

**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ
ВЛАДИМИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДАГОГИЧЕСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

**ПСИХОГЕНЕТИКА.
ЛАБОРАТОРНЫЙ ПРАКТИКУМ**
(методические разработки для студентов педагогических вузов)

ВЛАДИМИР - 2004

ББК 28.903

Психогенетика. Лабораторный практикум: Методические разработки для студентов педагогических вузов. – Владимир: ВГПУ, 2004. – 58 с.

Лабораторный практикум раскрывает и дополняет материал учебной программы курса “Психогенетика” для студентов психологического факультета педагогических вузов.

Предназначена для использования на практических занятиях и в процессе прохождения педагогической практики в школах. Может быть использована учителями в повседневной работе.

Составитель: Грачева Е.П., к.б. н., доцент

Рецензент: Зобков В.А., д.п.н., профессор, декан факультета психологии

Отв. редактор: Суворов В.В., д.б.н., профессор, зав. каф. анатомии, физиологии и гигиены человека ВГПУ

Печатается по решению редакционно-издательского совета

©Владимирский государственный педагогический университет, 2004 г.

Тема 1. Методы изучения генетики человека

Основные закономерности наследственности, установленные для живых организмов, универсальны и в полной мере справедливы и для человека. Вместе с тем, как объект генетических исследований человек имеет свои преимущества и недостатки.

Для людей невозможно планировать искусственные браки. Однако эта трудность преодолима, благодаря прицельной выборке из большого числа брачных пар, соответствующих целям данного генетического исследования.

Большое число хромосом (46) в значительной мере затрудняет возможности генетического анализа человека. Разработка новейших методов работы с ДНК (метод гибридизации соматических клеток и некоторые другие методы) устраняют эту трудность.

Из-за небольшого числа потомков (во второй половине XX в. в большинстве семей рождалось по 2-3 ребенка) невозможен анализ расщепления в потомстве одной семьи. Однако в больших популяциях можно выбрать семьи с интересующими исследователя признаками. Кроме того, в некоторых семьях определенные признаки прослеживались на протяжении многих поколений, и в таких случаях возможен генетический анализ.

Другая трудность связана с длительностью смены поколений у человека. Одно поколение занимает в среднем 30 лет, и, следовательно, генетик не может наблюдать более одного-двух поколений.

Для человека характерен генотипический и фенотипический полиморфизм. Проявления многих признаков и болезней в значительной степени зависят от условий внешней среды. Следует отметить, что понятие “среда” для человека более широкое, чем для растений и животных. Наряду с питанием, климатом и другими абиотическими и биотическими факторами для человека средой являются и социальные факторы, которые трудно

изменяются по желанию исследователя. Вместе с тем, человека как генетический объект широко изучают врачи всех специальностей, что нередко помогает установить различные наследственные отклонения.

В настоящее время интерес и внимание к изучению генетики человека активно возрастают. Так, глобальная международная программа “Геном человека” имеет своей задачей изучение генома человека на молекулярном уровне. Для ее решения используются все современные новейшие методы генетики и медицины.

Методов генетики немало: генеалогический, близнецовый, цитогенетический, популяционно-статистический, биохимический, молекулярно-генетический, метод генетики соматических клеток.

Тема 2. Генеалогический метод

Данный метод относится к числу основных в генетике человека и опирается на генеалогию - учение о родословных. Суть метода заключается в составлении родословной и последующем ее анализе. Впервые такой подход был предложен в 1865 г. английским ученым Ф. Гальтоном.

Генеалогический метод широко используется для решения как научных, так и прикладных проблем. Он позволяет выявить наследственный характер признака и определить тип наследования. Метод дает возможность установить сцепленное наследование, определить тип взаимодействия генов и пенетрантность аллелей. Генеалогический метод лежит в основе медико-генетического консультирования. Он включает два этапа.

1. *Составление родословной.* Сбор сведений о семье начинается с пробанда - обычно это больной с изучаемым заболеванием. Дети одной родительской пары (братья - сёстры) называются сибсами. В большинстве случаев родословная собирается по одному или нескольким признакам и

может быть полной или ограниченной. Чем больше поколений прослежено в родословной, тем она полнее и тем выше шансы на получение достоверных результатов.

При составлении родословной ведётся краткая запись данных о каждом члене рода с указанием его родства по отношению к пробанду. Обычно указываются фамилия, имя и отчество, дата рождения и смерти, возраст, национальность, профессия, место жительства, наличие хронических заболеваний в семье, причины смерти умерших и др.

Сбор генетической информации проводится путем опроса, анкетирования, личного обследования семьи. Опрос начинается обычно с бабушки и дедушки по материнской линии, с указанием внуков - детей каждого их ребенка. В родословную вносят сведения о выкидышах, абортах, мертворожденных детях, бесплодных браках и др.

После сбора сведений составляют графическое изображение родословной, используя систему условных обозначений (рис. 1). Выполняя эту работу, важно соблюдать следующие правила:

- 1) составление родословной начинают с пробанда; братья и сестры располагаются в порядке рождения слева направо, начиная со старшего;
- 2) все члены родословной располагаются строго по поколениям в один ряд;
- 3) поколения обозначаются римскими цифрами слева от родословной сверху вниз;
- 4) арабскими цифрами нумеруется слева направо (в один ряд) потомство одного поколения;
- 5) в связи с тем, что некоторые болезни проявляются в разные периоды жизни, указывается возраст членов семьи;
- 6) отмечаются лично обследованные члены родословной. Графическое

изображение родословной может располагаться вертикально-горизонтально или по кругу (в случае обширных родословных).

2. *Генетический анализ родословной.* Задача генетического анализа - установление наследственного характера заболевания и типа наследования, выявление гетерозиготных носителей мутантного гена, а также прогнозирование рождения больных детей в семьях с наследственной патологией.

Анализ родословной включает следующие этапы: 1) установление, является ли данный признак или заболевание единичным в семье или имеется несколько случаев (семейный характер). Если признак встречается несколько раз в разных поколениях, то можно предположить, что он имеет наследственную природу; 2) определение типа наследования признака. Для этого анализируют родословную, учитывая следующие моменты:

1) встречается ли изучаемый признак во всех поколениях и многие ли члены родословной обладают этим признаком;

2) одинакова ли частота признака у лиц обоих полов, у лиц какого пола он встречается чаще;

3) лицам какого пола передается признак от больного отца и больной матери;

4) есть ли в родословной семьи, в которых у обоих здоровых родителей рождались больные дети или у обоих больных родителей рождались здоровые дети;

5) какая часть потомства в семьях, где болен один из родителей, имеет наследуемый признак.

В зависимости от типа наследования общая картина родословной выглядит по-разному.

Аутосомно-доминантное наследование характеризуется тем, что

мутантный ген связан с аутосомной хромосомой и проявляется как в гомозиготном (АА), так и в гетерозиготном (Аа) состояниях. В силу этого прослеживаются следующие особенности наследования: передача патологии от больных родителей к детям; оба пола поражаются в равных пропорциях; здоровые члены семьи обычно имеют здоровое потомство; отец и мать одинаково передают мутантный ген дочерям и сыновьям; возможна передача болезни от отца к сыну.

Клинические проявления болезни могут значительно варьировать в зависимости от экспрессивности и пенетрантности гена. Экспрессивностью называется степень выраженности гена (в нашем случае - тяжесть заболевания). При высокой экспрессивности гена развивается тяжёлая, часто с летальным исходом, форма заболевания, при низкой - внешне человек здоров. Под пенетрантностью понимается частота проявления мутантного гена среди его носителей. Она определяется отношением числа особей, имеющих данную болезнь (признак), к числу особей, имеющих данный ген выраженным в процентах. Например, пенетрантность отосклероза - 40%, синдрома Марфана - 30%, ретинобластомы - 80% и т.д.

Экспрессивность и пенетрантность наблюдаются в широких пределах (от 0 до 100%) и сильно зависят от условий внешней среды. По аутосомно-доминантному типу наследуется полидактилия (шестипалость), брахидактилия (короткопалость), ахондроплазия (карликовость), синдром Марфана и др.

При доминантном типе наследования, если один из родителей болен (Аа), вероятность рождения больного ребенка равна 50% при условии полной пенетрантности гена. В случае гетерозиготности обоих родителей (Аа х Аа) больные дети могут родиться с вероятностью 75%. Многие аутосомно-доминантные заболевания в гомозиготном состоянии протекают в более

тяжелой форме, чем у гетерозигот. Однако в практике нередки случаи, когда носители доминантного гена остаются фенотипически здоровыми. В результате вид родословной изменяется и появляются пропуски поколений.

Носительство доминантного гена без фенотипического проявления можно заподозрить у одного из родителей, если среди его потомков появились больные с такой же доминантной патологией. Когда у здоровых родителей появился больной ребенок, а в родословной есть другие случаи этой болезни, то правомочно предполагать, что у одного из родителей больного был дефектный ген, который не пенетрировал, но был передан потомку.

Доминантный ген может обладать разной степенью экспрессивности, что затрудняет установление аутосомно-доминантного типа наследования. Рассмотрим это на примере наследственной патологии соединительной ткани - синдрома Марфана. Встречаются тяжелые формы заболевания с классическим поражением костной системы (сколиоз или кифосколиоз, деформация грудины, высокий рост), нарушением зрения (двусторонний вывих хрусталика) и сердечно-сосудистой системы (расширение аорты). Наблюдаются и стертые формы синдрома Марфана, которые не диагностируются (астеническое телосложение, арахнодактилия, небольшая миопия). Слабо выраженные клинические формы болезни могут легко пропускаться, тогда родословная также теряет свой “классический” вид, появляются пропуски поколений. Поэтому важно проводить личное обследование всех членов семьи.

При *аутосомно-рецессивном типе наследования* мутантный ген проявляет свое действие только в гомозиготном состоянии. По этой причине в гетерозиготном состоянии он может существовать во многих поколениях, не проявляясь фенотипически. При данном типе наследования заболевание

встречается в родословной редко и не во всех поколениях. Вероятность заболевания у девочек и мальчиков одинакова. Признак может проявиться у детей, родители которых были здоровы, но являлись гетерозиготными носителями мутантного гена. Возможны несколько вариантов таких браков:

- 1) мать (aa) x отец (aa) - все дети будут больными (генотип aa);
- 2) мать (Aa) x отец (aa) - 50% детей будут больными (генотип aa) и 50% фенотипически здоровыми (генотип Aa), являясь гетерозиготными носителями дефектного гена;
- 3) мать (Aa) x отец (Aa) - 25 % детей будут больными (генотип aa), 75% фенотипически здоровыми (генотипы AA и Aa), но 50% из них будут носителями мутантного гена (генотип Aa).

Известно, что частота возникновения наследственных рецессивно-аутосомных болезней находится в прямой зависимости от степени распространенности мутантного гена среди населения. Частота таких болезней особенно повышается в изолятах и среди населения с высоким процентом кровно-родственных браков. Такие браки отрицательно влияют на потомство. На это указывает тот факт, что умственная отсталость среди детей от родственных браков в 4 раза выше, чем в семьях с не родственными браками.

При аутосомно-рецессивном типе наследования (как и при аутосомно-доминантном) возможны различная степень экспрессивности и пенетрантности признака. К заболеваниям с аутосомно-рецессивным типом наследования относятся многие болезни обмена веществ, среди которых фенилкетонурия, галактоземия, альбинизм, муковисцидоз и др. Установлено, что рецессивные заболевания чаще диагностируются в раннем возрасте.

Наследование заболеваний, сцепленных с полом, определяется тем, что мутантный ген расположен в X - или Y-хромосоме. Известно, что у женщин

имеется две половые X-хромосомы, а у мужчин -одна X- и одна Y-хромосома. У человека в X-хромосоме локализовано более 200 генов, которые могут быть рецессивными или доминантными.

У женщин мутантный ген может находиться в обеих X-хромосомах или только в одной из них; в первом случае она гомозиготна, во втором гетерозиготна. Мужчины, являясь гомозиготными (имеют только одну хромосому X), передают ее только дочерям и никогда сыновьям. Любой ген, как доминантный, так и рецессивный, локализованный в X-хромосоме, обязательно будет проявляться. В этом главная особенность X-сцепленного наследования. Для X-сцепленного рецессивного наследования характерны следующие особенности:

- заболевание встречается чаще у лиц мужского пола;
- от здоровых родителей могут родиться больные дети (если мать гетерозиготна по мутантному гену);
- больные мужчины не передают заболевание своим сыновьям, но их дочери становятся гетерозиготными носителями болезни;
- больные женщины могут родиться только в семьях, где отец болен, а мать гетерозиготна по мутантному гену.

Рассмотрим несколько примеров, когда в X-хромосоме локализован рецессивный ген. Если в брак вступает здоровая женщина и больной мужчина, то в такой семье все дети будут здоровыми, а дочери получают от отца одну X-хромосому с мутантным геном и будут гетерозиготными носителями (вторую нормальную X-хромосому они получают от матери). В том случае, если в брак вступают здоровый мужчина и женщина - носительница патологического гена, вероятность рождения больного мальчика составит 50% от всех мальчиков и 25% от всех детей. Вероятность рождения больных девочек очень низка и вероятна лишь в случае, если отец

болен, а мать гетерозиготна по мутантному гену. В такой семье половина мальчиков будут больны. Среди девочек половина будут больны, а другая половина будет нести дефектный ген.

Классическим примером рецессивного, сцепленного с полом, наследования может служить *гемофилия*. Больные страдают повышенной кровоточивостью. Причина этого - недостаточное содержание в крови факторов свертывания крови. Болеют только мальчики. Больные дети чаще рождаются от здоровых родителей, следовательно, ген болезни рецессивный. Вместе с тем, от брака больного мужчины и здоровой женщины все дети независимо от пола оказываются здоровыми. Это возможно, если мутантный рецессивный ген находится в X-хромосоме. У мужчины хромосома X одна и ген болезни не может быть подавлен. У женщины две X-хромосомы, и если женщина получит одну хромосому X с аномальным геном от отца, то нормальный доминантный ген другой X-хромосомы, унаследованной от матери, “подавит” ген гемофилии.

Кроме гемофилии, в X-хромосоме локализованы рецессивные гены, обуславливающие миопатию Дюшенна, некоторые формы дальтонизма и другие заболевания.

При локализации в хромосоме X доминантного гена тип наследования называется X-сцепленным доминантным. Для него характерны следующие признаки:

- болеют как мужчины, так и женщины, однако больных женщин в два раза больше, чем больных мужчин;
- заболевание прослеживается в каждом поколении;
- если болен отец, то все его дочери будут больными, а все сыновья здоровыми;
- если мать больна, то вероятность рождения больного ребенка

равна 50% независимо от пола;

- больными дети будут только в случае, если болен один из родителей;
- у здоровых родителей все дети будут здоровы.

По Х-сцепленному доминантному типу наследуются фосфатемия (недостаток фосфата в крови), коричневая окраска эмали зубов и др.

Имеет свои особенности и *Y-сцепленное наследование*. В Y-хромосоме у мужчин локализовано немного генов. Они передаются только сыновьям и никогда дочерям (голандрическое наследование). С Y-хромосомой наследуются такие признаки, как гипертрихоз (наличие волос по краю ушных раковин), кожные перепонки между пальцами, развитие семенников, интенсивность роста тела, конечностей и зубов.

Вопросы и задания

1. Перечислите основные принципы составления родословной, типы родословных схем, условные обозначения.

2. Перечислите особенности: а) аутосомно-доминантного наследования; б) аутосомно-рецессивного наследования; в) наследования, сцепленного с полом.

3. Известно, что подагра наследуется по аутосомно-доминантному типу. По некоторым данным, пенетрантность этого гена у мужчин составляет 20%, а у женщин она равна 0. Какова частота заболевания подагрой в семье, где оба родителя гетерозиготны? Какова вероятность заболевания подагрой детей в случае, где один из родителей гетерозиготен, а другой гомозиготен по анализируемому признаку?

4. Мужчина, страдающий дальтонизмом и глухотой, женился на женщине, нормальной по зрению и хорошо слышащей. У них родились глухой сын-дальтоник и дочь-дальтоник с нормальным

слухом. Определите вероятность рождения в этой семье дочери с обеими аномалиями, если известно, что дальтонизм и глухота передаются как рецессивные признаки, но дальтонизм сцеплен с X-хромосомой, а глухота - аутосомный признак.

5. Гипертрихоз (избыточное оволосение) передается через Y-хромосому, а полидактилия (шестипалость) - доминантный аутосомный признак. В семье, где отец имел гипертрихоз, а мать - полидактилию, родилась дочь, нормальная в отношении обоих признаков. Какова вероятность того, что следующий ребенок в этой семье будет также без обеих аномалий?

6. Женщина-правша с карими глазами и нормальной кровью вышла замуж за голубоглазого мужчину-правшу, страдающего гемофилией. У них родилась голубоглазая дочь-левша с гемофилией. Какова вероятность того, что следующий ребенок в этой семье будет левшой, страдающим гемофилией? Известно, что карий цвет глаз и праворукость - доминантные признаки, а гемофилия - рецессивный, сцепленный с X-хромосомой признак. Какой цвет глаз возможен у больных детей?

7. Арахнодактилия (паучья кисть) наследуется как доминантный аутосомный признак с пенетрантностью 30%. Леворукость-рецессивный аутосомный признак с полной пенетрантностью. Определите вероятность рождения ребенка с двумя аномалиями в семье, в которой оба родителя гетерозиготны по обоим парам признаков.

Тема 3. Популяционно-статистический метод

Одним из важных в современной генетике направлений является популяционная генетика. Она изучает генетическую структуру популяций, их генофонд, взаимодействие факторов, обуславливающих постоянство и

изменение генетической структуры популяций. Под популяцией в генетике понимается совокупность свободно скрещивающихся особей одного вида, занимающих определенный ареал и обладающих общим генофондом в ряду поколений. Генофонд - это вся совокупность генов, встречающихся у особей данной популяции.

В медицинской генетике *популяционно-статистический метод* используется при изучении наследственных болезней населения, частоты нормальных и патологических генов, генотипов и фенотипов в популяциях различных местностей, стран и городов. Кроме того, этот метод изучает закономерности распространения наследственных болезней в разных по строению популяциях и возможность прогнозировать их частоту в последующих поколениях.

Популяционно-статистический метод используется для изучения:

- частоты генов в популяции, включая частоту наследственных болезней;
- закономерности мутационного процесса;
- роли наследственности и среды в возникновении болезней с наследственной предрасположенностью;
- влияния наследственных и средовых факторов в создании фенотипического полиморфизма человека по многим признакам и др.

Использование популяционно-статистического метода включает правильный выбор популяции, сбор материала и статистический анализ полученных результатов.

В основе метода лежит закономерность, установленная в 1908 г. английским математиком Дж. Харди и немецким врачом В. Вайнбергом для дальнейшей популяции. Обнаруженная ими закономерность получила название закона Харди-Вайнберга.

Для идеальной популяции характерны следующие особенности: большая численность популяции, свободное скрещивание (панмиксия) организмов, отсутствие отбора и мутационного процесса, отсутствие миграции в популяцию и из неё. В идеальной популяции соотношение частоты доминантных гомозигот (АА), гетерозигот (Аа) и рецессивных гомозигот (аа) сохраняется постоянным из поколения в поколение, если никакие эволюционные факторы не нарушают это равновесие. В этом основной смысл закона Харди-Вайнберга. При изменении любого из этих условий равновесия соотношение численности генотипов в популяции нарушается. К этим условиям относятся родственные браки, мутации, дрейф генов, отбор, миграции и другие факторы. Однако это не снижает значения закона Харди-Вайнберга. Он является основой при рассмотрении генетических преобразований, происходящих в естественных и искусственно созданных популяциях растений, животных и человека.

Соотношение численности разных генотипов и фенотипов в панмиксической популяции определяется по формуле бинома Ньютона:

$$(p+q)^2 = p^2 + 2pq + q^2 ; (p + q) = 1,$$

где p - частота доминантного аллеля А;

q - частота рецессивного аллеля а;

p^2 - частота генотипа АА (гомозигот по доминантному аллелю);

q^2 - частота генотипа аа (гомозиготы по рецессивному аллелю).

В соответствии с законом Харди-Вайнберга частота доминантных гомозигот (АА) равна квадрату вероятности встречаемости доминантного аллеля, частота гетерозигот (Аа) - удвоенному произведению вероятности встречаемости доминантного и рецессивного аллелей. Частота встречаемости рецессивных гомозигот (аа) равна квадрату вероятности рецессивного аллеля.

Таким образом, популяционно-статистический метод дает возможность рассчитать в популяции человека частоту нормальных и патологических генов-гетерозигот, доминантных и рецессивных гомозигот, а также частоту нормальных и патологических фенотипов, т. е. определить генетическую структуру популяции.

Важным фактором, влияющим на частоту аллелей в малочисленных популяциях и в изолятах, являются генетико-автоматические процессы, или дрейф генов. Это явление было описано в 30-х гг. Н. П. Дубининым и Д. Д. Ромашовым (СССР), С. Райтом и Р. Фишером (США). Оно выражается в случайных изменениях частоты аллелей, не связанных с их селективной ценностью и действием естественного отбора. В результате дрейфа генов адаптивные аллели могут быть элиминированы из популяции, а менее адаптивные и даже патологические (в силу случайных причин) могут сохраниться и достигнуть высоких концентраций. В результате в популяции может происходить быстрое и резкое возрастание частот редких аллелей.

Примером действия дрейфа генов в человеческих популяциях может служить “эффект родоначальника”. Он наблюдается, если структура популяции формируется под влиянием аллелей ограниченного числа семей. В таких популяциях нередко наблюдается высокая частота аномального гена, сохранившегося в результате случайного дрейфа генов. Возможно, что следствием дрейфа генов являются разная частота резус-отрицательных людей в Европе (14%) и в Японии (1%), неравномерное распространение наследственных болезней по разным группам населения земного шара. Например, в некоторых популяциях Швеции широко распространен ген ювенильной амавротической идиотии, в Южной Африке - ген порфирии, в Швейцарии - ген наследственной глухоты и др.

Близкородственные браки (инбридинг) значительно влияют на

генотипический состав популяции. Такие браки чаще всего заключаются между племянницей и дядей, двоюродными братом и сестрой. Близкородственные браки запрещены во многих странах. Это связано с высокой вероятностью рождения детей с наследственной патологией. Родственники, имея общее происхождение, могут быть носителями одного и того же рецессивного патологического гена, и при браке двух здоровых гетерозигот вероятность рождения больного ребенка становится высокой.

Новые гены могут поступать в популяцию в результате миграции (потока генов), когда особи из одной популяции перемещаются в другую и скрещиваются с представителями данной популяции. Реальные популяции редко бывают полностью изолированными.

Следует кратко рассмотреть, как влияют на генетическую структуру популяций мутационный процесс и отбор. Мутации как фактор эволюции обеспечивают приток новых аллелей в популяции. По изменению генотипа мутации подразделяют на генные (или точковые), внутрихромосомные и межхромосомные, геномные (изменение числа хромосом.). Генные мутации могут быть прямыми ($A \rightarrow a$) и обратными ($a \rightarrow A$). Частота возникновения прямых мутаций значительно выше обратных. Одни и те же гены могут мутировать многократно. Кроме того, один и тот же ген может изменяться в несколько аллельных состояний, образуя серию множественных аллелей ($A \rightarrow a^1 a^2 a^3 \dots a^n$). Изучение частоты мутаций, обуславливающих у человека такие тяжелые болезни, как гемофилия, ретинобластома, пигментная ксеродерма и др., дает основание полагать, что частота возникновения патологических мутаций отдельного гена составляет около 1-2 на 100 тыс. гамет за поколение. Учитывая общее количество генов у человека (около 100 тыс.), суммарная мутабельность - величина немалая.

Частота мутаций может значительно возрасти при действии на

организм некоторых физических и химических факторов (мутагенов). Химические мутагены обнаружены среди промышленных ядов, инсектицидов, гербицидов, пищевых добавок и лекарств. Большинство канцерогенных веществ также обладают мутагенным действием. Кроме того, многие биологические факторы, например, вирусы и живые вакцины, а также гистамин и стероидные гормоны, вырабатываемые в организме человека, могут индуцировать мутации. Сильными мутагенами являются различные виды излучений (рентгеновские и у-лучи, р-частицы, нейтроны и др.), способные вызывать генные и хромосомные мутации у человека, о чем свидетельствуют последствия аварии на ЧАЭС.

К факторам, нарушающим постоянство генетической структуры популяций, относится и естественный отбор, вызывающий направленное изменение генофонда путем элиминации из популяции менее приспособленных особей или снижения их плодовитости. Рассмотрим влияние отбора на примере доминантной патологии - ахондроплазии (карликовости). Эта болезнь хорошо изучена в популяциях Дании. Больные имеют пониженную жизнеспособность и умирают в детском возрасте, т. е. устраняются естественным отбором из популяции. Выжившие карлики реже вступают в брак и имеют мало детей. Анализ показывает, что около 20% генов ахондроплазии не передаются от родителей детям, а 80% этих генов элиминируются из популяции. Из этих данных следует, что ахондроплазия не оказывает существенного влияния на структуру популяции.

Большинство мутантных генотипов имеют низкую селективную ценность и попадают под действие отбора. По данным В. Маккьюсика (1968), около 15% плодов погибают до рождения, 3% детей умирают, не достигнув половой зрелости, 20% умирают до вступления в брак, в 10% случаев брак остается бесплодным.

Однако, не каждый мутантный ген снижает селективную ценность признака. В ряде случаев патологический ген в гетерозиготном состоянии может повышать жизнеспособность особи. В качестве примера рассмотрим серповидноклеточную анемию. Известно, что это заболевание распространено в некоторых странах Африки и Азии. У людей, гомозиготных по аллелю НЬз, вырабатывается гемоглобин, отличный от нормального, обусловленного аллелем НЬА. Гомозиготы НЬзНЬз погибают, не достигнув половой зрелости. Гетерозиготы НЬАНЬз более устойчивы к малярии, чем нормальные гомозиготы НЬАНЬА и НЬзНЬз. Поэтому в районах распространения болезни гетерозиготы имеют селективное преимущество. Отбор работает в пользу гетерозигот. В районах, где не было малярии, гомозиготы НЬАНЬА обладают одинаковой с гетерозиготами приспособленностью. При этом отбор направлен против рецессивных гомозигот. В некоторых районах Африки гетерозиготы составляют до 70% населения. “Платой” за приспособленность к условиям существования служит так называемый генетический груз, т. е. накопление вредных мутаций в популяции.

Вопросы и задания:

1. У человека альбинизм обусловлен гомозиготностью рецессивного гена. Допустим, что альбинизм встречается с частотой 1 на 20000 человек. Определите: 1) частоту гетерозиготных носителей альбинизма в данной популяции; 2) частоту носителей альбинизма для случаев, когда альбиносы встречаются с частотой 1 на 25000, 1 на 10000, 1 на 1000.

2. При определении NN-групп крови в популяции установлено, что из 4200 обследованных 1218 человек имеют только антиген М, 882 - только антиген N и 2100 - оба антигена М и N. Определите частоту всех трех

антигенов в популяции.

3. В родильных домах одного из европейских городов из 84000 детей, родившихся в течение 10 лет, у 210 обнаружен рецессивный дефектный признак, обусловленный генотипом aa . Определите генетическую структуру популяции новорожденных города.

4. В одном из районов тропической Африки частота серповидноклеточной анемии составляет 20%. Определите частоту нормального и мутантного аллеля в обследованном районе.

5. Врожденный вывих бедра наследуется по доминантно-аутосомному типу. Средняя пенетрантность гена равна 25%. По данным В. П. Эфроимсона (1968), заболевание встречается с частотой 6 на 10000. Определите число гомозиготных особей по рецессивному гену.

6. В популяции г. Москвы встречаемость людей по группам крови следующая: I группа - 33%, II - 38%, III - 22,8%, IV - 6,2%. Определите частоту встречаемости аллелей ABO в г. Москве.

7. Ретинобластома (злокачественная опухоль глаза) и арахнодактилия (длинные и тонкие конечности с длинными и тонкими пальцами и др.) определяются аутосомным доминантным геном. Пенетрантность ретинобластомы 60%, арахнодактилии 30%. В Европе больные с ретинобластомой встречаются с частотой 0,03, а с арахнодактилией - 0,04 на 1000. Определите частоту генов обоих заболеваний среди европейцев.

8. В одном из родильных домов у 150 из 1000 рожениц отмечен иммунный конфликт по резус-фактору. Определите частоты встречаемости аллелей в данной выборке и установите генотипическую структуру популяции.

9. По данным некоторых исследователей, частота рецессивного гена нечувствительности к фенилтиокарбамиду среди различных групп населения

земного шара следующая: древнеевропейская - 0,5; кавказская - 0,65; негроидная - 0,45. Вычислите частоту встречаемости лиц, чувствительных к фенилтиокарбамиду, среди популяций каждой из указанных групп.

10. Одна из форм фруктозурии наследуется аутосомно-рецессивно и встречается с частотой 7 на 1000000. Определите число гетерозигот в популяции.

Лабораторная работа:

Изучение распределения моторной асимметрии у студентов в группе.

Цель работы: определение частоты аллелей правшества и левшества.

Выполнение работы. Студенты проводят тестирование по моторным пробам, результаты записывают в виде таблицы. Анализ результатов позволяет оценить профиль моторной асимметрии студента, а также определить количество студентов, преимущественно владеющих правой рукой (правши), левой (левши) и число амбидекстров (одинаково успешно владеющих обеими руками).

Серию тестов (“поза Наполеона”, “скрещивание пальцев рук”, “хлопанье в ладоши”) предлагается проводить без пауз. Между сериями желательно делать перерыв не менее 5 мин. Внутри серии порядок тестов должен быть разным. Например, в первой серии предлагается похлопать в ладоши, скрестить пальцы рук и принять “позу Наполеона”. После этого студенты должны проставить в таблице, какая рука была ведущей в выполненных тестах. Делается пятиминутный перерыв и в другом порядке предлагается следующая серия, например: “поза Наполеона”, хлопанье в ладоши, скрещивание пальцев и т.д. (всего пять серий проб). Итог оценивается большинством случаев.

Примечание:

- в “позе Наполеона” ведущей считается рука, кисть которой оказывается сверху. Бывают случаи, когда кисти оказываются или обе сверху, или обе снизу - это амбидекстры;
- при скрещивании пальцев рук ведущей считается та рука, большой палец которой оказался сверху;
- хлопанье в ладоши - ведущей считается рука, оказывающаяся сверху при хлопанье. Если нельзя выделить ведущую руку, то это амбидекстры.

Вычислите частоту встречаемости рецессивного аллеля и доминантного с учетом доминирования данного признака. Правши - гомозиготы доминантные (АА); левши - гомозиготы рецессивные (аа); амбидекстры - гетерозиготы (Аа). Расчет выполните согласно закону Харди - Вайнберга.

Тема 4. Цитогенетический метод

Основа метода - микроскопическое изучение хромосом человека. Цитогенетические исследования стали широко использоваться с начала 20-х гг. XX в. для изучения морфологии и подсчета хромосом человека, культивирования лейкоцитов для получения метафазных пластинок.

Развитие современной цитогенетики человека связано с именами цитологов Д. Тио и А. Левана. В 1956 г. они первыми установили, что у человека 46, а не 48, как думали раньше, хромосом. Это событие положило начало широкому изучению митотических и мейотических хромосом человека.

В 1959 г. французские ученые Д. Лежен, Р. Тюрпен и М. Готье установили хромосомную природу болезни Дауна. В последующие годы были описаны многие часто встречающиеся у человека хромосомные

болезни. Цитогенетика стала важнейшим разделом практической медицины. В настоящее время цитогенетический метод применяется для диагностики хромосомных болезней, составления генетических карт хромосом, изучения мутационного процесса и др.

В 1960 г. в Денвере (США) была разработана первая международная классификация хромосом человека. В ее основу легли размеры хромосом и положение первичной перетяжки - центромеры. Все хромосомы по форме разделены на метацентрические, субметацентрические и аacroцентрические и подразделены на 7 групп, обозначенных латинскими буквами А, В, С, D, Е, F и G. Каждая пара хромосом обозначена порядковым номером от 1 до 23, отдельно выделены половые хромосомы - X и Y (рис. 3.) У женщин две X-хромосомы, у мужчин X и Y-хромосомы. X-хромосома у женщин не отличается от аутосом группы С; Y-хромосома аacroцентрическая, сходная с хромосомами группы G, не имеет спутников. Длина короткого плеча может значительно изменяться. Аутосомы группы С и D содержат в коротких плечах районы ядрышкового организатора.

В 1971 г. на I Пражской конференции генетиков в дополнение к Денверской классификации были представлены методы дифференциальной окраски хромосом, благодаря которым каждая хромосома приобретает свой неповторимый рисунок, что помогает точной идентификации.

Основные сведения о морфологии хромосом человека получены при изучении их в метафазах митоза и профазе-метафазе мейоза. При этом важно, чтобы количество делящихся клеток было достаточно высоко. Важнейшие цитогенетические работы выполнены на лимфоцитах периферической крови, поскольку культивирование лимфоцитов в течение 2-3 суток в присутствии фитогемагглютинаина позволяет получить множество метафазных пластинок для хромосомного анализа.

Цитогенетическому анализу подвергают однослойные метафазные пластинки с отдельно лежащими хромосомами. Для этого делящиеся клетки обрабатывают колхицином и некоторыми другими химическими веществами (гипотоническим солевым раствором, метанол-уксусным фиксатором и др.).

Важным этапом цитогенетического анализа является окраска полученных препаратов. Ее проводят простыми, дифференциальными и флуоресцентными методами.

Простая окраска обеспечивает групповую идентификацию хромосом. Используется она для количественного учета хромосомных аномалий при определении мутагенности среды (действия радиации, химических мутагенов и др.). С помощью этого типа окраски были открыты многие хромосомные болезни, а также хромосомные aberrации, вызывающие самопроизвольные аборт, врожденные пороки развития, канцерогенез и т. п.

В 70-е гг. XX в. в медицинской практике начали применяться методы дифференциального окрашивания, выявляющие структурную разнородность хромосом по длине, что выражается в виде чередования светлых и темных полос (эу- и гетерохроматических районов). Отмечается, что протяженность и рисунок полос специфичны для каждой хромосомы.

Дифференциальное окрашивание хромосом можно проводить рядом способов. Первоначально использовали акрихин-иприт - флуоресцентное алкилирующее вещество (Q-метод). Действие его основано на способности метафазных хромосом дифференциально связывать флюорохромы. После окрашивания акрихином сегменты приобретают яркое флюоресцирующее свечение. Рисунок каждой хромосомы специфичен по числу, размерам и положению по-разному флюоресцирующих сегментов, что и обеспечивает идентификацию всех хромосом. С помощью данного метода окраски можно идентифицировать хроматин с повышенным содержанием АТ-пар, поскольку

они активнее флюоресцируют. Специфическим преимуществом Q-метода является то, что он позволяет даже в интерфазном ядре идентифицировать У-хромосому по яркому свечению. Для просмотра таких препаратов используют люминесцентный микроскоп.

В дальнейшем был разработан способ окраски хромосом без флуоресцентных красителей - G-окраска (краситель Гимза). После предварительной инкубации в солевом растворе хромосомы обрабатываются протеазой. В результате, хромосомы приобретают сегментированный вид благодаря чередованию темно- и светло - окрашенных участков. Механизм образования сегментов пока недостаточно ясен. Предполагается, что окрашенные сегменты - это гетерохроматиновые участки с повторяющимися последовательностями ДНК, а неокрашенные - это эухроматиновые районы с кодирующими последовательностями ДНК.

К разновидностям дифференциального окрашивания по методу Гимзы относятся R-окрашиваемость и C-окрашиваемость. Эти разновидности дифференциального окрашивания получают при определенном изменении времени и условий инкубации препаратов, окрашенных по методу Гимзы. В первом случае распределение окрашенных и неокрашенных сегментов будет обратным тому, что наблюдается при G- и Q-окрашивании. На R-окрашенных хромосомах гетерохроматиновые районы (центромерные, околоцентромерные и интерстициальные) остаются светлыми. В случае же C-окраски выявляются районы структурного или факультативного гетерохроматина. В хромосомах человека эти районы локализованы в околоцентромерных участках, а в У-хромосоме - в дистальной половине длинного плеча. Наиболее крупные блоки C-хроматина имеются в области вторичных перетяжек аутосом 1,9 и 16, а также в У-хромосоме. Самыми мелкими центромерными блоками обладают У-хромосома и аутосома 2.

Одной из особенностей хромосом человека является асинхронность (неодновременность) репликации по длине. В каждой хромосоме есть рано и поздно реплицирующиеся участки. Для выявления последовательности репликации применяется 5-бром-дезоксимуридин - аналог тимина. Включившие его участки окрашиваются слабо. Применяется 5-бром-дезоксимуридин и для дифференциальной окраски сестринских хроматид, если он вводится на полный клеточный цикл. В этом случае вновь образуемая хроматида включит этот аналог тимина и будет окрашена слабо, а другая (старая) окрасится интенсивно. Этот метод позволяет выявлять участки сестринских хроматидных обменов (СХО).

При воздействии различными мутагенными факторами число СХО увеличивается, следовательно, этот метод выгоден для изучения мутационного процесса у человека.

Успехи молекулярной цитогенетики человека позволяют разрабатывать новые методы изучения хромосом. Так, следует отметить метод флуоресцентной гибридизации *in situ* и FISH-метод, который дает возможность исследовать широкий круг вопросов от локализации гена до расшифровки сложных перестроек между несколькими хромосомами. Метод FISH может применяться и для диагностики анеуплоидий в интерфазных ядрах.

Таким образом, соединение цитогенетических и молекулярно-генетических методов в генетике человека делает почти неограниченными возможности диагностики хромосомных аномалий.

Вопросы и задания

1. Дайте определение следующим терминам: хромосома, хроматида, хроматин, хромомера, кариотип.

2. В чем различие между эухроматином и гетерохроматином? Типы хроматина. Ответ обоснуйте.
3. На каких стадиях митоза хромосомы хорошо видны? Почему?
4. Дайте характеристику нормального кариотипа в соответствии с Денверской классификацией.
5. Опишите методы дифференциальной окраски хромосом и их роль в развитии цитогенетики человека.
6. Какое практическое значение имеет исследование полового хроматина?

Тема 5. Иммуногенетический метод

Одним из важных разделов современной генетики является иммуногенетика. Она изучает наследственную обусловленность факторов иммунитета, разнообразие и наследование тканевых антигенов и тканевую несовместимость. Иммуногенетика возникла в XX в. на основе изучения групповых факторов крови по АВО- и Rh-системам, лейкоцитарных и эритроцитарных антигенов, сывороточных глобулинов, гемоглобинов и др.

Установлены два основных пути, по которым протекают иммунные реакции в организме: гуморальный и клеточный. Первый связан с синтезом в крови белковых молекул (иммуноглобулинов или антител), а другой - с появлением клеток, способных распознавать и уничтожать возбудителя болезни (клеточный иммунитет). Антитела способны связываться с антигенами (чужеродными молекулами), нейтрализуя их вредное действие.

Остановимся кратко на некоторых особенностях иммунитета.

Гуморальные факторы включают циркулирующие белки, которые образуются в ответ на различные внешние и внутренние воздействия (ожоги, инфекции, злокачественные новообразования и др.). К специфическим

гуморальным факторам относятся иммуноглобулины. Выделяют несколько классов иммуноглобулинов (G, A, M, D, E). Для их строения характерно наличие двух тяжелых и двух легких полипептидных цепей, соединенных между собой дисульфидными мостиками. Легкие цепи определяют генетические детерминанты, а тяжелые - специфичность самих иммуноглобулинов.

Иммуноглобулин G составляет 70-75% общего количества иммуноглобулинов. Данный класс иммуноглобулинов является единственным, проходящим через плацентарный барьер к плоду.

Иммуноглобулины A составляют примерно 20%, участвуют в формировании местного иммунитета, препятствуют цитологическому разрушению собственных тканей.

Иммуноглобулины M составляют около 10% всех иммуноглобулинов. Включают основные антитела против грамотрицательных бактерий.

Иммуноглобулины D составляют около 0,2%. Роль в организме мало изучена.

Иммуноглобулины E содержатся в плазме, участвуют в аллергических реакциях, в процессе тромбообразования и др.

Таким образом, гуморальные факторы иммунитета и, прежде всего, иммуноглобулины в сыворотке и других биологических жидкостях являются важным маркером иммуногенетических и иммунологических сдвигов в организме.

Клеточные факторы иммунитета включают лимфоциты, моноциты, макрофаги, гранулоциты. К зрелым лимфоцитам относятся Т-лимфоциты, В-лимфоциты. В состав Т-лимфоцитов входят Т-хелперы (усиливающие иммунный ответ), Т-супрессоры (подавляющие иммунный ответ) и Т-киллеры.

Т-лимфоциты составляют 60-80% лимфоцитов в периферической крови. Они выполняют различные функции: убивают чужеродные клетки, активизируют образование антител, выделяют токсические вещества (лимфокины), вызывающие цитолиз клеток-мишеней и др.

В-лимфоциты через целый ряд стадий продуцируют антитела, т.е. специфические иммуноглобулины. Практически В-лимфоциты в разные периоды существования в клетке являются звеньями гуморального иммунитета.

Макрофаги захватывают и перерабатывают антигены для представления их Т-лимфоцитам и активации последних. Кроме того, функции макрофагов заключаются в повышении фагоцитарной активности, усилении метаболизма, увеличении экспрессии рецепторов клетки и др.

Наряду с указанными клеточными факторами иммунитета имеются и другие факторы (киллеры, нейтрофилы и др.).

Система групп крови АВО

В 1900 г. К. Ландштейнером была открыта первая АВО-система групп крови. Годом позже было показано, что группы крови наследуются. В 1924 г. Ф. Бергштейн установил, что система групп крови АВО определяется тремя аллелями (А, В, О) одного и того же гена, т. е. эта система групп крови наследуется по типу множественных аллелей. Гены принято записывать как j^A , j^B , j^O . В различных сочетаниях генов образуются четыре группы крови: I группа $-j^O j^O$, II группа $-j^A j^A$ и $j^A j^O$, III группа $-j^B j^B$ и $j^B j^O$, IV группа $-j^A j^B$.

Любой диплоидный организм имеет две гомологичные хромосомы и, соответственно, не более двух аллелей одного гена. Аллели А и В являются доминантными по отношению к аллелю О. Аллели А и В не подавляют друг друга, их действие проявляется независимо при образовании IV группы

крови. Это явление получило название кодоминирования.

По данным ряда исследователей, среди европейского населения наиболее часто встречаются люди с I группой крови, реже с IV группой.

Различия крови человека по системе АВО основаны на комбинациях двух изоантигенов (А и В) в эритроцитах и двух антител (а и б) в плазме крови. Эти различия необходимо учитывать при переливании крови.

Резус-фактор

В 1940 г. К. Ландштейнер и А. Винер обнаружили антиген, содержащийся в крови человека и макаки-резус, - резус-фактор (Rh). В простейшем случае резус-положительность (Rh) доминирует над резус-отрицательностью (rh). Известно, что 85% людей являются резус-положительными и 15% - резус-отрицательными.

Установлено, что резус-фактор определяется рядом тесно сцепленных генов, что обуславливает большое разнообразие вариантов резус-несовместимости. Кроме того, показано, что несовместимость по резус-фактору матери и плода является причиной иммунного конфликта, приводящего к эритробластозу плода и гемолитической болезни новорожденных. Иммунный конфликт возникает у резус-отрицательной матери (rh rh) и резус-положительного плода (Rh Rh и Rh rh). В период беременности у матери начинают вырабатываться КБ-антитела, которые губительно действуют на резус-положительный белок крови плода. Особенно опасны вторые и последующие роды, когда антитела в крови матери накапливаются в большом количестве. Это приводит к рождению детей, страдающих анемией, гемолитической болезнью (желтухой) и другими патологиями.

Основной способ лечения эритробластоза - удаление антител из крови

больного ребенка и замещение крови (переливание крови сразу после рождения).

Вопросы и задания

1. В семье, где жена имеет I группу крови, а муж - IV, родился сын-дальтоник с III группой крови. Оба родителя различают цвета нормально. Определите вероятность рождения здорового сына и его возможные группы крови. Напомним, что дальтонизм наследуется как рецессивный, сцепленный с X-хромосомой признак.

2. В семье трое детей со II, III и IV группой крови. У их родителей IV и I группы крови. Определите, все ли дети родные и возможно ли переливание крови от родителей к детям.

3. В родильном доме перепутали двух мальчиков. Родители одного из них имеют I и II группы крови, родители второго - II и IV. Дети имеют I и IV группы крови. Определите, кто чей сын.

4. Резус-отрицательная женщина выходит замуж за резус-положительного мужчину, родители которого имеют положительный резус. Каковы прогнозы в отношении рождения здоровым первого, второго и третьего ребенка?

5. В семье у кареглазых родителей четверо детей: двое голубоглазых с I и IV и двое кареглазых со II и III группами крови. Определите вероятность рождения следующего ребенка с карими глазами и с I группой крови. Каковы генотипы родителей детей?

6. У родителей со II группой крови родился сын с I группой крови, больной гемофилией. Оба родителя не страдают этой болезнью. Определите вероятность рождения второго ребенка здоровым и его возможные группы крови.

7. В семье трое детей, они имеют А, В и АВ группы крови. Их родители имеют I и IV группы. Определите, все ли дети родные.

8. Могут ли резус-положительные родители иметь резус-отрицательного ребенка?

Тема 6. Менделевская генетика

Общие закономерности наследования признаков

Для всех эукариот характерны общие закономерности наследования признаков. Эти закономерности сформулированы Г. Менделем. Главный постулат Г. Менделя, который он доказал в своих известных экспериментах на горохе, состоит в том, что каждый признак определяется парой наследственных задатков, которые позже были названы аллельными генами. С развитием хромосомной теории наследственности было показано, что аллельные гены находятся в гомологичных хромосомах в одинаковых локусах и кодируют один и тот же признак. Пара аллельных генов может быть одинакова (АА или аа), тогда говорят, что особь гомозиготна по данному признаку. Если пара аллельных генов альтернативна (Аа), то особь гетерозиготна по данному признаку. Совокупность генов данного организма называется генотипом. Часто под генотипом понимают одну или несколько пар аллельных генов, которые отвечают за один и тот же признак. Совокупность признаков данного организма называют фенотипом. Фенотип развивается в результате взаимодействия генотипа с внешней средой.

Г. Мендель ввел понятия доминантных и рецессивных генов. Аллель, который определяет фенотип гетерозиготы, он назвал доминантным. Например, ген А в гетерозиготе Аа. Другой аллель, который не проявляется в гетерозиготном состоянии, он назвал рецессивным. В нашем примере это ген а.

Основные закономерности наследования признаков по Менделю (закон единообразия гибридов первого поколения, закон расщепления на фенотипические классы гибридов второго поколения и закон независимого комбинирования генов в ди- и полигибридных скрещиваниях) реализуются благодаря существованию закона чистоты гамет. Суть этого закона состоит в том, что пара аллельных генов, определяющая тот или иной признак, никогда не смешивается, и в процессе образования гамет расходуется в разные гаметы, т. е. в каждую гамету попадает один ген из аллельной пары. Цитологически это объясняется мейозом.

Генетика человека опирается на общие принципы, полученные первоначально в исследованиях на растениях и животных. У человека также имеются менделирующие признаки, которые наследуются по законам, установленным Г. Менделем.

Г.Менделем разработан и основной метод генетики - *гибридологический*. Он основан на скрещивании особей одного вида с альтернативными признаками и количественном анализе особей в полученных фенотипических классах. В настоящее время гибридологический анализ является частью генетического анализа. Гибридологический метод в генетике человека не применяется.

Моногибридное скрещивание

Моногибридное скрещивание включает анализ наследования признаков, определяемых одной парой аллельных генов. При скрещивании гомозиготных особей, отличающихся фенотипически одним признаком, все потомство будет единообразно по фенотипу и генотипу.

Полученные особи называются гибридами. Согласно закону единообразия, у гибридов первого поколения проявляются только

доминантные признаки, если доминирование полное, или среднее выражение признака (промежуточное), если доминирование неполное.

При скрещивании гибридов между собой во втором поколении (F) происходит расщепление по признакам.

Анализ результатов расщепления показывает, что при полном доминировании наблюдается расщепление по генотипу на 3 класса (1AA: 2Aa: 1aa), а по фенотипу на два фенотипических класса (А - и аа, в соотношении 3А-: 1аа), т.к. гетерозиготы и доминантные гомозиготы имеют одинаковый фенотип. Это соответствует закону расщепления Менделя. Количественные закономерности расщепления справедливы для аутосомных признаков, определяемых генами, которые локализованы в аутосомах.

Помимо аутосомно-доминантного и аутосомно-рецессивного типов наследования, у человека выявляется также неполное доминирование.

Неполное доминирование связано с промежуточным проявлением признака при гетерозиготном состоянии аллелей (Аа). Например, большой нос определяется двумя аллелями АА, маленький нос - аллелями аа, нормальный нос средних размеров - Аа.

При неполном доминировании, когда в брак вступают две гетерозиготные особи, расщепление по генотипу и фенотипу совпадает.

Это соответствует трем фенотипическим классам в соотношении 1:2:1.

Изучая моногибридные скрещивания, Мендель разработал разные типы скрещиваний, в том числе анализирующее, которое позволяет выявить генотип особи с доминантным признаком. Такая особь может быть гомозиготной (АА) или гетерозиготной (Аа). Чтобы выявить генотип такой особи, необходимо проанализировать расщепление в скрещивании с гомозиготным рецессивом (аа). Если анализируемая особь гомозиготна, все ее потомки будут единообразные.

Если анализируемая особь гетерозиготна, то среди потомков должно быть расщепление на два фенотипических класса в соотношении 1:1.

Ди- и полигибридные скрещивания

Если родители отличаются двумя парами генов, то такое скрещивание называется дигибридным. Закон единообразия гибридов первого поколения справедлив для любого количества анализируемых признаков.

Расщепление по фенотипу во втором поколении при дигибридном скрещивании при условии полного доминирования по двум генам происходит не на 2, а на 4 фенотипических класса в соотношении: 9A-B- : 3A-bb : 3aaB- : 1aabb.

Цитологическая основа образования гамет при дигибридном скрещивании - процесс мейоза.

Суммируя результаты, получаем 9A-B-, 3A-bb, 3aaB-, 1aabb. Это соответствует четырем фенотипическим классам. В первом классе (A-B-) проявятся два доминантных гена (как у родителей). Во втором классе (A-bb) первый признак фенотипически будет соответствовать такому же признаку у родителей, а второй признак выявится как новый. Он проявится за счет нового сочетания двух рецессивных генов (bb), имеющих у родителей в скрытом виде. В третьем фенотипическом классе (aaB-), наоборот, первый признак рецессивный новый, не выявляемый у родителей, а второй признак - доминантный, имеющийся у обоих родителей. Четвертый фенотипический класс представлен двумя рецессивными признаками (aabb).

Перекомбинирование генов, имеющих у родителей, лежит в основе комбинативной изменчивости. За счет комбинативной изменчивости у потомков проявляются признаки, отсутствующие у родителей и определяемые рецессивными генами, которые находятся в скрытом виде.

Если рассматривать потомство, полученное на основе дигибридного скрещивания, отдельно по каждому признаку, то для каждой пары альтернативных признаков расщепление будет на два фенотипических класса в соотношении 3:1, как для моногибридного скрещивания. Это наблюдение лежит в основе закона независимого наследования признаков. Закон формулируется для ди- и полигибридных скрещиваний следующим образом: если признаки определяются генами, локализованными в разных парах гомологичных хромосом, то они наследуются независимо друг от друга. Для каждой пары альтернативных признаков при скрещивании гетерозигот и полном доминировании выявляется расщепление на два фенотипических класса в соотношении 3:1, а в анализирующем скрещивании 1:1.

Закон независимого наследования признаков имеет большое значение при решении генетических задач. Наследование какого угодно числа признаков можно рассматривать независимо друг от друга. В сложных задачах на полигибридное скрещивание обычно рассматривают закономерности наследования сначала одного признака, затем другого, потом третьего и так далее. Если необходимо определить вероятность рождения ребенка с той или иной комбинацией признаков, то находят вероятность для каждого признака, а затем их перемножают.

Решая задачи, необходимо учитывать, что у человека обычно не бывает большого количества потомков, а законы Менделя имеют статистический характер, они рассчитаны на большую выборку. Следовательно, если в семье двое детей с альтернативными признаками, например, с голубыми и карими глазами, то это не значит, что расщепление 1:1. Необходимо посмотреть, какие фенотипы у родителей. Если оба родителя кареглазые, а в потомстве проявился рецессивный признак (голубые глаза), то оба родителя гетерозиготные и при большом количестве детей можно ожидать

расщепления 3:1.

При решении генетических задач лучше всего проводить анализ, начиная с рецессивной гомозиготы, учитывая при этом, что каждый признак обеспечивается взаимодействием пары аллельных генов и каждый ген из пары приходит от разных родителей. Так, если среди потомков выявляется рецессивная гомозиготная особь, а родители этого признака не имели, то скорее всего оба родителя гетерозиготны.

Таким образом, для человека, как и для всех эукариот, известны все типы взаимодействия аллельных генов и большое количество менделирующих признаков, основанных на этих взаимодействиях. Используя законы наследования менделирующих признаков, можно рассчитать вероятность рождения детей с теми или иными признаками.

Вопросы и задания

1. В семье признак рыжих волос наследуется как рецессивный. Какое будет потомство, если поженятся кузены (двоюродные брат и сестра) с рыжими и темными (брюнет) волосами.

2. Если две сестры - однайцовые близнецы - выйдут замуж за двух братьев - однайцовых близнецов - и у них будут дети, будут ли эти дети похожи друг на друга, как идентичные близнецы?

3. Мужчина с полидактилией (лишние пальцы) женится на нормальной (пятипалой) женщине. Они имеют пятерых детей с полидактилией. Один из них женится на нормальной (пятипалой) женщине, и они имеют несколько детей. У многих ли их детей будет полидактилия?

4. Если кареглазый мужчина-левша женится на голубоглазой женщине, лучше владеющей правой рукой, чем левой, и у них родится голубоглазый ребенок-левша, то что можно сказать о генотипе отца и матери?

5. На одного резус-отрицательного ребенка, имеющего группу крови MM, претендуют две родительские пары: а) мать, резус-отрицательная с группой крови M, и отец, резус-положительный с группой крови M; б) мать, резус-положительная с группой крови N, и отец, резус-положительный с группой крови M. Какой паре принадлежит ребенок?

6. Если женщина с веснушками и волнистыми волосами, отец которой не имел веснушек и имел прямые волосы, выходит замуж за мужчину с веснушками и прямыми волосами (оба его родителя имели такие же признаки), то какие дети у них могут быть?

7. В брак вступают женщина с отрицательным резус-фактором и I группой крови и мужчина с положительным резус-фактором и IV группой крови. Определите вероятность иммунного конфликта у детей и возможную группу крови при этом, если известно, что у матери мужа кровь была резус-отрицательная.

8. Детская форма амавротической семейной идиотии наследуется аутосомно-рецессивно и заканчивается обычно смертельным исходом к 4-м - 5-ти годам. В семье здоровых родителей первый ребенок умер от этой болезни. Каков прогноз в отношении здоровья следующего ребенка?

9. В семье у кареглазых родителей четверо детей с разными группами крови, один из них голубоглазый. Какова вероятность рождения следующего ребенка кареглазым с первой группой крови?

10. Женщина, имеющая нос нормального размера и карие глаза, выходит замуж за голубоглазого мужчину с большим носом. Первый сын родился голубоглазым и с большим носом. Какова вероятность рождения в этой семье кареглазых детей с маленьким носом?

Тема 7. Взаимодействие генов

Зачастую признаки формируются при участии нескольких генов, взаимодействие между которыми отражается на проявлении фенотипа.

Из классической генетики известно, что наиболее изученными являются три типа взаимодействия неаллельных генов: эпистаз, комплементарность и полимерия. Эти типы взаимодействия генов определяют многие наследуемые признаки и у человека.

Эпистаз - это такой тип взаимодействия неаллельных генов, при котором одна пара аллельных генов подавляет действие другой пары. Различают эпистаз доминантный и рецессивный. Доминантный эпистаз проявляется в том, что доминантный аллель в гомозиготном (АА) или гетерозиготном (Аа) состоянии подавляет проявление другой пары аллелей. При рецессивном эпистазе ингибирующий ген в рецессивном гомозиготном состоянии (аа) не дает возможности проявиться эпистатируемому гену. Подавляющий ген называют геном-супрессором, или ингибитором, а подавляемый - гипостатическим. Этот тип взаимодействия наиболее характерен для генов, участвующих в регуляции онтогенеза и иммунных систем человека.

Примером рецессивного эпистаза у человека может служить “бомбейский” феномен. В Индии была описана семья, в которой родители имели вторую (АО) и первую (ОО) группы крови, а их дети - четвертую (АВ) и первую (ОО). Чтобы ребенок в этой семье имел группу крови АВ, мать должна иметь группу крови В, но никак не О. Позже было выяснено, что в системе групп крови АВО имеются рецессивные гены-модификаторы, которые в гомозиготном состоянии подавляют экспрессию антигенов на поверхности эритроцитов. Например, человек с третьей группой крови на поверхности эритроцитов должен иметь антиген группы В, но

эпистатирующий ген-супрессор в рецессивном гомозиготном состоянии h/h подавляет действие гена B , соответствующие антигены не образуются, и фенотипически проявляется группа крови 0. Гены-супрессоры наследуются независимо от генов, определяющих группы крови АВО.

Комплементарность - это тип взаимодействия генов, при котором за признак отвечает несколько неаллельных генов. Разное сочетание доминантных и рецессивных аллелей в парах приводит к разному фенотипическому проявлению признака. Но во всех случаях, когда гены расположены в разных парах хромосом, в основе расщепления лежат цифровые законы, установленные Г. Менделем.

Чтобы человек имел нормальный слух, необходима согласованная деятельность нескольких пар генов, каждый из которых может быть представлен доминантными или рецессивными аллелями. Нормальный слух развивается только в том случае, если каждый из этих пар генов имеет хотя бы один доминантный аллель в диплоидном наборе хромосом. Если хотя бы одна пара аллелей представлена рецессивной гомозиготой, то человек будет глухим. Рассмотрим этот тип взаимодействия генов на простом примере.

Предположим, что нормальный слух формирует две пары генов. В этом случае люди с нормальным слухом могут иметь генотип: $AABV$, $AABb$, $AaBV$, $AaBb$. Люди с наследственной глухотой должны иметь генотип: $aabb$, $Aabb$, $Aabb$, $aaBb$. $aaBV$. Используя законы Менделя для дигибридного скрещивания, легко рассчитать, что глухие родители ($aaBV \times AAbb$) могут иметь детей с нормальным слухом ($AaBb$), а родители с нормальным слухом при соответствующем генотипе ($AaBb \times AaBb$) с высокой долей вероятности (более 40%) могут иметь глухих детей.

Полимерия - обусловленность определенного признака несколькими парами неаллельных генов, обладающих одинаковым действием. Такие гены

называются полимерными. При кумулятивной полимерии число доминантных аллелей влияет на степень выраженности признака. Чем больше доминантных аллелей, тем более интенсивно выражен признак. По типу кумулятивной полимерии обычно наследуются признаки, которые можно выразить количественно (цвет кожи и волос, рост).

Цвет кожи и волос человека обеспечивается пигментом меланином. Все цвета волос, за исключением рыжих, составляют непрерывный ряд от темного до светлого и наследуются полигенно по типу кумулятивной полимерии. Считается, что различия в цвете волос обусловлены чисто количественными изменениями в содержании пигмента. Цвет рыжих волос определяется наличием пигмента феумеланина.

По типу кумулятивной полимерии наследуется пигментация кожи человека. На основе генетических исследований семей, члены которых имеют разную интенсивность пигментации кожи, предположили, что цвет кожи человека определяется тремя или четырьмя парами генов. Полимерные гены, как правило, обозначаются одинаковыми буквами, чтобы подчеркнуть однонаправленность их действия. При формировании признака неважно, какой паре генов принадлежат доминантные аллели, важно их количество. В таком случае генотип негра условно можно записать как АААААА, а генотип белого - как аааааа. Светлокожие негры будут иметь генотип АААААа или АаАААА или другие сочетания А и а. Мулаты должны соответствовать генотипу АаАаАа; чем больше а, тем светлее кожа мулата. Если упростить; задачу и генотип, определяющий цвет кожи человека, обозначить не тремя парами генов, а двумя АаАа, то легко убедиться, что в браке людей с противоположным цветом кожи все дети будут мулатами:

Р: АААА х аааа

Г : АаАа - мулаты

В браке двух мулатов (AaAa x AaAa) существует вероятность рождения детей с разным цветом кожи:

- негры (AAAA), $1/16$;
- светлокожие негры (AAAa), $4/16$;
- мулаты (AaAa), $6/16$;
- светлокожие мулаты (Aaaa), $4/16$;
- белые (aaaa), $1/16$.

Таким образом, с определенной долей вероятности родители могут иметь детей с более светлой или более темной, чем у них, кожей, более светлыми или более темными волосами.

Плейотропия. Признание принципа взаимодействия генов наводит на мысль о том, что все гены так или иначе взаимосвязаны в своем действии. Один ген оказывает влияние на работу других, следовательно, он может оказывать влияние на проявление не только одного, но и нескольких признаков. Такое множественное действие гена называют плейотропией. Наиболее ярким примером плейотропного действия гена у человека является синдром Марфана. Симптомами его являются удлиненные пальцы, высокий рост, гиперподвижность суставов, одна из форм близорукости и аневризм аорты.

Многие наследственные патологии обладают плейотропным действием. Гены обеспечивают определенные этапы метаболизма. Продукты метаболических реакций, в свою очередь, регулируют, а возможно, и контролируют другие метаболические реакции. Нарушения метаболизма на одном этапе отразятся на последующих этапах. В результате нарушение экспрессии одного гена окажет влияние на несколько элементарных признаков.

Вопросы и задания

1. У человека группы крови АВО контролируются тремя аллелями. В популяции встречается редкий мутантный аллель независимого гена, который в гомозиготном состоянии подавляет действие аллелей А и В, что приводит к фенотипическому проявлению первой группы крови. Напишите возможные генотипы, выпишите гаметы, используя для обозначения буквы h и H, для лиц с I, II и III группами крови.

2. У человека врожденная глухота может определяться генами d и e. Для нормального слуха необходимо наличие в генотипе обоих доминантных аллелей (DE). Определите генотипы родителей в следующих семьях: а) оба родителя глухие, у них 7 детей, все дети имеют нормальный слух; б) у глухих родителей 4 глухих ребенка.

3. В браке двух здоровых родителей родился глухонемой ребенок-альбинос. Объясните, почему это могло произойти? Напишите генотипы родителей и ребенка.

4. Если негритянка (A,A,A,A) и белый мужчина (a,a,a) имеют детей, то в какой пропорции можно ожидать появления детей - полных негров, мулатов и белых?

5. Два мулата (A,a,A,a) имеют детей. Можно ли ожидать среди них полных негров, мулатов, белых? Какую долю составят дети каждого типа?

6. Чья кожа темнее: A,A,a a; A,a,A a ;a,a,A A ?

7. Можно ли ожидать от белых родителей детей более темных, чем они сами?

8. Катаракта имеет несколько наследственных форм. Какова вероятность рождения детей с аномалией, если оба родителя больны и дигетерозиготны по обоим типам наследования?

9. Глаукома взрослых наследуется рецессивно-аутосомно и

доминантно-аутосомно. Каков прогноз здоровья детей в семье, где один родитель дигетерозиготен, а другой здоров по обоим генам?

10. При каком типе взаимодействия генов фенотип особей первого поколения единообразен и будет повторять фенотип одного из родителей?

11. При каком типе взаимодействия генов в первом поколении, кроме единообразия, будут наблюдаться новые признаки по фенотипу по сравнению с родителями?

Тема 8. Сцепленное наследование

Группы сцепления. Хромосомная теория наследственности была сформулирована и экспериментально доказана Т. Морганом и его сотрудниками. Согласно этой теории, гены находятся в хромосомах и расположены в них линейно. Гены, локализованные в одной хромосоме, называются сцепленными, наследуются вместе и образуют группу сцепления. Количество групп сцепления соответствует числу пар гомологичных хромосом. У человека 46 хромосом: 22 пары аутосом и одна пара половых хромосом (XX или XY), следовательно, у женщины 23 группы сцепления, а у мужчины - 24, так как половые хромосомы мужчины (XY) не полностью гомологичны друг другу. Каждая из половых хромосом мужчины имеет гены, характерные только для X-хромосомы и только для Y-хромосомы, соответственно, имеются группы сцепления X-хромосомы и Y-хромосомы.

Теоретически различают два вида сцепления: полное и неполное. При полном сцеплении генов группа сцепления не нарушается, и все гены, локализованные в одной хромосоме, наследуются вместе. Это достаточно редкое явление. У человека оно не описано, а встречается у гетерогаметного пола тутового шелкопряда и дрозофилы. Неполное сцепление генов - наиболее часто встречающееся явление, которое характеризуется

нарушением групп сцепления в результате процесса кроссинговера.

Кроссинговер. Гены, локализованные в одной хромосоме и образующие группу сцепления, сцеплены не абсолютно. В зиготене профазы первого мейотического деления гомологичные хромосомы сливаются вместе с образованием бивалентов, затем в пахитене происходит кроссинговер - обмен участками между хроматидами гомологичных хромосом. Кроссинговер является обязательным процессом и происходит в каждой паре гомологичных хромосом. Чем дальше друг от друга расположены гены в хромосоме, тем чаще между ними происходит кроссинговер. Благодаря ему, возрастает разнообразие гамет с разным сочетанием генов. Например, пара гомологичных хромосом содержит сцепленные гены AB и ab. В профазе мейоза гомологичные хромосомы конъюгируют и образуют бивалент: $AB//ab$.

Если кроссинговер между генами A и B не произойдет, то в результате мейоза образуется два типа некроссоверных гамет: AB и ab. Если кроссинговер состоится, то получатся кроссоверные гаметы: Ab и aB, т.е. группы сцепления изменятся. Чем более удалены друг от друга гены A и B, тем больше возрастает вероятность образования кроссоверных гамет.

Если гены расположены на достаточном друг от друга расстоянии в большой хромосоме и между ними в мейозе происходят многочисленные перекресты, то они могут наследоваться независимо.

Частота кроссинговера зависит не только от расстояния между генами. Известны и другие факторы, влияющие на рекомбинацию сцепленных генов. Так, для ряда локусов показано, что частота кроссинговера в мейозе возрастает с возрастом.

Генетические карты. Открытие кроссинговера позволило Т. Моргану и сотрудникам его школы в первые два десятилетия нашего века разработать принцип построения генетических карт хромосом. Явление сцепления было

использовано ими для локализации генов, расположенных в одной хромосоме, и создания генных карт плодовой мушки *Drosophila melanogaster*. На генетических картах гены располагаются линейно друг за другом на определенном расстоянии, которое определяется в процентах кроссинговера или в морганидах (1% кроссинговера равен одной морганиде).

Для построения генетических карт у растений и животных проводят анализирующие скрещивания, в которых достаточно просто рассчитать процент особей, образовавшихся в результате кроссинговера, и построить генетическую карту по трем сцепленным генам.

Сцепление генов в некоторых случаях может быть установлено обзором обширных родословных. Статистический анализ позволяет определить параметры сцепления. Компьютерные программы дают возможность определить наиболее вероятные частоты рекомбинаций сцепленных генов на основе анализа большого количества родословных. Установленные частоты рекомбинаций в группах сцепления позволяют построить генные карты по группам сцепления.

Пары генов или группы сцепления аутосомных генов невозможно соотнести с конкретными хромосомами на основе использования только формально-генетического анализа родословных. Для локализации генов используют морфологические маркеры хромосом.

Современные методы генетического картирования хромосом развивались на основе новых методов молекулярной биологии, генной инженерии, гибридизации на препаратах хромосом с ДНК-зондами. Данные о сцеплении генов в хромосомах, полученные современными методами картирования, достаточно хорошо согласуются с первоначальными результатами, основанными на методах классической генетики.

В последние годы достигнуты большие успехи в выявлении сцепления

и в локализации локусов сцепления в определенных хромосомах. Построены цитологические карты генов хромосом человека, в которых для каждого сегмента дифференциально окрашенной хромосомы показано, какие гены там находятся и на каком расстоянии друг от друга. Число локализованных генов быстро растет. В настоящее время изучены все 24 группы сцепления. Согласно международной программе “Геном человека”, к 2005 г. будет картировано большинство генов.

Основные положения хромосомной теории наследственности:

- гены локализованы в хромосомах, расположены линейно вдоль хромосом в определенной последовательности;
- каждый ген занимает определенное место (локус) в хромосоме;
- в гомологичных хромосомах аллельные гены занимают одно и то же место;
- гены наследственно дискретны;
- гены, локализованные в одной хромосоме, наследуются совместно, образуя группу сцепления;
- число групп сцепления соответствует гаплоидному набору хромосом и постоянно для каждого вида;
- сцепление генов может нарушаться в процессе кроссинговера за счет образования рекомбинантных хромосом;
- частота кроссинговера зависит, прежде всего, от расстояния между генами; чем дальше гены друг от друга, тем чаще между ними происходит кроссинговер;
- гены относительно стабильны, но могут изменяться в результате мутационного процесса.

Вопросы и задания

1. Сколько групп сцепления у человека? Ответ поясните.
2. Можно ли определить процесс кроссинговера между генами А и В в скрещивании: $AB//ab \times aB//ab$?
3. Допустим, что гены А и В сцеплены с X-хромосомой и кроссинговер между ними составляет 20%. Каково будет потомство в следующих скрещиваниях: $AB//ab \times ab//$; $Ab//ab \times ab//$; $AB//ab \times AB//$?
4. Анализирующее скрещивание показывает, что один из родителей образует следующие типы гамет: 42,4% АВ; 6,9% Ab; 7% аВ; 43,7% ab. Перечислите все генетические выводы, какие можно сделать на основании этих данных?
5. Гены дальтонизма (неспособность различать красный и зеленый цвета) и “куриной слепоты” (ночной слепоты) наследуются через X-хромосому и расположены на расстоянии 40 морганид. Определите вероятность рождения детей с обеими аномалиями в семье, где жена имеет нормальное зрение, хотя ее мать страдала “куриной слепотой”, а отец был дальтоником; муж нормален в отношении обоих признаков.
6. Почему даже большое количество семей с одним ребенком не могут дать сведения о сцеплении генов? Почему такие сведения могут дать семьи с большим количеством детей?
7. У человека рецессивный ген d обуславливает цветовую слепоту, а рецессивный ген а - мышечную дистрофию Дюшенна. Оба признака наследуются сцепленно с полом. По родословной одной многодетной семьи были получены следующие данные: здоровая женщина с нормальным зрением, отец которой страдал мышечной дистрофией, а мать - нарушением цветового зрения, вышла замуж за здорового мужчину с нормальным

цветовым зрением. От этого брака родилось 8 мальчиков и 3 девочки. Из них 3 девочки и 1 мальчик были здоровы и имели нормальное зрение. Из остальных 7 мальчиков 3 страдали мышечной дистрофией, 3 - цветовой слепотой, 1 - обоими заболеваниями. По этим данным была дана приблизительная, ввиду малочисленности материала, оценка расстояния между генами *c* и *d*. Укажите это расстояние.

8. У человека катаракта и многопалость вызываются доминантными аллелями двух сцепленных генов. Здоровая женщина выходит замуж за мужчину, страдающего этими признаками (многопалость унаследовал от отца, а катаракту - от матери). Оцените вероятность того, что их ребенок будет: а) одновременно страдать обеими аномалиями; б) страдать одной из двух аномалий; в) полностью здоров? Допустите, что кроссинговер не происходит.

9. Гены А и В относятся к одной группе сцепления, расстояния между генами - 40 морганид. Оцените вероятность рождения детей в браке с доминантным фенотипом АВ, если оба родителя дигетерозиготны, при этом женщина получила доминантные гены от отца, а мужчина - один от отца, другой от матери?

10. У здоровой женщины родились сын - гемофилик и дочь-дальтоник. Определите возможные генотипы родителей указанных детей. Оцените вероятность рождения следующего ребенка здоровым. Гемофилия и дальтонизм определяются рецессивными генами, сцепленными с X-хромосомами.

11. Расстояние между генами гемофилии и дальтонизма в X-хромосоме 9,8%. Женщина, мать которой страдает дальтонизмом, а отец - гемофилией, вступает в брак со здоровым мужчиной. Определите вероятность рождения в этой семье детей с двумя аномалиями одновременно.

Тема 9. Генетика пола

Хромосомный механизм, определяющий пол. В кариотипе человека 46 хромосом (23 пары), из них 22 пары хромосом одинаковы у мужчин и женщин (аутосомы), а по одной паре хромосом, называемой половой, мужчины и женщины отличаются. Половые хромосомы женщины - XX, половые хромосомы мужчины - XY. Половые хромосомы представлены в каждой соматической клетке индивида. При образовании гамет во время мейоза гомологичные половые хромосомы расходятся в разные половые клетки. Следовательно, каждая яйцеклетка имеет 22 аутосомы и 1 половую хромосому X (гаплоидный набор хромосом равен 23). Каждый сперматозоид также имеет гаплоидный набор хромосом (22 аутосомы и 1 половая). Половина сперматозоидов содержит X - хромосому, другая половина - Y-хромосому.

Поскольку у женщин половые хромосомы одинаковы и все яйцеклетки несут X-хромосому, то женский пол у человека называют гомогаметным. У мужчин сперматозоиды различаются по наличию половых хромосом (X или Y), следовательно, мужской пол называют гетерогаметным.

Пол человека определяется в момент оплодотворения. Женщина имеет один тип гамет (X), мужчина - два типа гамет (X и Y), причем они образуются в равной пропорции согласно законам мейоза. При оплодотворении хромосомные наборы гамет объединяются. В зиготе 22 пары аутосом и одна пара половых хромосом. Если яйцеклетка оплодотворена сперматозоидом с X-хромосомой, то в зиготе пара половых хромосом XX. Из такой зиготы развивается девочка. Если яйцеклетка оплодотворена сперматозоидом с Y-хромосомой, то набор половых хромосом в зиготе XY. Такая зигота даст начало мужскому организму. Таким образом, у человека пол будущего

ребенка определяет мужчина, так как он гетерогаметен по половым хромосомам. Соотношение полов при рождении по данным статистики соответствует примерно 1:1.

Наследование признаков, сцепленных с полом. Хромосомы X и Y гомологичны, так как у них есть общие гомологичные участки, где локализованы аллельные гены. Однако эти хромосомы, несмотря на гомологию отдельных локусов, отличаются по морфологии. Помимо общих участков X - и Y-хромосомы имеют большой набор генов, по которым они различаются. В X-хромосоме имеются гены, которые отсутствуют в Y-хромосоме, в свою очередь, в Y-хромосоме имеются гены, которых нет в X-хромосоме. Таким образом, у мужчин в половых хромосомах имеются гены, которые не имеют второго аллеля в гомологичной хромосоме. В этом случае признак определяется не парой аллельных генов, как обычно менделирующий признак, а только одним аллелем. Такое состояние гена называется гемизиготным. Признаки, развитие которых обусловлено одним аллелем, расположенным в одной из альтернативных половых хромосом, называются сцепленными с полом. Они развиваются преимущественно у одного из двух полов. Эти признаки наследуются по-разному у лиц мужского и женского пола.

Признаки, сцепленные с X-хромосомой, могут быть и рецессивными, и доминантными. Рецессивные признаки - гемофилия, дальтонизм, атрофия зрительного нерва и миопатия Дюшенна. Доминантные - рахит, не поддающийся лечению витамином D, и темная эмаль зубов.

Законы передачи признаков, сцепленных с X-хромосомами, были впервые изучены Т. Морганом.

Помимо X-сцепленных признаков, у мужчин имеются Y-сцепленные признаки, называемые голандрическими. Гены, определяющие

голандрические признаки, локализованы в тех районах Y-хромосом, которые не имеют аналогичных участков в X-хромосоме. Эти признаки также определяются только одним аллелем. Так как голандрические признаки определяются генами, находящимися только в Y-хромосоме, то выявляются они у мужчин и передаются от отца всем своим сыновьям. Голандрические признаки: волосатость ушей, перепонки между пальцами ног, ихтиоз (кожа имеет глубокую исчерченность и напоминает рыбу чешую).

Гомологичные районы X - и Y-хромосом содержат аллельные гены. Они с равной вероятностью встречаются у лиц мужского и женского пола. К числу таких признаков относятся общая цветовая слепота (отсутствие цветового зрения) и пигментная ксеродерма - заболевание, при котором под влиянием ультрафиолетовых лучей на открытых частях тела образуются опухоли. Оба признака являются рецессивными. Признаки, которые определяются аллельными генами, находящимися в X - и Y-хромосомах, наследуются как классические менделирующие признаки.

Наследование ограниченное и контролируемое полом. Признаки человека, наследование которых каким-то образом связано с полом, подразделяется на несколько категорий.

Одна из категорий - признаки, ограниченные полом. Развитие этих признаков обусловлено генами, расположенными в аутосомах обоих полов, но проявляющимися только у одного пола. Например, гены, определяющие ширину таза женщины, локализованы в аутосомах, наследуются и от отца, и от матери, но проявляются только у женщин. То же касается возраста созревания женских индивидов. Среди мужских признаков, ограниченных полом, можно назвать количество и распределение волосяного покрова на теле.

К иной категории относятся признаки, контролируемые полом или

зависимые от пола. Развитие этих соматических признаков обусловлено генами, расположенными в аутосомах. Проявляются они у мужчин и женщин, но по-разному. Например, у мужчин раннее облысение - признак доминантный, он проявляется у доминантных гомозигот (АА) и у гетерозигот (Аа). У женщин этот признак рецессивный и проявляется только у рецессивных гомозигот (аа). Для признаков, контролируемых полом, выраженность обусловлена в большей степени половыми гормонами.

Вопросы и задания

1. Может ли признак, сцепленный с полом, передаваться от отца к сыну? Объясните.
2. Может ли быть мужчина гетерозиготным по признакам, сцепленным с полом? Объясните, напишите формулу генотипа.
3. Мужчина-дальтоник женится на женщине-носителнице гена дальтонизма. Можно ли ожидать в этом браке здорового сына? Может ли в этой семье родиться дочь-дальтоник?
4. Напишите генотип здоровой женщины, если ее отец был гемофиликом, а мать — альбиносом. Альбинизм определяется рецессивным аутосомным геном.
5. У здоровых родителей трое детей. Один сын болен гемофилией и умирает в 14-летнем возрасте. Другой сын и две дочери здоровы. Какова вероятность гемофилии у внуков в этой семье?
6. Определите, какие дети и внуки могут быть у мужчины с перепонками между пальцами ног и женщины, не обремененной этими признаками.
7. У человека встречается наследственное аллергическое заболевание — геморрагический диатез, определяемый рецессивным геном а. Аллели

этого гена локализованы в гомологичных участках X - и Y-хромосом. Определите, какие будут дети и внуки, если родители; а) жена здорова, муж болен, оба гомозиготны; б) муж здоров, жена больна, оба гомозиготны. Сделайте обобщенный вывод по наследованию геморрагического диатеза.

8. Отец и сын в семье - кареглазые гемофилики, а мать - голубоглазая и имеет нормальную свертываемость крови. Можно ли сказать, что сын унаследовал оба признака от отца?

9. Нормальная женщина имеет брата-дальтоника. Может ли ее сын быть также дальтоником?

10. Отсутствие потовых желез у людей передается по наследству как рецессивный признак, сцепленный с полом. Юноша, не страдающий этим заболеванием, женится на девушке, отец которой лишен потовых желез, а мать и предки здоровы. Какова вероятность, что сыновья и дочери от этого брака будут страдать отсутствием потовых желез? Если жены сыновей и мужья дочерей будут здоровы, то будут ли здоровы их дети?

11. Недостаток фосфора в крови связывают с проявлением особой формы рахита, не поддающейся лечению витамином D. В потомстве от браков 14 мужчин с описанным заболеванием и здоровых женщин родились 21 дочь и 16 сыновей. Все дочери страдали недостатком фосфора в крови, а все сыновья были здоровы. Какова генетическая обусловленность этого заболевания? В чем отличие наследования этого заболевания от гемофилии?

12. Нормальные в отношении зрения мужчина и женщина имеют:

1) сына-дальтоника, у которого дочь обладает нормальным зрением;
2) дочь с нормальным зрением, имеющую двух сыновей, один из которых дальтоник;

3) дочь с нормальным зрением, пять сыновей которой здоровы. Каковы вероятные генотипы родителей, детей и внуков?

13. Мужчина с голубыми глазами и нормальным зрением, родители которого имели карие глаза и нормальное зрение, женится на здоровой женщине с серыми глазами. Родители женщины имели серые глаза и нормальное зрение, а брат был дальтоником с голубыми глазами. В указанном браке родилась девочка с серыми глазами и нормальным зрением и два голубоглазых мальчика, один из которых оказался дальтоником. Составьте родословную и определите генотипы всех членов этой семьи.

14. Какое потомство может возникнуть в браке между женщиной — носительницей дальтонизма и мужчиной с нормальным зрением при нерасхождении X-хромосом у женщины? Каков генетический пол потомков?

15. Один из близнецов страдает гемофилией, а второй (мужского пола) здоров, их отец также здоров. Каков вероятный пол близнеца, страдающего гемофилией? Являются ли эти близнецы однояйцевыми? Поясните.

16. Женщина с группой крови А и нормальной свертываемостью крови выходит замуж за здорового мужчину с группой крови В. От этого брака родились три ребенка: Катя — здоровая, с группой крови А; Витя — здоровый, с группой крови О; Глеб — гемофилик, с группой крови А. Известно, что родители жены были здоровы, мать имела группу крови О, а отец — АВ. У мужчины отец и мать также здоровы, их группы крови А и В, соответственно. Объясните, от кого Глеб унаследовал гемофилию. Определите генотипы всех членов семьи.

17. Здоровый мужчина с группой крови АВ женился на здоровой женщине с группой крови О, отец которой страдал гемофилией. Какие фенотипы можно ожидать в потомстве этих супругов? С какой относительной частотой?

18. В семье, где отец имел гипертрихоз, а мать — полидактилию, родилась нормальная в отношении двух признаков дочь. Какова вероятность того, что следующий ребенок будет без аномалий? Каков пол этого ребенка?

19. Женщина, страдающая катарактой (аутосомно-доминантная форма), с нормальной свертываемостью крови выходит замуж за гемофилика, имеющего нормальное зрение. У них родился сын-гемофилик. Каков прогноз в отношении здоровья детей в этой семье?

Библиографический список

- Айала Ф., Кайгер Дж. Современная генетика. М., 1988. Т.1-3.
- Албертс Б., Брей Д, Льюис Дж., Рэфф М., Роберте К., Уотсон Дж. Молекулярная биология клетки. М., 1994. Т. 1-3,
- Бочков Н. П., Чеботарев А.Н. Наследственность человека и мутагены внешней среды. М., 1989.
- Грин Н., Стаут У., Тейлор Д. Биология. М., 1990. Т. 1-3.
- Дженкинс М. 101 ключевая идея: Генетика. М.: ФАИР-ПРЕСС, 2002.
- Инге-Вечтомов С. Г. Генетика с основами селекции. М., 1989.
- Кирюшенко А.П., Тараховский М.Л. Влияние лекарственных средств, алкоголя и никотина на плод. М., 1990.
- Коздова С.И., Демикова Н.С., Семенова Е.Н., Блинникова О. Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. М., 1996.
- Орехова В.А., Лашковская Т.А., Шейбак М.П. Медицинская генетика. Минск, 1998.
- Приходченко Н.Н., Шкурят Т.П. Основы генетики человека. Ростов-на-Дону, 1997.
- Равич-Щербо И.В., Марютина Т.М., Григоренко Е.Л. Психогенетика.-

М., Аспект Пресс, 1999.

Фогель Ф., Мотульский А. Генетика человека. М., 1990. Т. 1-3.

ПСИХОГЕНЕТИКА.
ЛАБОРАТОРНЫЙ ПРАКТИКУМ
(методические разработки для студентов педагогических вузов)

План университета 2004 г.

Поз. 189

Редактор Завражнова Н.В.

Подписано к печати

Формат 84x108/32

Усл.печ.л. –

Уч.-изд.л. -

Тираж 50 экз.

Заказ

Отпечатано в отделе оперативной полиграфии ВГПУ

600024, г.Владимир, ул.Университетская, 2