенно, что пол появляется и дает возможность формирования гамет, а затем и зигот с новыми комбинациями предсуществовавших мутаций

У плодовой мушки дрозофилы пол определяется отношением числа X-хромосом к числу гаплоидных наборов аутосом (отношение X:A)

Table 4.1 Chromosome complements and sexual phenotypes in *Drosophila*

Sex-Chromosome Complement	Haploid Sets of Autosomes	X:A Ratio	Sexual Phenotype
XX	AA	1.0	Female
XY	AA	0.5	Male
XO	AA	0.5	Male
XXY	AA	1.0	Female
XXX	AA	1.5	Metafemale
XXXY	AA	1.5	Metafemale
XX	AAA	0.67	Intersex
XO	AAA	0.33	Metamale
XXXX	AAA	1.3	Metafemale

♀



♂

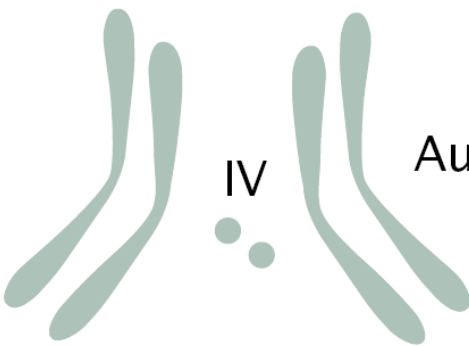


У мухи, как и у человека, гетерогаметный пол – мужской.

Но это не обязательное условие.

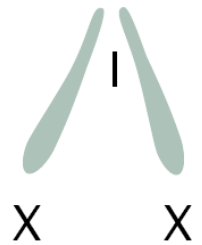
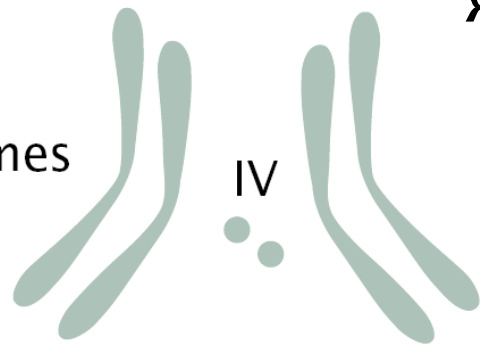
У птиц гетерогаметный пол - женский

II III

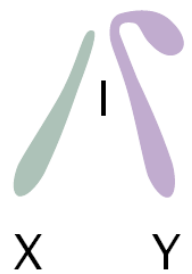


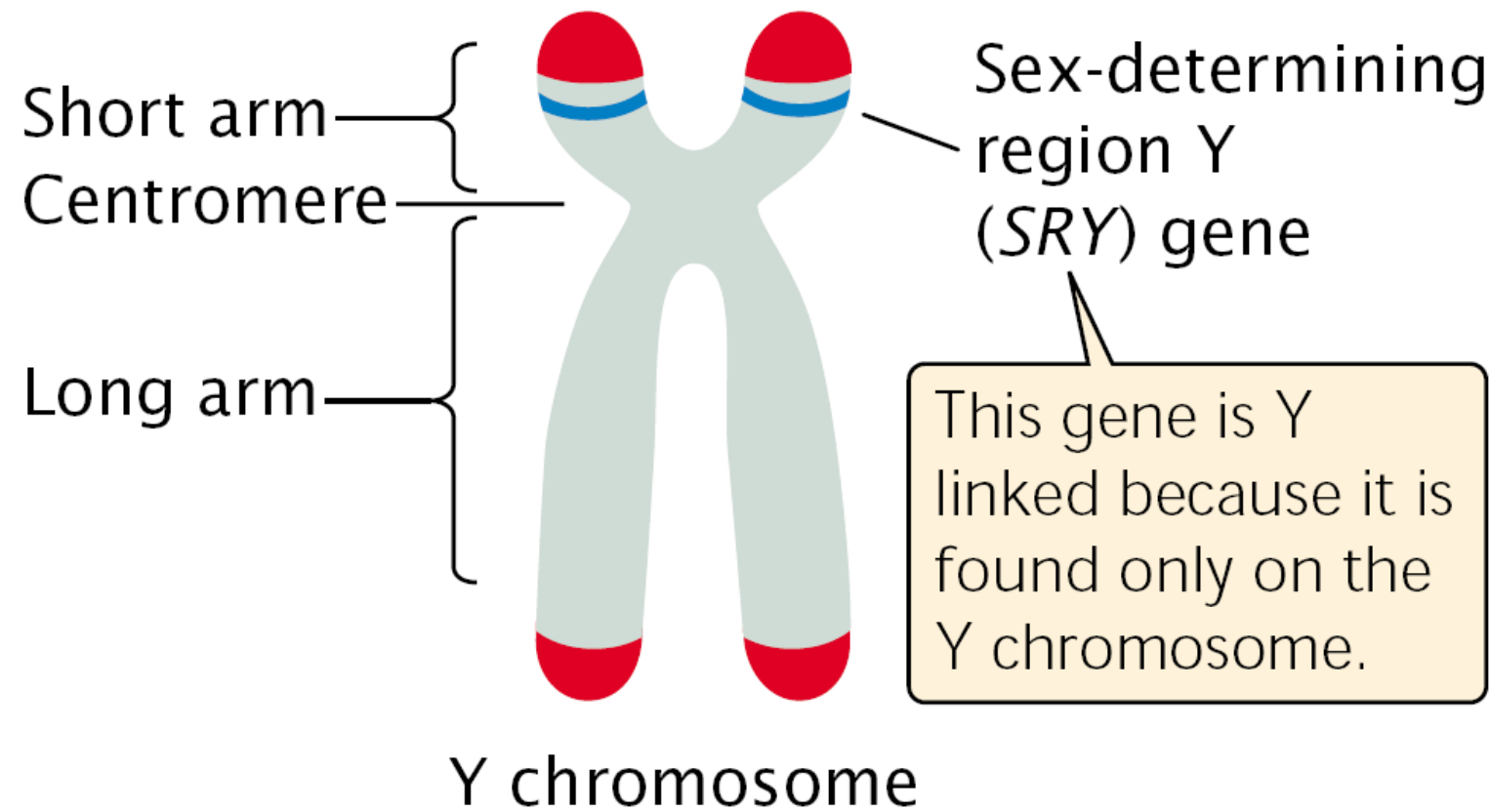
Autosomes

II III



Sex chromosomes

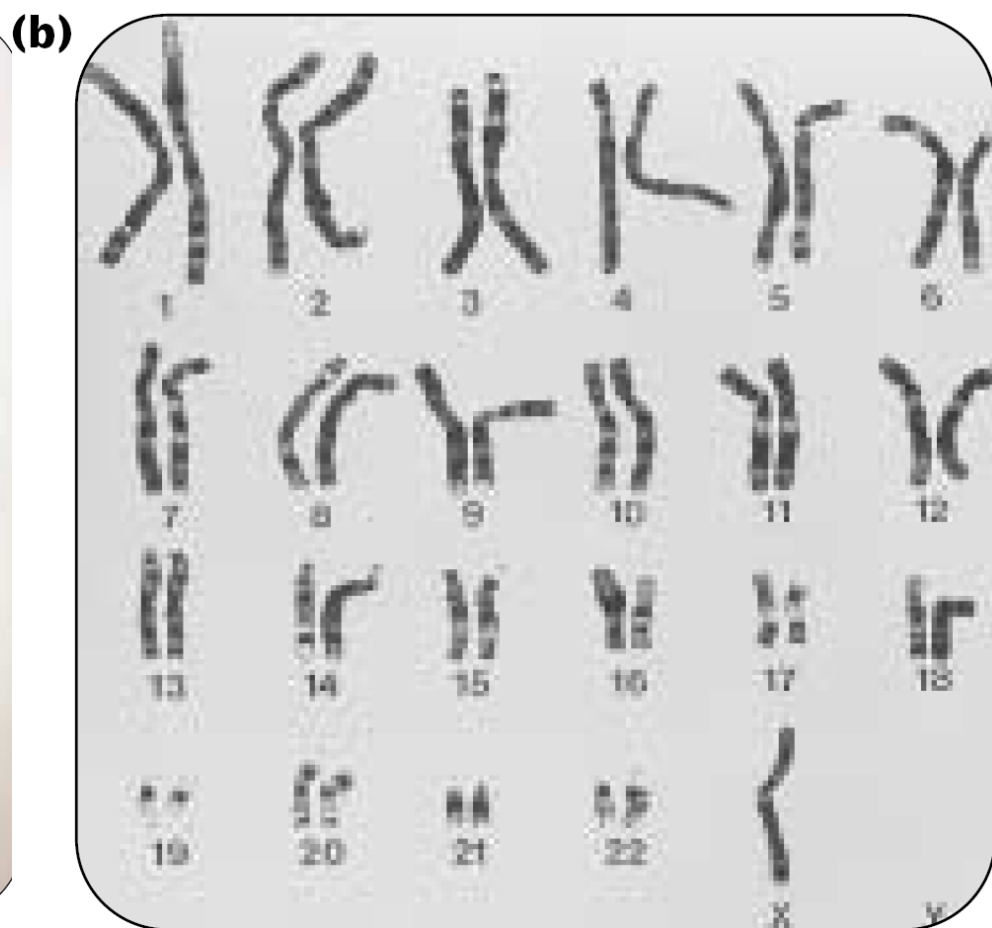




Ген *SRY* у млекопитающих присутствует только в Y хромосоме.

Этот ген доминантный.

Его перенос на аутосому приводит к развития мужских особей.



Синдром Тернера: индивид генотипа X0, фенотип женский.

Отсутствие всех генов Y хромосомы (в отличие от любой другой) не приводит к гибели организма.

Развитие происходит по женскому типу как норме (в отличие от мухи), так и в патологии

(a)



(b)

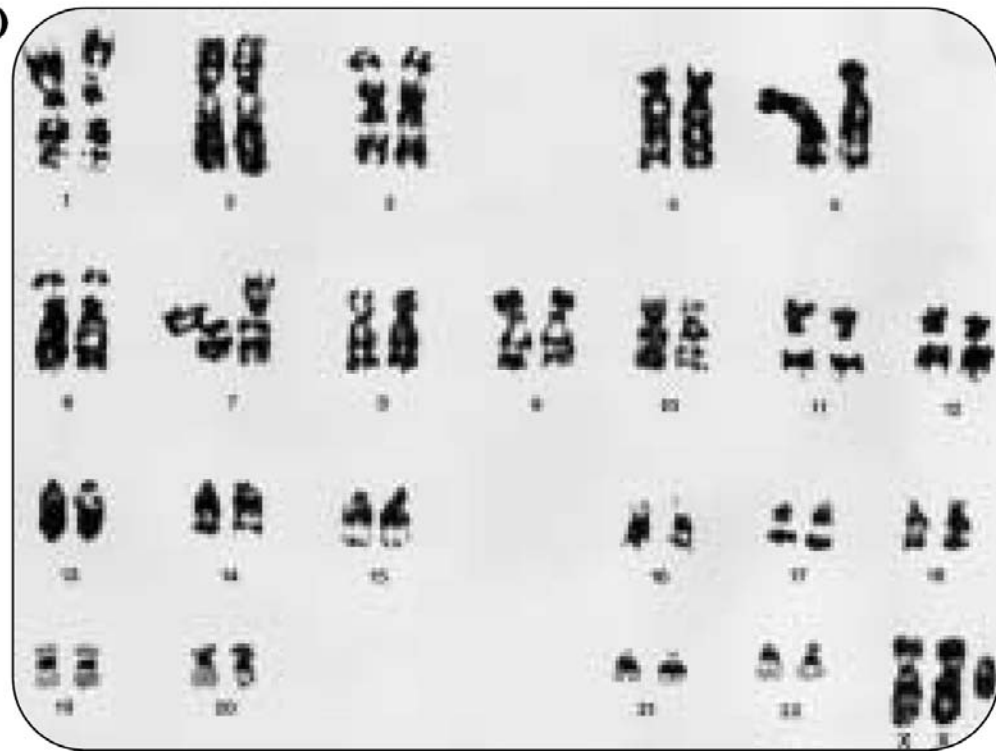


Рис.4.11

Синдром Клейнфельтера: генотип XXYY, фенотип мужской. Семейные случаи - транслокация гена SRY на аутосому. Фенотип мужской при генотипе XX.

(a)



(b)

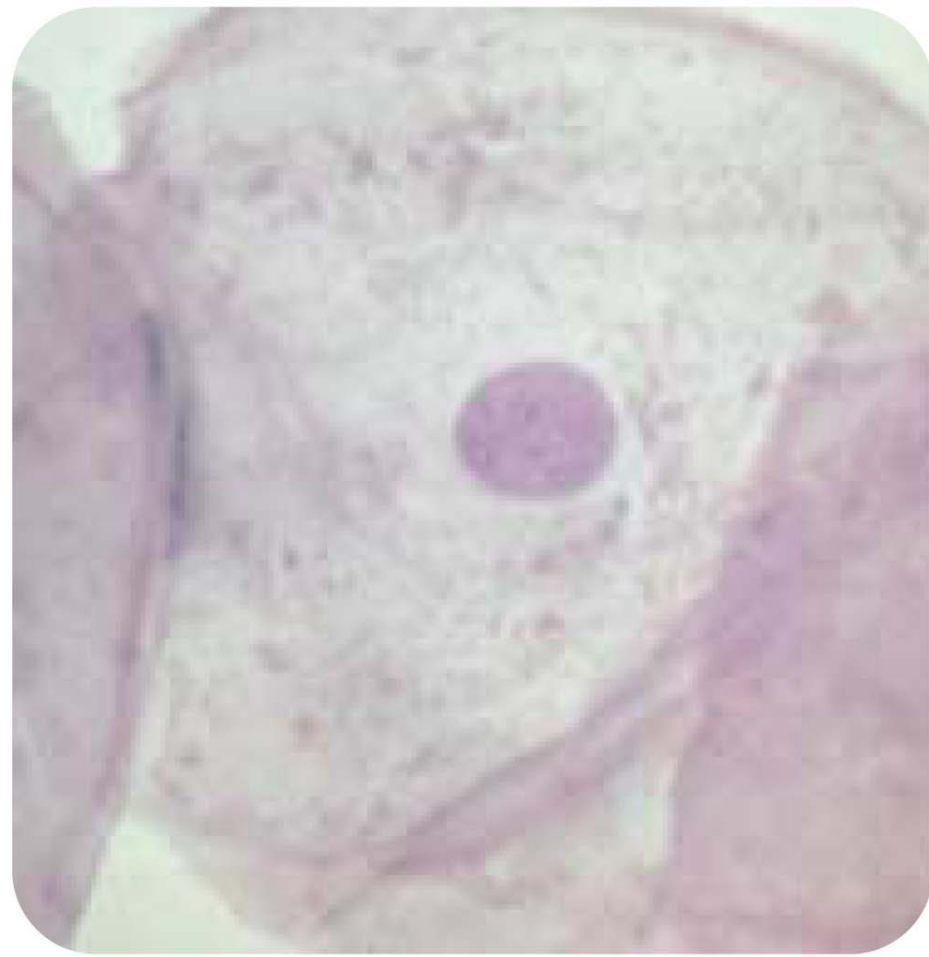
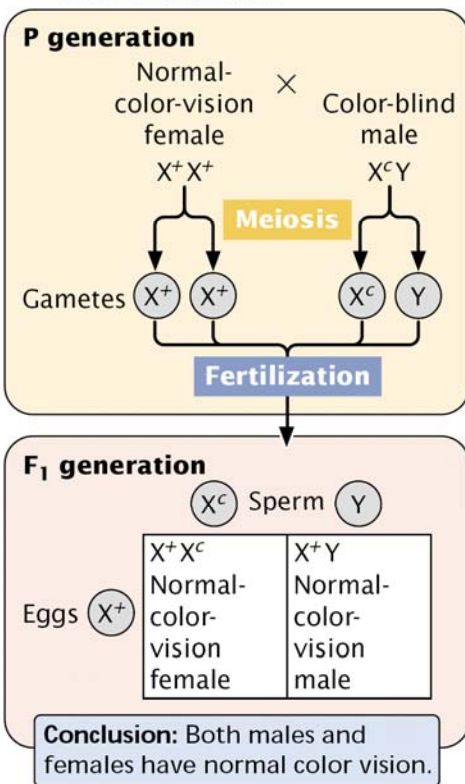


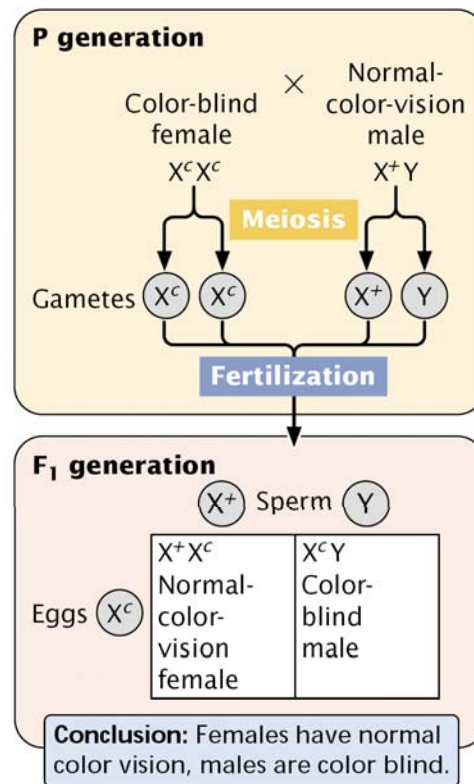
Рис.4.17

Половые аттрактанты у человека статья Мошкина

(a) Normal female and color-blind male



(b) Reciprocal cross



Наследование признаков контролируемых генами X хромосомы происходит «крест на крест» - от матери к сыну (гемофилия, дальтонизм),

Concepts

Characteristics determined by genes on the sex chromosomes are called sex-linked characteristics. Diploid females have two alleles at each X-linked locus, whereas diploid males possess a single allele at each X-linked locus. Females inherit X-linked alleles from both parents, but males inherit a single X-linked allele from their mothers.



Table 4.2

Number of Barr bodies in human cells with different complements of sex chromosomes

Sex Chromosomes	Syndrome	Number of Barr Bodies
XX	None	1
XY	None	0
XO	Turner	0
XXY	Klinefelter	1
XXYY	Klinefelter	1
XXX	Klinefelter	2
XXXXY	Klinefelter	3
XXX	Triplo-X	2
XXXX	Poly-X female	3
XXXXX	Poly-X female	4



Рис.4.18



Concepts

In mammals, dosage compensation ensures that the same amount of X-linked gene product will be produced in the cells of both males and females. All but one X chromosome is randomly inactivated in each cell; which X chromosome is inactivated is random and varies from cell to cell.

Доказательство того, что гены находятся в хромосомах

Правая половина тела мухи сформирована как у самца и во всех клетках правой половины тела утрачена одна из X-хромосом; левая половина – самка, есть 2 X.

Генетически – правый глаз неокрашенный: проявилась рецессивная мутация *white*, присутствующая в одной из X-хромосом; левый глаз окрашен поскольку в нем остались обе X-хромосомы, в одной из которых ген w^+

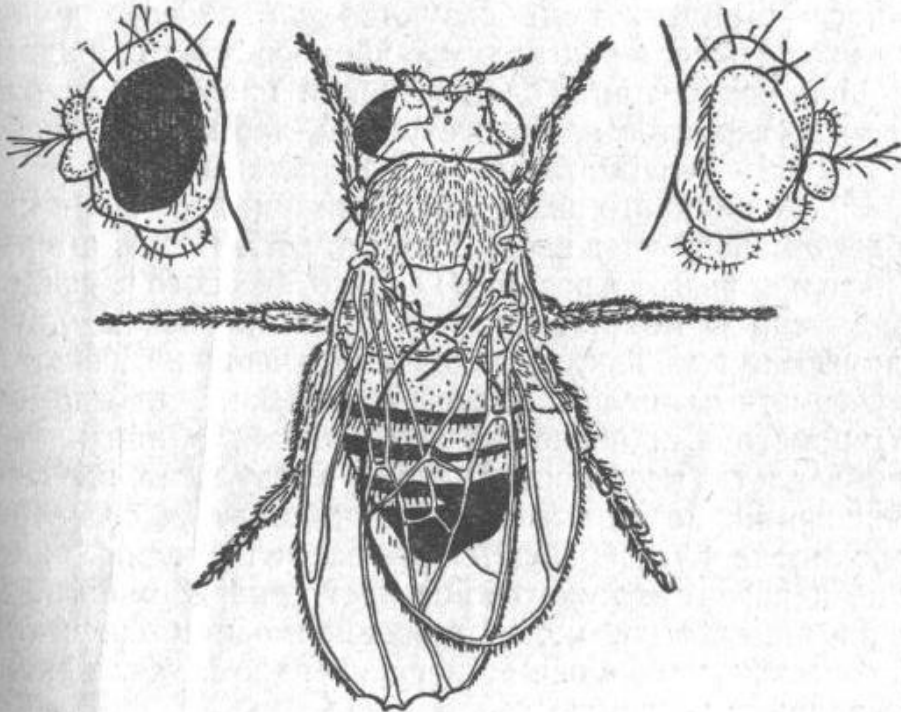
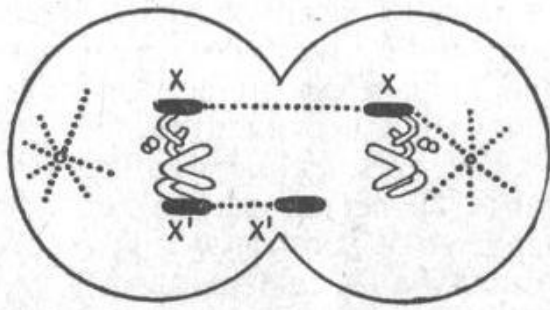


Рис. 72. Латеральный гинандроморф *Drosophila*.

Сверху — предполагаемая схема возникновения гинандроморфа, X'элиминируется.

Латеральный гинандроморф у мухи

Сцепление,
рекомбинация,
генетическое
картирование

Если два разных гена находятся в одной хромосоме рядом, то определяемые ими признаки наследуются так, как если бы они определялись одним геном – новые комбинации признаков в потомстве НЕ появляются.

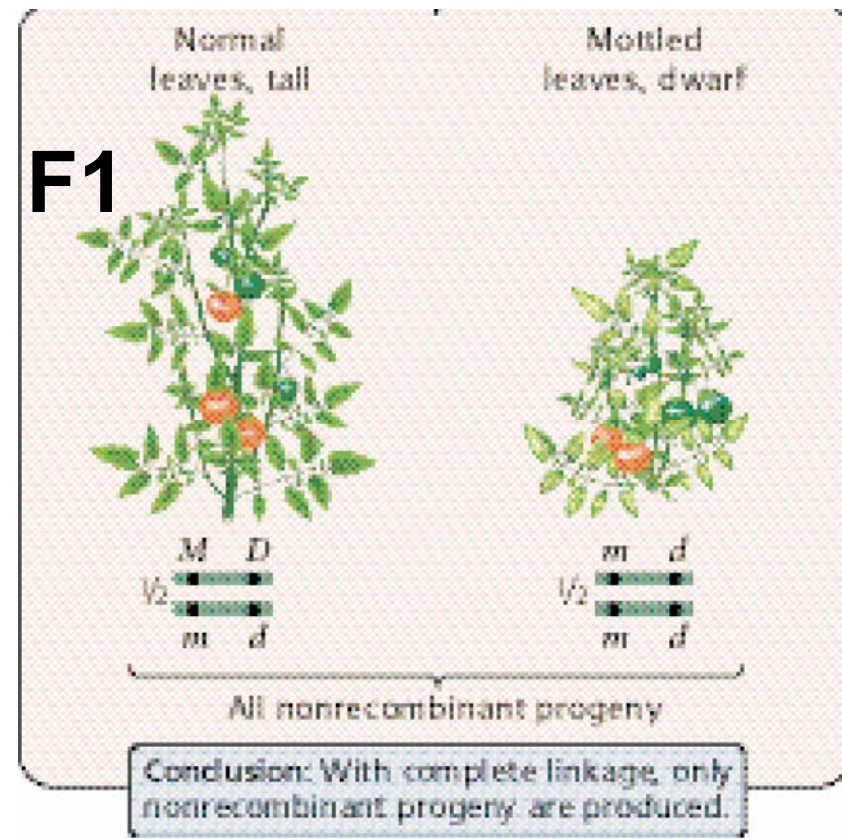
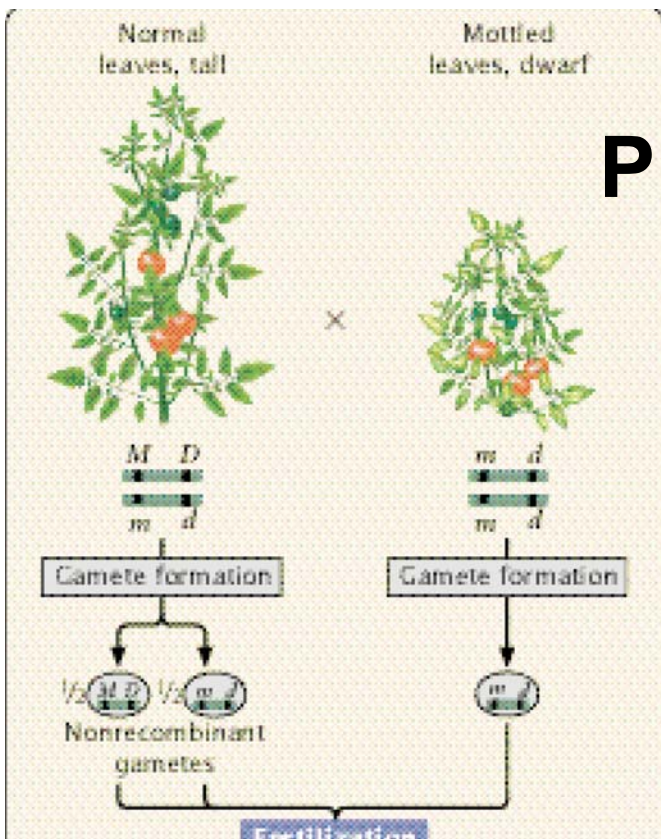
Например при скрещивании растения, гетерозиготного по обоим локусам (*MmDd*, высокое и листья нормальные) с рецессивной гомозиготой (*mmdd*, низкое и листья крапчатые), должны наблюдаться те же два фенотипических класса в соотношении 1:1 (родительские)

Мама *MmDd* X Папа *mmdd* =>

дети

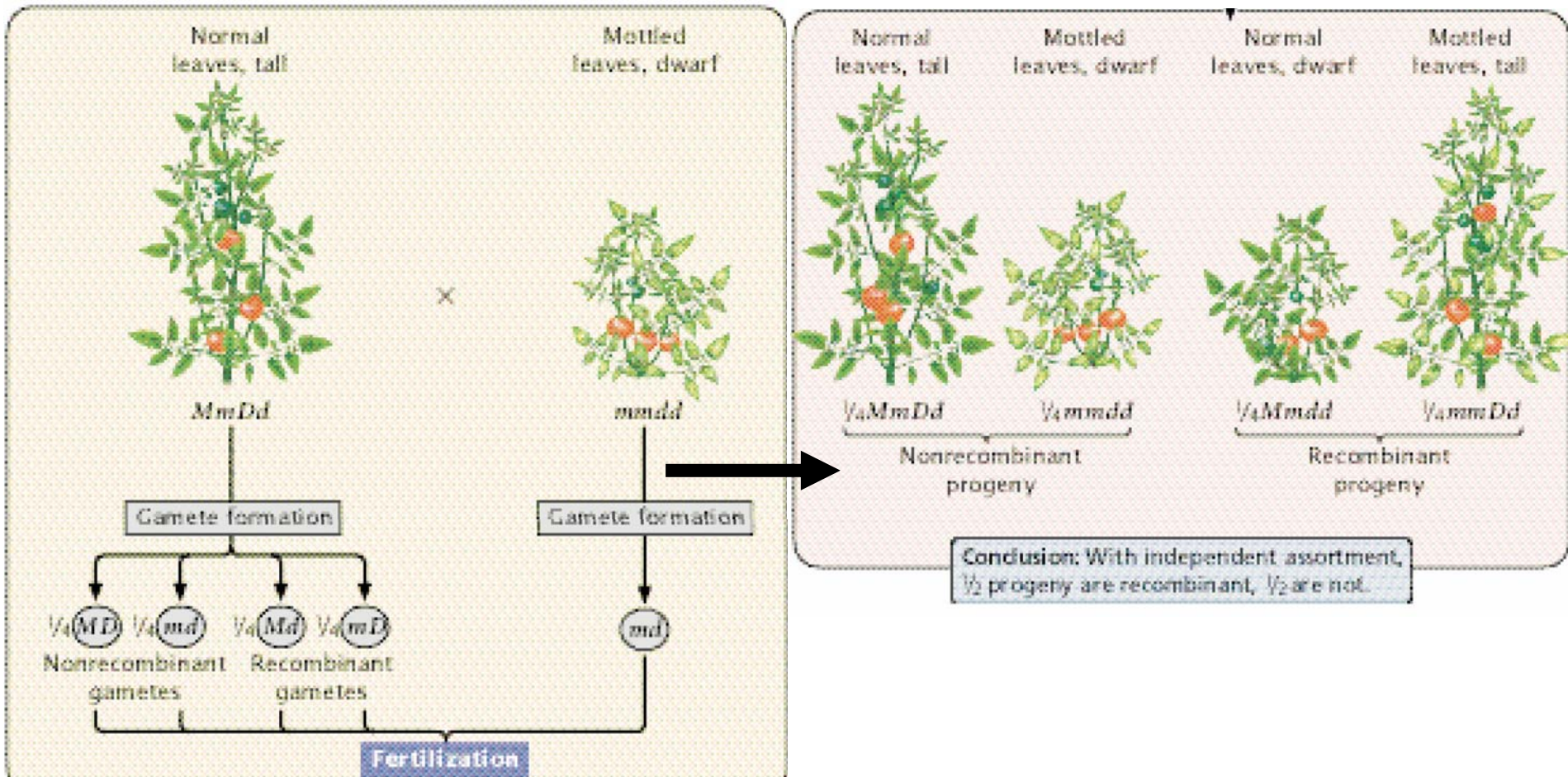
гаметы (1*MD* и 1*md*) x *md*

1 *MmDd* : 1 *mmdd*



Если два разных гена находятся в разных хромосомах, то определяемые ими признаки наследуются независимо, новые комбинации признаков в потомстве появляются.

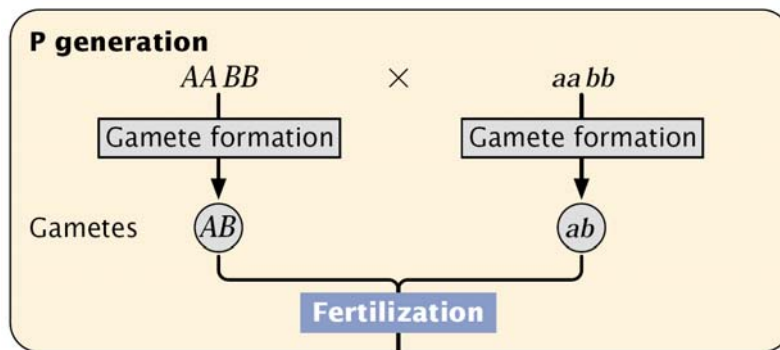
При не сцепленном наследовании признаков (высота растения и тип листа) в анализирующем скрещивании растения, гетерозиготного по обоим локусам, должны наблюдаться четыре фенотипических класса в соотношении 1:1:1:1 :
 оба родительских класса (высокий с нормальными листьями и карлик с крапчатыми листьями) и два новых – рекомбинантных класса (высокий с крапчатыми листьями и карлик с нормальными листьями)



Рекомбинация – это появление новых, (отличных от родительских) комбинаций аллелей в половых клетках (гаметах) и у потомства

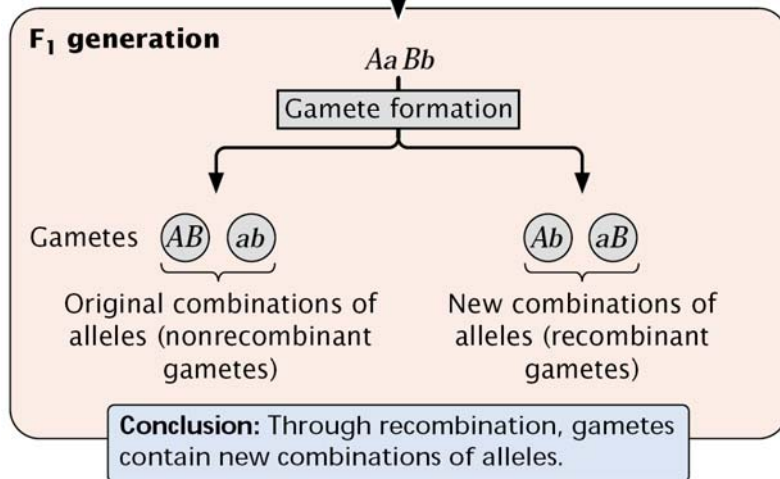
Родительские комбинации аллелей:

AB и ab



Исходные, Родительские комбинации аллелей:

AB и ab

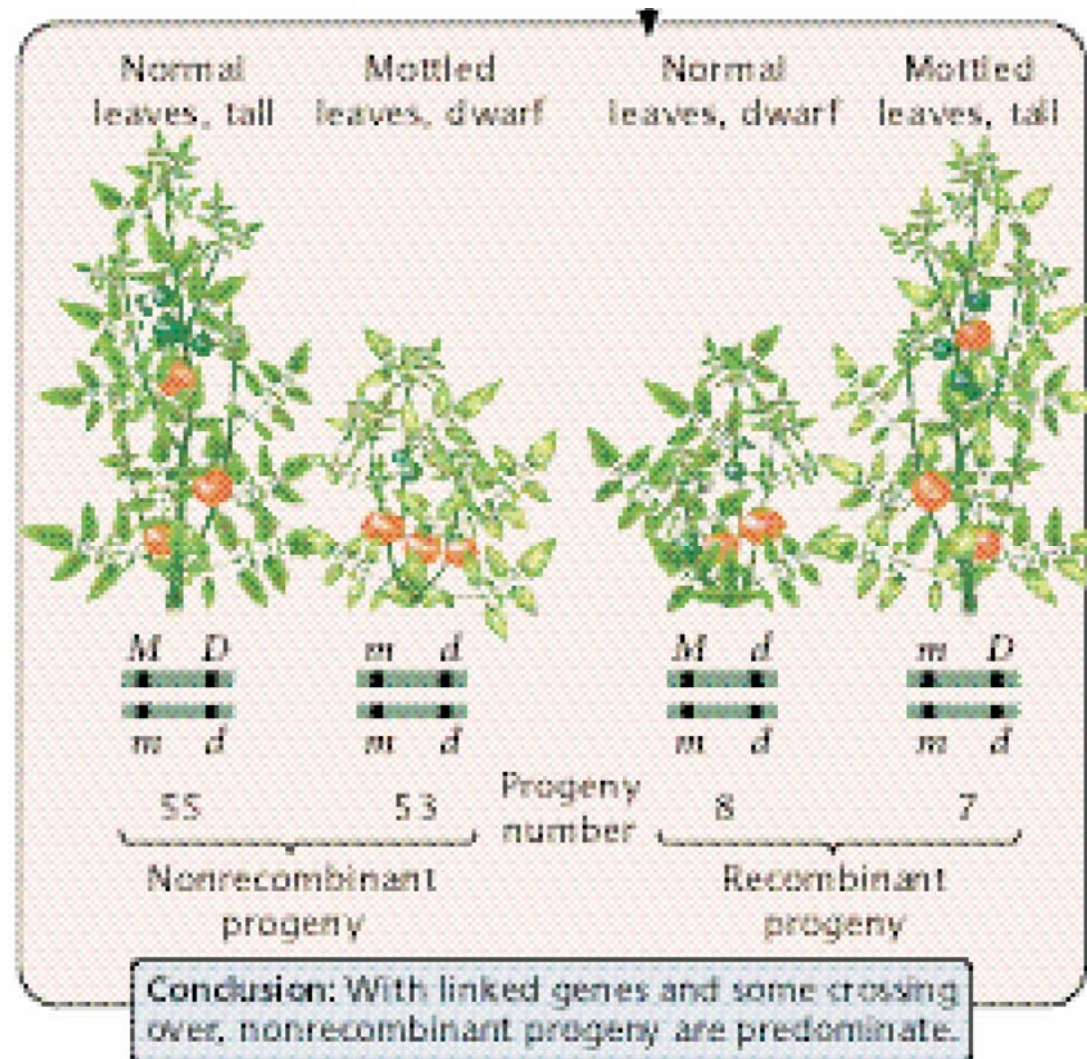
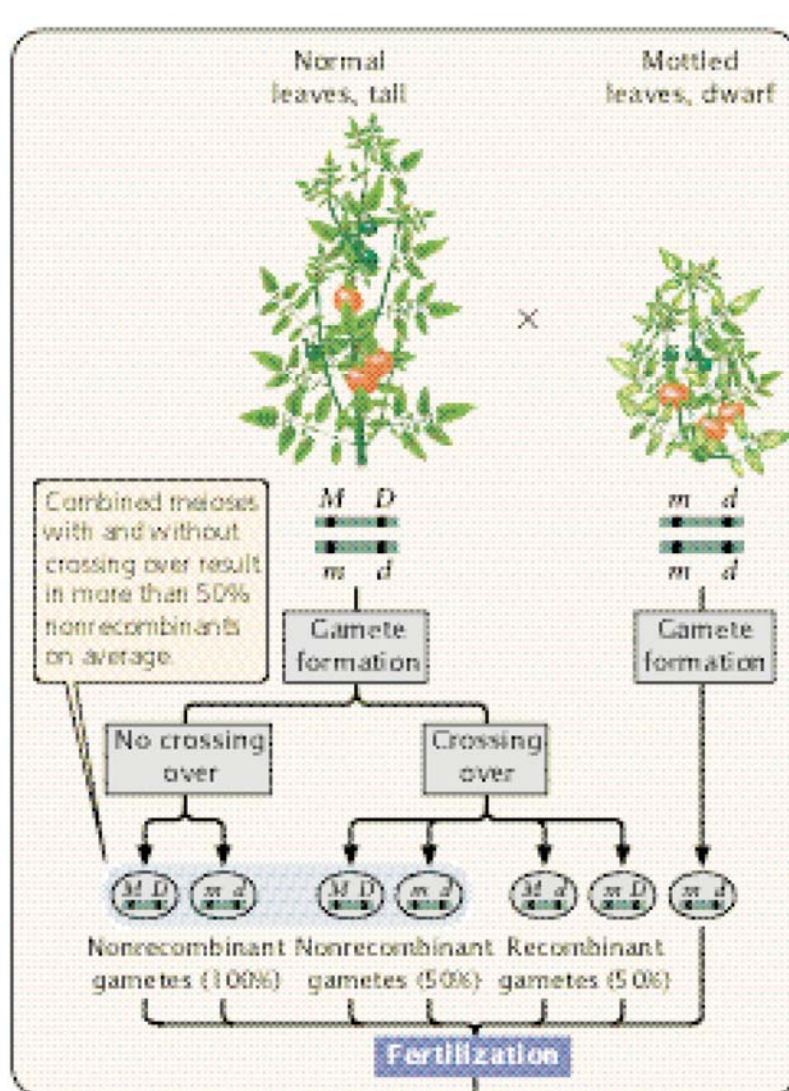


НОВЫЕ, НЕ Родительские комбинации аллелей:

Ab и aB

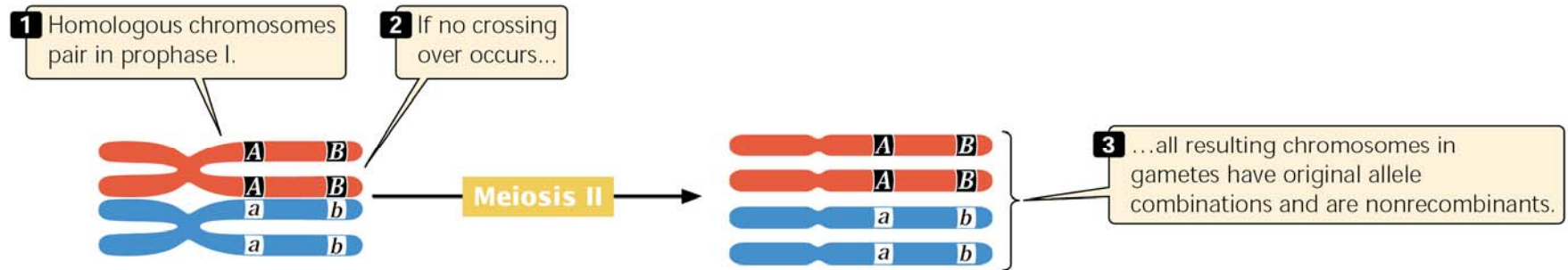
7.2 Recombination is the sorting of alleles into new combinations.

Сколько фенотипических классов будет в потомстве, если гены на одной хромосоме но далеко друг от друга? Их будет 4 в потомстве (если у родителей было 2 два класса) но не 1:1:1:1

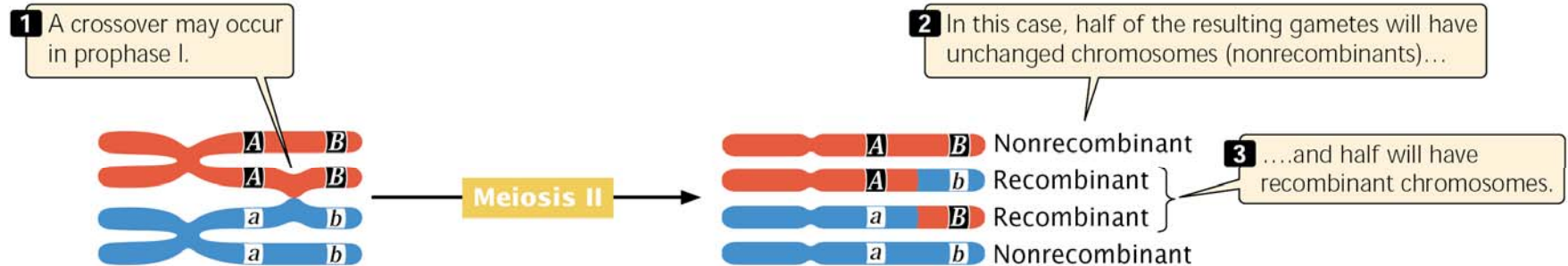


7.6a. Без перекреста все гаметы родительского типа

(a) No crossing over



(b) Crossing over

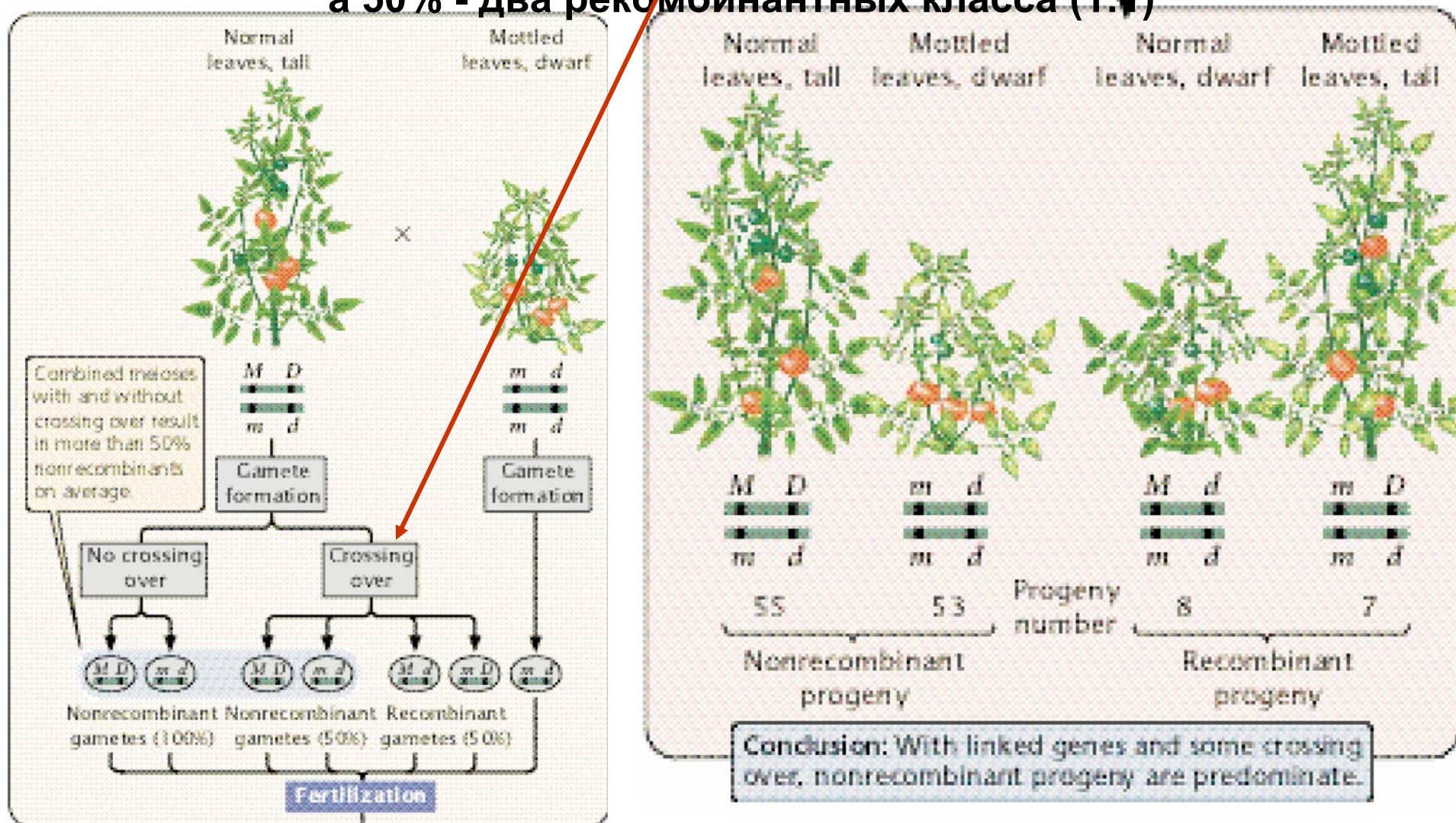


7.6 Crossing over produces half nonrecombinant gametes and half recombinant gametes.

7.6б. В результате одиночного перекреста половина гамет рекомбинантная, половина – нерекомбинантная, однако рекомбинация происходит лишь в части клеток, доля которых зависит от расстояния между локусами.

7.7. В мейозе 1 кроссинговер между данной парой локусов происходит в части клеток, доля которых зависит от расстояния между локусами.

В клетках, где кроссинговер произошёл, 50% гамет не рекомбинантные (родительские классы, 1:1), а 50% - два рекомбинантных класса (1:1)



Расчет частоты рекомбинации

Наблюдаемая частота рекомбинации численно равна проценту рекомбинантного потомства, образуемого в скрещивании.

В потомстве скрещивания на рис.7.7

обнаружены растения четырех фенотипических классов:

- 1) 55 – высокое, листья нормальные (как родитель 1);
- 2) 53 – низкое, листья крапчатые (как родитель 2);
- 3) 8 – низкое, листья нормальные (рекомбинант 1);
- 4) 7 – высокое, листья крапчатые (рекомбинант 2)

Общее число рекомбинантных потомков составило 15,
общее число всех потомков составило 123

Наблюдаемая частота рекомбинации =
число рекомбинантных потомков/общее число потомков x 100%

$$\frac{8 + 7}{55 + 53 + 8 + 7} \times 100\% = \frac{15}{123} \times 100\% = 12\%$$

Томас Гент Морган первым обнаружил сцепленное наследование признаков и генетическую рекомбинацию между ними. Это явилось генетической основой хромосомной теории наследственности, за что ему была присуждена Нобелевская премия.



4.13 Thomas Hunt Morgan's work with *Drosophila* helped unravel many basic principles in genetics, including X-linked inheritance. (a) Morgan. (b) The Fly Room, where Morgan and his students conducted genetic research. (Part a, World Wide Photos; Part b, American Philosophical Society.)

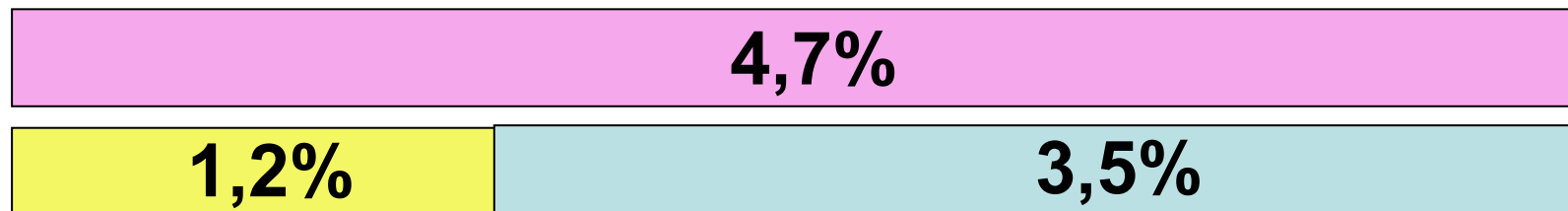
Гены, расположенные в одной паре гомологичных хромосом и наследующиеся целой группой, образуют группу сцепления.

Совместное наследование генов, ограничивающее свободное их комбинирование, называют сцеплением генов.

Т.Морган предположил, что частота кроссинговера показывает относительное расстояние между генами: чем чаще осуществляется кроссинговер, тем далее отстоят гены друг от друга в хромосоме, чем реже кроссинговер, тем они ближе друг к другу.

Самки, гетерозиготные по трем сцепленным рецессивным генам, определяющим желтый цвет тела *y* (*yellow*), белый цвет глаз *w* (*white*) и вильчатые крылья *bi* (*bifid*), были скрещены с самцами, гомозиготными по этим трем генам.

Расстояние между генами **y** и **bi** равно сумме двух одинарных перекрестов между **y** и **w**, **w** и **bi**



y **w** **bi**
yellow white bifid

процент перекреста является функцией расстояния между мутациями.

расстояние между крайними мутациями равно сумме расстояний между двумя ближними,

т.е. мутации и гены расположены в хромосомке **линейно.**

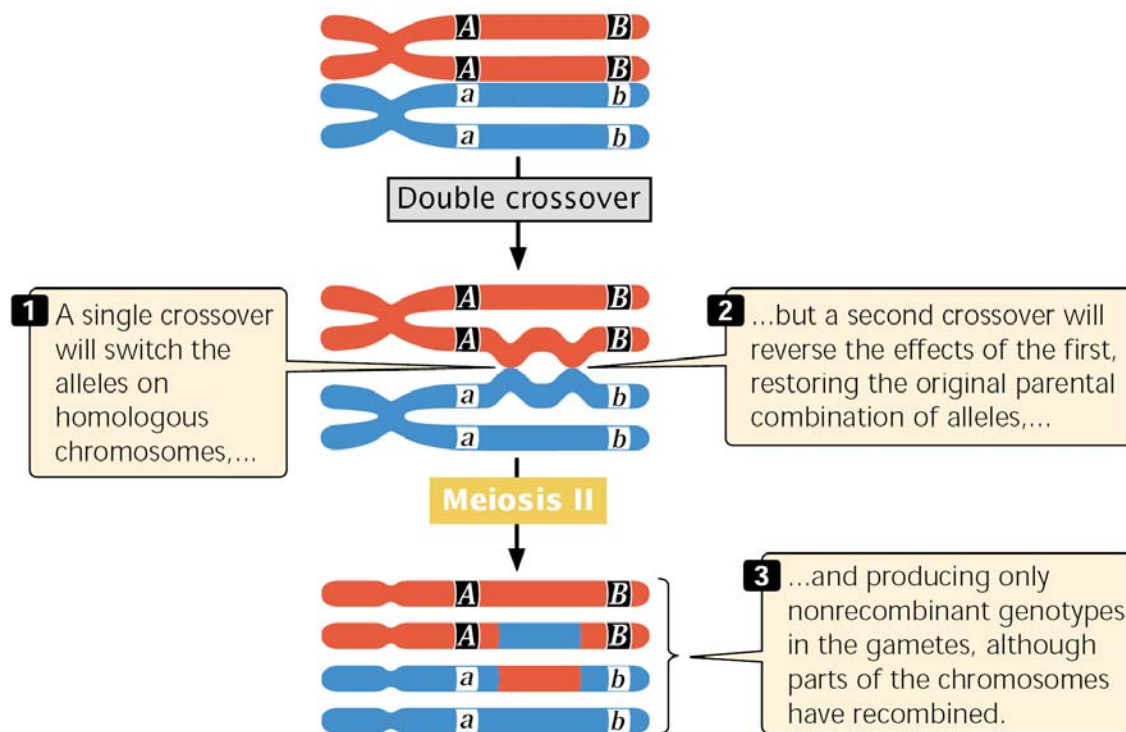
**Генетическая карта –
это последовательность маркеров в
хромосоме и расстояния между ними,
следующие из частот генетических
рекомбинаций.**

**Одна единица карты соответствует 1%
рекомбинации или одному
сантиморгану (1 сМ).**

**Расстояние между отдаленными маркерами недооценивается
из-за двойных (четных) рекомбинаций между ними.**

7.11. Потомство от двух перекрестов между парой маркеров выглядит как НЕ рекомбинантное.

Двойная рекомбинация снижает проявление каждой из одиночных рекомбинаций. Детектируются только нечетные перекресты между парой маркеров, четные не детектируются.



Наблюдаемая доля рекомбинантов отражает итог совокупности независимых рекомбинационных событий между парой маркеров – одиночных, двойных, тройных и т.д. рекомбинаций.

Расчетное генетическое расстояние между парой маркеров примерно равно наблюдаемой частоте рекомбинации плюс квадрат этой частоты минус куб и т.д.

Если наблюдаемая доля рекомбинантов (наблюдаемая частота рекомбинации) = 12%, то Расчетное генетическое расстояние = $0,12 + 0,12 \times 0,12 - 0,12 \times 0,12 \times 0,12 + \dots = 0,134 = 13,4\%$

В мейозе (профаза I) наблюдали, что пары одинаковых хромосом объединяются, а затем образуют крестообразные фигуры (хиазмы).

Предположили, что наблюдаемый под микроскопом перекрест хромосом связан с обменом сегментами между ними (В 1909 г. Ф.Янсенс)

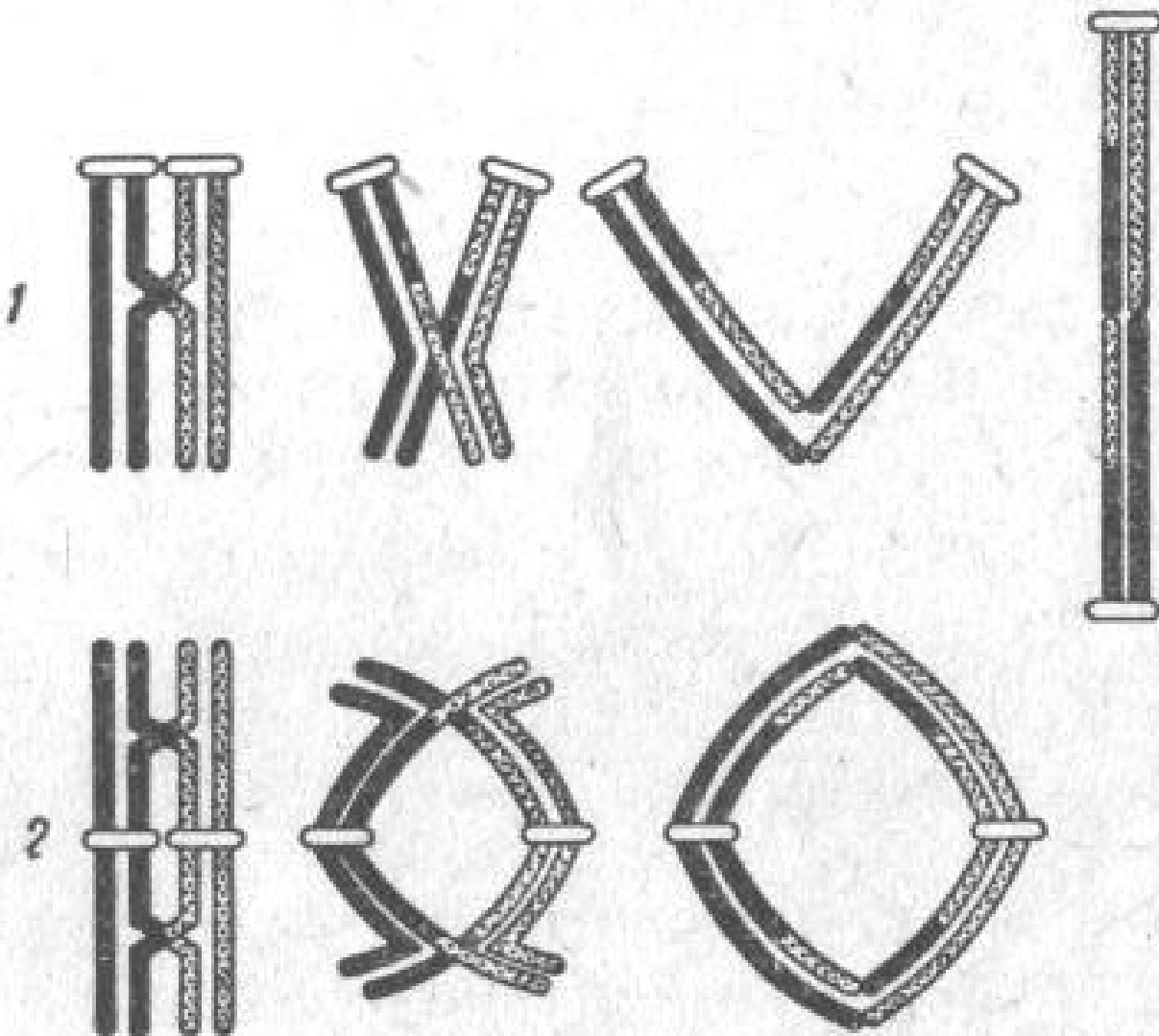


Рис. 89. Схема терминализации хиазм:

1 — при одинарном перекресте (телоцентрическая хромосома); 2 — при двойном (метацентрическая хромосома).

Частота видимых под микроскопом перекрестов в данной хромосоме

в расчете на 1 клетку в фазе мейоза, где перекрест можно наблюдать

**стремится к двукратной частоте
генетической рекомбинации между
всеми маркерами этой хромосомы**

По мере роста числа маркеров

**Причина: в перекресте участвует одна из двух пар
хроматид**

М.Е.Лобашев. Генетика. Л., 1967, стр. 264

По Дарлингтон 1934, Родс 1950, кукуруза

**Установленная связь между
перекрестами, выявляемыми
цитологически и генетически позволяет
вычислить длину генетической карты
по цитологическим данным,
не прибегая к получению мутантов,
чистых генетических линий и даже
вообще без направленных скрещиваний –
все это невозможно на человеке.**

Для человека:

**Длина генетической карты:
около 3000%**

В военное время значение синуса может достигать и 4-х! (из баек военной кафедры) 😊

**Общая протяженность гаплоидного
набора молекул ДНК:
около 3 миллиардов пар нуклеотидов**

1% рекомбинации это около 1 млн нуклеотидов

(для других видов частота рекомбинации на единицу физической длины ДНК может быть выше в разы и на порядки величин)

К вопросу о длине генетической карты человека, равной 3000%:

Один и тот же термин иногда используется в разных смыслах. :

100 градусов – температура кипения воды.

90 градусов – прямой угол

40 градусов – крепость водки

И обычно эти смыслы никто не путает

То же и с термином процент (*pro cent* = *на сто*) который используется в разных смыслах при описании рекомбинации:

Генетическое расстояние между двумя маркерами (1 сантиморган, сМ = 1%).

Например наблюдаемый процент рекомбинации в потомстве (12% рекомбинантов, как описывалось выше), где общее число потомков равно 100%. Доля рекомбинантов по одной паре маркеров **не может превышать 50%** от общего числа потомков (несцепленное наследование);

Общая длина генетической карты (N сантиморган = N %) м.б. >>50%

Рассчитывается как сумма минимальных экспериментально определенных генетических расстояний между парами маркеров, и для каждого вида своя.

Количество последовательно расположенных пар маркеров, каждый из которых равен, например, 12% может быть и не ограничено. Восемь таких отрезков составят в сумме 96%, а восемьдесят отрезков – 960%. Хотя доля рекомбинантов между любыми двумя не соседними из этих 81 маркеров, конечно, не может превышать 50% от общего числа потомков

Точность поиска или диагностики передачи мутации в гене менделирующего заболевания по передаче маркера-свидетеля определяется расстоянием между ними (утратой связи при рекомбинации).

Сколько генетических маркеров нужно иметь в геноме человека чтобы обеспечить >95% точность диагностики для любого гена, если длина генома человека – 3000 Mb?

>95% точность =>
это <5% рекомбинации между геном и маркером =>
или 5x2=10% рекомбинации между маркерами
=> 3000/10=300 маркеров равноудаленных