А. А. Сазанов ОСНОВЫ ГЕНЕТИКИ

А. А. Сазанов

ОСНОВЫ ГЕНЕТИКИ

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

Автономное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
ЛЕНИНГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени А. С. ПУШКИНА

А. А. Сазанов

ОСНОВЫ ГЕНЕТИКИ

Рекомендуется государственным образовательным учреждением высшего профессионального образования «Московский педагогический государственный университет» в качестве учебного пособия для студентов высших учебных заведений, обучающихся по направлению 050700.62 «Специальное (дефектологическое) образование». Регистрационный номер рецензии 255 от 30 июня 2011 г.

Санкт-Петербург
2012

УДК 575 (075.8) + 577.21 (075.8)
ББК 28.04я73 + 28.041.10я73

Сазанов А. А.

Основы генетики: учеб. пособие / А.А. Сазанов. – СПб.: ЛГУ им. А.С. Пушкина, 2012. – 240 с.
ISBN 978-5-8290-1132-1

В учебном пособии раскрываются основные положения классической и молекулярной генетики в применении к наследственным заболеваниям и генетическим особенностям человека. Существенное внимание уделено анализу родословных, прогнозированию генетического риска, использованию геномных баз данных, современным методам молекулярной и цитогенетической диагностики. Феноменологическое описание наследственных патологических состояний сочетается с раскрытием их генетической природы на хромосомном и молекулярном уровнях. В отдельном разделе рассмотрены наследственные нарушения умственного и физического развития.

Издание предназначено в первую очередь для студентов-дефектологов. Книга может представлять практический интерес для будущих медиков, психологов, а также специалистов в области коррекционной педагогики и специальной психологии.

Печатается по решению редакционно-издательского совета Ленинградского государственного университета имени А. С. Пушкина

ISBN 978-5-8290-1132-1

© Ленинградский государственный университет (ЛГУ) имени А. С. Пушкина, 2012

© Сазанов А.А., 2012

Оглавление

Предисловие **6**

Список сокращений **8**

Глава 1. **Предмет, краткая история и основные положения генетики** **9**

Глава 2. **Классический генетический анализ** **15**

2.1. Моногенные различия 15

2.2. Типы взаимодействия аллелей 17

2.3. Генеалогический метод 19

2.4. Типы наследования 21

2.5. Полигенные различия 27

2.6. Взаимодействие генов 28

2.7. Сцепленное наследование 32

Глава 3. **Основы популяционной генетики** **40**

Глава 4. **Близнецовый метод** **44**

Глава 5. **Цитогенетика человека** **46**

5.1. Внутриклеточные носители наследственной информации у человека – ядро и митохондрии 46

5.2. Митоз, мейоз и особенности созревания половых клеток человека 50

5.3. Структурно-функциональная организация хромосом 57

5.4. Дифференциальное окрашивание и блочная организация хромосом 61

5.5. Гибридизация *in situ*, хромосомный пейнтинг и сравнительная геномная гибридизация (CGH) 68

5.6. Теория старения в связи с динамикой структуры теломеры 74

5.7. Нормальный кариотип человека 75

5.8. Аномалии числа хромосом 78

5.9. Внутрихромосомные перестройки 86

Глава 6. **Нуклеиновые кислоты 105**

6.1. Структура ДНК и РНК 105

6.2. Репликация ДНК..... 110

6.3. Транскрипция 112

6.4. Процессинг РНК 113

6.5. Трансляция..... 114

6.6. Рекомбинация 116

6.7. Репарация ДНК 117

6.8. Генная конверсия..... 118

6.9. Подвижные элементы генома 119

6.10. Генные мутации 120

Глава 7. **Основы молекулярной генетики 125**

7.1. Геномика, транскриптомика, протеомика 125

7.2. Клонирование нуклеиновых кислот 129

7.3. Гибридизация нуклеиновых кислот..... 129

7.4. Геномные библиотеки 130

7.5. Полимеразная цепная реакция (ПЦР)..... 135

7.6. Секвенирование ДНК..... 140

7.7. Сборка сиквенсов геномов..... 142

7.8. Биоинформатика и системная биология 144

Глава 8. **Молекулярная организация генома человека 146**

8.1. Повторяющиеся и уникальные последовательности ДНК..... 146

8.2. Композиционная гетерогенность..... 151

8.3. Ортология и паралогия 158

8.4. Геномные базы данных..... 163

***Глава 9.* Наследственные болезни человека 169**

9.1. Понятие, классификация
и особенности наследственной патологии 169

9.2. Хромосомные болезни 171

9.3. Генные болезни 171

9.4. Молекулярные маркеры
в изучении наследственной патологии 184

***Глава 10.* Цитогенетическая
и молекулярно-генетическая диагностика
наследственных заболеваний человека 188**

10.1. Диагностика хромосомных болезней 188

10.2. Диагностика гетерозиготного носительства и определение
генетического риска моногенных заболеваний 190

***Глава 11.* Наследственные нарушения
умственного и физического развития 193**

11.1. Роль генетических факторов
в возникновении расстройств речи 193

11.2. Наследственные формы интеллектуальных нарушений..... 195

11.3. Генетика эмоционально-личностных расстройств
и девиантного поведения 204

11.4. Наследственные формы нарушений
опорно-двигательного аппарата. 206

11.5. Наследственные формы глухоты и тугоухости
в детском возрасте 212

11.6. Генетически обусловленные формы
детской слепоты и слабовидения 218

***Глава 12*. Современные подходы к лечению
и профилактике наследственных заболеваний 226**

12.1. Принципы генотерапии 226

12.2. Медико-генетическое консультирование 228

Предметный указатель 230

Предисловие

Предметом генетики являются наследственность и изменчивость – наиболее общие свойства живых организмов. Концептуальный характер генетики позволяет считать ее точной наукой наряду с математикой, физикой и химией. Таким образом, связывая биологию с другими естественнонаучными дисциплинами, генетика дает возможность формировать у студентов научное мышление на основе анализа и синтеза. Освоение логики генетического анализа содействует развитию дисциплины научного мышления. Прикладное значение генетики стремительно возрастает, что настоятельно требует качественного повышения уровня генетического образования.

Для студентов-дефектологов особое значение имеет понимание общих принципов наследственной патологии, закономерностей развития и протекания наследственных заболеваний, знание методов диагностики и прогнозирования генетического риска, умение прочитать и понять цитогенетический диагноз. Особенности наследования заболеваний и предрасположенности к заболеваниям опорно-двигательного аппарата, эмоционально-личностных расстройств и девиантного поведения, глухоты и тугоухости, слепоты и слабовидения, расстройств речи также имеют существенное значение как в общеобразовательной, так и в практической подготовке педагогов-дефектологов.

Знакомство с классическим генетическим анализом и классическими цитогенетическими методами позволит получить глубокое представление о природе наследственности и путях ее изучения. Знание современных положений геномики, транскриптомики, протеомики и системной биологии открывает перед учащимися возможность постоянно расширять и пополнять сведения о наследственных заболеваниях как с помощью спе-

циальной научной литературы, так и из ресурсов геномных баз данных, размещенных в сети Интернет.

Особое внимание в книге уделено составлению и анализу родословных, поскольку генеалогический метод лежит в основе генетического анализа у человека и служит как для понимания наследственной природы многих заболеваний, так и для прогнозирования генетического риска.

В последнее время все чаще практикуется совместное обучение детей с наследственными аномалиями и здоровых детей. Поэтому знание основ наследственной патологии человека будет полезным не только для дефектологов, но и для всех педагогов.

Студенты-биологи и студенты-медики, а также специалисты в данных областях смогут найти в книге систематизированные данные по наследственной патологии человека вообще и по влиянию наследственных факторов на различные формы нарушений развития у детей и подростков, в частности.

Автор искренне благодарен Анне Львовне Сазановой, оказавшей бесценную помощь при сборе материала, составлении иллюстраций и подготовке рукописи к печати.

Автор посвящает книгу светлой памяти своих родителей – Людмилы Николаевны и Александра Алексеевича.

Список сокращений

АТ	– пара нуклеотидов аденин-тимин
ГЦ	– пара нуклеотидов гуанин-цитозин
кДНК	– комплементарная дезоксирибонуклеиновая кислота
мРНК	– матричная рибонуклеиновая кислота
пг	– пикограмм
п.н.	– пара нуклеотидов
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
т.п.н.	– тысяча пар нуклеотидов
сМ	– сантиморган
ЯОР	– район ядрышкового организатора
BAC	– искусственная бактериальная хромосома
CGH	– сравнительная геномная гибридизация
EST	– экспрессирующаяся нуклеотидная последовательность
FISH	– флуоресцентная гибридизация ДНК-ДНК *in situ*
FLpter	– фракционное расстояния от теломера короткого плеча хромосомы (выражается в долях единицы)
GTG	– G-окраска при помощи трипсина и красителя Романовского-Гимзы
HSA	– хромосома человека
ORF	– открытая рамка считывания
SNP	– сайт мононуклеотидного полиморфомизма

Глава 1. Предмет, краткая история и основные положения генетики

Генетика – это комплекс наук о свойствах живых организмов передавать свои признаки в ряду поколений (наследственность) и изменять свои признаки в силу различных причин (изменчивость).

Указанные выше свойства живых организмов привлекали внимание людей в течение тысячелетий. Однако до открытия законов Менделя все они имели умозрительных характер. Очевидный факт наследуемого сходства особей одного вида, родителей и потомков, братьев и сестер находил иногда мифологические интерпретации. Во многих сказках фигурируют гибриды человека и животных и самые трудновообразимые гибриды различных видов животных. Нелепые теории вроде «телегонии» (влияния предыдущих половых партнеров на признаки потомков) или «волновой генетики» (существования наследственных физических полей, независимых от структуры ДНК) из глубины веков дошли до нашего времени в псевдонаучных изданиях.

Теория прямого наследования, выдвинутая Гиппократом (460 до н. э. – 377 до н. э.), господствовала в научном и философском сознании долгое время. Согласно этой теории каждый орган, ткань, клетка влияет на формирование половых задатков, которые передаются потомкам. Болезнь или здоровье родителей непосредственно передаются детям. Ж.-Б. Ламарк (1744–1829) – создатель одной из первых эволюционных теорий – в вопросах генетики следовал учению о прямом наследовании. Непосредственное влияние окружающей среды на органы, либо стимулирование организмов к упражнению органов вызывало, по его мнению, стойкие наследуемые изменения. По Ламарку, «благоприобретенные» признаки служили основой для возникновения более совершенных существ. Основные положения ламаркизма – влияние среды на наследственность, превращения видов, отрицание роли естественного отбора – стали постулатами «мичуринской биологии» в СССР в

1930–1960 гг. Отдельные сторонники неоламаркизма встречаются до сих пор, несмотря на очевидность вреда от господства этого направления в биологии – уничтожения наиболее прогрессивных генетических школ в СССР и отставания от развитых стран в области биотехнологии, фармакологии, медицины и сельского хозяйства более чем на 50 лет.

Интересно, что Ч. Дарвин (1809–1882) придерживался в общем-то ламаркистских взглядов на наследственность. Он верил, что в крови циркулируют «геммулы» (гипотетические частицы генетической информации), которые собирают сведения о состоянии органов и систем и несут ее в половые клетки, затем после оплодотворения из них развиваются клетки нового организма. Несмотря на то, что эта теория была опровергнута уже современниками Дарвина, до сих пор в языке присутствуют анахроничные понятия «кровность», «кровные родственники», «полукровки» и т. д., отражающие стойкость человеческих заблуждений о связи наследственности с кровью.

Аристотель (384 до н. э. – 322 до н. э.) позволил себе усомниться в господствовавшей теории прямого наследования и предположить, что половые продукты образуются независимо от органов тела. Развитие эта идея получила в трудах немецкого зоолога А. Вейсмана (1834–1914), который экспериментально показал ненаследуемость механических повреждений. Он писал: «Как же могут сообщиться зародышевой клетке, лежащей внутри тела, изменения, произошедшие в мускуле благодаря его упражнению, или уменьшение, испытанное органом от неупотребления, и притом ещё сообщаться так, чтобы впоследствии, когда эта клетка вырастет в новый организм, она на соответствующем мускуле и на соответствующей части тела из самой себя произвела те же самые изменения, какие возникли у родителей в результате употребления или неупотребления? Вот вопрос, который встал передо мной уже давно и который, по дальнейшем его обдумывании, привел меня к полному отрицанию такой наследственной передачи приобретенных свойств». Этой идее суждено было принести плод в форме современных представлений о наследственности и изменчивости.

Настоятель монастыря в Моравии Г.И. Мендель (1822–1884) будучи естествоиспытателем-любителем в свободное от работы время ставил опыты над горохом. Систематичность и упорядоченность этих опытов позволили ему найти наиболее фундаментальные принципы наследования признаков. Он руководствовался следующими соображениями:

- изучаемые признаки должны быть дискретны, т. е. без оттенков – либо есть либо нет, либо белый либо красный;
- признаки должны быть константны, т. е. неизменны в ряду поколений (Мендель проводил проверку в течение двух лет);
- в эксперименте должны использоваться родительские формы, различающиеся только по одному признаку;
- необходимо учитывать всех потомков от скрещивания дабы исключить влияние случайных событий.

Крупная научная удача Менделя состояла в том, что выбранные им семь признаков определялись генами на разных хромосомах, что исключало возможное сцепленное наследование. Он обнаружил, что:

- у гибридов первого поколения присутствует признак только одной родительской формы, а другой «исчезает». Это *закон единообразия гибридов* первого поколения;
- во втором поколении наблюдается расщепление: три четверти потомков имеют признак гибридов первого поколения, а четверть – «исчезнувший» в первом поколении признак. Это *закон расщепления*.
- каждая пара признаков наследуется независимо от другой пары. Это *закон независимого наследования*.

Разумеется, Мендель не знал, что эти положения со временем назовут *первым, вторым* и *третьим законами Менделя*. На этом научное везение великого генетика закончилось, последующие опыты на *Hieracium* (ястребинке) не увенчались успехом из-за незнания биологии объекта. Современники-профессионалы дружно проигнорировали монаха-самоучку, и естественным наукам оставалось только накапливать экспериментальный материал, ожидая второго открытия законов Менделя через 37 лет после первой публикации.

Начало XX столетия стало рубежом развития генетики – законы Менделя были переоткрыты в 1900 г. Г. Де Фризом, К. Корренсом и Э. Чермаком на растениях, а в 1902 г. У. Бэтсон и Е.Р. Саундерс подтвердили справедливость этих законов для животных в опытах на домашней курице. Немного позднее У. Бэтсон дополнил законы Менделя правилом чистоты гамет – каждая половая клетка (гамета) несет только один аллель из пары, присутствующей у диплоидной родительской особи. Им же было предложено название науки о наследственности и изменчивости – *генетика*.

Понятия «ген» (элементарный наследственный фактор), «генотип» (совокупность генов организма), «фенотип» (совокупность признаков организма) введены В. Иогансеном (1857–1927). Он же предложил термин «чистая линия» для организмов с практически одинаковым генотипом, полученных путем близкородственного скрещивания (инбридинга).

Явление сцепления – совместного ассоциированного наследования признаков, определяемых двумя или несколькими генами, – было открыто У. Бэтсоном и Р. Пеннетом в 1906 г. Было также известно о связи наследования некоторых признаков с полом. Эти наблюдения стали основой для создания группой Т. Моргана, в которую входили А. Стертевант, К. Бриджес и Г. Меллер, хромосомной теории в 1910 г. Они проводили исследования на плодовой мушке дрозофиле (*Drosophila melanogaster*) – небольшом насекомом (2–3 мм) с удивительным разнообразием наследуемых признаков, малым числом хромосом (всего четыре пары) и возможностью отбора девственных самок. Другим подарком научной фортуны стало наличие политенных хромосом в некоторых тканях двукрылых насекомых, к которым относится дрозофила, отличающихся от обычных митотических хромосом на несколько порядков по длине и имеющих поперечную исчерченность, которая позволяет проводить тонкое картирование (определение местоположения) генов. Все это позволило сформулировать хромосомную теорию:

- гены находятся в хромосомах и расположены линейно;
- полученные от каждого из родителей гомологичные хромосомы содержат парные аллели каждого гена;

- сцепление зависит от расстояния между генами и измеряется в сантиморганах – процентах рекомбинантных (имеющих сочетание аллелей, отличное от обеих родительских форм) особей;
- гены, расположенные в одной хромосоме, образуют группу сцепления и наследуются совместно при условии, что расстояние между ними менее 50 сантиморганов.

Молекулярная эра развития генетики началась в 1944 г., когда группой американских исследователей было показано, что для превращения непатогенного штамма пневмококков в патогенный (отличающийся наличием полисахаридной капсулы, которая позволяет закрепляться на тканях высших организмов), иными словами, для генетической трансформации, достаточно обработки первого штамма ДНК, выделенной из второго штамма. Супруги Ледерберг и Н. Циндер в начале 1950-х гг. выделили ДНК вирус кишечной палочки (бактериофаг лямбда) и описали явление трансдукции – переноса генов из одной бактерии в другую при помощи вирусов. Открытие явлений трансформации и трансдукции стало основанием для признания ДНК носителем генетической информации. В 1945 г. Дж. Бидлом и Э. Татумом было сформулировано положение «один ген – один фермент», которое после открытия доменной организации белков было исправлено на «один ген – один полипептид».

Структура ДНК была расшифрована Дж. Уотсоном и Ф. Криком, что наряду с данными, полученными М. Ниренбергом (он синтезировал полиурациловую РНК и показал, что с нее считывается только фенилаланин) и С. Очоа (впервые провел синтез РНК с различным составом азотистых оснований и расшифровал коды для 11-ти аминокислот), дало возможность сформулировать следующие свойства генетического кода:

- каждая аминокислота в составе белка кодируется тремя азотистыми основаниями (триплетом);
- триплеты не перекрываются;
- считывание начинается со стартового триплета, знаки препинания в ДНК отсутствуют;
- одной аминокислоте может соответствовать один и более одного триплета (генетический код является вырожденным).

Центральная догма молекулярной биологии, гласящая о том, что наследственная информация передается от нуклеиновых кислот к белку, но не в обратном направлении, была сформулирована группой исследователей под руководством Ф. Крика в 1961 г.

Первый искусственный ген был синтезирован группой Х.Г. Кхорана в 1969 г. Примерно в это же время развивается генная инженерия – совокупность методов изменения нуклеиновых кислот в живых организмах. Техника рекомбинантной ДНК (объединенной из двух или более источников) позволила провести клонирование (получение большого числа идентичных копий) многих генов различных организмов, убедиться в универсальности генетического кода, изучить молекулярно-генетические механизмы физиологических процессов и патологических состояний.

Следующий этап развития генетики – «постгеномная эра» – начался в 2003 г. после выхода первого релиза полной последовательности ДНК (сиквенса) генома человека. Хотя некоторые участки генома, в первую очередь прицентромерные районы хромосом, которые содержат препятствующие клонированию повторы, остаются до сих пор непрочитанными (данные на 2010 г.), комплекс данных полного сиквенса позволил создать геномные базы данных, что перевело исследования по генетике на качественно новый уровень. Вместо разрозненных сведений в отдельных экспериментальных статьях появился комплекс систематизированных данных по структуре нуклеиновых кислот, соответствующим им белковым продуктам, связанным с ними физиологическими особенностям и заболеваниям, месте и времени экспрессии, взаимном расположении, выявленных мутациях и о многих других существенно важных биологических особенностях. Секвенирование геномов других организмов позволило применять сравнительный подход для поиска и характеристики наследственных патологических состояний и физиологических особенностей.

Контрольные вопросы и задания

1. Сформулируйте основное различие между концепциями прямого и непрямого наследования.
2. Изложите законы Менделя и раскройте их содержание.
3. В чем состоят основные положения хромосомной теории?
4. Сохраняет ли центральная догма молекулярной биологии значение в настоящее время?

Глава 2. Классический генетический анализ

Генетический анализ – это система наблюдений и опытов, которая ставит целью вскрытие генотипической структуры особи, популяции или вида. Классическими методами генетического анализа считаются генеалогический – анализ родословных – у человека и гибридологический – постановка скрещиваний – у всех остальных живых существ. Основанием для проведения генетического анализа является установление факта наследования признака.

2.1. Моногенные различия

Вторым после установления факта наследования признака этапом генетического анализа является выяснение числа генов, определяющих альтернативное проявление признака. Для выяснения числа генов, вовлеченных в формирование признака, необходимо определить число фенотипических классов у гибридов первого поколения и зачастую у потомков возвратного скрещивания (т. е. скрещивания с одной из родительских форм). Гибридами считаются потомки скрещивания особей с разным генотипом. Скрещивание родительских форм, различающихся аллелями одного гена, называется моногибридным. Различия таких форм называются моногенными. Диплоидный организм (с двойным набором хромосом), в геноме которого присутствуют два одинаковых аллеля одного гена, называется гомозиготным. Гетерозиготным является диплоидный организм с разными аллелями одного гена. Гемизиготной называют диплоидную особь, имеющую только один из аллелей данного гена.

Родительские формы обозначаются латинской буквой P (от лат. *parento* – родители), гибриды – буквой F (*fillii* – дети). Гибриды первого поколения – F_1, второго – F_2 и т. д. Гибриды, полученные от возвратного скрещивания, – F_b (от англ. *back-cross* – возвратное скрещивание). Если при возвратном скрещивании используется рецессивная родительская форма, такое скрещивание называется анализирующим, а его потомки обозначаются F_a (от англ. *analyse* – анализ). Женский пол обозна-

чается астрологическим знаком Венеры – ♀, а мужской – знаком Марса – ♂. Скрещивание обозначают знаком умножения – ×. Обычно первыми записывают особей женского пола, поскольку материнство всегда является установленным фактом, а отцовство имеет вероятностный характер. Например, Р ♀ АА × ♂ Аа – скрещивание гомозиготной самки с гетерозиготным самцом. Мендель предложил записывать доминантных гомозигот двумя прописными буквами (АА), гетерозигот – одной прописной и одной строчной буквами (Аа), а гомозиготных рецессивов – двумя строчными буквами (аа). Для обозначения доминантного фенотипического класса, включающего доминантных гомозигот АА и гетерозигот Аа, используется обозначение А-. Понятно, что рецессивный фенотипический класс, включающий только гомозиготных рецессивов, обозначается аа.

Итак, по Менделю:

Р ♀ АА × ♂ аа

F_1 Аа

F_2 3 А- : 1 аа (1 АА : 2 Аа :1 аа)

F_B 1 А- : 1 аа (1 Аа : 1 аа).

Следует обратить внимание, что в случае гибридов второго поколения (F_2) доминантный фенотипический класс А- представлен двумя генотипическими классами – АА и Аа – в соотношении 1 : 2, а в случае анализирующего скрещивания – только гетерозиготами Аа.

Таким образом, наличие расщепления 3 : 1 во втором поколении и 1 : 1 в анализирующем скрещивании однозначно указывает на моногенные различия родительских форм.

Аллель, наиболее часто встречающийся в популяции, называется аллелем дикого типа, а более редкие аллели – мутантными. Для аллелей дикого типа используют следующие обозначения: s^+, w^+.

Степень проявления признака у отдельных носителей определенного генотипа называется экспрессивность, а частота проявления признака среди носителей определенного генотипа – пенетрантность.

2.2. Типы взаимодействия аллелей

Существует пять типов взаимодействия аллелей – доминирование, неполное доминирование, кодоминирование, сверхдоминирование и межаллельная комплементация.

Классическим случаем взаимодействия аллелей, описанным Менделем, является доминирование. При этом у гибридов первого поколения проявляется признак только одной родительской формы, которая считается по этой причине доминантной (от лат. *dominatio* – господство). Признак родительской формы, «исчезающий» у гибридов первого поколения – рецессивный (от лат. *recessus* – отступление, удаление).

Пример

При скрещивании короткошерстных (LL) и длинношерстных (ll) кошек наблюдаем следующую картину:

P ♀ LL X ♂ ll

F_1 Ll (короткошерстные)

F_2 3 L- : 1 ll (3 части короткошерстных и 1 часть длинношерстных)

F_B 1 L- : 1 ll (1часть короткошерстных и 1 часть длинношерстных).

При неполном доминировании у гибридов первого поколения наблюдается проявление признака, промежуточное между двумя родительскими формами, а во втором поколении и у потомков анализирующего скрещивания расщепление по фенотипу полностью повторяет расщепление по генотипу:

P ♀ AA X ♂ aa

F_1 Aa

F_2 1 AA : 2 Aa :1 aa

F_B 1 Aa : 1 aa.

Пример

При скрещивании черных (BB) и белых (bb) кур получаем в F_1 голубых (андалузских) птиц. Во втором поколении – 1 часть черных, 2 части андалузских и 1 часть белых кур.

При кодоминировании два или более аллелей доминируют по отношению к рецессивному аллелю. Наиболее известный пример – наследование групп крови системы АВ0 у человека:

- I группа крови соответствует генотипу $I^0 I^0$;
- II группа крови – $I^A I^A$ или $I^A I^0$;
- III группа крови – $I^B I^B$ или $I^B I^0$;
- IV группа крови – только $I^A I^B$.

Биохимический механизм типов взаимодействия аллелей следующий:

- при полном доминировании проявление признака определяется присутствием одного из двух доминантных аллелей, каждый из которых кодирует полнофункциональный белок, необходимый для проявления признака;
- при неполном доминировании проявление признака является дозозависимым – половина количества функционального белка приводит к частичному проявлению признака;
- при кодоминировании две или более активные формы белка, кодируемые кодоминирующими аллелями, дают возможность проявиться соответствующему признаку независимо от наличия рецессивного аллеля.

Очень редко наблюдаются явления сверхдоминирования (когда гибриды первого поколения превосходят по степени проявления признака обе родительские формы) и межаллельной комплементации (когда у гибридов первого поколения появляется новый признак). Интересно, что биохимические механизмы сверхдоминирования и межаллельной комплементации близки – в обоих случаях аллели содержат мутации в участках, кодирующих разные домены белковых продуктов, которые являются функциональными аналогами. Объединение аллелей у гибридов первого поколения приводит к появлению продукта с новыми свойствами: большей степенью проявления признака (сверхдоминирование) или новой формой проявления признака (межаллельная комплементация).

Примеры:

- активность алкогольдегидрогеназы у гетерозиготных дрозофил выше, чем у обеих гомозиготных родительских форм;
- при скрещивании форм льна с белыми и розовыми цветками получаются растения с голубой окраской лепестков венчика.

Если присутствует серия множественных аллелей, то они последовательно проявляют по отношению друг к другу доминантность или рецессивность. Например, в локусе агути у собак присутствует следующая иерархия доминирования: $a^y > a^w > a^t > a$ (соболиный окрас шерсти > зонарный окрас > черно-подпалый окрас > черный окрас).

2.3. Генеалогический метод

Поскольку эксперименты на людях категорически неприемлемы, генетический анализ у человека традиционно был основан на использовании генеалогического метода, который позволяет систематизировать наблюдения путем составления и изучения родословных. Как правило, родословные составляют на основе опросов, хотя по мере развития медицинской статистики и увеличения охвата населения системой медико-генетического консультирования все большую роль в этом играют компьютерные базы данных.

Генеалогическое древо – родословная, которая выстраивается от индивидуума, с которого начато исследование – пробанда, и включает всех родственников по нисходящей линии. Пробандом необязательно является лицо, страдающее наследственным заболеванием, им может быть любой человек, обратившийся в медико-генетическую консультацию или просто участник опроса. Сибсами называются полнокровные братья и сестры, полусибсами – братья и сестры, имеющие одного общего родителя. На рис. 1, 2 и 3 представлены основные обозначения, которые рекомендованы для составления родословных. При этом следует отметить, что единых правил составления родословных не существует, и все обозначения должны быть отражены в легенде – списке использованных символов.

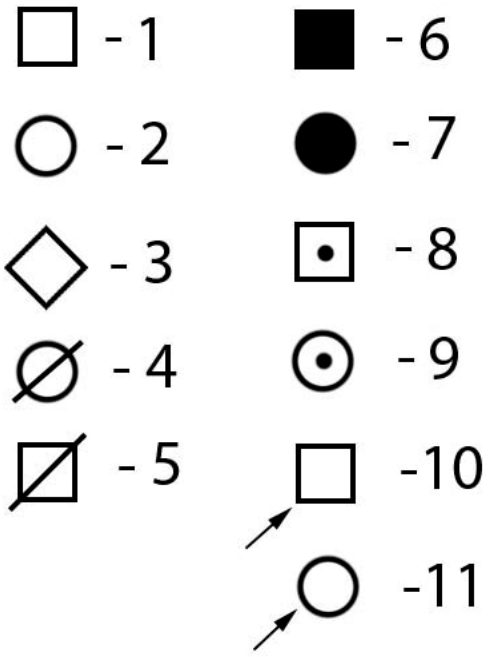


Рис. 1. Обозначения индивидуумов в родословных: *1* – мужчина, *2* – женщина, *3* – пол не определен, *4* – умершая женщина, *5* – умерший мужчина, *6* – мужчина – носитель признака, *7* – женщина – носитель признака, *8* – гетерозиготный мужчина, *9* – гетерозиготная женщина, *10* – мужчина-пробанд, *11* – женщина-пробанд

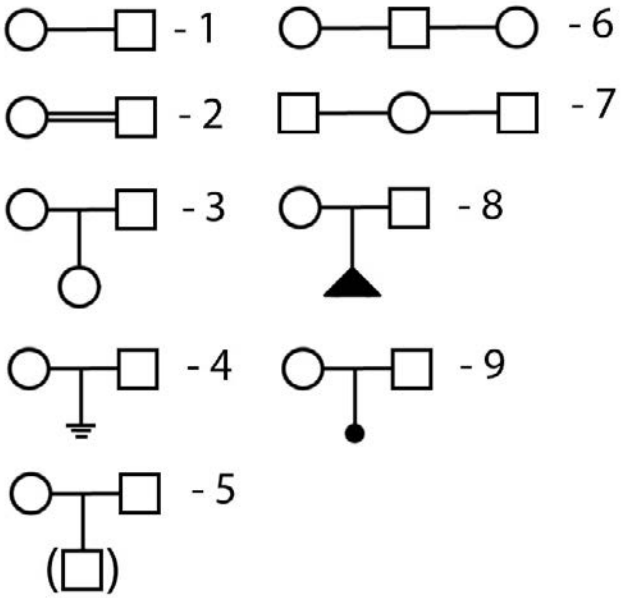


Рис. 2. Обозначения семей в родословных: *1* – брак (связь), *2* – кровнородственный брак, *3* – семья с одним ребенком – девочкой, *4* – бесплодный брак, *5* – семья с усыновленным ребенком – мальчиком, *6* – связь одного мужчины с двумя женщинами, *7* – связь одной женщины с двумя мужчинами, *8* – выкидыш, *9* – медицинский аборт

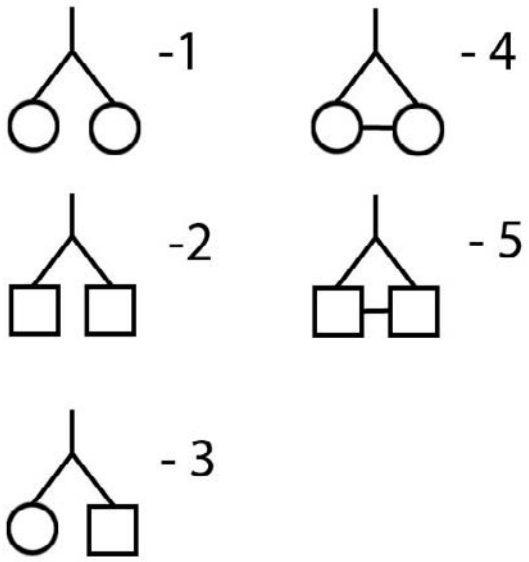


Рис. 3. Обозначения близнецов в родословных: *1* – разнояйцовые (гетерозиготные) близнецы – девочки, *2* – разнояйцовые (гетерозиготные) близнецы – мальчики, *3* – разнояйцовые (гетерозиготные) близнецы – мальчик и девочка, *4* – однояйцовые (монозиготные) близнецы – девочки, *5* – однояйцовые (монозиготные) близнецы – мальчики

2.4. Типы наследования

Аутосомно-доминантный тип наследования признаков характеризуется проявлением признака во всех поколениях (без «проскока») и у обоих полов примерно с одинаковой частотой встречаемости (рис. 4). Ген, определяющий признак, находится в одной из 22 аутосом (т. е. тех хромосом, которые одинаковы у обоих полов), доминирование полное, мутантным является доминантный аллель, аллель дикого типа – рецессивный.

Примеры:

- свободная мочка уха по отношению к приросшей мочке;
- семейная гиперхолестеринемия;
- ахондроплазия.

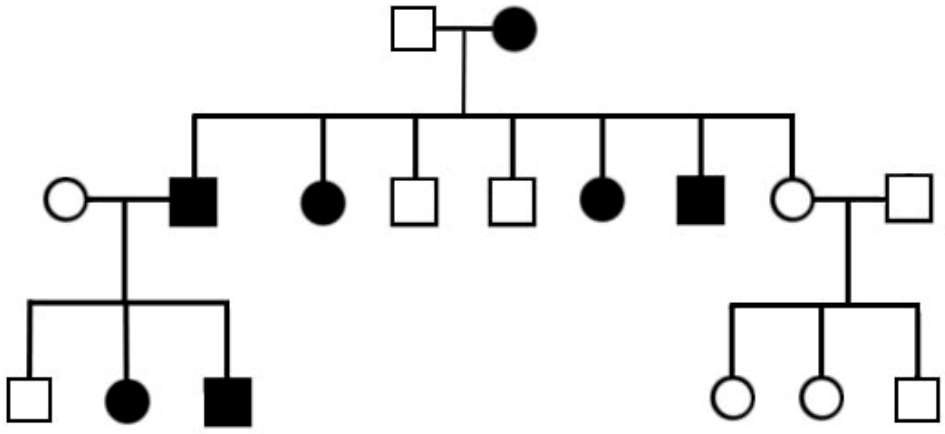


Рис. 4. Аутосомно-доминантный тип наследования

Аутосомно-рецессивный тип наследования признаков характеризуется проявлением признака у потомков родителей, которые не имели его – наблюдается «проскок поколений» (рис. 5). Представители обоих полов одинаково часто встречаются среди обладателей такого признака. Ген, определяющий признак, находится в одной из 22 аутосом, доминирование полное, мутантным является рецессивный аллель, аллель дикого типа – доминантный.

Примеры:

- муковисцедоз;
- фенилкетонурия;
- андро-генитальный синдром.

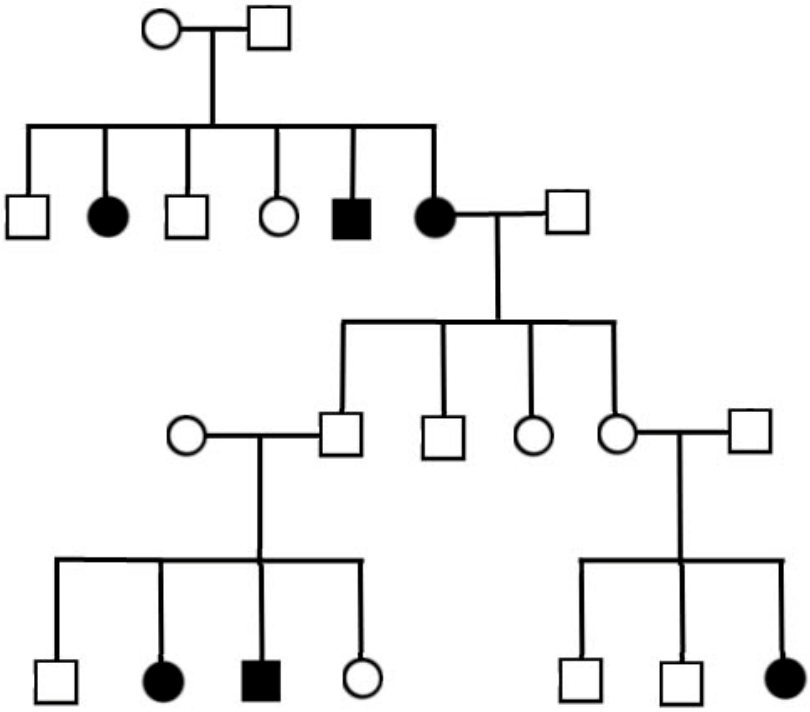


Рис. 5. Аутосомно-рецессивный тип наследования.
Виден «проскок» поколений

Сцепленное с полом доминантное наследование имеет сходство с аутосомно-доминантным – признак проявляется во всех поколениях, без «проскоков», но у женщин в два раза чаще, чем у мужчин (рис. 6). Однако в этом случае от отцов признак может передаться только дочерям, а от матерей – с равной вероятностью сыновьям и дочерям. Степень проявления признака у гетерозиготных женщин, как правило, ниже, чем у гемизиготных мужчин, что во многом объясняется инактивацией одной из Х-хромосом у женщин. Ген, определяющий признак, находится в половой Х-хромосоме, доминирование полное, мутантным является доминантный аллель, аллель дикого типа – рецессивный.

Примеры:

- витамин-Д-резистентный рахит с гипофосфатемией;
- рото-лице-пальцевый синдром.

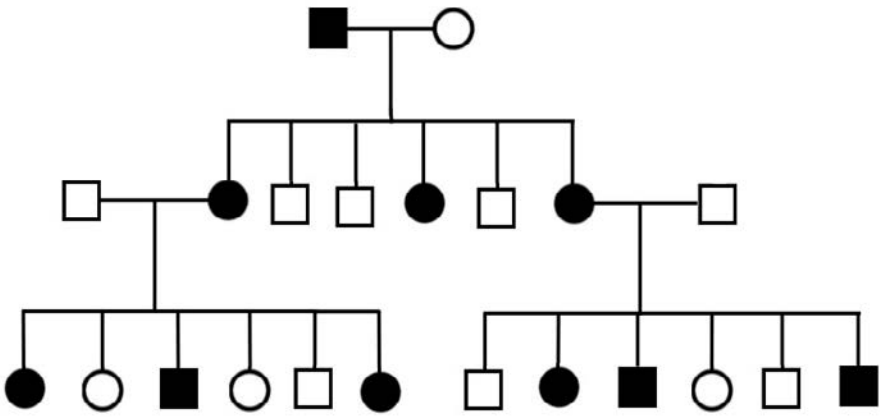


Рис. 6. Сцепленный с полом доминантный тип наследования

В случае сцепленного с полом рецессивного наследования, подобно аутосомно-рецессивному, могут появляться дети – обладатели признака у не имеющих этого признака родителей и часто наблюдается «проскок» поколений (рис. 7). Однако признак передается от отца к половине дочерей, если мать гетерозиготна (проявляется только в гомозиготном состоянии), и от гетерозиготной матери к половине сыновей (проявляется всегда, так как сыновья – гемизиготы). Никогда признак не передается от отца к сыну. Ген, определяющий признак, находится в половой Х-хромосоме, доминирование полное, мутантным является рецессивный аллель, аллель дикого типа – доминантный.

Примеры:

- гемофилия А;
- синдром Леша-Нихена;
- дальтонизм.

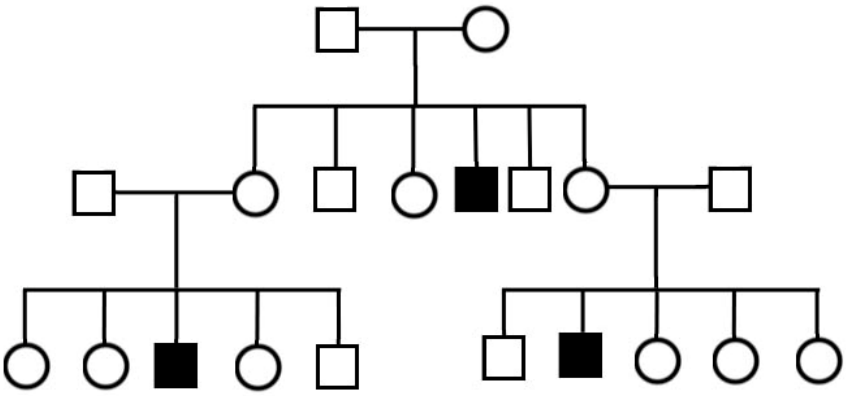


Рис. 7. Сцепленный с полом рецессивный тип наследования

Аутосомный, ограниченный полом тип наследования наблюдается в случаях аутосомной локализации гена, который его определяет, и физической возможности его проявления у особей только одного пола (процент белка в молоке или форма проявления вторичных половых признаков) (рис. 8). Этот тип наследования похож на сцепленное с полом рецессивное наследование. Главное отличие – при сцепленном с полом рецессивном наследовании признак никогда не передается от отца к сыну.

Пример

- моно- и билатеральный крипторхизм.

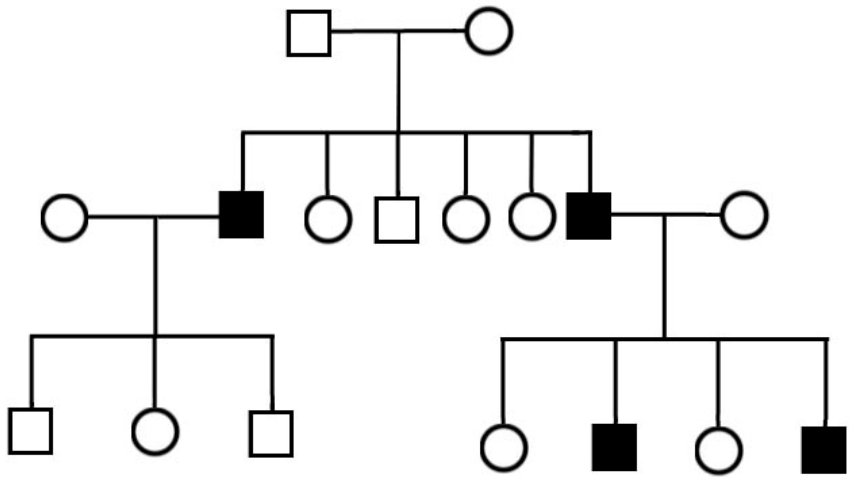


Рис. 8. Аутосомный, ограниченный полом, тип наследования

Голандрический тип наследования проявляется, если ген, определяющий признак, находится в Y-хромосоме. Поскольку в норме у мужчин только одна Y-хромосома, он всегда находится в гемизиготном состоянии. Все сыновья носителя такого признака также будут обладать им, а дочери – никогда (рис. 9).

Примеры:

- волосатые уши;
- оволосение средней фаланги пальцев.

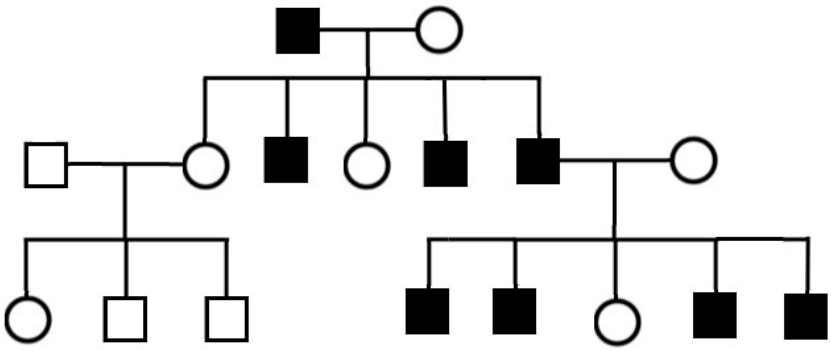


Рис. 9. Голандрический тип наследования

Митохондриальный тип объясняется цитоплазматической наследственностью, когда ген, определяющий признак, находится в геноме митохондрий. Поскольку при слиянии половых клеток от сперматозоида остается только пронуклеус (гаплоидное ядро), а вся цитоплазма оплодотворенной зиготы происходит от яйцеклетки, митохондриальный тип наследования означает передачу признака от матери ко всем ее потомкам (рис. 10). Мутации митохондриального генома, как правило, приводят к тяжелым нарушениям обмена веществ.

Примеры:

- митохондриальная миоэкзенцефалия;
- атрофия зрительного нерва Лебера;
- болезнь Кернса – Сейра.

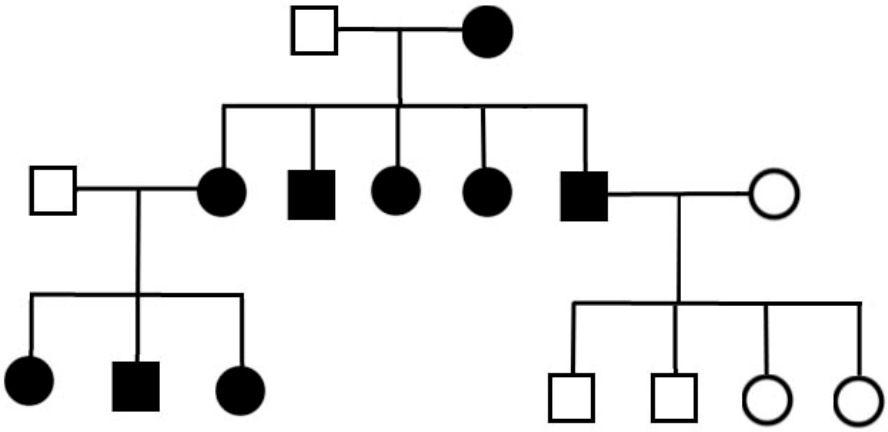


Рис. 10. Митохондриальный тип наследования

2.5. Полигенные различия

Если родительские формы различаются по двум признакам, то их скрещивание называется дигибридным. В этом случае говорят о дигенных различиях родительских форм. Если родительские формы различаются по трем и более признакам, то их скрещивание называется полигибридным. В этом случае говорят о полигенных различиях родительских форм.

P ♀ ААВВ X ♂ аавв

F_1 А-В- (по генотипу – АаВв)

F_2 9 А-В- : 3 А-вв : 3 ааВ- : 1 аавв

F_B 1 АаВв : 1 Аавв : 1 ааВВ : 1 аавв

Пример

При скрещивании гороха с желтыми гладкими семенами (ААВВ) и зелеными морщинистыми (аавв) Мендель получил в первом поколении все семена желтые гладкие (А-В-, по генотипу – дигетерозиготы АаВв), во втором поколении – 9 желтых гладких (А-В-) : 3 желтых морщинистых (А-вв) : 3 зеленых гладких (ааВ-) : 1 зеленых морщинистых (аавв).

Для выяснения генотипа потомков, исходя из генотипов родителей, служит решетка Пеннета. В верхней строке выписывают гаметы одного родителя, в левом столбце – гаметы другого. Во внутренних ячейках получаем генотипы потомков.

	АВ	Ав	аВ	ав
АВ	ААВВ	ААВв	АаВВ	АаВв
Ав	ААВв	ААвв	АаВв	Аавв
аВ	АаВВ	АаВв	ааВВ	ааВв
ав	АаВв	Аавв	ааВв	аавв

Иногда признак определяется аллелями двух и более генов. Тогда дигенные и полигенные различия характеризуют особей, различающихся по аллелям двух и более генов. Независимое комбинирование генотипов возможно только если изучаемые гены расположены на разных хромосомах.

2.6. Взаимодействие генов

Продукты генов могут по-разному взаимодействовать. В этом случае проявление признака будет определяться аллелями двух и более генов. Если продукты двух и более генов дополняют действие друг друга, приводя к формированию нового признака, такой тип взаимодействия генов называется комплементарность.

Пример

У плодовой мушки *Drosophila melanogaster* коричневая окраска глаз определяется рецессивной мутацией bw, а аллелем дикого типа является bw^+. Ярко-алые глаза наблюдаются у гомозигот по мутантному аллелю st, в то время как присутствие в генотипе одного аллеля дикого типа st^+ приводит к формированию нормального (красного) цвета глаз. Скрещиваем дрозофил с коричневыми и ярко-алыми глазами. В первом поколении наблюдается новообразование по сравнению с обеими родительскими формами – все гибриды имеют красные глаза (генотип bw^+/bw st^+/st). Следует отметить, что наличие новообразования всегда говорит о взаимодействии генов. Для установления генотипов и фенотипов гибридов второго поколения рисуем решетку Пеннета:

	bw^+ st^+	bw^+ st	bw st^+	bw st
bw^+ st^+	bw^+/bw^+ st^+/st^+ красные	bw^+/bw^+ st^+/st красные	bw^+/bw st^+/st^+ красные	bw^+/bw st^+/st красные
bw^+ st	bw^+/bw^+ st^+/st красные	bw^+/bw^+ st/st коричневые	bw^+/bw st^+/st красные	bw^+/bw st/st ярко алые
bw st^+	bw^+/bw st^+/st^+ красные	bw^+/bw st^+/st красные	bw/bw st^+/st^+ коричневые	bw/bw st^+/st коричневые
bw st	bw^+/bw st^+/st красные	bw^+/bw st/st коричневые	bw/bw st^+/st коричневые	bw/bw st/st белые

P ♀ bw/bw st^+/st^+ X ♂ bw^+/bw^+ st/st

F_1 bw^+/- st^+/- (по генотипу – bw^+/bw st^+/st)

F_2 9 bw^+/- st^+/-: 3 bw^+/bw st/st : 3 bw/bw st^+/- : 1 bw/bw st/st

bw^+/- st^+/- – красные глаза (дикий тип)

bw^+/bw st/st – ярко-алые глаза

bw/bw st^+/- – коричневые глаза

bw/bw st/st – белые глаза

Биохимическое объяснение состоит в том, что цвет глаз у дрозофилы определяется взаимодействием коричневого и ярко-алого пигментов. Мутация bw блокирует синтез ярко-алого пигмента, а мутация st – коричневого. У гомозигот по обеим мутациям bw/bw st/bw нет пигмента вообще, и как следствие, глаза белые. У гомозигот по bw нет ярко-алого пигмента – глаза коричневые (при условии наличия хотя бы одного доминантного аллеля st^+), а у обладателей генотипов bw^+/bw^+ st/st и bw^+/bw st/st – ярко-алые.

При комплементарном взаимодействии генов возможны расщепления по фенотипу 9 : 3 : 3: 1, 9 : 3 :4, 9 :7.

Примерами комплементарного взаимодействия генов у человека являются врожденная глухота и наследование иммунного ответа к синтетическим полипептидам. Другим типом взаимодействия генов является эпистаз, когда действие одного гена подавляет действие другого.

Пример

При скрещивании белых кур и белых петухов, имеющих различное происхождение, в первом поколении все птицы были белые, а во втором поколении – 13 частей белых и 3 части окрашенных. Появление новообразования говорит о взаимодействии генов, а соотношение 13 : 3 (общее число частей – 16) является видоизменением соотношения 9 : 3 : 3 : 1, что свидетельствует о дигенных различиях. Наличие окраски у кур определяется доминантным аллелем С, у гомозигот сс окраска белая. Доминантный ингибитор окраски I действует независимо от генотипа по гену С, подавляя формирование окрашенных перьев.

P ♀ IICC X ♂ iicc

F_1 I-C- (по генотипу – IiCc)

F_2 13 белые (9 I-C- + 3 I-cc +1 iicc) : 3 окрашенным (3 iiC-).

Частным случаем эпистаза является супрессия, когда подавляющим действием обладает рецессивный аллель эпистатирующего гена. При доминантном эпистазе отмечается расщепление 13 частей мутантных особей : 3 частям особей

дикого типа (частный случай 12 : 3 : 1), а при супрессии – 13 частей особей дикого типа : 3 частям мутантных особей.

У человека эпистатические взаимодействия генов наблюдаются, например, при наследовании склонности к ожирению, предрасположенности к склерозу, риноконьюктивиту.

Полимерным называется взаимодействие генов, которое изменяет проявление признака количественно. Иначе говоря, при совместном действии двух или более генов наблюдается изменение степени выраженности признака.

Различают некумулятивную и кумулятивную полимерию. В первом случае фенотипические отличия отмечаются только у гомозиготных рецессивов по двум генам (расщепление 15 : 1), а во втором случае у гибридов второго поколения присутствуют градуальные различия (1 : 4 : 6 : 4 : 1) пропорционально числу доминантных аллелей любого из двух генов-участников. Гены, взаимодействующие по типу полимерии, обычно обозначают одинаковыми буквами с разными цифровыми индексами – A_1, A_2, A_3.

Примеры:

1. Некумулятивная полимерия наблюдается, например, при наследовании признака форма плода у пастушьей сумки (*Capsella bursa-pastoris*). При скрещивании родительских форм с треугольными плодами (генотип $A_1A_1A_2A_2$) и овальными плодами (генотип $a_1a_1a_2a_2$) в первом поколении гибриды имеют треугольные плоды, во втором наблюдается расщепление – 15 частей растений с треугольными плодами : 1 часть растений с овальными плодами. Для формирования рецессивного фенотипа необходимо полное отсутствие доминантных аллелей обоих генов – A_1 и A_2.

P ♀ $A_1A_1A_2A_2$ X ♂ $a_1a_1a_2a_2$

F_1 треугольные плоды (по генотипу – $A_1a_1A_2a_2$)

F_2 15 треугольные плоды (все генотипы кроме $a_1a_1a_2a_2$) : 1 овальные плоды ($a_1a_1a_2a_2$).

2. Признак «окраска кожи» у человека наследуется по типу кумулятивной полимерии. Наличие четырех доминантных аллелей ($A_1A_1A_2A_2$) приводит к формированию черной окраски кожи. В генотипе темных мулатов присутствуют три любых доминантных аллеля этой серии (т. е. A_1 или A_2 в любой комбинации). Для формирования окраски кожи, свойственной средним мулатам, достаточно двух доминантных аллелей, а светлых мулатов – одного. Наконец, белый цвет кожи наблюдается у гомозиготных рецессивов по двум генам – генотип $a_1a_1a_2a_2$.

Пример

На одном из островов у побережья Африки пираты провозгласили свободную республику. Все мужчины имели белую окраску кожи, а женщины – освобожденные рабы – черную:

P ♀ $A_1A_1A_2A_2$ X ♂ $a_1a_1a_2a_2$

F_1 средние мулаты (по генотипу – $A_1a_1A_2a_2$)

F_2 1 черные ($A_1A_1A_2A_2$) : 4 темные (2 $A_1A_1A_2a_2$ + 2 $A_1a_1A_2A_2$) : 6 средние (2 $A_1A_1a_2a_2$ + 2 $a_1a_1A_2A_2$ + 2 $A_1a_1A_2a_2$) : 4 светлые (2 $a_1a_1A_2a_2$ + 2 $A_1a_1a_2a_2$) : 1 белые ($a_1a_1a_2a_2$).

Во втором поколении только 1/8 потомков имеет фенотип одной из родительских форм и 3/8 – фенотип гибридов первого поколения. Оставшиеся 1/2 – обладатели новых фенотипов по признаку «окраска кожи».

Иногда один ген имеет влияние на два и более признака. Такое явление называется плейотропией. Например, альбинизм у человека часто связан с ухудшением слуха, рыжая окраска волос – с более светлым цветом кожи и появлением веснушек, серповидноклеточная анемия – с устойчивостью к малярии. Особенно интересно рецессивное летальное (приводящее к смерти) действие некоторых доминантных мутаций (мраморный окрас у собак породы колли, укороченный хвост у кошек породы мэнкс, сложенные уши у кошек породы скоттиш фолд). В этом случае признак проявляется только у гетерозигот, а мутантный аллель в гомозиготном состоянии приводит к гибели.

2.7. Сцепленное наследование

Два типа наследования – сцепленное с полом доминантное и сцепленное с полом рецессивное – объясняются локализацией исследуемых генов в половой Х-хромосоме. Иными словами, пол, рассматриваемый как простой признак, и другой изучаемый признак наследуются совместно. Сцепление с полом – частный случай сцепленного наследования, смысл которого заключается в нарушении принципа независимого наследования двух и более признаков по причине нахождения обусловливающих их генов в одной хромосоме.

На вопрос о том, является ли наследование сцепленным с полом, могут ответить реципрокные скрещивания – когда родительские формы меняют местами. Например, вначале доминантной родительской формой являются самки, затем самцы. Различные результаты реципрокных скрещиваний свидетельствуют о сцеплении признака с полом.

Пример

Белая окраска глаз у дрозофилы может определяться мутантным аллелем w. Ген w локализован в Х-хромосоме и может быть представлен аллелем дикого типа w^+ (красная окраска глаз) и мутантным аллелем w. Гомо- и гетерозиготными могут быть только самки, а самцы всегда гемизиготны по локусу w. Результаты реципрокных скрещиваний представлены на рис. 11. В случае скрещивания белоглазых самок с красноглазыми самцами в первом поколении все самки красноглазые, а все самцы – белоглазые. Если скрестить красноглазых самок с белоглазыми самцами, то все потомки независимо от пола будут иметь красную окраску глаз.

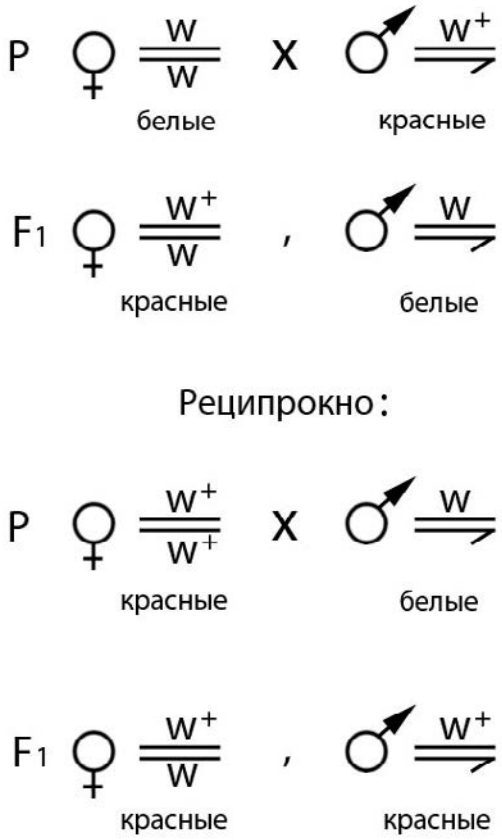


Рис. 11. Реципрокные скрещивания для установления типа наследования белой окраски глаз у *Drosophila melanogaster*

Если два или более признаков определяются генами, локализованными на одной аутосоме, то говорят об аутосомном сцеплении (или просто сцеплении). Сцепление может быть полным, когда родительские комбинации аллелей всегда передаются потомкам, что объясняется отсутствием обмена участками хромосом (кроссинговера) в районе между исследуемыми генами. Предположим, между генами А и В – полное сцепление, тогда:

P ♀ ААВВ X ♂ аавв

F_1 АаВв.

Гибриды первого поколения образуют следующие гаметы:

	АВ	ав
АВ	ААВВ	АаВв
ав	АаВв	аавв

F_2 1 ААВВ : 2 АаВв: 1 аавв.

Если на участке между А и В происходит кроссинговер (рекомбинация), то кроме родительских сочетаний аллелей, например АВ и ав, будут появляться и рекомбинантные сочетания: Ав и аВ. Гаметы, несущие рекомбинантные сочетания аллелей, называются кроссоверными гаметами, а происшедшие в результате их слияния особи – кроссоверными особями. Соотношения кроссоверных и некроссоверных особей зависит от расстояния на хромосоме между изучаемыми генами – чем дальше они друг от друга, тем чаще случается кроссинговер на участке между местами их локализации и тем больше кроссоверных особей. Рекомбинационное расстояние между двумя генами – это отношение числа кроссоверных гамет к общему числу гамет, умноженное на сто. Единицей рекомбинационного расстояния является 1 сантиморган (сМ). Следует отметить, что в анализирующем скрещивании F_A соотношение кроссоверных и некроссоверных гамет будет равно соотношению кроссоверных и некроссоверных особей. Если одна родительская форма несет два доминантных аллеля (АВ), а другая два рецессивных (ав) – это состояние притяжения, а если родительские формы несут по одному доминантному и одному рецессивному аллелю (Ав и аВ) – это состояние отталкивания.

Пример

У дрозофилы черная окраска тела определяется аллелем b, а b^+ – аллель дикого типа. Мутация pr в гомозиготе приводит к пурпурной окраске глаз, нормальный – красный – цвет глаз определяется аллелем pr^+. Скрещиваем черных мух с пурпурными глазами (bbprpr) и серых мух с красными глазами ($b^+b^+pr^+pr^+$). Обращаем внимание на то, что аллели находятся в состоянии притяжения. Все гибриды первого поколения гетерозиготны и имеют фенотип второй родительской формы. В анализирующем скрещивании получаем:

серое тело, красные глаза – 1000
серое тело, пурпурные глаза – 64
черное тело, красные глаза – 62
черное тело, пурпурные глаза – 831.

Следует отметить, что гомозиготных рецессивов всегда несколько меньше, чем доминантных гомозигот из-за некоторого снижения жизнеспособности.

Нетрудно рассчитать рекомбинационное расстояние между генами b и pr:

(64 + 62) : (1000 +64 + 62 +831) x 100 = 6,4 сМ.

Используя большое число генов – маркеров генетического анализа – можно построить генетические карты хромосом с указанием взаимного расположения и расстояния между маркерами. Каждая хромосома будет соответствовать одной группе сцепления. Если расстояние между двумя маркерами больше 50 сМ (что соответствует проценту кроссинговера при независимом наследовании), маркеры наследуются, не проявляя сцепления друг с другом. Поэтому для повышения точности генетических карт необходимо использовать как можно большее число маркеров. На точность определения генетических расстояний влияет и явление генетической интерференции – подавления кроссинговера на участках, находящихся вблизи от участка, где уже происходит рекомбинация.

Контрольные вопросы и задания

1. Определите типы наследования в родословных, приведенных на рис. 12.

2. При скрещивании кошек с разной окраской шерсти было получено:

P самки черные x самцы рыжие	P самки рыжие x самцы черные
F_1 самки черепаховые самцы черные	F_1 самки черепаховые самцы рыжие
F_2 самки черепаховые и черные самцы черные и рыжие	F_2 самки черепаховые и рыжие самцы черные и рыжие

Определите генотипы скрещиваемых форм и локализацию генов.

3. Какие группы крови возможны у ребенка, если его родители имеют группы крови А и В и оба являются: а) гетерозиготами, б) один из родителей гетерозиготен.

4. Потемнение зубов определяется двумя доминантными генами, один из которых находится в Х-хромосоме, а другой – в аутосоме. В семье, где родители имели темные зубы, родились девочка и мальчик с нормальным цветом зубов. Темные зубы матери определены геном, сцепленным с Х-хромосомой, а темные зубы отца – аутосомным геном. Определите генотипы родителей и детей.

5. Заболевание обнаруживается у детей, родители которых являлись двоюродными братом и сестрой и не страдали от этого заболевания. Как наследуется болезнь?

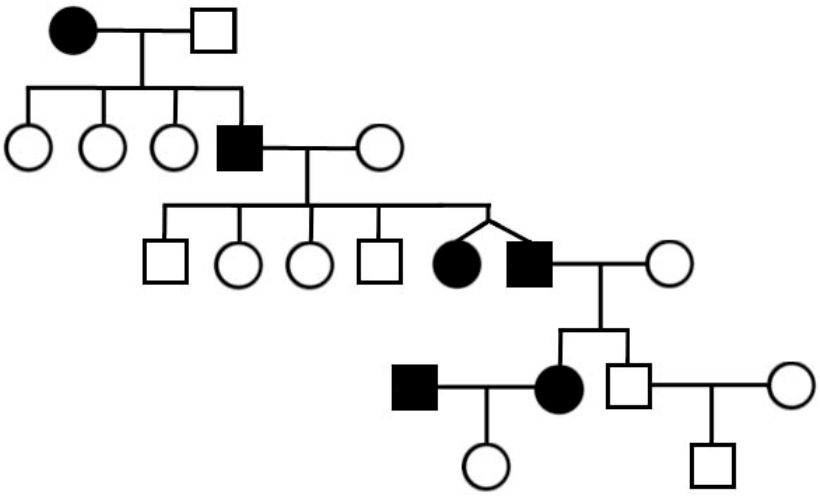
6. Известно, что ген гемофилии и ген дальтонизма – рецессивные, локализованные в Х-хромосоме; расстояние между ними – 9,8 сМ. Здоровая девушка, мать которой дальтоник, а отец – гемофилик, выходит замуж за здорового мужчину, родители которого здоровы. Определите, какова вероятность появления в этой семье здоровых детей.

7. Резус-положительность и эллиптоцитоз определяются доминантными аутосомными генами. Локус резус-фактора (Д) и локус эллиптоцитоза (Е), вызывающего овальную форму эритроцитов, находятся сцепленно в одной аутосоме на расстоянии 3 сМ. Мать гетерозиготна по обоим анализируемым признакам. Отец резус-отрицателен и имеет нормальные эритроциты. Определите процентное соотношение вероятных генотипов и фенотипов детей в семье.

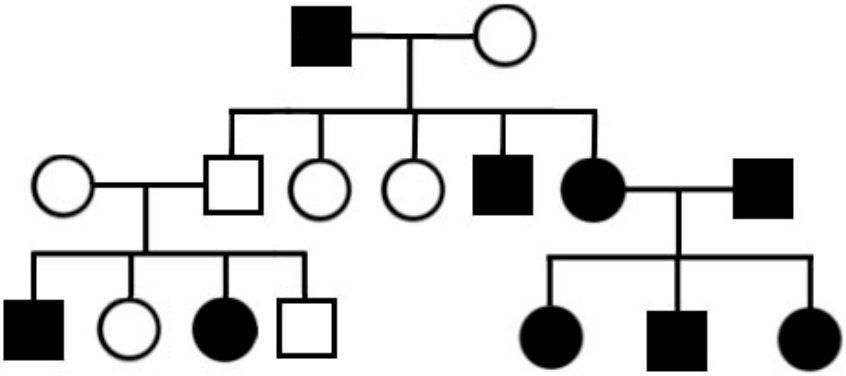
8. Гипертрихоз передается через Y- хромосому, а полидактилия – как аутосомный признак. В семье, где отец имел гипертрихоз, а мать – полидактилию, родилась нормальная в отношении обоих признаков дочь. Какова вероятность рождения сына без обеих аномалий?

9. У супругов с нормальным зрением родилось два сына и две дочери. У первой дочери зрение нормальное; у нее три сына, два из которых дальтоники. У второй дочери и у ее пяти сыновей зрение нормальное. Первый сын дальтоник; у него две дочери и два сына, и все видят нормально. Второй сын и четверо его сыновей также имеют нормальное зрение. Каковы генотипы всех родственников?

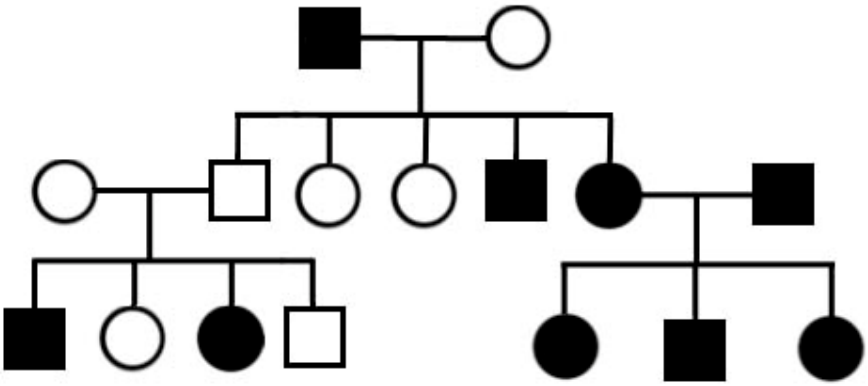
10. На рис. 13 приведены генотипические данные особей второго поколения скрещивания дрозофил. Установите генотипы родителей.



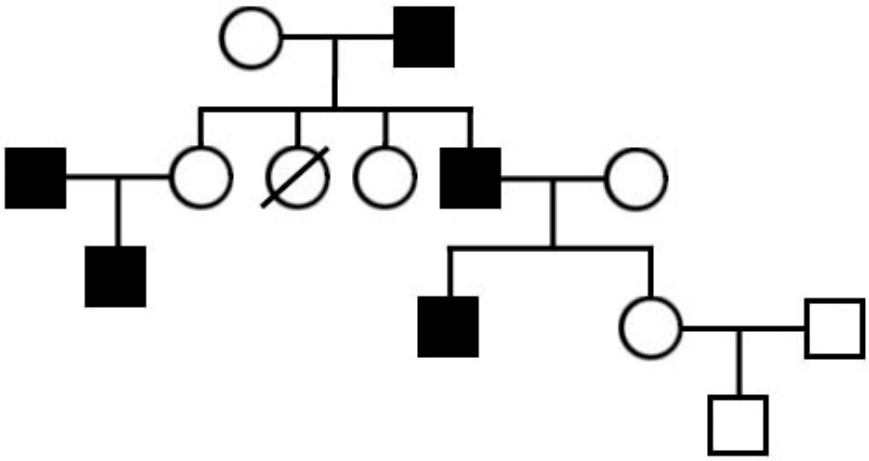
А.



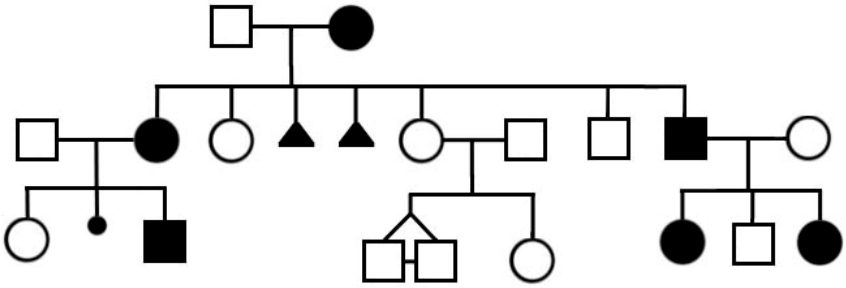
Б.



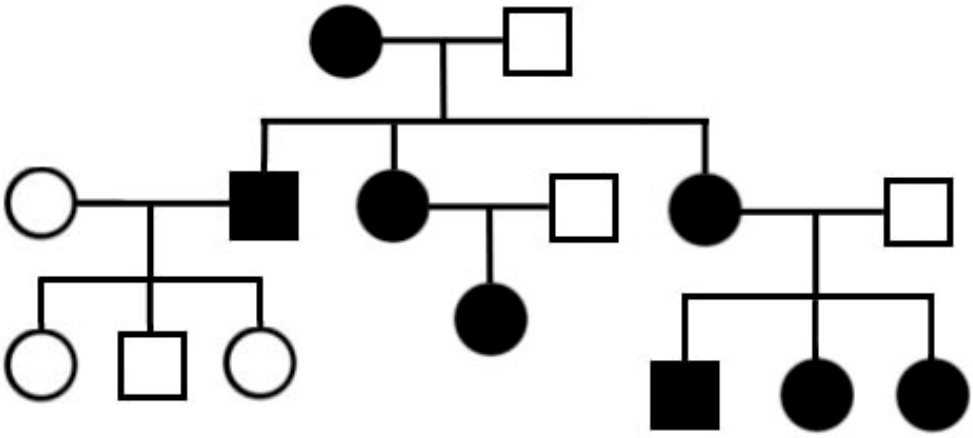
В.



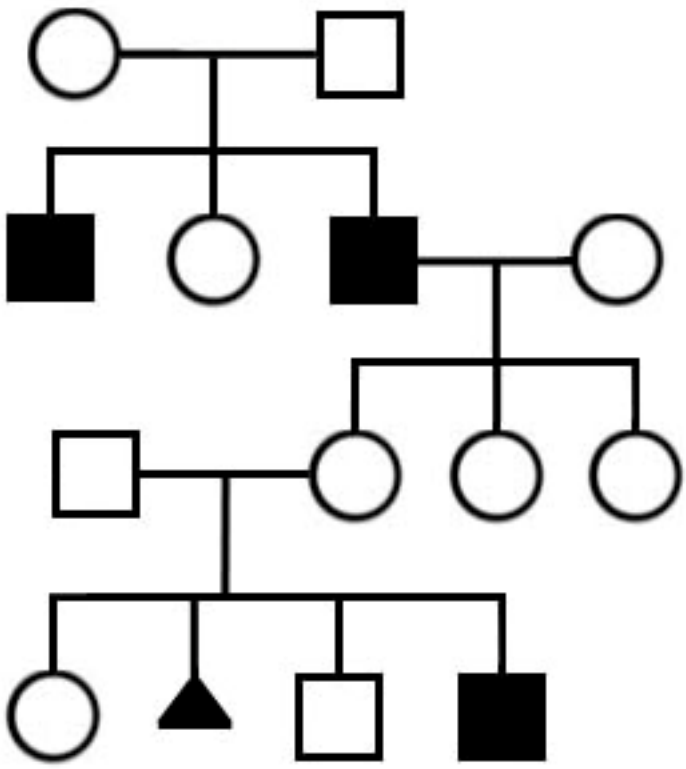
Г.



Д.



Е.



Ж.

Рис. 12. Примеры родословных (для задачи 1 к гл. 2)

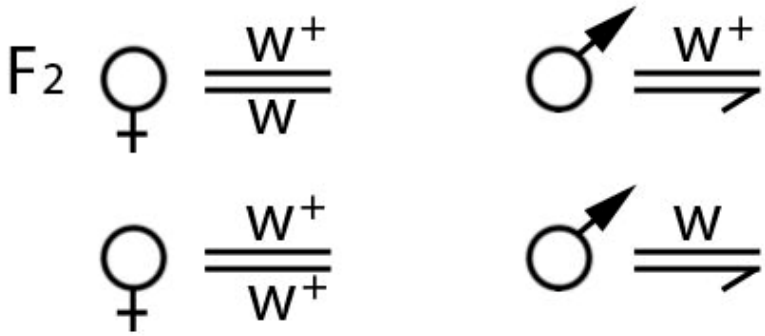


Рис. 13. Генотипические данные особей второго поколения скрещивания дрозофил (для задачи 10 к гл. 2)

Глава 3. Основы популяционной генетики

В генетике человека особое значение имеет популяционный метод, который позволяет изучать гены и генотипы без постановки скрещиваний. В основе этого метода лежит закон, сформулированный в 1908 г. английским математиком Г. Харди и немецким врачом В. Вайнбергом независимо друг от друга, и названный законом Харди-Вайнберга. Условия для выполнения этого закона следующие:

- популяция должна иметь неограниченный размер (быть достаточно многочисленной по меркам статистики);
- генотип по изучаемым генам не должен влиять на выбор брачного партнера (скрещивание должно быть свободным, т. е. не ассортативным);
- миграция не должна существенно изменять генотип популяции;
- должен отсутствовать отбор по аллелям изучаемых генов.

В большинстве популяций человека для большинства признаков эти условия соблюдаются. Исключения, когда закон Харди-Вайнберга не может выполняться:

- островные, отдаленные и высокогорные популяции, где из-за небольшого числа особей случайные факторы могут повлиять на частоты аллелей;
- избирательность (ассортативность) связей, приводящих к рождению детей. Например, в США браки белых мужчин с белыми женщинами и черных мужчин с черными женщинами встречаются намного чаще, чем смешанные;
- иммиграция большого числа носителей редких в популяции генотипов;
- гены, аллели которых по-разному влияют на жизнеспособность и репродуктивную функцию.

Если частота в популяции доминантного аллеля А составляет p, то частота рецессивного аллеля а будет $q = 1 – p$. Согласно первому положению закона Харди-Вайнберга эти значения будут неизменны из поколения в поколение (при условии выполнения требований, изложенных выше) – это со-

стояние генетического равновесия в популяции. Соотношение равновесных частот генотипов будет определяться возведением соотношения частот аллелей в квадрат – это второе положение закона. И согласно третьему положению закона Харди-Вайнберга равновесие частот генотипов достигается за одно поколение и остается неизменным. Математически он может быть записан следующим образом:

$(p + q)^2 = p^2 + 2pq + q^2$, где

p – частота доминантного аллеля А;

q – частота рецессивного аллеля а;

p^2 – частота генотипа АА (доминантные гомозиготы);

2pq – частота генотипа Аа (гетерозиготы);

q^2 – частота генотипа аа (гомозиготных рецессивов).

Пример

Одна из форм альбинизма (отсутствие пигментации кожи, радужной и пигментной оболочек глаза) у человека обусловлена редким рецессивным аллелем а (мутация в гене тирозиназы). В некоторой популяции частота альбиносов равна 0,0001. Тогда,

q – частота рецессивного аллеля а – $\sqrt{0,0001}$ = 0,01;

p – частота доминантного аллеля А – 1 – 0,01 = 0,99;

p^2 – частота генотипа АА (доминантные гомозиготы) – $0,99^2$ = 0,98;

2pq – частота генотипа Аа (гетерозиготы) – 2 х 0,99 х 0,01 = 0,02.

Из примера видно, что гетерозигот по гену альбинизма в популяции в 200 раз больше, чем альбиносов.

В случае множественного аллелизма используют аналогичные расчеты.

Пример

В популяции индусов I группа крови встречается с частотой 0,314, II – 0,189, III – 0,410, IV – 0,087.

Пусть частота аллеля I^0 – r, аллеля I^A – p, аллеля I^B – q.

Тогда носителей генотипа $I^0 I^0$ (I группа) будет r^2. Таким образом,

$r^2 = 0,314$;

$r = \sqrt{0,314} = 0,560$.

Общая частота аллелей I^A и I^B $(p + q) = 1 – r = 1 – 0,560 = 0,440$

Суммарная частота групп крови I и III равна $(q + r)^2$. Таким образом,

$(q + r)^2 = 0,314 + 0,410 = 0,724$

$(q + r) = \sqrt{0,724} = 0,851$

$q = 0,851 – 0,560 = 0,291$

$p = 1 – q – r = 1 – 0,291 – 0,560 = 0,149$

Итак, частоты аллелей групп крови системы АВО в популяции индусов следующие: I^0 – 0,560, I^A – 0,149, I^B – 0,291.

В большинстве популяций наблюдается дрейф генов – изменение частот аллелей под влиянием случайных факторов. Эффект бутылочного горлышка – случайной гибели носителей того или иного генотипа при существенном снижении размера популяции – является наиболее частой причиной дрейфа генов. В небольших популяциях можно встретить эффект основателя – когда одна особь (почти всегда мужчина, например, Чингизхан) оставляет огромное число потомков, вследствие чего изменяется соотношение частот аллелей и генотипов.

Исходя из закона Харди-Вайнберга нетрудно убедиться, что отбор против гомозиготных рецессивов неэффективен: элиминация (устранение) q^2 носителей генотипа аа не влияет существенно на частоты аллелей. Большинство носителей рецессивного аллеля являются гетерозиготами. В этом причина генетического груза в популяциях человека – значительного числа гетерозиготных носителей летальных (приводящих к смерти) аллелей и аллелей, связанных со снижением жизнеспособности и репродуктивной функции. Понятие генетического груза является фундаментальным в популяционной генетике, его ввел Г. Меллер в 1950 г. в своей книге «Наш груз мутаций». Для расчета порядкового номера поколения (t), в котором начальная частота рецессивного аллеля (q_0) примет ожидаемое

значение q_t при отборе против гомозиготных рецессивов, используют формулу

$$t = \frac{1}{q_t} - \frac{1}{q_o} .$$

Пример

Частота рецессивного летального аллеля 0,01. Требуется установить, сколько потребуется поколений для ее уменьшения в 10 раз при условии отсутствия новых мутаций?

$q_0 = 0{,}01$

$q_t = 0{,}001$

$$t = \frac{1}{0{,}001} - \frac{1}{0{,}01} = 1000 - 100 = 900 .$$

Итак, для уменьшения частоты рецессивного летального аллеля с 0,01 до 0,001 потребуется целых 900 поколений.

Контрольные вопросы и задания

1. Рассчитайте частоты аллелей групп крови системы АВ0 в популяции англичан, где I группа крови встречается с частотой 0,462, II – 0,436, III – 0,074, IV – 0,028.

2. Изменяется ли генетический груз в популяциях человека со временем? Если да, то благодаря действию каких факторов?

3. На одном острове дикари приносили в жертву всех альбиносов до достижения ими половозрелого возраста. Изначальная частота встречаемости носителей этого фенотипа была 0,0001. Насколько она изменилась через 180 поколений?

Глава 4. Близнецовый метод

В предыдущих главах речь шла о наследовании дискретных (качественных) признаков. Большинство морфологических (рост, телосложение, форма отдельных частей тела), физиологических (интенсивность обмена веществ, скорость роста) и психологических (темперамент) признаков являются количественными, их можно выражать числовыми значениями и сравнивать между собой. Одним из подходов генетического анализа количественных признаков у человека является близнецовый метод.

Следует различать два принципиальных типа близнецов – разнояйцовые (дизиготные), которые возникают при оплодотворении двух разных яйцеклеток двумя различными сперматозоидами, и однояйцовые (монозиготных), которые появляются в результате дробления уже оплодотворенной яйцеклетки (зиготы). Дизиготные близнецы ничем не отличаются от обычных сибсов. Монозиготные близнецы являются клонами – генетически идентичными организмами.

Известны случаи, когда дизиготные близнецы имели разных отцов. В этом случае, с точки зрения генетики, они являются полусибсами. Рождение однополых дизиготных близнецов случается несколько чаще, чем разнополых, но это связано скорее всего с разной подвижностью сперматозоидов, несущих X- и Y-хромосомы. Разнояйцовые близнецы появляются в результате одновременного созревания двух и более яйцеклеток – полиовуляции, которая обычна для многих млекопитающих, но у человека происходит с небольшой частотой. Склонность к полиовуляции наследуется (если у женщины уже были близнецы, то частота их рождения во второй раз в четыре раза выше, чем в среднем в популяции).

Монозиготные близнецы иногда разделены не полностью, у них могут быть даже общие органы. В таких случаях производят хирургическое разделение, зачастую сопряженное с риском для жизни обоих близнецов.

Средняя частота рождения монозиготных близнецов – около 40 на 10000 и мало варьирует в разных популяциях человека. Дизиготные близнецы чаще рождаются у представителей негроидной расы (около 100 на 10000), у европеоидов – около

80 на 10000, у монголоидов – около 20 на 10000. Этот факт можно объяснить наследственным характером склонности к полиовуляции и негенетическими причинами дробления оплодотворенной яйцеклетки.

Влияние на признак наследственности и факторов среды можно определить исходя из степени сходства (конкордантности) дизиготных (имеющих разный генотип, но выросших в близких условиях) и монозиготных (имеющих один генотип и выросших в близких условиях) близнецов. Особое значение имеет изучение разлученных в младенческом возрасте монозиготных близнецов (рис. 1), так как они выросли в разных условиях, но являются генетически идентичными организмами. Существенным ограничением метода является то, что он позволяет установить только факт наследования изучаемого признака, но не дает возможности ответить на вопросы о типе наследования, количестве участвующих генов и их возможном взаимодействии.

Рис. 14. Разлученные в раннем возрасте близнецы, выросшие в разных социальных условиях

Контрольные вопросы и задания

1. У отца вторая группа крови, у матери – первая. Родились близнецы – мальчик с первой группой крови и девочка – с четвертой. Может ли формальный отец считаться биологическим отцом этих детей?

2. Зависит ли вероятность рождения близнецов у супружеской пары от наличия или отсутствия близнецов среди кровных родственников жены и мужа?

Глава 5. Цитогенетика человека

Цитогенетика – наука о связи внутриклеточных структур и наследственности. Она находится на стыке генетики (науки о наследственности и изменчивости) и цитологии (науки о клетке).

5.1. Внутриклеточные носители наследственной информации у человека – ядро и митохондрии

Ядро (лат. *nucleus*) – органелла эукариотической клетки, содержащая молекулы ДНК, которые несут генетическую информацию. В ядре происходят важнейшие для жизни процессы: репликация – удвоение молекул ДНК, а также транскрипция – синтез молекул РНК на молекуле ДНК. Здесь же синтезированные молекулы РНК подвергаются ряду модификаций и только после этого выходят в цитоплазму. В особых структурах внутри ядра – ядрышках – происходит образование субъединиц рибосом.

Ядро отделено от цитоплазмы ядерной оболочкой, образованной за счёт расширения и слияния друг с другом цистерн эндоплазматической сети таким образом, что у ядра образовались двойные стенки за счёт окружающих его узких компартментов. Полость ядерной оболочки называется люменом или перинуклеарным пространством. Внутренняя поверхность оболочки ядра подстилается ядерной ламиной – жёсткой белковой структурой, образованной белками-ламинами, к которой прикреплены нити хромосомной ДНК. Ламины прикрепляются к внутренней мембране ядерной оболочки при помощи заякоренных в ней трансмембранных белков – рецепторов ламинов. В местах слияния внутренней и внешней мембран ядерной оболочки образуются так называемые ядерные поры, через которые происходит обмен веществ между ядром и цитоплазмой. Пора не является дыркой в ядре. Это сложная структура, организованная несколькими десятками особых белков – нуклеопоринов. С помощью электронной микроскопии было установлено, что ядерная пора представляет собой структуру, состоящую из восьми связанных друг с другом белковых гранул с внешней, и восьми – с внутренней стороны ядерной оболочки.

Ядрышко – структура, находящаяся внутри ядра, не имеющая собственной мембранной оболочки, однако хорошо различимая как под световым, так и под электронным микроскопом. Основная функция ядрышка – синтез рибосом. В хромосомах имеются так называемые ядрышковые организаторы – специальные участки, содержащие гены рибосомной РНК (рРНК), вокруг которых и формируются ядрышки. В ядрышке полимераза I синтезирует рРНК. После созревания этой РНК происходит сборка рибосомных субчастиц. В ядрышке локализуются белки, принимающие участие в этих процессах. Для некоторых из этих белков характерно наличие особой аминокислотной последовательности – сигнала ядрышковой локализации. Следует отметить, что в ядрышке локализуется около 600 видов различных белков. Это самая высокая концентрация белка в клетке. Считается, что для осуществления функций ядрышка необходима лишь небольшая часть этих белков, а остальные попадают туда неспецифически.

Применение методов электронной микроскопии позволило выделить в ядрышке несколько субкомпартментов: так называемые фибриллярные центры, окруженные участками плотного фибриллярного компонента, где и происходит синтез рРНК, и гранулярные компоненты, которые располагаются снаружи от плотного фибриллярного компонента и представляют собой скопление созревающих рибосомных субчастиц.

При делении клеток отдельные молекулы ДНК подвергаются компактизации, становятся различимы хромосомы – нуклеопротеиновые комплексы, состоящие из двух хроматид, соединенных центромерой – первичной перетяжкой (рис. 15). Поскольку хроматиды являются результатом репликации (удвоения) одной молекулы ДНК, их называют сестринскими. Каждая хроматида разделена центромерой на две части – плечи. Обычно плечи хромосом не равны по длине, выделяют короткое (обозначается латинской буквой p) и длинное плечо (обозначается буквой q). Отношение длины короткого плеча к длине всей хромосомы, называют центромерным индексом. Различают метацентрические хромосомы (центромерный индекс 0,35–0,50), субметацентрические (0,25–0,35) и акроцентрические (< 0,25). Концевые районы хромосом называются теломеры.

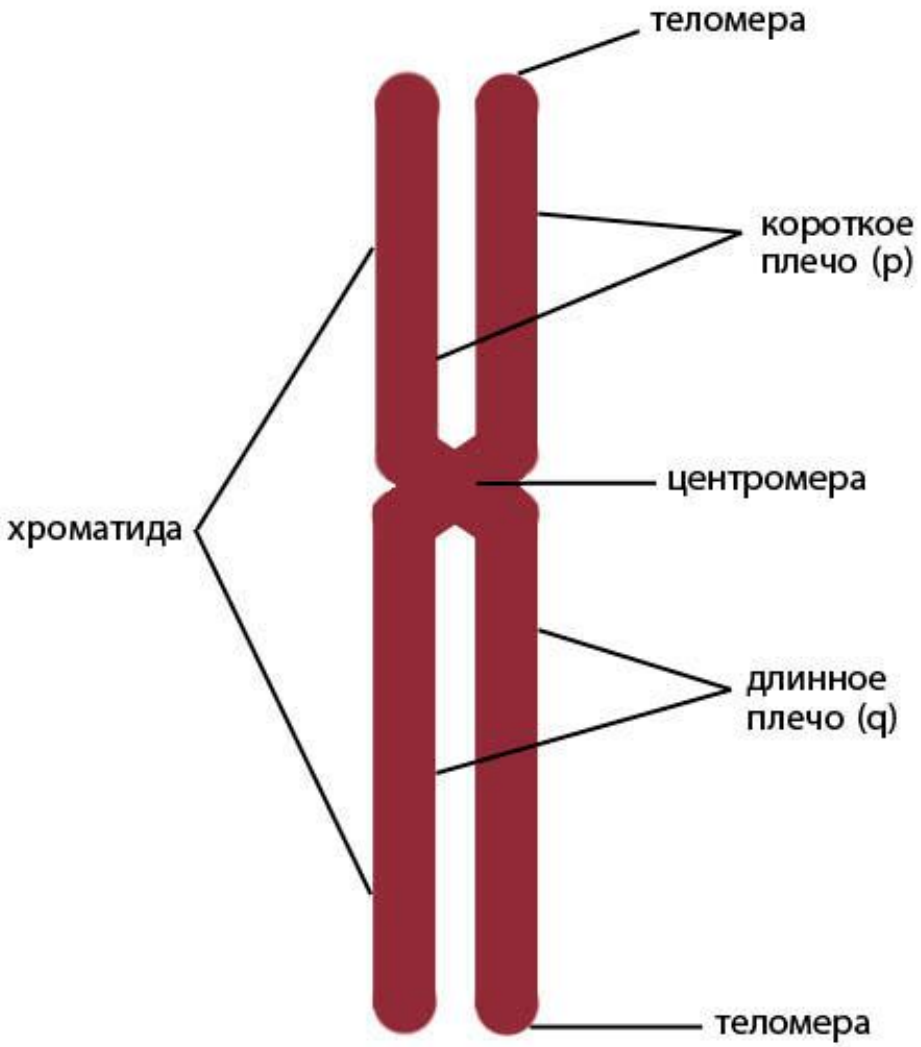


Рис. 15. Схематическое изображение хромосомы

Митохондрии – органеллы, имеющиеся в цитоплазме многих эукариотических клеток. Именно в митохондриях происходит синтез АТФ – основного источника химической энергии клетки. Эффективность работы митохондрий очень высока. На фотографиях митохондрий видно обилие внутренних мембран (рис. 16). Количество и форма митохондрий сильно различаются в разных тканях и зависят от интенсивности обмена веществ. Например, в одной клетке печени млекопитающих может быть 1000–1500 митохондрий.

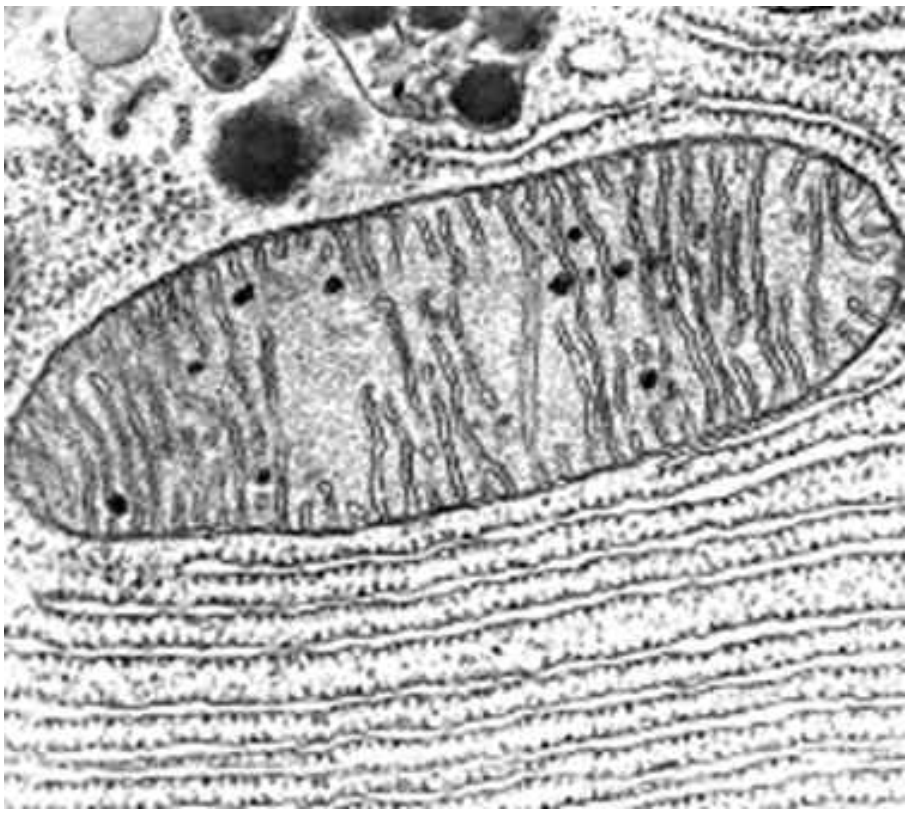


Рис. 16. Электронная микрофотография среза митохондрии

Оболочка митохондрий состоит из двух мембран, между которыми имеется межмембранное пространство. Пространство, отграниченное внутренней мембраной, называется матриксом. В матриксе располагаются митохондриальные ДНК, РНК и рибосомы, содержатся ферменты, участвующие в цикле Кребса, протекают реакции окисления жирных кислот. Внутренняя мембрана образует многочисленные гребневидные складки – кристы, существенно увеличивающие площадь ее поверхности. На обращенной к матриксу стороне внутренней мембраны митохондрий локализуются особые молекулы АТФ-синтазы, состоящие из головки, ножки и основания. При прохождении через них протонов происходит синтез АТФ. В основании частиц, заполняя собой всю толщу мембраны, располагаются компоненты дыхательной цепи. Наружная мембрана митохондрий имеет маленькие отверстия, образованные специальными белками, через которые могут проникать небольшие молекулы и ионы. Внутренняя мембрана таких отверстий не имеет. В местах соприкосновения наружной и внутренней мембран находится