

Занятия 17-18.

Тема: Генетика пола и сцепленное с полом наследование

Цель занятия: изучить механизмы генетического определения пола и закономерности наследования генов, локализованных в половых хромосомах

Вопросы, рассматриваемые на занятии:

1. Генетическое определение пола организмов.
2. Нерасхождение половых хромосом. Гинандроморфы.
3. Балансовая теория определения пола у дрозофилы.
4. Механизмы формирования пола и компенсации дозы генов половых хромосом у дрозофилы и человека.
5. Наследование признаков, сцепленных с полом.
6. Признаки, зависящие от пола и ограниченные полом.

РЕФЕРАТ

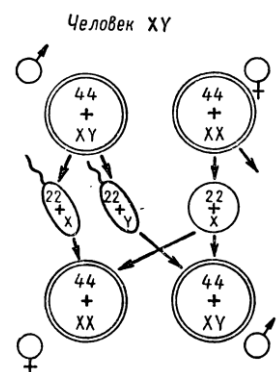
Переопределение пола у животных.

Формируемые понятия: гомогаметный пол, гетерогаметный пол, прогамный, эпигамный, сингамный типы формирования пола, типы хромосомного определения пола (*Ligaeus*, *Protenor*, *Abraxas*), гинандроморфизм, компенсация дозы генов, лайонизация хромосом.

Ученые, работавшие (работающие) в данном направлении: Т. Морган, К. Бриджес, М. Лайон, К. Корренс, Л. Донкастер, М. Барр

Некоторые аспекты темы:

Известно, что среди потомков живых организмов на 100 самцов рождается в среднем 100 самок. Очевидно, что такое расщепление (1:1) коррелирует с результатами аналитического скрещивания, когда один из родителей гетерозиготен, другой - гомозиготен по анализируемому признаку. Следовательно, можно предположить, что и по фактору, определяющему пол, один из полов гомо-, а другой гетерозиготен.



Гомогаметный пол - пол, дающий по половым хромосомам гаметы одного вида (XX).
 Гетерогаметный пол - пол, дающий два вида гамет по половым хромосомам (XY, XO)

Три типа детерминации пола (по отношению к моменту оплодотворения):

а) **прогамный** – формирование пола происходит **до слияния** гамет;

б) **эпигамный** – пол определяется **после оплодотворения** под влиянием внешних условий;

в) **сингамный** – пол определяется **в момент оплодотворения** при слиянии гамет, содержащих половые хромосомы.

Три основных типа хромосомного определения пола:

Хромосомный тип определения пола	Генетический механизм определения пола	Таксоны животных и растений, у которых встречается данный тип определения пола
1. <u>Ligaеus</u>	Р: ♀XX x ♂XY Гаметы: (X) (X) (Y) F: 1 XX - ♀ 1 XY - ♂	Человек Дрозофила Дрема
2. <u>Protенor</u>	Р: ♀XX x ♂X0 Гаметы: (X) (X) (0) F: 1 XX - ♀ 1 X0 - ♂	Чешуекрылые насекомые (бабочки, кузнечики)
3. <u>Abraxas</u>	Р: ♀ZW x ♂ZZ Гаметы: (Z) (W) (Z) F: 1 ZW - ♀ 1 ZZ - ♂	Птицы (куры, индюки), рыбы, земноводные, цветковые растения

Нерасхождение половых хромосом.

Дополнительным доказательством генетического определения пола послужили опыты, в которых было обнаружено нерасхождение X-хромосом в мейозе у дрозофилы. Тогда в потомстве от скрещивания белоглазых самок с красноглазыми самцами появлялись исключительные особи: красноглазые самцы и белоглазые самки (0,001 — 0,1 %). Цитологический анализ показал, что такие самцы имеют одну X-хромосому и не имеют Y-хромосомы, а самки, помимо двух X-хромосом, несут Y-хромосому. Самки с таким кариотипом плодовиты, но в их гаметогенезе наблюдается вторичное нерасхождение хромосом (до 4 % случаев).

Результаты вторичного нерасхождения рассмотрим, решая следующие задачи.

1. У белоглазой самки с генотипом XXУ в одной из X-хромосом возникла рецессивная мутация "обрезанные крылья". Какое потомство можно ожидать при скрещивании такой самки с красноглазым самцом, имеющим "обрезанные крылья"⁷

2. У дрозофилы получена линия «двойной желтый», когда обе X-Y-хромосомы несут мутацию «желтое тело» и их нерасхождение достигает 100 %. Линия используется для обнаружения видимых мутаций, возникающих в X-хромосоме у самцов. Составьте схему

скрещивания самок «двойной желтый» (XXY) с нормальным самцом дикого фенотипа. Наблюдается ли в этом случае наследование «крест-накрест»?

В случае нерасхождения хромосом на первых этапах дробления зародыша могут возникнуть организмы, несущие в одной части тела одну X-хромосому, в другой – две. Такие особи будут выглядеть как мозаики, у которого одна часть мужская, а другая, соответствующая генотипу XX, женская. **Гинандроморфы** – особи с различными участками тела, по своим признакам принадлежащими разным полам.

Балансовая теория определения пола у дрозофилы.

В основе балансовой теории лежит открытие К. Бриджеса, показавшее, что у дрозофилы пол зависит не от наличия Y-хромосомы в кариотипе, а от соотношения между количеством X-хромосом и набором аутосом. Нормальные организмы по аутосомам всегда диплоидны (имеют 2 набора аутосом), поэтому при наличии двух X хромосом соотношение $2X/2A$ равно единице - развивается самка, при соотношении $1X/2A$, равном 0,5, развивается самец. В случае нерасхождения хромосом возможны различные дисбалансы: например, в генотипе может оказаться при нормальном диплоидном наборе аутосом три X-хромосомы – тогда возникнет соотношение $3X/2A$, однако при наличии одной X-хромосомы и 3-х (вместо 2-х) гаплоидных наборов аутосом в кариотипе получим соотношение $1X/3A$ ($0,33 < 0,5$) – сформируется сверхсамец. При промежуточных соотношениях X-хромосом и аутосом (< 1 , но $> 0,5$) можно наблюдать особей с промежуточным фенотипом — интерсексов.

Оказалось, что механизм этого явления связан с генами, продукты которых оказывают влияние на детерминацию пола у дрозофилы. Эти гены находятся как в половых хромосомах, так и аутосомах. Гены половых хромосом, детерминирующие пол, - **sis-a**, **sis-b** (*sisterless-a*, *sisterless-b*) – **гены числителя**, они могут быть в одной (у самцов дрозофилы) или двух дозах (у самок). Гены аутосом – **гены знаменателя**, -, участвующие в формировании пола – **da**, и их всегда (в норме) 2 копии. Эти математические расчеты лежат в основе реального взаимодействия белков при формировании транскрипционных комплексов, запускающих на ранней стадии эмбрионального развития ген **Sxl**, который контролирует формирование половых признаков в ходе каскада реакций в соматических клетках и клетках зародышевого пути.

О наличии в аутосомах дрозофилы элементов, контролирующих пол, свидетельствует обнаружение гена *tra* (трансформатора) в III хромосоме, который в гомозиготном состоянии превращает самку с кариотипом XX в стерильного самца.

Механизм определения пола у человека.

У человека присутствие в кариотипе Y-хромосомы является ключевым сигналом для формирования мужского пола. При этом важнейшими являются **SRY-TDF**-область Y-хромосомы. Если этот участок Y-хромосомы окажется перенесенным на X-хромосому, то при кариотипе XX будет наблюдаться мужской фенотип. Однако в контроле гонадогенеза и половой дифференцировки участвуют и другие гены, в частности, гены синтеза половых гормонов. Помимо этого, важно наличие клеточных рецепторов гормонов, участвующих в передаче сигнала к половой дифференцировке. В частности, доминантная мутация гена *Tfm* обуславливает утрату рецепторов тестостерона и ведет к тестикулярной феминизации (синдром Морриса). В качестве примера ниже представлена **задача**.

Задача. Лейденовская мутация гена гемофилии *B* может супрессироваться на уровне транскрипции андрогенными гормонами. У ее носительницы в браке с нормальным по гену гемофилии мужчиной родился сын, а через несколько лет дочь, оба больные гемофилией. Каковы генотипы детей и каков прогноз для них, если мать передала второму ребенку X-хромосому с геном гемофилии и с возникшей *de novo* мутацией гена тестикулярной феминизации?

Компенсация дозы генов половых хромосом у дрозофилы и человека

Если бы X-хромосомные гены, представленные у мужских особей в одной дозе, а у женских организмов - в двух, функционировали с одинаковой интенсивностью, количество продуктов этих генов у самок было бы вдвое больше, чем у самцов. Однако этого не происходит. Существуют механизмы компенсации дозы генов. Для уравнивания интенсивности функционирования X-хромосомных генов можно заставить их функционировать вдвое интенсивнее у самцов, или же инактивировать одну из X-хромосом у самок. Природа использует оба механизма. У самцов дрозофилы единственная X-хромосома дополнительно активируется ориентировочно до уровня двух X-хромосом самки, а у млекопитающих инактивируется одна X-хромосома, в результате чего уровень экспрессии у самок уменьшается до уровня единственной X-хромосомы самца.

Формирование разрыхленной структуры единственной X-хромосомы происходит под контролем четырех генов: *msl-1*, *msl-2*, *msl-3* и *mle*. (MSL-белки), Присутствие в мультиэнзимном комплексе каждого из MSL-белков необходимо для нормального функционирования всего комплекса - все четыре MSL-белка образуют комплекс и связываются с сотнями участков X-хромосомы самца, обеспечивая диффузность ее структуры.

У млекопитающих доза хромосом «уравнивается» в результате инактивации одной из X-хромосом у самок. Этот процесс получил название лайонизации хромосом. В результате инактивации X-хромосома становится гетерохроматизированной и транскрипционно неактивной на протяжении всего клеточного цикла. Процесс лайонизации контролируется генами *Xce*, *Xist*, *Tsix* и *DXPas34*, происходит в раннем эмбриональном развитии во всех соматических клетках самок млекопитающих и протекает по принципу «все или ничего». Неактивное состояние одной из X-хромосом, установившись однажды в раннем эмбриогенезе, клонально передается дочерним соматическим клеткам во всех последующих клеточных поколениях. Роль механизма, закрепляющего инактивацию, играет метилирование цитозина в молекуле ДНК. Инактивированная X-хромосома может быть обнаружена в соматических клетках обычно по периферии ядра в виде плотно конденсированного тельца Барра (половой хроматин).

Признаки, сцепленные с полом, зависимые от пола и ограниченные полом.

При локализации генов в половых хромосомах характер наследования и расщепления обуславливается поведением половых хромосом в мейозе. Наследование признаков, гены которых находятся в X- и Y- хромосомах, называют наследованием сцепленным с полом.

Признаки, зависимые от пола - это признаки, характер доминирования которых зависит от половой принадлежности организма, т.е. такие признаки будут иметь различные проявления у гомо- и гетерозиготных организмов. Так, наследование плешивости у мужчин проявляется и в гомо-, и в гетерозиготе, т.е. ген плешивости у мужчин доминирует. У

женщин у женщин для облысения необходима гомозиготность по этой аллели, т.е. в гетерозиготе этот ген у женщин не имеет фенотипического проявления..

Признаки, ограниченные полом, могут формироваться под влиянием генов, локализованных как в аутосомах, так и половых хромосомах обоих полов, но проявляются лишь у одного из них (например,,: молочность коров, яйценоскость кур и т.д.).

Самостоятельная работа.

Задача 1. При скрещивании самки дрозофилы с нормальными закругленными крыльями с самцом, имеющим обрезанные на концах крылья, все особи F_1 имеют дикий фенотип, а в F_2 получено 53 мухи с нормальными крыльями и 17 — с обрезанными, причем все 17 особей самцы. В реципрокном скрещивании уже в F_1 выщепилось 42 самца с обрезанными крыльями и 40 нормальных самок. Как наследуется форма крыла у дрозофилы? Какое расщепление ожидается в F_2 реципрокного скрещивания?

Задача 2. "Фактор K " у кур является рецессивным летальным геном, сцепленным с полом. Гомозиготы по этому гену гибнут до вылупления. От скрещивания петуха № 348 с группой кур получено 200 цыплят, из которых половина петушков и половина курочек. От скрещивания петуха № 51 с теми же курами получено 210 цыплят, из них 70 курочек. Определите генотипы петухов и кур.

Задача 3. Гипертрихоз передается через Y -хромосому, а полидактилия — как доминантный аутосомный признак с пенетрантностью 20 %. В семье, где отец имел гипертрихоз, а мать — полидактилию, родилась нормальная по обоим признакам дочь. Какова вероятность того, что следующий ребенок в семье будет также без обеих аномалий?

Задача 4. У человека плешивость является признаком, зависимым от пола и доминирующим только у мужчин. Потемнение эмали зубов у человека наследуется как доминантный сцепленный с X -хромосомой признак. Какова вероятность того, что сыновья, родившиеся в семье, где муж не имел аномалий, а жена была гетерозиготой по обоим генам, будут иметь плешь и дефект эмали?

Задача 5. У человека одна из форм рахита наследуется как доминантный сцепленный с X -хромосомой признак. Альбинизм обусловлен рецессивным аутосомным геном. В семье, где муж не имел аномалий, а жена страдала рахитом, родились здоровая дочь и сын с двумя аномалиями. Какова вероятность того, что их второй сын также будет с двумя аномалиями?

Задача 6. При скрещивании гомозиготной рыжей пушистой кошки с гладкошерстным черным котом все котята гладкошерстные, но коты F_1 — рыжие, а кошки F_2 — трехцветные. Ген окраски сцеплен с X -хромосомой. Какое потомство можно ожидать от скрещивания кошек F_1 , с рыжим пушистым котом?

Задача 7. Ген *tra* локализован в III хромосоме дрозофилы и в гомозиготном состоянии превращает самок в стерильных самцов. Какое расщепление по окраске глаз и по полу можно ожидать в скрещивании белоглазого самца, гетерозиготного по гену *tra*, с красноглазой дигетерозиготной самкой?

Задача 8. Оперенность голени у кур наследуется по схеме некумулятивной полимерии. Какое расщепление по этому признаку и по полу можно ожидать при

скрещивании дигетерозиготной по аутосомным генам оперенности голени курицы с голоногим петухом, несущим в половой хромосоме рецессивную летальную мутацию?

ЛИТЕРАТУРА

1. Жимулев И.Ф. Общая и молекулярная генетика. — Новосибирск: Сиб. унив. Изд-во, 2003.
2. Генетика. Под ред. Иванова В.И. Учебник для вузов. - М.: Академкнига, 2006. - 638 с.: ил.
3. Инге-Вечтомов С.П. Генетика с основами селекции. — М.: Высш.шк., 1989.
4. Алиханян С.И. и др. Общая генетика. — М.: Высш. шк., 1987.
5. Айала Ф.Дж., Кайгер Дж. Современная генетика. — М.: Мир, 1987.
6. Орлова Н.Н. Генетический анализ. - М.: Изд-во МГУ, 1991.