

Лекция 5. Хромосомная теория наследственности. Наследование группы крови

Содержание учебного материала

План

1. Множественные аллели. Наследование групп крови и резус-фактора.
2. Хромосомная теория наследственности Т.Моргана.
3. Наследование признаков, сцепленных с полом.

1 Множественные аллели. Наследование групп крови

В диплоидном организме каждый признак контролируется одним геном, который представлен одной из двух аллельных форм. Однако, известно, что один признак может проявляться в нескольких различных формах, контролируется тремя и более аллелями. В таких случаях говорят о **множественных аллелях** – разновидностях одного гена, отвечающих за фенотипическое проявление одного признака.

Целый ряд признаков у человека определяется множественными аллелями.

Известно около 40 систем групп крови. Они определяются наличием разных белков на мембране эритроцитов (системы АВ0, резус-фактор, система MN, система Даффи, система Лютеран, системы P, Даффи, Kell, Kidd (эти три могут вызывать осложнения и гемолитическую болезнь при переливании крови), Lewis, Xg (кодирующий ее ген расположен в X-хромосоме), Diego (система, которая практически не встречается у жителей Европы и Западной Африки, но изредка выявляется у лиц монголоидной расы, за исключением эскимосов). С практической точки зрения (переливание крови, резус-конфликт матери и плода) наиболее важное значение имеют системы АВ0 и резус-фактор.

А. Наследование системы АВ0

Наследование системы групп крови АВ0 человека контролируется аутосомным геном. Лocus этого гена обозначается буквой I, а три его аллеля буквами А, В, 0. Аллели I^A и I^B доминантны в одинаковой степени, а аллель i⁰ рецессивен по отношению к ним обоим и наследуются они как аутосомные менделирующие признаки. **Эти гены расположены на длинном плече 9-й хромосомы.**

Группы крови определяются антигенами, расположенными на эритроцитах. Антигены – это высокомолекулярные вещества, характеризующие индивидуальную принадлежность тканей и располагающиеся на поверхности клеток. Попадание в организм чужеродных антигенов провоцирует начало иммунологического процесса, выработку антител.

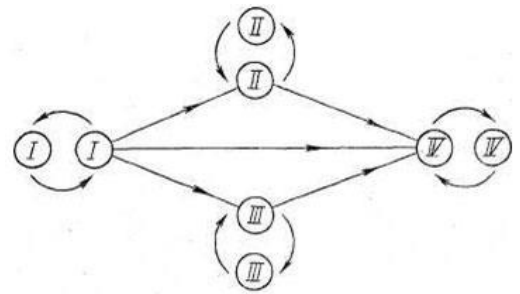
Систему АВ0 составляют 3 антигена и 2 естественных антитела – агглютинины альфа и бета.

Система групп крови АВ0.

Группы крови	Агглютиногены А и В в эритроцитах	Агглютинины α и β в плазме	Генотипы групп крови
I-0	0	α, β	i^0i^0
II-A	A	β	$I^A I^A$ и $I^A i^0$
III-B	B	α	$I^B I^B$ и $I^B i^0$
IV-AB	AB	0	$I^A I^B$

Приведенную в таблице информацию о соответствии антигенного содержания эритроцитов и антител плазмы крови у лиц с разными группами крови необходимо учитывать при переливании крови одного индивидуума другому.

При этом следует помнить, что α – антитела способны специфически взаимодействовать с антигенами А, что приводит к разрушению (гемолизу) соответствующих эритроцитов. Аналогичная ситуация возникает в случае β – антител и антигенов В. как видно из таблицы, люди с



группой крови I(0) являются универсальными донорами, так как их кровь с учетом системы АВ0 можно переливать лицам, имеющим любую из четырех указанных групп. Соответственно, индивидуумы с группой крови IV(AB) относятся к категории универсальных реципиентов (им можно переливать кровь любой группы). НО!!!! Сейчас в основном переливают кровь только своей группы.

Задача: Если гомозиготная женщина А (II) группы крови выйдет замуж за мужчину с 0 (I) группой, то какие группы крови возможны у их детей?

$$\begin{array}{l}
 P \quad \text{♀ } I^A I^A \quad \times \quad \text{♂ } I^0 I^0 \\
 G \quad I^A \quad \quad \quad I^0 \\
 F \quad I^A I^0
 \end{array}$$

Ответ: 100 % А(II) группы.

У человека описан так называемый «бомбейский феномен». Он состоит в том, что в семье, где отец имел первую группу крови, а мать – третью группу, родилась девочка с первой группой крови. Она вышла замуж за мужчину со второй группой крови, и у них родились две девочки: первая – с IV, вторая – с I группой крови. Появление в третьем поколении девочки с IV группой крови от матери с I группой вызвало недоумение. В литературе было описано несколько подобных случаев. При детальном обследовании было показано, что синтез агглютиногена В был подавлен редким эпистатическим рецессивным геном, оказавшимся в гомозиготном состоянии. Бомбейский феномен встречается среди индусов, живущих в окрестностях Бомбея, с частотой 1:13000.

Б. Наследование системы резус

Система резус-фактора крови, открытая в 1940 г. Ландштейнером Винером имеет также большое значение.

Резус-фактор – это антигенный белок липопротеид, расположенный на мембранах эритроцитов у 85 % людей. Это резус-положительные люди. У 15 % людей резус-фактора нет,

такая кровь называется резус-отрицательная.

Группы крови Rh⁺ и Rh⁻ системы резус **определяется генами, которые локализованы в первой паре хромосом человека.** Группа крови Rh⁺ может быть гомозиготная (DD) и гетерозиготная (Dd), группа крови Rh⁻ - только гомозиготная (dd). Группы крови резус-системы наследуются как менделирующие признаки.

Задача: при резус-отрицательной крови женщины и мужчины, гомозиготного по резус-положительной группе крови, какой резус-фактор будет у их детей

$$P \quad \text{♀} \quad dd \times \text{♂} \quad DD$$

$$G \quad d, d, D, D$$

$$F \quad Dd, Dd, Dd, Dd \quad 100 \% \text{ резус-положительная.}$$

От этого брака все дети будут резус-положительные гетерозиготные, так как ген D полностью доминирует над геном d и F₁ – единообразно. Во время беременности Rh⁺ эритроциты плода могут попасть в кровь матери, и материнский организм начнет выработку антител против этих эритроцитов. Первая беременность, как правило, заканчивается благополучно. В результате развивается иммунологический конфликт, происходит гемолиз эритроцитов и развивается тяжелая анемия. Состояние плода при резус-конфликте тем тяжелее, чем более высок титр антител у матери. Вторая беременность может закончиться выкидышем, или мертворождением, или родится ребенок с гемолитической болезнью. Для гемолитической болезни характерны гемолитическая желтуха, тяжелая анемия. Чтобы спасти ребенка, ему срочно переливают резус-отрицательную кровь, или вводят антирезус – антитела для предотвращения иммунизации матери. Резус-отрицательным женщинам противопоказано переливание резус-положительной крови, чтобы не возникло бесплодия.

Если женщина с группой Rh⁻ вступает в брак с мужчиной гетерозиготным, то вероятность рождения детей от этого брака будет равна 50 % Rh⁺ и 50 % Rh⁻.

$$P \quad \text{♀} \quad dd \times \text{♂} \quad Dd$$

$$G \quad d \quad D \quad d$$

$$F \quad Dd, dd \quad - \quad 50 \% \text{ Rh}^+ \text{ и } 50 \% \text{ Rh}^-$$

Если у женщины Rh⁺ группа крови, а у мужчины Rh⁺ или Rh⁻, то резус-конфликта не происходит.

Б. Наследование системы MN

Первый случай кодоминантного взаимодействия аллелей у человека был описан для групп крови системы MN. В этой системе существует три группы M, N и MN. **Гены, отвечающие за этот признак локализованы в коротком плече 4 хромосомы.** Связана с наличием антигенов M и/или N в мембране эритроцитов. В ходе обширного исследования было показано, что у родителей с одинаковой группой крови M или N рождаются дети, с таким же фенотипом, как и у родителей. Это значит, что обладатели группы крови M или N могут быть только гомозиготами MM или NN соответственно. Дети с группой MN появляются тогда, когда

один из родителей имеет группу крови М, а другой N. В этом случае оба аллеля функционируют вместе, и это проявляется в формировании особого фенотипа MN.

Если родители имеют группы крови М N, то какие группы крови могут иметь их дети?

$P \text{ ♀ } MM \times \text{♂ } NN$

$G \quad M \quad \quad N$

$F \quad MN - 100 \%$

2 Хромосомная теория наследственности Т. Моргана

Концепция этой теории заключается в том, что передача наследственной информации в ряду поколений осуществляется путем передачи хромосом, в которых в определенной линейной последовательности расположены гены.

Открыта Г.Т. Морганом и его учениками в 1911-1926 г. Они изучали **закономерности наследования признаков, контролируемых неаллельными генами одной пары гомологичных хромосом**, и было доказано, что III закон Менделя требует дополнений: наследственные задатки не всегда наследуются независимо, иногда они передаются целыми группами - сцеплены друг с другом. Такие группы могут перемещаться в другую гомологичную хромосому при конъюгации во время профазы I мейоза.

Положения хромосомной теории были доказаны цитологически и экспериментально Морганом на плодовой мушке дрозофиле. Она имеет 4 пары хромосом и около 10000 генов.

Томас Морган хотел вначале ставить опыты не на дрозофиле, а на кроликах. Но отцы – попечители его университета сочли кроликов дорогим объектом, и ему пришлось работать с дрозофилами. Остается их поблагодарить за скупость. Займись Морган кроликами, он бы утонул в миллионах генетических рекомбинаций и группы сцепления были открыты позже.

Положения хромосомной теории:

1. Гены расположены в хромосомах в линейном порядке
2. Каждый ген занимает в хромосоме определенное место - локус
3. Гены, расположенные в одной хромосоме, образуют группу сцепления
4. Сцепление генов может нарушаться в результате кроссинговера
5. Частота кроссинговера между генами прямо пропорциональна расстоянию между ними
6. Расстояние между генами измеряется в морганидах (1 морганида - 1% кроссинговера).
1 морганида = 1 % кроссинговера = 1 % кроссоверных гамет = 1 % рекомбинантных особей

Для обозначения сцепленных генов применяется немного иная запись. Генотип организма, содержащего две пары несцепленных генов (например, *Aa* и *Bb*), в случае его гомозиготности по

обеим парам (дигомозиготности) может быть символически обозначен как $AABB$ или $aabb$, тогда как при гетерозиготности по каждой из этих пар (дигетерозиготности) будет сделана запись $AaBb$. Для дигетерозиготного организма, имеющего две пары сцепленных генов (например, Aa и Cc), производится несколько иная запись возможных генотипов: $AC//ac$ (если гены A и C лежат в одной хромосоме гомологичной пары, а гены a и c – в другой хромосоме) или $Ac//aC$ (если в одной хромосоме расположены гены A и c , а в другой – гены a и C).

Изучение групп сцепления и определение расстояния между генами по частоте кроссинговера лежит в основе составления карт хромосом – схема взаимного расположения генов, находящихся в одной группе сцепления, с указанием расстояния между ними в процентах кроссинговера.

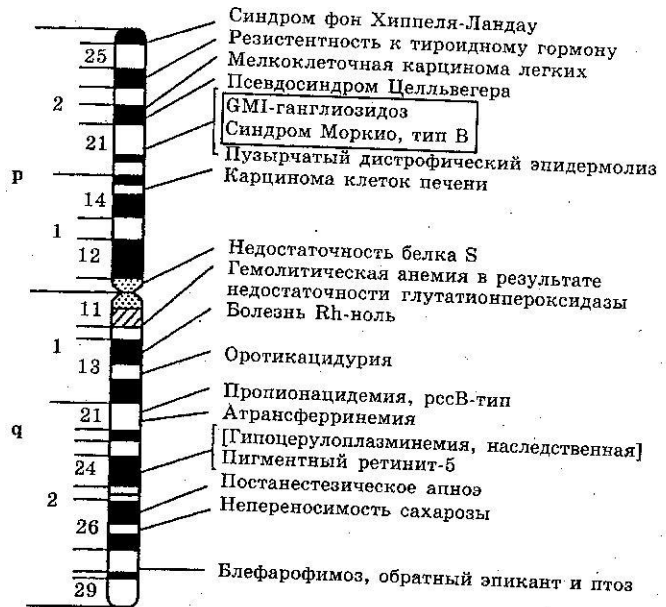
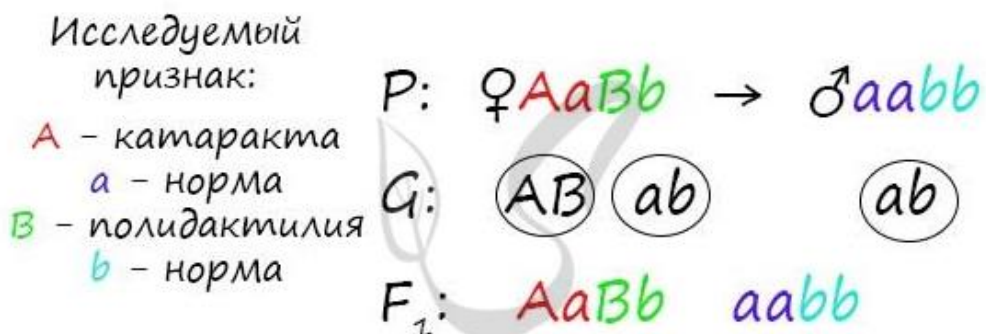


Рис. 5.3. Карта 3-й хромосомы человека

Задача: Катаракта и полидактилия у человека обусловлены доминантными аутосомными генами, расположенными в одной хромосоме. Гены полностью сцеплены. Какова вероятность родить здорового ребенка в семье, где муж нормален, жена гетерозиготна по обоим признакам, мать жены также страдала обеими аномалиями, а отец был нормален.

ВАЖНО!!! "гены полностью сцеплены" - это говорит об отсутствии кроссинговера.



Расщепление по генотипу: 1 : 1
 Расщепление по фенотипу 1 : 1

Поскольку гены полностью сцеплены (кроссинговер отсутствует), женщина с

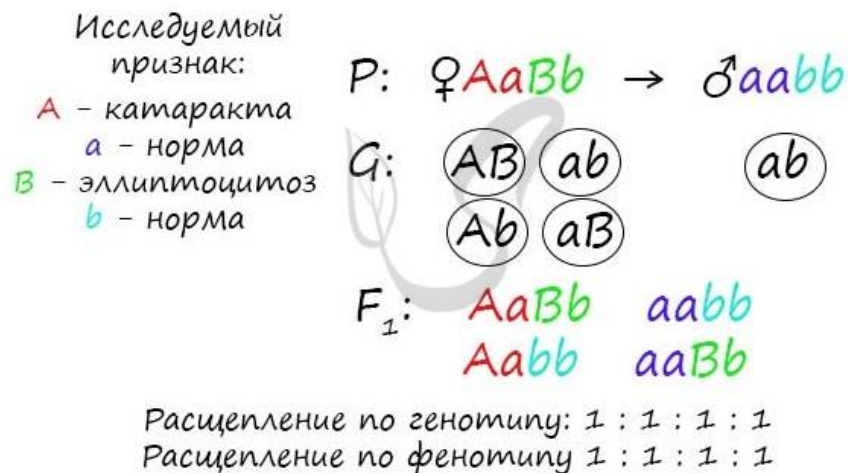
генотипом $AaBb$ может образовать только два типа гамет - AB , ab . Кроссоверные гаметы (Ab , aB) не образуются. Всего возможных генотипов потомков получается два, из которых здоров только один - $aabb$.

Ответ: родить здорового ребенка в такой семье $\frac{1}{2}$ (50%).

Задача: Гены доминантных признаков катаракты и эллиптоцитоза (эритроциты имеют овальную форму, анемия легкой степени) локализованы в 1-й аутосоме. Гены полностью сцеплены. Женщина, болеющая катарактой и эллиптоцитозом, отец которой был здоров, выходит замуж за здорового мужчину. Определите возможные фенотипы потомства и вероятность рождения больного обеими аномалиями ребенка в этой семье".

ВАЖНО: "гены полностью сцеплены". Это означает, что между ними происходит кроссинговер.

Генотип женщины остается неясен из текста задачи. Раз она больна, то он может быть: $AaBb$, $AABB$, $AABb$, $AaBB$. Однако в тексте дано то, что развеет сомнения: "отец которой был здоров". Если ее отец был здоров, то его генотип был $aabb$, значит он передал дочери гамету ab . Теперь становится очевидно, что генотип дочери $AaBb$ - она дигетерозиготна.



В данном случае между генами A и B произошел кроссинговер, их сцепление нарушилось. В результате образовались кроссоверные гаметы Ab , aB - которые привели к образованию особей с со смешанными признаками ($Aabb$, $aaBb$).

Ответ: вероятность рождения в этой семье ребенка, больного обеими аномалиями, составляет $\frac{1}{4}$ (25%).

3 Наследование признаков, сцепленных с полом

Пол определяется в момент оплодотворения. В генотипе 22 аутосомы и 23-я пара половых хромосом, у женщин XX, у мужчин - XY. В процессе мейоза каждая из пары гомологичных хромосом уходит в разные гаметы. Так как у женщин 23 пары гомологичных хромосом, то во все гаметы попадает 22 аутосомы и одна X-хромосома (гаметы одинаковы), поэтому женский пол гомогаметный. У мужчин образуется два типа гамет: 22+X и 22+Y, поэтому мужской пол гетерогаметный. При оплодотворении яйцеклетки с X-хромосомой сперматозоидом с X-хромосомой, появится зигота XX, из которой разовьется женский организм. А если от отца достанется Y-хромосома, от матери X-хромосома, то появится XY - мужской организм. Вероятность рождения девочек так же, как и мальчиков, составляет 50 %.

Половые хромосомы тоже содержат гены, объединенные в группы сцепления.

Помимо генов, детерминирующих развитие женского или мужского пола организма, в половых хромосомах находятся также гены некоторых других признаков, не имеющих прямого отношения к половой принадлежности индивидуума. Однако наследование таких признаков может иметь определенную взаимосвязь с полом будущего потомства, поэтому их называют признаками, сцепленными с полом. В случае генотипа человека чаще всего приходится иметь дело с наследованием детьми признаков родителей, сцепленных с X-хромосомой (с X - сцепленным наследованием).

Для записи генотипа индивидуума при наследовании, сцепленном с полом, принято использовать символы половых хромосом с индексами содержащихся в них анализируемых генов: $X^H X^h$, $X^H Y$ и др.

Например, у человека в X-половой хромосоме находятся рецессивные гены дальтонизма и гемофилии. Рассмотрим наследование гемофилии у человека:

h - ген гемофилии (кровоточивости);

H - ген нормальной свертываемости крови.

Доминантный ген нормального признака и его рецессивный аллель находятся в идентичных локусах участков X – хромосом, не имеющих гомологии с участками хромосомы Y.

Индивидуумы женского пола (XX) могут быть гомозиготными как по доминантному, так и по рецессивному аллелю, или гетерозиготными по этим двум аллелям. В генотипе мужского пола (XY) может присутствовать лишь один из двух аллельных вариантов этого гена (H или h). Такое состояние организма называется гемизиготным.

Задача: Гемофилия передается как рецессивный сцепленный с X-хромосомой признак. Какова вероятность рождения больного ребенка от брака здоровой женщины, чей отец страдал гемофилией, со здоровым мужчиной.

Р $X^H X^h \times X^H Y$

$G \quad X^H, X^h \quad X^H, Y$
 $F1 \quad X^H X^H - \text{девочка здоровая}$
 $X^H X^h - \text{девочка-носитель}$
 $X^H Y - \text{мальчик здоровый}$
 $X^h Y - \text{мальчик больной.}$

Рецессивный признак проявляется у мальчиков, у девочек он подавляется аллельным доминантным H-геном. Наследование признака происходит перекрестно - от пола к полу, от матери - сыновьям, от отца - дочерям.

Задания домашнего задания

Решить задачи:

1. Отсутствие потовых желез у человека передается как рецессивный признак, сцепленный с X-хромосомой. Не страдающий этим недостатком юноша женился на девушке, отец которой лишен потовых желез, а мать и ее предки здоровы. Какова вероятность, что сыновья и дочери от этого брака будут страдать отсутствием потовых желез?

2. У матери первая группа крови, а у отца – четвертая. Могут ли дети унаследовать группу крови одного из своих родителей?

3. Определить резус-фактор, если мать –резус-положительная гетерозигота, отец – резус-положительная гетерозигота. Будет ли наблюдаться резус-конфликт?

4. В одной семье один ребенок имеет группу крови M, другой - N, а третий – MN. Каковы генотипы и группы крови у родителей.

5. У человека доминантный ген эллиптоцитоза и ген, обуславливающий наличие резус-антигена в эритроцитах, располагаются в одной аутосоме на расстоянии 3 морганид. Один из родителей гетерозиготен по обоим признакам. При этом Rh+ он унаследовал от одного родителя, а эллиптоцитоз – от другого. Второй супруг Rh- и имеет нормальные эритроциты. Определите процентное соотношение вероятных генотипов и фенотипов детей в этой семье.