

Министерство сельского хозяйства Российской Федерации
ФГБОУ ВО «Красноярский государственный аграрный университет»

Е.В. Четвертакова

ВЕТЕРИНАРНАЯ ГЕНЕТИКА

Курс лекций

Красноярск 2016

ББК 48.31

Ч 52

Рецензент

*О.А. Логачева, канд. биол. наук, доцент кафедры
биологии и охотоведения*

Ч 52 **Четвертакова, Е.В.**

Ветеринарная генетика: курс лекций / Е.В. Четвертакова;
Краснояр. гос. аграр. ун-т. – Красноярск, 2016. – 99 с.

В данном курсе лекций дана характеристика наследственности и изменчивости на уровне клетки, молекулы, организма и популяции.

Предназначено для студентов очной и заочной форм обучения специальности 36.05.01 (4. 36.05.01) «Ветеринария».

© Четвертакова Е.В., 2016

© ФГБОУ ВО «Красноярский государственный
аграрный университет», 2016

ВВЕДЕНИЕ

Формирование современного специалиста происходит в новых социально-экономических условиях. Эти условия предъявляют к выпускникам высших учебных заведений достаточно высокие требования.

Целью дисциплины «*Ветеринарная генетика*» является получение будущими специалистами в области ветеринарно-биологических наук глубоких знаний по основам современной генетики, ветеринарной генетики, являющихся базисом для успешной разработки ветеринарно-биологических проблем.

Задачи дисциплины:

- мониторинг распространения вредных генов в популяциях и их элиминация;
- изучение болезней с наследственной предрасположенностью;
- изучение влияния вредных экологических веществ на наследственный аппарат животных;
- изучение методов биотехнологии для повышения резистентности животных к болезням;
- формирование представлений о пороках развития животных и их профилактики;
- ознакомление студентов с основными явлениями наследственности и изменчивости живых организмов.

На реализацию этих целей и задач ориентирован курс «Ветеринарная генетика».

В результате изучения дисциплины специалист должен:

Знать:

- фундаментальные законы наследования и закономерности изменчивости;
- материал (представление) о структурно-функциональной единице наследственности – гене;
- генетические основы селекции;
- историю становления генетики и ее место в системе естественных наук.

Уметь:

- решать генетические задачи по основным разделам генетики;
- давать краткие, четкие и исчерпывающие ответы на все предложенные преподавателем вопросы;
- находить логичную связь между основными разделами курса;

- составлять схемы скрещиваний, родословной, расположения генов, генетические рисунки и т.д.

Владеть:

- навыками по постановке опытов по скрещиванию животных;
- принципами селекционно-генетической работы.

Дисциплина нацелена на формирование **общекультурных компетенций:**

- использование основных законов естественно-научных дисциплин в профессиональной деятельности (**ОК-11**);

Дисциплина нацелена на формирование **профессиональных компетенций** выпускника:

- способность и готовность осуществлять сбор научной информации, подготовку обзоров, аннотаций, составление рефератов и отчетов, библиографий, участвовать в научных дискуссиях и процедурах защиты научных работ различного уровня. Выступать с докладами и сообщениями по тематике проводимых исследований, анализировать отечественный и зарубежный опыт по тематике исследования, разрабатывать планы, программы и методики проведения научных исследований, проводить научные исследования и эксперименты (**ПК-29**).

МОДУЛЬ 1

НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ, УРОВЕНЬ КЛЕТКИ И МОЛЕКУЛЫ

Модульная единица 1

Лекция №1

Введение в ветеринарную генетику. Цитологические основы наследственности

Вопросы:

1. Основные этапы развития генетики.
2. Разделы современной генетики.
3. Методы исследования в генетике.
4. Цитологические основы наследственности.
 - 4.1. Митотический цикл. Митоз.
 - 4.2. Гаметогенез. Мейоз. Оплодотворение.

1. ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ ГЕНЕТИКИ

Генетика как наука о закономерностях наследственности и изменчивости организмов прошла несколько этапов развития. Прежде чем перейти к рассмотрению данных этапов, следует остановиться на терминах «наследственность» и «изменчивость».

Под *наследственностью* понимают присущее всем живым организмам свойство воспроизведения в потомстве признаков родителей и более отдаленных предков, обеспечивающее преемственность поколений и сохранение характерных для данного вида особенностей строения. *Изменчивостью* называют различия между особями одного вида, предками и потомством, возникающие как под влиянием наследственности и изменения самого наследственного материала, так и под влиянием внешних факторов.

Основные задачи генетики: изучение механизмов изменения генов, репродукция генов и хромосом, действия генов и контроля ими процессов образования различных признаков и свойств организма; разработка методов конструирования наследственной программы живых организмов, борьбы с наследственными болезнями, повышения продуктивности животных.

Генетика является теоретической основой для совершенствования пород сельскохозяйственных животных и птицы, определения потенциальной продуктивности, контролируемой генотипом, разра-

ботки методов генетической оценки популяции и отдельных особей, основой селекции новых продуктивных форм микроорганизмов, синтезирующих антибиотики, витамины и другие биологически активные соединения. Важное значение имеет в растениеводстве. В селекции растений успешно используют гибридизацию, мутагенез, полиплоидию. Неограниченные возможности для создания новых форм растений открывают генетическая инженерия, гибридизация соматических клеток, культура клеток и тканей.

За короткую историю развития генетики сделано много открытий, выявивших материальную сущность наследственной субстанции и взаимосвязи между наследственными задатками – генами и признаками организма.

Генетика как самостоятельная наука появилась на рубеже XIX–XX столетия. основополагающим моментом возникновения научных представлений в данной области явилось открытие Г. Менделем законов наследования элементарных генетических структур, названных позднее генами, и контролируемых ими признаков. Неоценимой заслугой Г. Менделя стало сформулированное им правило чистоты гамет, из которого следовало, что субстанция наследственности дискретна и в зиготе не смешивается с субстанцией, происходящей от другого родителя. Он ввел понятие *зачатка признака*, названного позднее *геном* (1907–1909 г. В. Иоганнсен), а наука о наследственности стала называться генетикой (Уильям Бэтсон).

В 1900 г. Г. де Фриз в Голландии, К. Корренс в Германии и Э. Чермак в Австрии независимо друг от друга установили, что полученные ими результаты по наследованию признаков у растительных гибридов полностью согласуются с данными Г. Менделя. Г. де Фриз предложил установленные Г. Менделем правила называть законами наследования признаков. Этот год принято считать официальной датой появления генетики как науки.

Важную роль в генетике сыграли исследования В. Бэтсона, изучавшего наследование признаков у кур, бабочек, лабораторных грызунов; Г. Нильссона-Эле по генетике количественных признаков и полимерии; В. Иогансена, создавшего учение о чистых линиях, им же были предложены термины «генотип», «фенотип», «ген».

Цитологические исследования Т. Бовери показали наличие параллелизма в положении хромосом в мейозе и при оплодотворении с наследованием признаков у гибридов, что послужило предпосылкой

для развития хромосомной теории наследственности.

Доказательство роли хромосом в процессах наследственности и создание хромосомной теории наследственности выпало на долю Т. Моргана и его школы. В 1911 г. Томасом Морганом и его учениками была сформулирована хромосомная теория наследственности. Главным объектом в их исследованиях была плодовая мушка *Drosophila melanogaster*. Т. Морган не только доказал решающую роль ядра в процессах наследования, но и выяснил, что гены в хромосомах располагаются линейно, каждый ген занимает постоянное место в определенной хромосоме. Используя явления обмена гомологичными участками хромосом (кроссинговер), Т. Морган точно определил локус данного гена, положив, таким образом, начало созданию хромосомных карт. Метод, использованный для этого Т. Морганом, не потерял актуальность и в настоящее время.

В России в 1913 г. Ю.А. Филипченко впервые стал читать курс генетики в университетах, создал кафедру генетики и экспериментальной зоологии в Петроградском университете, написал серию работ по частной генетике растений и животных. Н.И. Вавиловым установлен один из значимых законов генетики – закон гомологических рядов в наследственной изменчивости. И.В. Мичурин обосновал закономерности наследования признаков у многолетних плодовых растений. В СССР были созданы генетические школы Н.К. Кольцова, А.С. Серебровского, М.Ф. Иванова. С.Н. Давиденковым была разработана проблема медицинской генетики.

Большое значение для развития генетики имели работы по получению и изучению индуцированных мутаций. В 1902 г. Г. де Фриз создал и опубликовал основные теоретические положения мутационной теории. В 1925 г. Г.А. Надсен и Г.С. Филлипов в Ленинграде наблюдали мутационные изменения у дрожжей и плесневых грибов под воздействием ионизирующего излучения. В 1927 г. В США Г. Меллером были получены мутации у *Drosophila melanogaster* в результате воздействия рентгеновских лучей. Эти работы послужили началом исследований по изучению характера мутационной изменчивости. Значительный вклад в развитие мутагенеза внесли советские генетики Н.П. Дубинин, М.Е. Лобашов, В.В. Сахаров, С.М. Гершензон, И.А. Рапопорт.

Несмотря на быстрый прогресс, в первой половине XX столетия не удалось разрешить многих принципиальных вопросов генетики, в частности проблемы химической основы наследственной субстан-

ции и связанного с ней характера генетической информации.

В 1940-50 г. XX века начинается новый этап развития генетики, связанный с установление роли ДНК как хранителя и переносчика генетической информации. В 1953 г. была расшифрована молекулярная структура ДНК (Джеймс Уотсон и Френсис Крик), что послужило импульсом для дальнейших генетических исследований на молекулярном уровне. В 1961-1965 гг. М. Ниренберг и С. Очао расшифровали генетический код. В 1969 г. Г. Корана с сотрудниками синтезировал вне организма химическим путем участок молекулы ДНК.

Современный этап развития генетики характеризуется накоплением обширной информации об особенностях геномной организации различных организмов, молекулярной структуре многих генов и механизмах регуляции их активности.

В связи с интенсивным развитием исследований наблюдается процесс дифференциации отдельных направлений генетики, приводящий к появлению специализированных областей знаний, которые рассматриваются в качестве самостоятельных генетических наук – ветеринарная генетики, популяционная генетика, молекулярная генетики, генетика вирусов, генетика развития и т. д.

Современная генетика является междисциплинарной наукой, в развитии которой участвуют не только биологи, но и биохимики, биофизики, математики, физиологи и представители прикладных биологических дисциплин.

2. РАЗДЕЛЫ СОВРЕМЕННОЙ ГЕНЕТИКИ

Основанная Г. Менделем и его последователями наука о наследственности, опирающаяся на анализ сходства родителей и потомков, исследующая расщепление признаков у гибридов последующих поколений, теперь называется *классической генетикой*.

Классическая генетика не представляет законченный этап истории науки о наследственности, а остается ветвью биологии, результатами которой пользуются, прежде всего, прикладные науки, в том числе и животноводство, и ветеринария.

Другим направлением генетических исследований является *цитогенетика*. Клетка является основным структурным элементом каждого организма и в ней сосредоточена материальная основа наследственной информации. Цитогенетика использует в исследованиях не

только цитологические, но и биохимические методы, позволяющие работать с единичной клеткой.

Биохимическая (физиологическая) генетика представляет раздел науки о наследственности, изучающей механизмы передачи от поколения к поколению различных типов метаболических процессов. Изучение механизмов их наследования имеет большое значение для животноводства и растениеводства, а также для медицины, ветеринарии и микробиологии.

Четко обособленной частью биохимической генетики является *иммуногенетика*, которая занимается наследственной обусловленностью иммунных свойств тканей и органов.

Задачей *генетики развития* является выявление взаимозависимости между конкретной генетической информацией и процессами, происходящими в ходе морфологической и физиологической дифференциации организма в ходе его развития. Генетика развития тесно связана с эмбриологией. В данной ветви науки используются биохимические и гистологические методы.

Генетика тесно связана с математикой, в частности с математической статистикой. Выявление закономерностей расщепления признаков в потомстве гибридов возможно только путем количественной оценки результатов экспериментов.

Генетика популяций изучает изменения частот генотипов в последовательных поколениях, она анализирует изменчивость в популяциях, обусловленную совместным воздействием наследственности и среды.

Открытие роли нуклеиновых кислот в процессах наследования и овладение множеством очень точных методов, позволяющих изучать объекты на молекулярном уровне, создало новую обширную ветвь генетики, названную *молекулярной*.

Ветеринарная генетика (ветеринарная патогенетика, патогенетика сельскохозяйственных животных) является основой ветеринарии сельскохозяйственных животных. По определению Э. Визнера и З. Виллера, ветеринарная генетика – это наука о важных для патологии генетических различиях домашних животных, устанавливающая роль наследственности в этиологии и патогенезе различных болезней.

Наиболее актуальными проблемами ее являются:

- изучение врожденных аномалий у разных пород и популяций;
- изучение хромосомных aberrаций у разных пород и популяций, их влияние на хозяйственно полезные признаки животных;
- анализ роли наследственности в этиологии незаразных болез-

ней и недостатках развития у животных;

- изучение влияния генетических факторов на устойчивость и восприимчивость сельскохозяйственных животных к заразным болезням;

- исследование генетики иммунного ответа;

- создание надежной системы генетического мониторинга, с целью контроля за динамикой генных и хромосомных мутаций у пород и популяций животных;

- разработка программ ветеринарной селекции.

Успехи лечения и ветеринарной профилактики болезней во многом будут определяться достижениями в генетике. Сама же генетика как наука связана с большим комплексом самых разнообразных наук. В ней применяются различные методы исследования.

3. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В ГЕНЕТИКЕ

При изучении наследственности и изменчивости применяется ряд методов исследования.

1. *Гибридологический* метод, впервые разработанный Г. Менделем, является основным. Основан на использовании системы скрещиваний в ряду поколений для определения характера наследования.

2. *Генеалогический* – метод родословных, используется для изучения закономерностей наследования признаков, в том числе и наследственных болезней. Является одним из вариантов гибридологического метода. Наследование признака при этом изучают путем анализа передачи его потомству в целых семьях или родственных группах. Для этого составляют родословные на несколько поколений предков отдельных особей и целых семей.

Применяется широко для животных, характеризующихся медленной сменой поколений, и при изучении наследственности человека, к которым обычный гибридологический метод или неприменим, или требует продолжительного времени для получения результатов опыта.

3. *Цитогенетический* метод применяется для изучения особенностей строения хромосом, их репликации и функционирования, выявления нарушения в строении хромосом и изменения их числа. Наиболее эффективно он используется в сочетании с гибридологическим методом.

4. *Популяционно-статистический* метод используется при изучении наследования признаков и распространения генетических аномалий в популяциях; для анализа генетической структуры популяции, а также для изучения связи между признаками; оценки степени надежности выводов, полученных при математическом анализе результатов исследований. Имеет значение и при изучении генетики человека.

5. *Иммуногенетический* метод включает серологические методы, иммунофорез, электрофорез. Используется при изучении групп крови, белков, ферментов сыворотки крови и тканей. С его помощью устанавливают иммунологическую несовместимость, выявляют иммунодефициты и мозаицизм близнецов.

6. *Биохимический* метод в сочетании с гибридологическим и цитологическим используется для более детального изучения процессов, происходящих в клетках при размножении и онтогенезе, а также для изучения химического строения генетического материала и возникающих в нем изменений.

7. *Онтогенетический* метод используют для анализа действия и проявления генов в онтогенезе различных условий среды.

8. *Феногенетический* метод в сочетании с цитологическим и гибридологическим применяется для установления степени влияния генов и факторов внешней среды на развитие признаков организма.

9. *Биометрический* метод представляет собой ряд математических приемов, позволяющих определить степень достоверности полученных данных, установить вероятность различий между показателями опытных и контрольных групп животных.

В генетике применяют и другие методы исследования: моносомный, близнецовый, мутационный, метод моделирования с помощью ЭВМ.

4. ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ

Одно из фундаментальных свойств живых организмов состоит в их способности к размножению, обеспечивающему генетическую непрерывность жизни. Размножение любого организма связано с процессами пролиферации (размножения) клеток. В основе этих процессов лежит копирование генетической информации родительских клеток и ее передача формирующемуся клеточному потомству.

На этапе созревания половых клеток у эукариот наблюдаются два мейотических деления клеток (мейоз). Особенность полового размножения связана с процессом оплодотворения, в результате которого происходит случайное объединение хромосомных комплексов мужских и женских гамет.

4.1. МИТОТИЧЕСКИЙ ЦИКЛ. МИТОЗ

Интервал между окончанием деления родительской клетки и завершением деления ее дочерней клетки называют митотическим (клеточным) циклом.

Митотический цикл делится на четыре фазы: *G1*, *S*, *G2* и *M*. Фаза *S* – это период синтеза ДНК, фаза *M* – митоз, а фазы *G1* и *G2* представляют собой интервалы между митозом и синтезом ДНК (*G1*) и между синтезом ДНК и митозом (*G2*) (рис. 1).

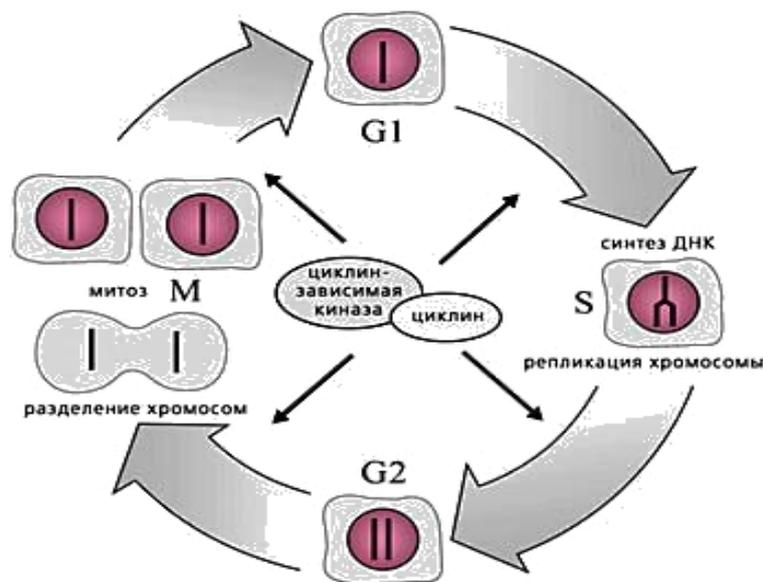


Рисунок 1 – Митотический цикл

В подготовительный период, предшествующий митозу (интерфаза) в клетке происходит интенсивный синтез ферментов, участвующих в репликации ДНК. В начальный отрезок интерфазы *G1*-периода (постмитотический, пресинтетический) митотического цикла восстанавливаются черты организации интерфазной клетки, завершается формирование ядрышка. Образуются химические предшественники ДНК, ферменты, катализирующие реакцию редупликации ДНК, синтезируется белок, начинающий эту реакцию. Каждая хромосома соматической клетки состоит из одной хроматиды (содержит одну

молекулу ДНК), а общее количество генетического материала диплоидного набора хромосом ($2n$) такой клетки обозначается символом $2c$.

Затем происходит редупликация хромосом полуконсервативным способом (S-фаза, синтетический период). Интенсивно образуется РНК и белок. После завершения синтеза ДНК и гистонов (в конце периода) количественное содержание двухроматидных хромосом и генетического материала клетки обозначают формулой $2n4c$ (это же количественное соотношение сохраняется и в G_2 -периоде, профазе и метафазе митоза).

Отрезок времени от окончания синтетического периода до начала митоза занимает G_2 -период (постсинтетический), он характеризуется интенсивным синтезом РНК и, особенно, белка. Завершается удвоение массы цитоплазмы по сравнению с началом интерфазы.

Процесс митоза (M-фаза) подразделяется на 4 стадии.

Профаза – хромосомы спирализуются и приобретают вид нитей. Ядрышко разрушается. Распадается ядерная оболочка. В цитоплазме уменьшается количество структур шероховатой сети. Резко сокращается число полисом. Центриоли клеточного центра расходятся к полюсам клетки, между ними микротрубочки образуют веретено деления.

В *метафазе* заканчивается образование веретена деления. Хромосомы располагаются на «экваторе» (на равном расстоянии от «полюсов» ядра) в одной плоскости, образуя так называемую метафазную пластинку. Каждая хромосома расщеплена на две хроматиды, соединенные только в области центромеры.

В *анафазе* происходит расщепление центромерного участка каждой из двухроматидных хромосом, приводящее к разделению сестринских хроматид и превращению их в самостоятельные хромосомы (количество хромосом и молекул ДНК $4n4c$).

В *телофазе* происходит разрушение веретена деления и образование ядерной оболочки вокруг двух групп хромосом, которые деконденсируются и образуют дочерние ядра.

Биологическое значение митоза заключается в идентичном воспроизведении клетки, поддержании постоянства числа хромосом, а следовательно, копировании генетической информации.

4.2. ГАМЕТОГЕНЕЗ. МЕЙОЗ. ОПЛОДОТВОРЕНИЕ

Гаметогенез – процесс образования половых клеток. Подразделяется на *сперматогенез* (процесс образования сперматозоидов у самцов) и *оогенез* (процесс образования яйцеклетки). По тому, что происходит с ДНК, эти процессы практически не отличаются: одна исходная диплоидная клетка дает четыре гаплоидные (рис. 2).

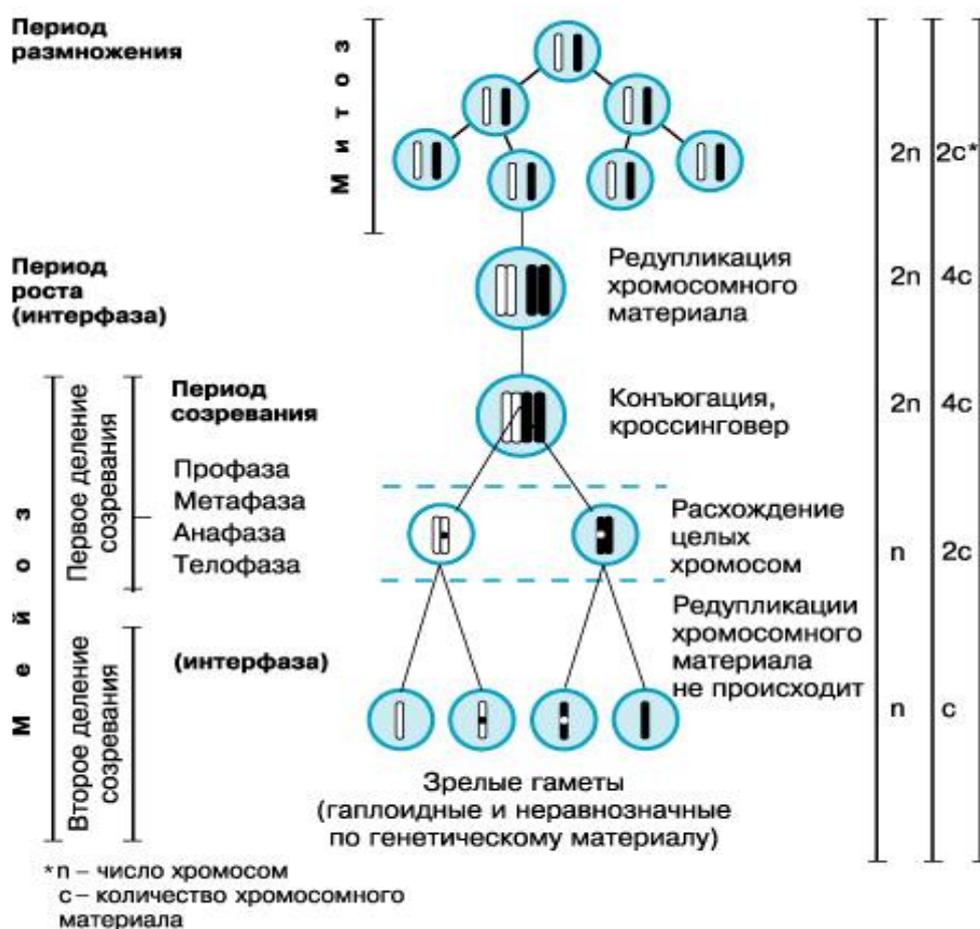


Рисунок 2 – Схема гаметогенеза у млекопитающих (фото с сайта http://vbibl.ru/pars_docs/)

Схема сперматогенеза и оогенеза представлена на рисунке 3.

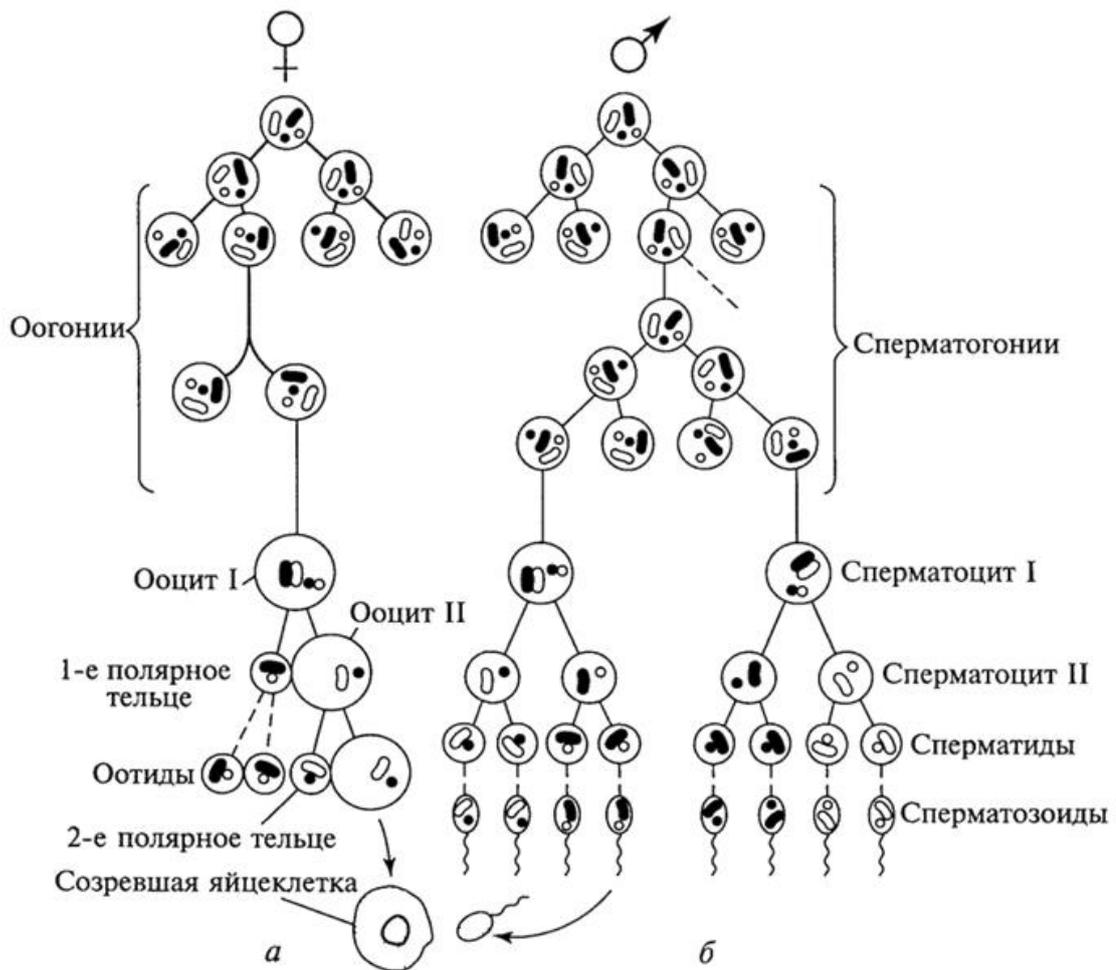


Рисунок 3 – Схема сперматогенеза и оогенеза (фото с сайта <http://obschaja-i-medicinskaja-genetika.odn.org.ua>)

Мейоз (или редукционное деление клетки) – деление ядра эукариотической клетки с уменьшением числа хромосом в два раза. Происходит в два этапа (редукционный и эквационный этапы мейоза). Мейоз не следует смешивать с гаметогенезом – образованием специализированных половых клеток, или гамет, из недифференцированных стволовых клеток.

С уменьшением числа хромосом в результате мейоза в жизненном цикле происходит переход от диплоидной фазы к гаплоидной. Восстановление плоидности (переход от гаплоидной фазы к диплоидной) происходит в результате полового процесса.

В связи с тем, что в профазе первого, редукционного, этапа происходит попарное слияние (конъюгация) гомологичных хромосом, правильное протекание мейоза возможно только в диплоидных клетках или в чётных полиплоидах (тетра-, гексаплоидных и т. п. клетках). Мейоз может происходить и в нечётных полиплоидах (три-, пентап-

лоидных и т. п. клетках), но в них, из-за невозможности обеспечить попарное слияние хромосом в профазе I, расхождение хромосом происходит с нарушениями, которые ставят под угрозу жизнеспособность клетки или развивающегося из неё многоклеточного гаплоидного организма.

Этот же механизм лежит в основе стерильности межвидовых гибридов. Поскольку у межвидовых гибридов в ядре клеток сочетаются хромосомы родителей, относящихся к различным видам, хромосомы обычно не могут вступить в конъюгацию. Это приводит к нарушениям в расхождении хромосом при мейозе и, в конечном счете, к нежизнеспособности половых клеток. Определенные ограничения на конъюгацию хромосом накладывают и хромосомные мутации (масштабные делеции, дупликации, инверсии или транслокации).

Мейоз состоит из двух последовательных делений с короткой интерфазой между ними.

Первое мейотическое деление состоит из нескольких фаз.

Профаза I – профаза первого деления очень сложная и состоит из 5 стадий:

Лептотена (лептонема) – наиболее ранняя стадия профазы I мейоза, в которой начинается спирализация хромосом, и они становятся видимыми в микроскоп как длинные и тонкие нити.

Зиготена (зигонема) – конъюгация (соединение) гомологичных хромосом с образованием структур, состоящих из двух соединенных хромосом, называемых тетрадами или бивалентами.

Пахитена (пахинема) – кроссинговер (перекрест), обмен участками между гомологичными хромосомами; гомологичные хромосомы остаются соединенными между собой.

Диплотена (диплонема) – происходит частичная деконденсация хромосом, при этом часть генов может работать, происходят процессы транскрипции (образование РНК), трансляции (синтез белка); гомологичные хромосомы остаются соединенными между собой. Диплотена характеризуется возникновением сил отталкивания между гомологичными хромосомами, которые начинают отдаляться друг от друга, в первую очередь, в области центромер, но остаются связанными в областях прошедшего кроссинговера – хиазмах.

Диакинез – ДНК снова максимально конденсируется, синтетические процессы прекращаются, растворяется ядерная оболочка. Диакинез – завершающая стадия профазы I мейоза, в которой гомологичные хромосомы удерживаются вместе лишь в отдельных точках хиазм,

приобретая причудливую форму колец, крестов, восьмерок и т. д.

Метафаза I – бивалентные хромосомы выстраиваются вдоль экватора клетки.

Анафаза I – микротрубочки сокращаются, биваленты делятся и хромосомы расходятся к полюсам. Важно отметить, что из-за конъюгации хромосом в зиготене к полюсам расходятся целые хромосомы, состоящие из двух хроматид каждая, а не отдельные хроматиды, как в митозе.

Телофаза I – хромосомы деспирализуются и появляется ядерная оболочка. Образуются две дочерние клетки с гаплоидным набором хромосом ($n2c$), содержащим по одной двуххроматидной хромосоме из каждой пары гомологичных хромосом материнской клетки.

Второе деление мейоза следует непосредственно за первым, без выраженной интерфазы: S-период отсутствует, поскольку перед вторым делением не происходит редупликации ДНК.

Профаза II – происходит конденсация хромосом, клеточный центр делится и продукты его деления расходятся к полюсам ядра, разрушается ядерная оболочка, образуется веретено деления.

Метафаза II – унивалентные хромосомы (состоящие из двух хроматид каждая) располагаются на «экваторе» (на равном расстоянии от «полюсов» ядра) в одной плоскости, образуя метафазную пластинку.

Анафаза II – униваленты делятся и хроматиды расходятся к полюсам. Хроматиды превращаются в самостоятельные хромосомы (формула $2n2c$).

Телофаза II – хромосомы деспирализуются и появляется ядерная оболочка. Генетический материал в клетке выражается формулой nc .

Оплодотворение. Процесс проникновения сперматозоидов в яйцеклетку называется оплодотворением. Яйцеклетка окружена несколькими оболочками, структура которых такова, что только сперматозоид собственного вида может попасть в яйцеклетку. После оплодотворения оболочки яйцеклетки меняются и другие сперматозоиды уже не могут в нее проникнуть.

Процесс оплодотворения складывается из трёх этапов: сближения гамет; активации яйцеклетки и слияния гамет. Яйцеклетка в момент встречи со сперматозоидом обычно находится на одной из стадий мейоза, который заблокирован с помощью специфического фактора. В большинстве случаев блок мейоза снимается после акти-

вации яйцеклетки вследствие оплодотворения. В то время как в яйцеклетке завершается мейоз, ядро сперматозоида, проникшее в неё, видоизменяется. Оно принимает вид интерфазного, а затем профазного ядра. За это время удваивается ДНК и мужской пронуклеус получает количество наследственного материала, соответствующее $2c$ (c – количество ДНК), т. е. содержит гаплоидный набор редуцированных хромосом.

Ядро яйцеклетки, закончившее мейоз, превращается в женский пронуклеус, также приобретая $2c$. Оба пронуклеуса проделывают сложные перемещения, затем сближаются и сливаются (синкарион), образуя общую метафазную пластинку. Это и есть момент окончания слияния гамет – сингамия. Первое митотическое деление зиготы приводит к образованию двух клеток зародыша (бластомеров) с набором хромосом $2n2c$ (n – число хромосом, c – количество ДНК) в каждом.

Оценивая биологический смысл мейоза и оплодотворения, следует иметь в виду значение отмеченных выше универсальных принципов, проявляющихся во время этих процессов. Принцип гаплоидизации лежит в основе поддержания видового постоянства численности хромосом в кариотипе живых организмов в условиях их полового размножения.

Вопросы для самопроверки:

1. Дайте определение терминам «генетика», «наследственность», «изменчивость».
2. Назовите основные вехи в развитии генетики.
3. Назовите разделы современной генетики.
4. Какие методы исследований применяются в современной генетике?
5. В чем состоит сущность митоза?
6. Назовите этапы митотического цикла.
7. Дайте определение терминам «гаметогенез», «сперматогенез», «оогенез», «оплодотворение».
8. В чем состоят сходство и различия в процессе образования мужских и женских гамет у млекопитающих?
9. В чем состоит биологическое значение мейоза?
10. Расскажите о поведении хромосом в мейозе.

Литература к теме:

1. Бакай, А.В. Генетика / А.В. Бакай, И.И. Кочиш, Г.Г. Скрипниченко. – М.: КолосС, 2007. – 448 с.

2. Данилова, Л.В. Сперматогенез и его регуляция / Л.В. Данилова, Е.С. Габец. – М.: Наука, 1983. – 98 с.
3. Ерёмкина, И.Ю. Селекционно-ветеринарная генетика / И.Ю. Ерёмкина. – Красноярск, 2013. – 214 с.
4. Инге-Вечтомов, С.Г. Генетика с основами селекции / С.Г. Инге-Вечтомов. – М.: Высшая школа, 1989. – 591 с.
5. Райцина, С.С. Сперматогенез и структурные основы его регуляции / С.С. Райцина. – М.: Наука, 1985. – 207 с.
6. Реймерс, Н.Ф. Популяционный биологический словарь / Н.Ф. Реймерс. – М.: Наука, 1991. – 536 с.
7. Рузен-Ранге, Э. Сперматогенез у животных / Э. Рузен-Ранге. – М.: Мир, 1980. – 254 с.
8. Смирнов, В.Г. Цитогенетика / В.Г. Смирнов. – М.: Высшая школа, 1991. – 247 с.
9. Тейлор, Д. Биология в 3-х т. Т. 3: пер. с англ. / Д. Тейлор, Н. Грин, У. Стаут; под ред. Р. Сопера. – 3-е изд. – М.: Мир, 2005. – 451 с.
10. Четвертакова, Е.В. Цитологические основы наследственности: методические указания / Е.В. Четвертакова. – Красноярск: КрасГАУ, 2010. – 54 с.
11. Щипков, В.П. Общая и медицинская генетика / В.П. Щипков, Г.Н. Кривошеина. – М.: Академия, 2003. – 256 с.
12. Ярыгин, В.Н. Биология / В.Н. Ярыгин [и др.]; под ред. В.Н. Ярыгина. – 3-е изд., стер. Т.1. – М.: Высшая школа, 2000. – 448 с.

Модульная единица 2

Лекция №2

Молекулярные основы наследственности

Вопросы:

1. Строение молекул ДНК и РНК.
2. Структура ДНК. Модель Дж. Уотсона и Ф.Крика.
3. Биологический (генетический) код.
4. Репликация ДНК.
5. Транскрипция.
6. Трансляция.

1. СТРОЕНИЕ МОЛЕКУЛ ДНК И РНК

Материальным субстратом наследственности и изменчивости являются нуклеиновые кислоты, которые были обнаружены Ф. Миллером (1869) в ядрах клеток гноя.

Нуклеиновые кислоты являются макромолекулами, т. е. отличаются большой молекулярной массой. Они состоят из мономеров – нуклеотидов (пентозный сахар – дезоксирибоза или рибоза; азотистые основания – пуриновые – аденин и гуанин, пиримидиновые – тимин и цитозин; остаток фосфорной кислоты) (рис. 4).

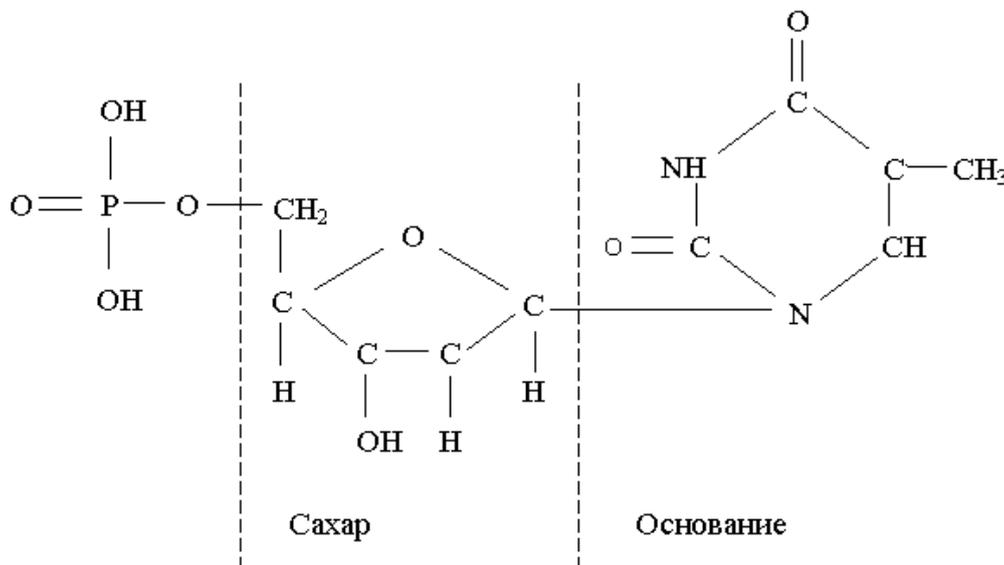


Рисунок 4 – Строение нуклеотида (рисунок с сайта keldysh.ru)

Соединение нуклеотидов в макромолекулу нуклеиновой кислоты происходит путем взаимодействия фосфата одного нуклеотида с гидроксидом другого так, что между ними устанавливается фосфоди-

эфирная связь (рис. 5).

1949-1951 гг. Э. Чаргафф установил, что количество аденина в любой молекуле ДНК равно количеству тимина, а количество гуанина равно количеству цитозина (правило Чаргаффа).

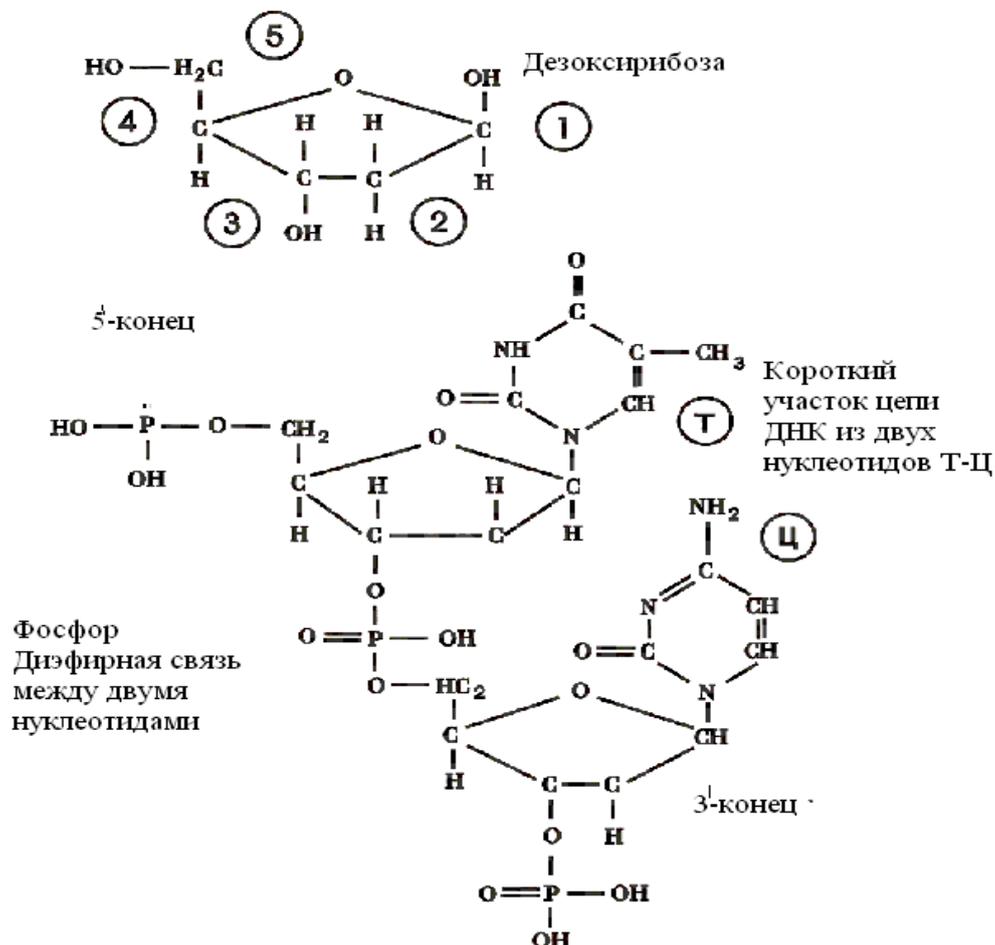


Рисунок 5 – Строение нуклеотидов в цепи (рисунок с сайта www.himhelp.ru)

2. СТРУКТУРА ДНК. МОДЕЛЬ ДЖ. УОТСОНА И Ф. КРИКА

Обобщив данные рентгеноструктурного анализа в 1953 г. американский биофизик Дж. Уотсон и английский биофизик и генетик Ф. Крик построили и описали молекулярную модель ДНК, основные положения которой состоят в следующем:

1. Число полинуклеотидных цепей равно двум.
2. Цепи образуют правозакрученные спирали по 10 оснований в каждом витке.
3. Цепи закручены одна вокруг другой и вокруг общей оси.

4. Последовательность атомов (по отношению к кольцу дезоксирибозы) одной цепи противоположна таковой в другой цепи, т. е. цепи антипараллельны.
5. Фосфатные группировки находятся снаружи спиралей, а основания – внутри и расположены с интервалом 0,34 нм под прямым углом к оси молекулы.
6. Цепи удерживаются вместе водородными связями между основаниями.
7. Пары, образуемые основаниями А-Т и Г-Ц, в высшей степени специфичны. Таким образом, полинуклеотидные цепи комплементарны друг другу.

На основании этой модели Дж. Уотсон и Ф. Крик предположили, что гены отличаются друг от друга чередованием пар нуклеотидов, и наследственная информация закодирована в виде последовательности нуклеотидов.

Воспроизведение генов заложено в структуре ДНК – в комплементарности ее оснований и заключается в разъединении комплементарных цепей и последующей достройке новых комплементарных цепей из нуклеотидов клетки.

3. БИОЛОГИЧЕСКИЙ (ГЕНЕТИЧЕСКИЙ) КОД

Теоретические работы, в которых рассматривались возможные варианты структуры генетического кода, отмечались вскоре после опубликования в 1953 г. Статьи Уотсона и Крика, посвященной описанию структуры ДНК.

В 1954 г. Г. Гамовым было высказано предположение, что кодирование информации в молекулах ДНК должно осуществляться сочетанием нескольких нуклеотидов. Было обнаружено 20 аминокислот. Для шифровки такого их числа достаточное количество сочетаний нуклеотидов может обеспечить лишь триплетный код, в котором каждая аминокислота шифруется тремя стоящими рядом нуклеотидами.

В этом случае из четырех нуклеотидов образуется $4^3=64$ триплета.

Полная расшифровка кода проведена в 60-е годы XX в.

Из 64 возможных триплетов ДНК 61 кодирует различные аминокислоты, оставшиеся 3 получили название бессмысленных, или нонсенс-триплетов. Они не шифруют аминокислот, а выполняют функцию знаков препинания при считывании наследственной информации (АТТ, АЦТ, АТЦ).

Наблюдается явная избыточность кода, проявляющаяся в том, что многие аминокислоты шифруются несколькими триплетами; это свойство кода названо *вырожденностью*. Это свойство имеет важное значение, так как возникновение в структуре молекулы ДНК изменений по типу замены одного нуклеотида в цепи может не изменить смысла триплета. Возникновение, таким образом, нового сочетания из трех нуклеотидов кодирует ту же самую аминокислоту.

В процессе изучения свойств кода была обнаружена его, *специфичность*. Каждый триплет способен кодировать только одну определенную аминокислоту.

Было выявлено полное соответствие кода у различных видов живых организмов, такая *универсальность* свидетельствует о единстве происхождения.

Важным свойством является *триплетность, непрерывность и неперекрываемость*.

4. РЕПЛИКАЦИЯ ДНК

Во время деления клеток генетическая информация должна перейти в дочерние клетки. Для достижения этого вся ДНК клетки копируется в процессе репликации во время S-фазы клеточного цикла, при этом каждая ее цепь служит матрицей для синтеза комплементарной последовательности.

В результате из одной двойной спирали ДНК образуются две идентичные двойные спирали. Такой способ удвоения молекулы ДНК называется полуконсервативным. Этот способ репликации подтвердили в 1957 году М. Мезельсоном и Ф. Сталь проводя опыт на клетках бактерий.

Г. Стент предложил рассматривать три способа репликации ДНК:

1. Консервативный, при котором новые молекулы не содержат материалов родительской ДНК.

2. Полуконсервативный.

3. Дисперсный, когда материал исходной молекулы случайно распределяется в обеих дочерних молекулах. Эксперимент М. Муельсона и Ф. Сталья позволил сделать выбор между этими тремя вариантами.

С помощью фермента хеликазы двойная спираль ДНК в отдельных зонах расплетается. Образующиеся при этом одноцепочечные участки связываются специальными дестабилизирующими белками. Молекулы этих белков выстраиваются вдоль полинуклеотидных цепей, растягивая их остов и делая азотистые основания доступными

для связывания с комплиментарными нуклеотидами, находящимися в нуклеоплазме.

Области расхождения полинуклеотидных цепей в зонах репликации называют *репликационными вилками* (рис. 6).

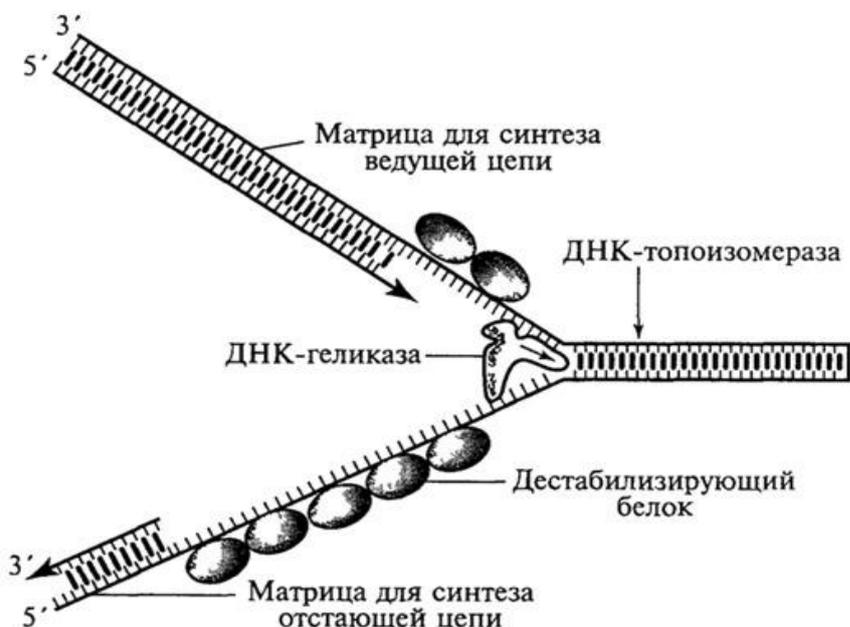


Рисунок 6 – Схема образования репликационной вилки ДНК (рисунок с сайта <http://www.medicalbrain.ru>)

Разделение спирально закрученных цепей родительской ДНК ферментом хеликаза вызывает появление супервитков перед репликационной вилкой. Это объясняется тем, что при расхождении каждой пары десяти пар нуклеотидов, родительская ДНК должна совершить полный оборот вокруг своей оси. Следовательно, для продвижения репликационной вилки вся молекула ДНК перед ней должна была бы быстро вращаться, что потребовало бы больше затрат энергии.

Этого не наблюдается благодаря ферментам ДНК-топоизомеразам. Этот фермент разрывает одну из цепей ДНК и это дает ей возможность вращаться вокруг второй цепи.

В каждой области репликации при участии ДНК-полимеразы синтезируется ДНК двух новых дочерних молекул.

ДНК-полимераза присоединяет очередной нуклеотид к ОН-группе в 3'-положении предшествующего нуклеотида.

Особенностью ДНК-полимеразы является ее неспособность начать синтез новой полинуклеотидной цепи путем простого связывания двух нуклеозидтрифосфатов: необходим 3'-ОН-конец какой-либо полинуклеотидной цепи, спаренной с матричной цепью ДНК, с ко-

торой ДНК-полимераза может лишь добавлять новые нуклеотиды. Такую цепь называют *затравкой* или *праймером*. Роль затравки выполняют короткие последовательности РНК, образуемые при участии фермента РНК-праймазы.

Эта особенность ДНК-полимеразы означает, что матрицей при репликации может служить лишь цепь ДНК, несущая спаренную с ней затравку, которая имеет свободный 3' ОН-конец.

В связи с этим процесс репликации на антипараллельных цепях ДНК применяют по-разному (рис. 7).

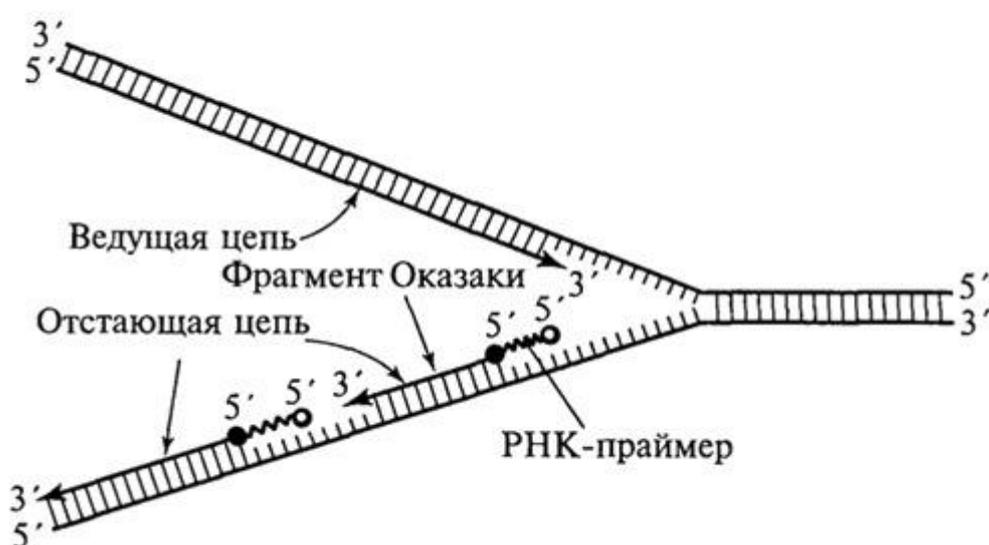


Рисунок 7 – Синтез ведущей и отстающей цепей ДНК в области репликационной вилки (рисунок с сайта <http://www.medicalbrain.ru>)

На одной из матриц сборка новой цепи происходит неправильно от 5' к 3'-концу и постепенно уменьшается на 3' конце.

Синтез второй цепи ДНК осуществляется короткими фрагментами (Оказаки) также в направлении от 5' к 3'-концу (по типу шитья «назад иголкой») (рис. 7).

Синтезу каждого фрагмента предшествует образование РНК-затравки длиной около десяти нуклеотидов. Вновь образованный фрагмент с помощью фрагмента ДНК-лигазы соединяется с предшествующим фрагментом после удаления его РНК-затравки.

Одна цепь синтезируется непрерывно и получила название *лидирующей*. Синтез другой идет медленнее, так как она собирается из отдельных фрагментов, требующих образования, а затем удаление РНК-затравки (*запаздывающая*). Хотя отдельные фрагменты образуются в направлении $5' \longrightarrow 3'$, в целом цепь растет в направлении $3' \longrightarrow 5'$.

Конечным результатом процесса репликации является образование двух молекул ДНК, нуклеотидная последовательность которых идентична таковой в материнской двойной спирали ДНК.

5. ТРАНСКРИПЦИЯ

Транскрипция – перенос информации с двуцепочечной молекулы ДНК на одноцепочечные молекулы РНК. При этом матрицей для синтеза РНК служит только одна цепь ДНК, называемая смысловой.

Транскрипция состоит из трех стадий:

инициации – начало синтеза РНК;

элонгации – удаление полинуклеотидной цепочки;

терминации – окончание процесса.

Инициация транскрипции зависит от предварительного специфического связывания РНК-полимеразы с промотором. Промоторы многих генов прокариот имеют в своем составе универсальную последовательность 5'-ТАТААТ-3' (блок Прибнова), которая располагается перед смотровой точкой на расстоянии 10 нуклеотидов и распознается РНК-полимеразой.

Другая последовательность 5'-ТТГАЦА-3' обычно обнаруживается на расстоянии примерно 35 нуклеотидов от смотровой точки.

В геномах эукариот функцию узнавания для РНК-полимеразы II могут выполнять универсальные последовательности -ТАТА- (блок Хогнесса), -ЦААТ- и состоящие из повторяющихся нуклеотидов Г и Ц (ГЦ-мотивы).

РНК-полимераза связывается с промотором и начинает процесс расплетения.

Дальнейшее расплетение ДНК структурного гена сопровождается удлинением нити РНК (*элонгация*) продолжающимся до достижения РНК-полимеразной области терминатора.

У эукариот структурные гены имеют прерывистое строение, поэтому сначала образуется гетерогенная ядерная РНК (гяРНК), либо проматричная РНК (про-РНК), которая отображает мозаичную структуру гена (интронные, экзонные участки), затем протекает процесс созревания (процессинг РНК).

Процессинг состоит в ферментативном разрезании про-РНК с последующим удалением его интронных участков и воссоединением экзонных участков (сплайсинг), формирующих непрерывную кодирующую последовательность зрелой м-РНК, которая в дальнейшем участвует в трансляции генетической информации.

В области терминации РНК-полимераза отделяется от матрицы ДНК и от матрицы РНК.

6. ТРАНСЛЯЦИЯ

Очередной этап реализации генетической информации заключается в синтезе полипептида на рибосоме, при котором в качестве матрицы используется молекула м-РНК.

У прокариот, так как нуклеотид лежит в цитоплазме, процессы транскрипции и трансляции идут одновременно.

У эукариот процессы разделены во времени в связи с процессингом РНК и необходимостью их последующей упаковки и транспортировки из кариоплазмы в цитоплазму с участием специальных транспортных белков.

Процесс трансляции делится на три этапа:

инициацию;

элонгацию;

терминацию.

Для инициации трансляции большое значение имеют полисомы (комплекс рибосом). В процессе трансляции участвуют также молекулы т-РНК. На рисунке 8 приведена структурная модель т-РНК.

Процесс присоединения каждой из 20-ти аминокислот к акцепторному концу соответствующей т-РНК связан с ее активацией определенным вариантом фермента аминоксил-т-РНК-синтетазы с использованием энергии АТФ.

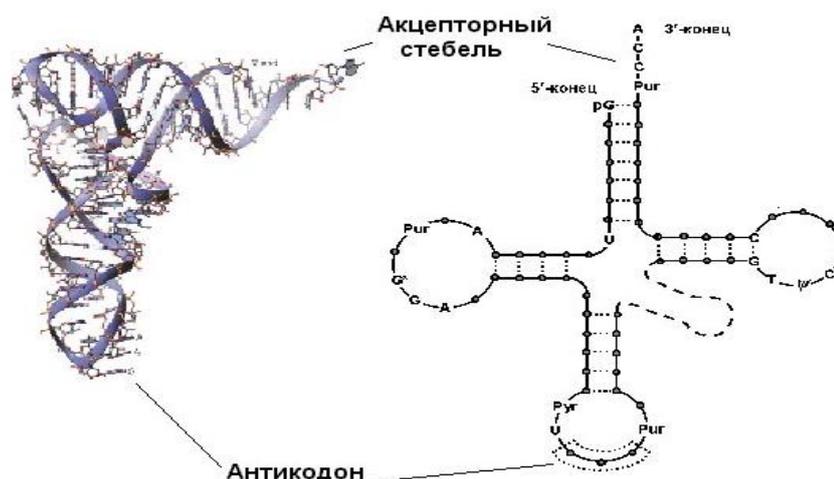


Рисунок 8 – Структура т-РНК (рисунок с сайта <http://bio.fizteh.ru>)

Образовавшийся при этом специфический комплекс называется аминоксил-т-РНК, перемещается к рибосоме и участвует в синтезе полипептида. Началом инициации служит кодон для метионина АУГ, если он находится в начале и-РНК. Сигналами служат кодоны ГУЦ,

ЦУГ. Это воздействие происходит на рибосоме в ее аминокислотном центре (А-центр), он находится на малой субъединице рибосомы (рис. 9).

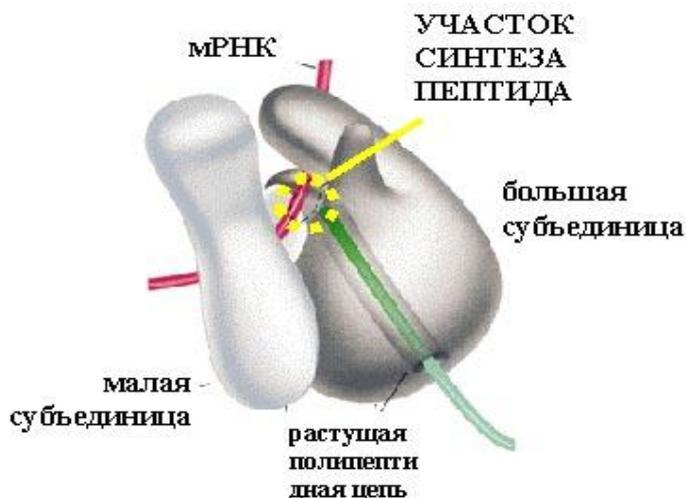


Рисунок 9 – Участок синтеза пептида на рибосоме (рисунок с сайта <http://bio.fizteh.ru>)

Взаимодействие и-РНК (кодон АУГ) малая частица рибосомы и формилметионил-т-РНК образует комплекс инициации, который задает фазу трансляции и-РНК триплетами.

Далее к нему присоединяется субчастица рибосомы и формил-метионил-т-РНК перемещается в пептидный центр (Р-центр) рибосомы, расположенный в большой субчастице. При этом рибосома сдвигается на один триплет вдоль и-РНК и его свободным А-центром связывает следующую аминокислот-т-РНК в соответствии с кодоном и-РНК (рис. 10).

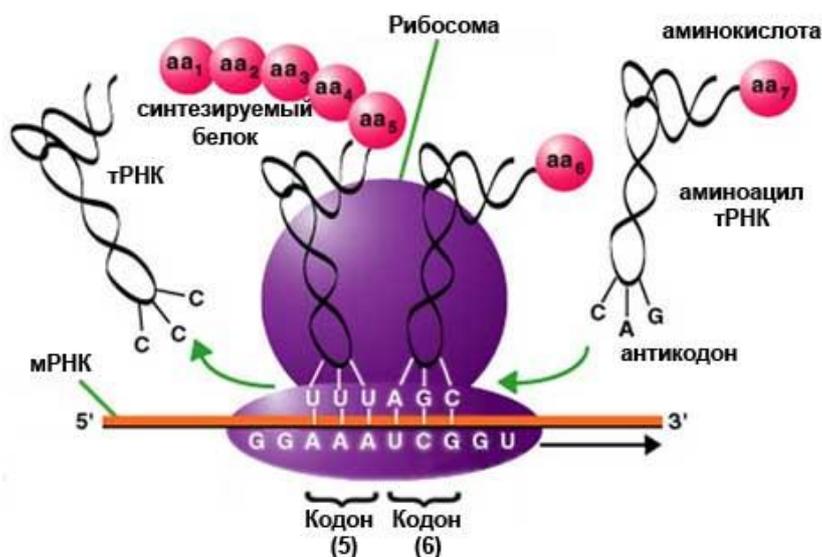


Рисунок 10 – Синтез белка на рибосоме (рисунок с сайта <http://life-notes.ru>)

Литература к теме:

1. Бакай, А.В. Генетика / А.В. Бакай, И.И. Кочиш, Г.Г. Скрипниченко. – М.: КолосС, 2007. – 448 с.
2. Глик, Б. Молекулярная биотехнология. Принципы и применение: пер. с англ. / Б. Глик, Дж. Пастернак. – М.: Мир, 2002. – 589 с.
3. Инге-Вечтомов, С.Г. Генетика с основами селекции / С.Г. Инге-Вечтомов. – М.: Высшая школа, 1989. – 591 с.
4. Реймерс, Н.Ф. Популяционный биологический словарь / Н.Ф. Реймерс. – М.: Наука, 1991. – 536 с.
5. Тейлор, Д. Биология в 3-х т. Т. 3: пер. с англ. / Д. Тейлор, Н. Грин, У. Стаут; под ред. Р. Сопера. – 3-е изд. – М.: Мир, 2005. – 451 с.
6. Щипков, В.П. Общая и медицинская генетика / В.П. Щипков, Г.Н. Кривошеина. – М.: Академия, 2003. – 256 с.
7. Ярыгин, В.Н. Биология / В.Н. Ярыгин [и др.]; под ред. В.Н. Ярыгина. – 3-е изд., стер. Т.1. – М.: Высшая школа, 2000. – 448 с.

МОДУЛЬ 2 НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ, УРОВЕНЬ ОРГАНИЗМА

Модульная единица 1

Лекция №3

Закономерности наследования признаков при половом размножении

Вопросы:

1. Моногибридное скрещивание.
2. Дигибридное скрещивание.
3. Полигибридное скрещивание.
4. Формы взаимодействия генов:
 - 4.1. Взаимодействие аллельных генов.
 - 4.2. Взаимодействие неаллельных генов.

1. МОНОГИБРИДНОЕ СКРЕЩИВАНИЕ

Основные закономерности наследственности были открыты Г. Менделем. Он применил гибридологический метод исследования, который анализирует закономерности наследования отдельных свойств и признаков организмов при половом размножении, а также изменчивость отдельных генов при их комбинации и взаимодействии. Одна из особенностей метода Г. Менделя состояла в том, что он использовал для экспериментов чистые линии, т. е. растения, в потомстве которых при самоопылении не наблюдаются разнообразия по изучаемому признаку. Другой важной особенностью было то, что Г. Мендель наблюдал за наследованием альтернативных признаков. Математическая обработка опытных данных позволила ему установить количественные закономерности в передаче изучаемых признаков. Разработанный Г. Менделем гибридологический метод лежит в основе современной генетики.

Моногибридное скрещивание – скрещивание организмов, анализируемых по одной паре альтернативных признаков; например, при спаривании крупного рогатого скота, имеющего красную (aa) и черную (AA) масти, первое поколение будет иметь черную масть:

P ♀ AA (ЧЕРНАЯ МАСТЬ) x ♂ aa (КРАСНАЯ МАСТЬ)

F₁ Aa
(черная масть)

Аллель, проявляющаяся у гибридной особи, является доминантной.

Таким образом, при скрещивании гомозиготных особей, отличающихся друг от друга по одной паре альтернативных признаков, все потомство в первом поколении единообразно. Этот закон доминирования, или закон единообразия гибридов первого поколения является *первым законом Г. Менделя*.

При скрещивании гибридов первого поколения потомство фенотипически и генотипически неоднородно. Этот *второй закон Г. Менделя* получил название – закон расщепления:

	F ₁ ♀ Aa (черная масть)		x ♂ Aa (черная масть)		
F ₂	AA	Aa	Aa	Aa	aa
	черная	черная	черная		красная
		фенотип		3:1	
		генотип		1:2:1	

Цитологические основы моногибридного скрещивания заключается в том, что гомологичные хромосомы и локализованные в них гены, контролирующие альтернативные признаки, распределяются по разным гаметам. Исходные родительские особи гомозиготны (AA и aa) и дают только один тип гамет – А или а соответственно. При слиянии гамет в зиготу попадают гомологичные хромосомы с альтернативными признаками, поэтому все полученные потомки являются гетерозиготными гибридами с генотипом Aa, но в фенотипе проявляется только доминантный признак. Гибриды первого поколения гетерозиготны (Aa). Так как при мейозе гомологичные хромосомы попадают в разные гаметы, то гибриды дают два типа гамет: А и а. В процессе оплодотворения происходит свободная комбинация двух типов гамет и образуются 4 варианта зигот с генотипами: AA, 2Aa и aa. В фенотипе проявляются только два признака, причем потомков с доминантными признаками в 3 раза больше, чем с рецессивными.

генов разных аллельных пар и соответствующих им признаков.

В целях сокращения записи сходные фенотипы иногда обозначают **фенотипическим радикалом** – это та часть генотипа организма, которая определяет его фенотип. Для дигибридного скрещивания он будет:

$$9 A_B_ : 3 A_bb : 3 aaB_ : 1 aabb.$$

Таким образом, отдельные пары признаков при дигибридном скрещивании ведут себя в наследовании независимо, свободно сочетаясь друг с другом во всех возможных комбинациях.

Цитологические основы дигибридного скрещивания. В профазе мейоза I гомологичные хромосомы конъюгируют, а в анафазе одна из гомологичных хромосом отходит к одному полюсу клетки, а другая – к другому. При расхождении к разным полюсам негомологичные хромосомы комбинируются свободно и независимо друг от друга. При оплодотворении в зиготе восстанавливается диплоидный набор хромосом и гомологичные хромосомы, оказавшиеся в процессе мейоза в разных половых клетках родителей, соединяются вновь.

3. ПОЛИГИБРИДНОЕ СКРЕЩИВАНИЕ

Полигибридное скрещивание – скрещивание организмов, анализируемых по трем и более парам альтернативных признаков. Механизм наследования двух, трех и многих пар признаков, определяемый генами, лежащими в разных негомологичных хромосомах, не отличается от механизма наследования одной пары признаков. В основе этих скрещиваний лежит одна и та же закономерность.

Анализ наследования одной пары признаков в моногибридном скрещивании позволяет понять наследование двух и более пар признаков при дигибридном и полигибридном скрещиваниях.

Расщепление в F_2 по фенотипу для каждой пары альтернативных признаков равно 3:1. Это исходное отношение обеспечивается точным цитологическим механизмом расхождения гомологичных хромосом в мейозе.

Принцип независимого поведения разных пар альтернативных признаков в расщеплении по фенотипу в F_2 выражается формулой $(3+1)^n$, где n – число пар альтернативных признаков.

Исходя из приведенной формулы, можно рассчитать число ожи-

даемых классов в расщеплении по фенотипу при любом числе пар признаков, взятых в скрещивание:

моногибридное скрещивание $(3+1)^1 = 3:1$, т.е. 2 класса

дигибридное скрещивание $(3+1)^2 = 9:3:3:1$, т.е. 4 класса

тригибридное скрещивание $(3+1)^3 = 27:9:9:9:3:3:3:1$, т. е. 8 классов.

Число фенотипических классов может быть выражено формулой 2^n , где n – число генов, по которым различаются родительские формы.

По этой же формуле можно рассчитать число типов гамет.

Количественные закономерности образования гамет и расщепления гибридов при разных типах скрещивания представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Количественные закономерности образования гамет и расщепления гибридов при разных типах скрещивания

Учитываемый фактор	Тип скрещивания			
	моно-гибридное	ди-гибридное	три-гибридное	поли-гибридное
Число типов гамет, образуемых гибридом F_1	2^1	2^2	2^3	2^n
Число зигот при образовании F_2	4^1	4^2	4^3	4^n
Число фенотипов в F_2	2^1	2^2	2^3	2^n
Число генотипов в F_2	3^1	3^2	3^3	3^n
Расщепление по фенотипу	$(3+1)^1$	$(3+1)^2$	$(3+1)^3$	$(3+1)^n$
Расщепление по генотипу	$(1+2+1)^1$	$(1+2+1)^2$	$(1+2+1)^3$	$(1+2+1)^n$

4. ФОРМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ГЕНОВ

Генотип любого организма включает огромное количество разных генов, которые находятся в постоянном взаимодействии. Развитие большого количества признаков связано с действием не одного, а нескольких генов. С другой стороны, действие гена на признак может зависеть от того, в комплексе с какими генами он оказывает влияние на развитие данного признака. Таким образом, существует постоянная и сложная система взаимодействий между генами (аллельными и неаллельными) и признаками.

4.1. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АЛЛЕЛЬНЫХ ГЕНОВ

Аллельные гены представляют собой различные формы одного и того же гена, расположенные в одинаковых участках гомологичных хромосом.

Полное доминирование. При этом типе доминирования доминантный аллель полностью подавляет действие рецессивного аллеля; например, ген черной масти у крупного рогатого скота полностью подавляет ген красной масти, ген карих глаз у человека подавляет ген голубых глаз, желтый цвет семян у гороха подавляет аллель, отвечающую за зеленую окраску и т. д.

P ♀ AA (КАРИЕ ГЛАЗА) x ♂ aa (ГОЛУБЫЕ ГЛАЗА)

F₁ Aa
(карие глаза)

F₂ F₁ ♀ Aa (карие глаза) x ♂ Aa (карие глаза)

AA	Aa	Aa	aa
карие глаза			голубые глаза
фенотип		3:1	
генотип		1:2:1	

Неполное доминирование. При неполном доминировании оба аллеля проявляют свое действие, т. е. доминантный аллель не полностью подавляет действие рецессивного аллеля. Например, при скрещивании безухих овец с овцами, имеющими нормальную длину ушей, все потомство первого поколения оказывается с короткими ушами. При скрещивании потомков первого поколения между собой во втором поколении получают овец с нормальной длиной ушей, короткими ушами и без ушей в соотношении 1:2:1:

P ♀ AA (НОРМАЛЬНАЯ ДЛИНА УШЕЙ) x ♂ aa (БЕЗУХИЕ)

F₁ Aa
(короткие уши)

F₂ F₁ ♀ Aa (короткие уши) x ♂ Aa (короткие уши)

AA	Aa	Aa	aa
НОРМАЛЬНАЯ ДЛИНА УШЕЙ	короткие уши		БЕЗУХИЕ
фенотип		1:2:1	
генотип		1:2:1	

Кодоминирование. При кодоминировании каждый из доминантных аллелей проявляет свое действие. Примером кодоминирования служит 4 группа крови у человека (у людей с данной группой крови в эритроцитах синтезируется и антиген А, и антиген В):

$P \text{ ♀ } AA \text{ (II группа)} \times \text{♂ } BB \text{ (III группа)}$

$F_1 \text{ } AB$
(IV группа)

4.2. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НЕАЛЛЕЛЬНЫХ ГЕНОВ

Взаимодействие неаллельных генов приводит к формированию новых вариантов признаков. В этом случае речь идет о полигенных признаках. Можно выделить три основные формы взаимодействия неаллельных генов: комплементарность, эпистаз и полимерию.

Комплементарность. Тип полигенного наследования, при котором неаллельные гены взаимно дополняют друг друга. Рассмотрим пример: при скрещивании желтых волнистых попугайчиков с голубыми особями все гибриды первого поколения – зеленые. При скрещивании этих зеленых попугайчиков между собой в их потомстве наблюдается расщепление – 9 частей зеленые, 3 части желтые, 3 части голубые и 1 часть белые.

Родительские особи были гомозиготны, так как все гибриды первого поколения единообразны. Появление нового варианта признака (зеленая окраска) в первом поколении невозможно объяснить неполным доминированием. Во-первых, во втором поколении появляются особи с белой окраской (это еще один вариант признака, которого не было у исходных особей). Во-вторых, сумма всех частей во втором поколении равна 16, что указывает на действие двух генов. Тогда мы можем предположить, что у волнистых попугайчиков наличие желтого пигмента определяется доминантным аллелем А, а наличие голубого пигмента – доминантным аллелем В. При наличии у гибридов первого поколения доминантных аллелей А и В синтезируются и желтый, и голубой пигменты, которые совместно дают зеленую окраску. При отсутствии доминантных аллелей у части гибридов второго поколения нет ни желтого, ни зеленого пигментов, в результате чего оперение становится белым:

P ♀ AAВВ (ЖЕЛТЫЕ) x ♂ aaВВ (ГОЛУБЫЕ)

F₁ AaВв
(зеленые)

F₁ ♀ AaВв (зеленые) x ♂ AaВв (зеленые)
 F₂ 9 A₋B₋ 3 A₋bb 3 aaB₋ 1 aabb
 зеленые желтые голубые белые

Эпистаз – способ взаимодействия генов, при котором действие одного гена подавляется действием другого, неаллельного гена. При этом ген-подавитель называется эпистатическим геном, а подавляемый ген – гипостатическим.

Различают рецессивный и доминантный эпистаз. При рецессивном эпистазе во втором поколении наблюдают расщепление 9:3:4, 9:7, а при доминантном – 13:3 или 12:3:1.

Рецессивный эпистаз. При рецессивном эпистазе происходит подавление признаков, если эпистатический ген находится в рецессивно-гомозиготном состоянии.

Рассмотрим рецессивный эпистаз на примере наследования окраски шерсти у кроликов. Доминантная аллель гена С обеспечивает синтез исходного черного пигмента, а рецессивный – не обеспечивает этот синтез. В отсутствие черного пигмента появляются животные-альбиносы с белой шерстью. При наличии черного пигмента он может частично превращаться в желтый пигмент. Эту реакцию контролирует ген А. При наличии доминантного аллеля А в составе волоса, чередуются участки, окрашенные и в черный, и в желтый цвет (окраска агути). Рecessивный аллель а не обеспечивает перехода черного пигмента в желтый, и окраска шерсти становится черной. На основании рассмотренных функций генов С и А можно записать следующие генотипы:

C₋A₋ – окраска агути (доминантный аллель С обеспечивает синтез черного пигмента, а доминантный аллель А обеспечивает переход части черного пигмента в желтый);

C₋aa – черная окраска (доминантная аллель С обеспечивает синтез черного пигмента, но отсутствие доминантного аллеля А не позволяет черному пигменту перейти в желтый);

ссA₋ – альбинизм (отсутствие доминантного аллеля С не обеспечивает синтез исходного черного пигмента, тогда и доминантный аллель А не может проявиться в фенотипе);

ссaa – альбинизм (отсутствие доминантного аллеля С не обеспечивает синтез исходного черного пигмента, тогда и доминантный аллель А не может повлиять на фенотип).

Таким образом, ген С является главным геном. В доминантном состоянии он позволяет проявиться в фенотипе второстепенным генам, а в гомозиготно-рецессивном состоянии он подавляет действие всех остальных генов, не позволяя им проявиться в фенотипе:

P ♀ ССаа (ЧЕРНЫЕ) x ♂ ссАА(АЛЬБИНОСЫ)

F₁ СсАа
(агути)

F₁ ♀ СсАа (агути) x ♂ СсАа (агути)
F₂ 9 С_А_ 3 С_aa 3 ссА_ 1 ссаа
агути черные альбиносы

Доминантный эпистаз. При доминантном эпистазе происходит подавление признаков, если эпистатический ген представлен хотя бы одним доминантным аллелем.

Рассмотрим пример. У кур окраска оперения определяется двумя генами: ген С контролирует образование основных пигментов, а ген I подавляет действие гена С.

Скрещиваются две породы кур с белым оперением: белый леггорн и белый виандот. Известно, что у леггорнов гены С и I представлены доминантными аллелями, а у виандотов – рецессивными. Первое поколение имело белую окраску оперения, во втором поколении наблюдали расщепление: 13 частей с белой окраской и 3 части окрашенные.

Все гибриды первого поколения единообразны, следовательно, исходные особи гомозиготны. Во втором поколении сумма всех частей равна 16, что подтверждает влияние на окраску двух генов. Таким образом, все гибриды первого поколения были гетерозиготны по двум генам:

P ♀ ИСС (белые) x ♂ иисс (белые)

F₁ ИСс
(белые)

F₁ ♀ ИСс (белые) x ♂ ИСс (белые)
F₂ 9 I_C_ 3 I_сс 3 иiC_ 1 иисс
белые белые окрашенные белые

Таким образом, генотип $I_C_$ дает белую окраску, поскольку доминантный аллель C обеспечивает синтез пигментов, но доминантный аллель I блокирует этот синтез. Генотип I_cc дает белую окраску, поскольку рецессивный аллель cc в гомозиготе не обеспечивает синтез пигментов, а доминантный аллель I дополнительно подавляет синтез пигментов. Генотип $iiCc$ дает белую окраску, поскольку рецессивный аллель cc в гомозиготе не обеспечивает синтез пигментов. Только особи с генотипом – окрашенные $iiC_$, так как доминантный аллель C обеспечивает синтез пигментов, а рецессивный аллель ii в гомозиготе не подавляет действие гена C .

Эпистаз широко распространен в природе. По принципу эпистаза наследуются масти у лошадей, собак, грызунов.

Полимерия – тип полигенного наследования, при котором признак определяется взаимодействием нескольких пар неаллельных генов со сходным действием. Такие гены называют гомологичными и обозначают сходными символами, например, A_1, A_2, A_3, A_4 и т. д.

Некумулятивная полимерия. Для качественных признаков характерна некумулятивная полимерия с полным доминированием и расщеплением 15:1 (при действии 2 пар аллелей).

Рассмотрим пример. Скрещиваются две породы кур: одна порода с оперенными ногами, другая – с неоперенными. Все гибриды первого поколения имели оперенные ноги. При скрещивании этих гибридов между собой в их потомстве наблюдалось расщепление: 15 частей особей с оперенными ногами и 1 часть особей с неоперенными ногами.

Так как сумма всех частей равна 16, то можно предположить, что за оперенность ног у кур отвечают два гомологичных гена A_1 и A_2 , причем, доминантным аллелям соответствуют и рецессивные a_1 и a_2 . Гибриды первого поколения, очевидно, несут доминантные аллели каждого гена, тогда их генотип – $A_1a_1A_2a_2$. Тогда генотип особей с неоперенными ногами – $a_1a_1a_2a_2$. Таким образом, для появления оперенных ног у кур достаточно хотя бы одного доминантного аллеля: A_1 или A_2 .

Кумулятивная полимерия. Для количественных признаков характерна кумулятивная полимерия с неполным доминированием и расщеплением 1:4:6:4:1 (при действии 2 пар аллелей).

По данному принципу наследуются хозяйственно полезные признаки, например, величина удоя, живая масса, длина шерсти и т.д.

Вопросы для самопроверки:

1. Дайте определение терминам «генотип», «фенотип», «гомозигота», «гетерозигота».
2. Сформулируйте первый закон Г. Менделя.
3. Сформулируйте второй закон Г. Менделя.
4. Сформулируйте третий закон Г. Менделя.
5. Какие гены называют аллельными?
6. Расскажите о типах доминирования, приведите примеры.
7. Какие гены называют неаллельными?
8. Расскажите о кодоминантном типе наследования генов, приведите пример.
9. Дайте определение терминам эпистаз, гипостатичный ген, эпистатический ген.
10. Приведите пример доминантного и рецессивного эпистаза.
11. В чем суть полимерного наследования генов?

Литература к теме:

1. Бакай, А.В. Генетика / А.В. Бакай, И.И. Кочиш, Г.Г. Скрипниченко. – М.: КолосС, 2007. – 448 с.
2. Инге-Вечтомов, С.Г. Генетика с основами селекции / С.Г. Инге-Вечтомов. – М.: Высшая школа, 1989. – 591 с.
3. Щипков, В.П. Общая и медицинская генетика / В.П. Щипков, Г.Н. Кривошеина. – М.: Академия, 2003. – 256 с.

Модульная единица 2

Лекция №4

Хромосомная теория наследственности. Генетика пола

Вопросы:

1. Сцепление с полом.
2. Нерасхождение половых хромосом.
3. Хромосомное определение пола.
4. Сцепление и кроссинговер.
5. Интерференция.

ются в равном соотношении как красноглазые самки и самцы, так и белоглазые самки и самцы.

Самцы мухи дрозофилы, млекопитающие, человек несут пару различных хромосом, которые называют половыми (XY), а самки - пару одинаковых хромосом (XX). Самки образуют один тип гамет с X-хромосомой и этот пол называют *гомогаметным*. Самцы образуют два типа гамет с X- и Y-хромосомой и такой пол называют *гетерогаметным*. Тип наследования, когда ген локализован в X-хромосоме получил название *сцепленного с полом*, или *сцепления с полом*.

Присутствие только одной аллели и в единственном числе у диплоидного организма называется гемизиготным состоянием или гемизиготой.

Хромосомная теория наследственности, объясняя закономерности наследования признаков у животных и растительных организмов, играет важную роль в сельскохозяйственной науке и практике. Некоторые положения хромосомной теории наследственности позволяют более рационально вести сельскохозяйственное производство. На знании закономерностей хромосомных перестроек основывается изучение наследственных заболеваний.

2. НЕРАСХОЖДЕНИЕ ПОЛОВЫХ ХРОМОСОМ

К. Бриджес обратил внимание на редкое нарушение схемы крисс-кросс наследования. В первом поколении от скрещивания белоглазых самок и красноглазых самцов появлялись белоглазые самки и красноглазые самцы. Он предположил, что это связано с нарушением расхождения хромосом в мейозе. У белоглазой самки $X^A X^A$ может образовываться яйцо с двумя X-хромосомами не разошедшимися в мейозе, в результате оплодотворения такого яйца с Y-хромосомой появится самка с двумя X-хромосомами (XX) от матери и Y-хромосомой от отца:

Гамета		Яйцеклетка		
		X^A	$X^A X^A$	-
Спермия	X^A	$X^A X^A$ ♀красноглазые	$X^A X^A X^A$ обычно гибнут	$X^A 0$ ♂красноглазые
	Y	$X^A Y$ ♂белоглазые	$X^A X^A Y$ ♀белоглазые	$Y 0$ гибель

Белоглазые самки имеют Y-хромосому наряду с двумя X-хромосомами, а красноглазые самцы одну X-хромосому. Этим

было доказано, что определенный ген находится в X-хромосоме.

Распределение хромосом может нарушаться и в митозе. В первом поколении от скрещивания красноглазых самок с белоглазыми самцами изредка появляются мухи, у которых один глаз белый, а другой – красный. При более внимательном рассмотрении оказывается, что эти мухи симметрично представлены женскими и мужскими половинками тела. Таких мух называют *билатеральными гинандроморфами*. При этом белый глаз находится на мужской половине. Эти особенности возникают в результате потери одной X-хромосомы при первом дроблении зиготы, которая должна дать начало самке.

Потери хромосом могут быть на более поздних стадиях развития. Тогда появляются организмы-мозаики, у которых в разных пропорциях представлены участки тела, состоящие из клеток с неодинаковыми числами хромосом.

3. ХРОМОСОМНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОЛА

Обнаружение зависимости половой принадлежности развивающегося организма от дозы X-хромосом у дрозофилы и некоторых других насекомых привело С. Бриджеса (1922) к формулировке *гипотезы генного баланса*, в соответствии с которой организм изначально бисексуален, т.е. несет в себе задатки обоих полов. Развитие признаков одного из них в ходе онтогенеза определяется балансом женских и мужских генов-детерминаторов пола.

У дрозофилы эти гены сосредоточены не только в половой X-хромосоме, но и аутосомах. Поэтому пол организма у них зависит от соотношения этих хромосом. У дрозофилы Y-хромосома генетически инертна и в определении признаков пола не участвует.

У человека X-хромосома играет важную роль в детерминации пола. Y-хромосома содержит определенное количество генов, часть из которых гомологична генам X-хромосомы, а часть не имеет в ней гомологов и наследуется только по мужской линии. Поэтому у человека присутствие Y-хромосомы в кариотипе независимо от количества X-хромосом обеспечивает развитие мужского пола.

Проведя опыты на дрозофиле, С. Бриджес пришел к заключению, что пол у мух определяется соотношением числа X-хромосом и наборов аутосом. Если соотношение в зиготе равно 1 (2X:2A), то развивается самка, если 0,5 (1X:2A) развивается самец. При промежуточном соотношении 0,67 (2X:3A) развиваются интерсексы – мухи,

имеющие промежуточный фенотип. При соотношении $X:A > 1$ ($3X:2A=1,5$) – метасамки (очень слабые мухи, рано гибнут). При $X:A < 0,5$ ($1X:3A=0,33$) – метасамцы (слабые мухи, рано гибнут).

Хромосомный механизм пола широко распространен в природе. Различают несколько типов хромосомного определения пола в зависимости от того какой пол гетерогаметен, а какой гомогаметен (табл. 2).

Таблица 2 – Типы соотношения половых хромосом у разных организмов

Самка	Самец	Организм
XX	XY	Человек, млекопитающие, дрозофила
XX	X0	Кузнечик
ZW	ZZ	Птицы, бабочки, рептилии
Z0	ZZ	Моль

У части животных (пчел, муравьев, ос) существует особый тип определения пола *гапло-диплоидный*. У этих животных нет половых хромосом. Самки развиваются из оплодотворенных яиц и диплоидны, а самцы – из неоплодотворенных и гаплоидны. При сперматогенезе число хромосом не редуцируется. Существуют и другие способы определения пола в зависимости от условий развития оплодотворенных яиц, не связанные с хромосомным механизмом.

4. СЦЕПЛЕНИЕ И КРОССИНГОВЕР

Согласно хромосомной гипотезе наследственности закон независимого наследования признаков Г. Менделя отражает независимость расхождения негомологичных хромосом в анафазе мейоза I.

Однако в начале XX в. У. Сэттон обратил внимание на то, что число признаков, различия по которым обнаруживают моногибридное наследование, может значительно превосходить число хромосом гаплоидного набора у исследуемого объекта. Особенно показательны это для видов с небольшим числом хромосом (аскарида $n=1$, дрозофила $n=4$, горох $n=7$). У. Сэттон полагал, что в таком случае каждая хромосома должна быть детерминантом не одного, а нескольких элементарных признаков.

Если такое предположение верно, то должны встречаться случаи, когда аллели разных генов будут наследоваться совместно. При этом невозможна их рекомбинация в мейозе. Это явление получило

название *сцепления генов*.

В дальнейших исследованиях Т. Морган и его сотрудники обнаружили большое число примеров сцепления генов и показали, что это сцепление, как правило, неполное.

Сцепленное наследование объясняется расположением соответствующих генов в одной и той же хромосоме.

Зависимость сцепленного наследования признаков от локализации генов в одной хромосоме дает основание рассматривать хромосомы как отдельные группы сцепления. Рассмотрим пример.

Для скрещивания были взяты мухи дрозофилы и проанализированы особенности наследования серого (В) и черного (в) тела, длиннокрылости (V) и короткокрылости (v). Результаты скрещиваний приведены на схемах 1-3.

Схема 1

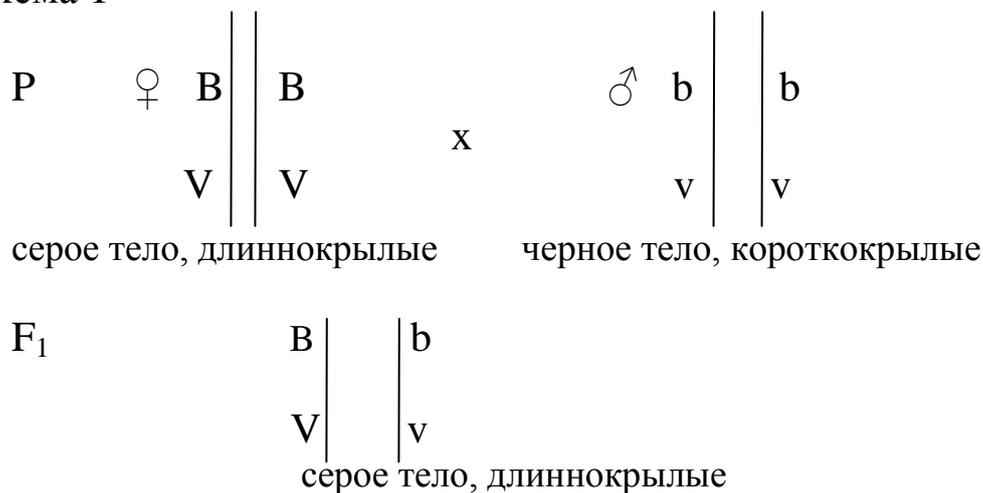
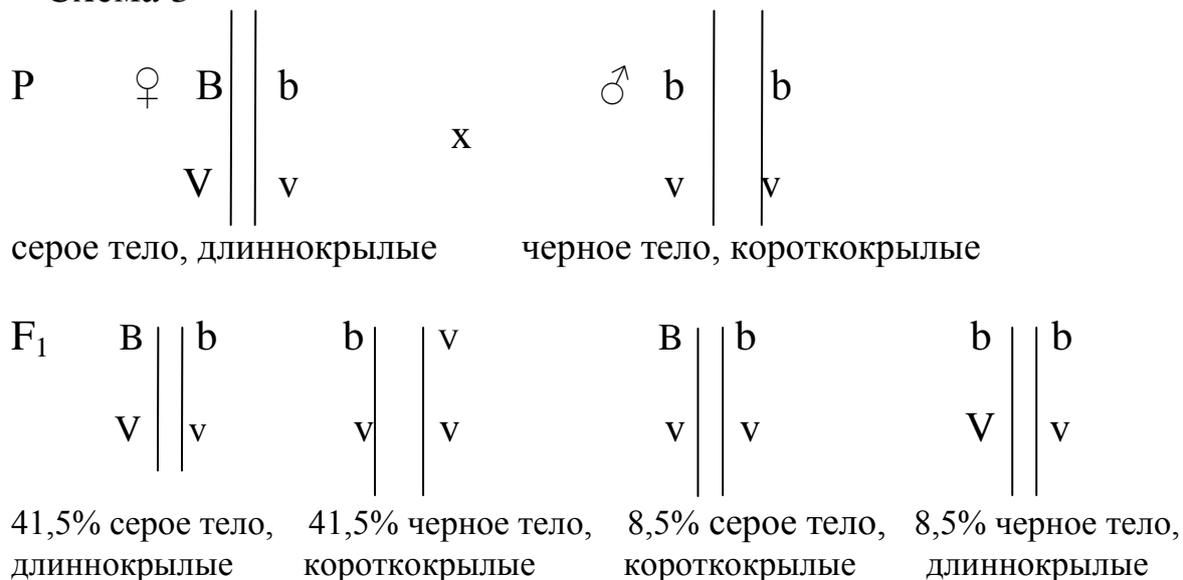


Схема 2



Схема 3



Частичное нарушение сцепления (8,5 % + 8,5 %) было объяснено процессом кроссинговера – обмена соответствующими участками гомологичных хромосом в профазе мейоза 1.

Изучение наследования других сочетаний признаков показало, что процент кроссоверного потомства для каждой пары признаков всегда один и тот же, но он различается для разных пар. Это дало основание для заключения, что гены в хромосоме лежат в линейном порядке.

Гомологичные хромосомы – это одинаковые группы сцепления, при конъюгации они сближаются и обмениваются участками. В результате появляются кроссоверные хромосомы с новым набором аллелей. *Частота, с которой происходит обмен на участке между двумя данными генами, зависит от расстояния между ними* (правило Т. Моргана).

Процент кроссоверных гамет косвенно отражает расстояние между генами. Это расстояние выражают в сантиморганидах (сМ). За одну сантиморганиду принимают расстояние между генами, при котором образуется 1 % кроссоверного потомства (кроссоверных гамет).

5. ИНТЕРФЕРЕНЦИЯ

Сумма мельчайших частот рекомбинации чаще всего превышает частоту рекомбинаций между наиболее удаленными друг от друга маркерами. Это объясняется тем, что между любыми двумя сцеплен-

ными генами возможен не только одиночный, но и двойной и множественный кроссинговер, что приводит к сокращению регистрируемой частоты кроссинговера.

Вместе с тем, между обмeнами на соседних участках хромосом существуют взаимовлияния, названные интерференцией. Такое взаимовлияние можно выразить количественно. Для этого сопоставляют реально наблюдаемую частоту двойных обменов с частотой, теоретически ожидаемой на основе предположения о том, что обмены на соседних участках происходят независимо друг от друга. Степень и характер интерференции измеряется величиной *коинциденции* (*c*). Коинциденцию оценивают как частное от деления реально наблюдаемой частоты двойных кроссоверов на теоретически ожидаемую частоту двойных кроссоверов. Последнюю величину получают, перемножая частоты кроссинговера на соседних участках. Например, величина между генами А и В – 1,3 %, В и С – 32,6 %, двойные рекомбинанты по А-В-С – 0,045 %. Величина коинциденции

$$C = \frac{0,00045}{0,013 \times 0,326} = \frac{0,00045}{0,00424} \leq 1$$

Величина интерференции определяется по формуле $I=1-C$, если $C < 1$, то интерференция положительная, т. е. одиночный обмен препятствует обмену на соседнем участке хромосомы. Если $C > 1$, то интерференция отрицательная, т. е. один обмен как бы стимулирует дополнительные обмены на соседних участках.

Вопросы для самопроверки:

1. Назовите основные положения хромосомной теории наследственности.
2. Объясните наследование крисс-кросс, приведите пример.
3. Какой пол называют гомогаметным, а какой – гетерогаметным?
4. Как менделевское расщепление связано с расхождением хромосом в мейозе?
5. В чем состоит гипотеза генного баланса С. Бриджеса?
6. В чем суть хромосомного механизма определения пола?
7. Объясните явление сцепления генов.
8. Какой процесс нарушает сцепление генов?
9. Сформулируйте правило Т. Моргана.
10. Дайте определение понятию «интерференция». Какой величиной измеряется степень и характер интерференции?

Литература к теме:

1. Бакай, А.В. Генетика / А.В. Бакай, И.И. Кочиш, Г.Г. Скрипниченко. – М.: КолосС, 2007. – 448 с.
2. Инге-Вечтомов, С.Г. Генетика с основами селекции / С.Г. Инге-Вечтомов. – М.: Высшая школа, 1989. – 591 с.
3. Мамонтов, С.Г. Биология: учеб. / С.Г. Мамонтов [и др.]. – М.: Академия, 2006. – 576 с.
4. Реймерс, Н.Ф. Популяционный биологический словарь / Н.Ф. Реймерс. – М.: Наука, 1991. – 536 с.
5. Тейлор, Д. Биология в 3-х т. Т. 1-3: пер. с англ. / Д. Тейлор, Н. Грин, У. Стаут; под ред. Р. Сопера. – 3-е изд. – М.: Мир, 2005. – 451 с.
6. Щипков, В.П. Общая и медицинская генетика / В.П. Щипков, Г.Н. Кривошеина. – М.: Академия, 2003. – 256 с.
7. Ярыгин, В.Н. Биология / В.Н. Ярыгин [и др.]; под ред. В.Н. Ярыгина. – 3-е изд., стер. Т.1. – М.: Высшая школа, 2000. – 448 с.

МОДУЛЬ 3

НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ И ИЗМЕНЧИВОСТЬ НА УРОВНЕ ОРГАНИЗМА И ПОПУЛЯЦИИ

Модульная единица 1

Лекция №5 Мутации и мутагенез

Вопросы:

1. Понятие о мутации и мутагенезе.
2. Формы изменчивости организмов и ее причины.
3. Хромосомные мутации.
4. Геномные мутации.
5. Генные мутации.

1. ПОНЯТИЕ О МУТАЦИИ И МУТАГЕНЕЗЕ

Всем живым организмам, независимо от их генетической организации, наряду с наследственностью свойственна изменчивость. Под воздействием эндогенных и экзогенных факторов в генетическом материале возникают изменения – мутации, определяющие мутационную изменчивость.

Термин «мутация» был введен в генетику голландским ученым Г. де Фризом, который течение многих лет изучал явление наследственной изменчивости у растений. После обобщения своих наблюдений он разработал теорию мутаций.

Под *мутациями* понимают наследственные изменения признака, органа или свойства, обусловленные изменениями наследственных структур. Процесс возникновения мутаций называют *мутагенезом*. Животные, растения, микроорганизмы, у которых произошла мутация, называют *мутантами*.

Основные положения мутационной теории Г. де Фриза сводятся к следующему:

1. Мутации возникают внезапно как дискретные изменения признаков.
2. Новые формы устойчивы.
3. В отличие от ненаследственных изменений мутации не образуют непрерывных рядов, не группируются вокруг какого-либо

среднего типа. Они представляют собой качественные изменения.

4. Мутации проявляются по-разному и могут быть как полезными, так и вредными.
5. Вероятность обнаружения мутаций зависит от числа исследованных особей.
6. Сходные мутации могут возникать неоднократно.

Г. де Фриз создал свою мутационную теорию на основе экспериментов с разными видами растений энотеры. Парадокс заключается в том, что в действительности он не получил мутаций, а наблюдал результат комбинативной изменчивости, поскольку формы, с которыми он работал, оказались сложными гетерозиготами по транслокациям.

Часть строгого доказательства мутаций принадлежит В. Иогансену, изучившему наследование в чистых (самоопыляющихся) линиях фасоли и ячменя. Большой вклад в развитие теории мутаций внесли такие отечественные ученые как Н.В. Тимофеев-Ресовский, А.С. Серебровский, Н.П. Дубинин, М.Е. Лобашов и др.

Крупнейшим обобщением работ по изучению изменчивости в начале XX в. стал закон гомологических рядов в наследственной изменчивости Н.И. Вавилова, который был сформулирован в 1920 г. Согласно этому закону *близким видам и родам организмов свойственны сходные ряды наследственной изменчивости. Чем ближе таксономически рассматриваемые организмы, тем большее сходство наблюдается в ряду их изменчивости.*

Справедливость закона подтверждена не только на огромном ботаническом материале, но и при изучении изменчивости животных и микроорганизмов и не только на уровне целых организмов, но и отдельных их структур.

Закон Н.И. Вавилова имеет большое значение для селекционной практики, поскольку прогнозирует поиск определенных форм культурных растений и животных. Зная характер изменчивости одного или нескольких близких видов, можно целенаправленно искать формы, еще не известные у данного организма, но уже открытые у его таксономических родственников. Своим законом Н.И. Вавилов заложил основы нового направления – сравнительной генетики.

2. ФОРМЫ ИЗМЕНЧИВОСТИ ОРГАНИЗМОВ И ЕЕ ПРИЧИНЫ

Изменчивость можно классифицировать на *фенотипическую*, т. е. не связанную с нарушениями в генетическом материале, и *генотипическую*, обусловленную изменениями генотипа.

В свою очередь, фенотипическую изменчивость подразделяют на модификационную (вариационную) и онтогенетическую (эпигенетическую), а генотипическую – на комбинативную (рекомбинантную) и мутационную (рис. 14).



Рисунок 12 – Типы изменчивости

Модификационная изменчивость состоит в появлении различных вариантов того или иного признака в фенотипе организма под воздействием меняющихся условий обитания. Она носит адаптивный характер; например, отличия монозиготных близнецов при их жизни в различающихся условиях среды.

Границы модификационной изменчивости, которые определяются генотипом, называют *нормой реакции*. Она может быть узкой, когда признак изменяется незначительно (жирномолочность у крупного рогатого скота), и широкой, когда признак изменяется в широких пределах (пигментация кожи у человека).

Яркий пример модификационного изменения у животных – окраска шерсти гималайского кролика. Обычно при 20 °С у этой породы шерсть белая, за исключением черных ушей, лап и пятна вокруг носа. При 30 °С такие кролики вырастают сплошь белыми. Если

гималайскому кролику выбрить участок спины и охладить, приложив лед, то в этой области вырастает черная шерсть. Для каждой области тела есть свой порог температуры, выше которого вырастает белая шерсть, а ниже, – черная. Следовательно, появление аллели c^h , по которой гомозиготен гималайский кролик, зависит от температуры.

Онтогенетическая изменчивость заключается в модификациях фенотипа многоклеточных эукариотических организмов на разных этапах онтогенеза. В основе этой формы изменчивости лежит последовательная реализация генетической программы организма на разных стадиях онтогенеза путем активации или инактивации работы определенных групп генов.

Значение фенотипической изменчивости определяется, прежде всего, тем, что в пределах индивидуальной нормы реакции обеспечивается та или иная возможность физиологических адаптаций организма к меняющимся условиям среды.

Комбинативная изменчивость связана с появлением новых сочетаний генов и хромосом. Механизмы ее следующие:

1. Рекомбинация генов при кроссинговере (рекомбинация генов при кроссинговере в первом делении мейоза, т. е. образование кроссоверных хромосом);
2. Независимое расхождение хромосом и хроматид при мейозе (независимое расхождение хромосом в мейозе при созревании половых клеток);
3. Случайное сочетание гамет при оплодотворении (случайное сочетание генов материнской и отцовской гамет при оплодотворении).

Комбинативная изменчивость является важнейшим источником бесконечно большого наследственного разнообразия, которое наблюдается у живых организмов. В ее основе лежит половое размножение живых организмов, вследствие которого возникает огромное разнообразие генотипов. Число генов у каждого организма исчисляется тысячами, поэтому комбинирование генов при половом размножении приводит к формированию нового уникального генотипа. У любого организма можно обнаружить признаки, типичные для его родителей. Тем не менее даже среди близких родственников не найти двух абсолютно одинаковых особей, за исключением однойцовых близнецов. Причиной такого разнообразия и является комбинативная изменчивость.

Мутационная изменчивость основана на возникновении стойких

нарушений в первичном генетическом материале (генах, хромосомах) организмов под воздействием факторов среды, называемых *мутагенами* (мутагенными факторами). Появляющиеся при этом изменения называют мутациями.

Мутагенные факторы условно можно подразделить на: *эндогенные* – факторы внутренней среды организма и *экзогенные* – факторы окружающей среды.

В качестве причин эндогенного характера рассматривают одноцепочечные разрывы либо случайные ошибочные встраивания некомплементарных нуклеотидов, которые могут произойти во время репликации ДНК. Обычно такие нарушения устраняются с помощью «редактирующих ферментов» (ДНК-полимеразы 1, ДНК-лигазы), т. е. имеет место исправление нарушений структуры и ее возврат в исходное состояние.

Однако в результате возможных редких ошибок в работе самой системы репарации при этом появляются те или иные мутационные изменения в нуклеотидной последовательности ДНК.

В некоторых случаях может происходить химическая модификация обычных (нормальных) пуриновых или пиримидиновых оснований, присутствующих в клетке. Это приводит к появлению их вариантов с измененным характером комплементарного спаривания с основаниями матричной цепи ДНК, что увеличивает число ошибок при репликации.

Мутагенные факторы в зависимости от их природы принято классифицировать на физические, химические и биологические.

К *физическим мутагенным факторам* относят различные виды излучений, температуру, влажность и т. д.

Механизм действия физических мутагенных факторов состоит:

- 1) в нарушении структуры генов и хромосом;
- 2) образовании свободных радикалов, которые вступают в химическое взаимодействие с ДНК;
- 3) разрывах нитей хроматинового деления;
- 4) образовании диметров.

К *химическим мутагенам* относятся:

- 1) химические соединения, используемые в сельском хозяйстве (гербициды и пестициды), в медицине в качестве лекарств и антисептиков (антибиотики, формалин и т. д.), в производстве (консерванты продуктов, тяжелые металлы и др.);
- 2) природные органические и неорганические вещества (нитриты,

- нитраты, алкалоиды, гормоны, ферменты и др.);
- 3) продукты промышленной переработки природных соединений (уголь, нефть);
 - 4) синтетические вещества, ранее не встречающиеся в природе (пестициды, инсектициды, пищевые концентраты, лекарственные вещества);
 - 5) некоторые метаболиты человека.

Химические мутагены обладают большой понижающей способностью, вызывают преимущественно генные мутации и действуют в период репликации ДНК. Известны соединения, получившие названия супермутагены, которые способны повышать частоту мутаций в тысячи раз и более (нитрозомочевина, нитрозогуанидин).

Механизм действия химических мутагенов состоит:

- 1) в дезаминировании (отщеплении аминок групп);
- 2) алкилировании (метилование, этилирование и т. д.). В результате при репликации ДНК нарушается принцип комплементарности и происходит замена нуклеотидных пар: ГЦ → АТ; ГЦ → ЦГ; ГЦ → ТА;
- 3) замене азотистых оснований их аналогами. Вещества, сходные с «обычными» азотистыми основаниями, однако они способны образовывать комплементарные пары с разными «нормальными» основаниями, например, при репликации ДНК напротив гуанина вместо цитозина достраивается 5-бромурацил (аналог тимина). В дальнейшем напротив 5-бромурацила достраивается аденин, а напротив аденина – обычный тимин. Этот же процесс может идти и в противоположную сторону. В результате происходят замены: ГЦ → АТ или АТ → ГЦ;
- 4) ингибировании синтеза предшественников нуклеиновых кислот.

К биологическим мутагенам относятся:

- 1) вирусы (краснуха, корь, грипп);
- 2) невирусные паразитарные агенты (микоплазмы, бактерии, риккетсии, простейшие, гельминты).

Механизм действия биологических мутагенов:

- 1) вирусы встраивают свою ДНК в ДНК клеток хозяина;
- 2) продукты жизнедеятельности паразитов – возбудителей болезней действуют как химические мутагены.

Учитывая характер действия мутагенных факторов мутации можно классифицировать:

1. По характеру изменения генома:

- а) *геномные* – изменение числа хромосом;
- б) *хромосомные* – изменение структуры хромосом;
- в) *генные* – изменение генов.

2. По проявлению в гетерозиготе:

- а) *доминантные*;
- б) *рецессивные*.

3. По отклонению от нормы:

а) *прямые* – приводят к отклонению признаков от так называемого дикого типа, наиболее распространенного в природе, например, изменение в окраске норки на звероферме насчитывает 30 мутаций, а дикий тип в природе имеет коричневый мех.

б) *обратимые* – приводят к полному или частичному восстановлению дикого типа (одичавшие собаки чаще всего по внешнему виду напоминают их предков – волков и шакалов).

4. В зависимости от причин, вызывающих мутации:

а) *спонтанные (самопроизвольные)* мутации происходят под действием естественных мутагенных факторов внешней среды без вмешательства человека;

б) *индуцированные (искусственные)* мутации являются результатом направленного воздействия определенных мутагенных факторов, например, ионизирующей радиации и др.

5. По локализации в клетке:

а) *ядерные* затрагивают хромосомы ядра;

б) *цитоплазматические* затрагивают генетический материал органоидов цитоплазмы (митохондрии, пластиды и др.).

6. По отношению к возможности наследования:

а) *генеративные* мутации происходят в половых клетках, передаются по наследству при половом размножении;

б) *соматические* мутации происходят в соматических клетках, проявляются у самой особи и передаются по наследству только при вегетативном размножении.

7. По фенотипическому проявлению:

а) *летальные*; б) *морфологические*; в) *биохимические*; г) *поведенческие*; д) *устойчивости или чувствительности к повреждающим агентам*; е) *положительные и др.*

Мутации генов и хромосом могут приводить к появлению наследственных болезней человека и животных.

3. ХРОМОСОМНЫЕ МУТАЦИИ

Хромосомные мутации представляют собой перемещения генетического материала, приводящие к изменению структуры хромосом в пределах кариотипа (рис. 13, 14).

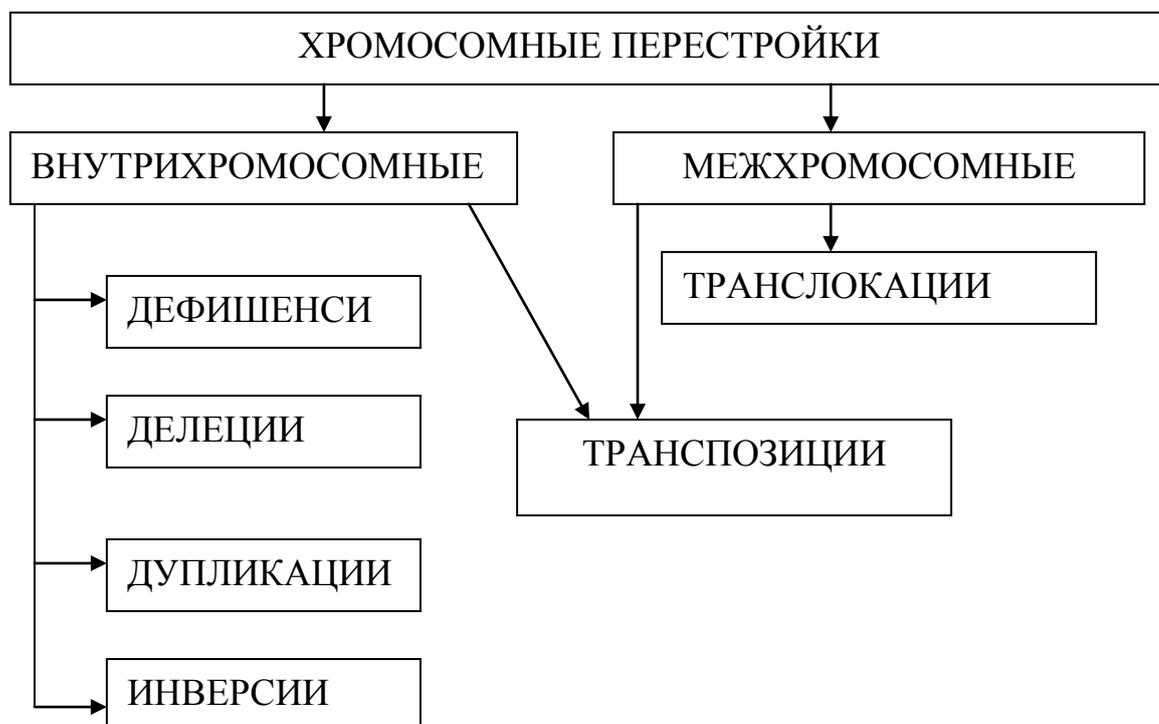


Рисунок 13 – Типы хромосомных перестроек

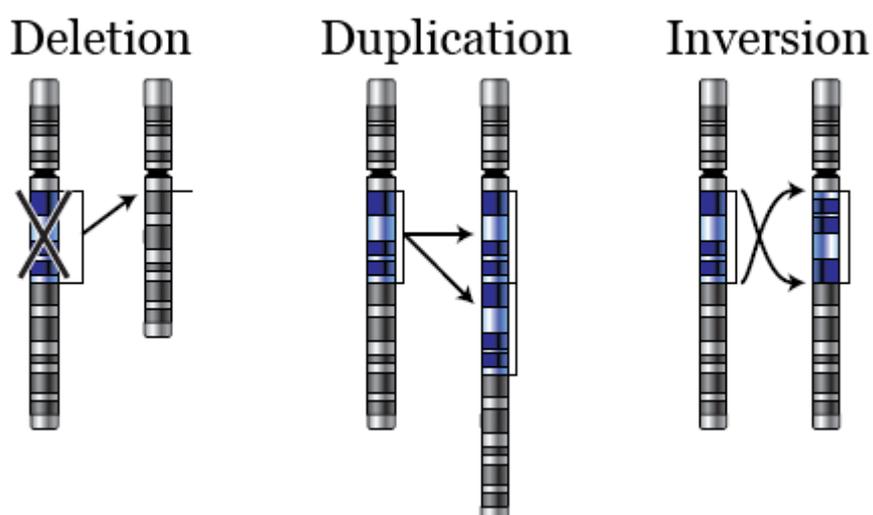


Рисунок 14 – Внутрихромосомные перестройки (рисунок с сайта ck12.org/book/)

Дефишенси (Df) – концевые нехватки. В качестве примера можно привести тяжелое наследственное заболевание у человека синдромом кошачьего крика, названного так по характеру звуков, издаваемых больными младенцами. Обусловлено гетерозиготностью по дефишенси в 5-й хромосоме.

Делеция (Dl) – выпадение участка хромосомы в средней ее части, содержащего обычно целый комплекс генов. В случае выпадения концевого участка возникает концевая нехватка – дефишенси.

При делеции теломеров обоих плеч хромосомы часто наблюдается замыкание оставшейся структуры в кольцо, в результате образуются кольцевые хромосомы. При выпадении центромерного участка образуются децентрические хромосомы.

Нехватки обычно вызывают понижение жизнеспособности и плодовитости особи. У мышей, например, делеция фрагмента 17-й хромосомы может быть доказана благодаря проявлению в гомозиготном состоянии рецессивной мутации *qr* (квейкинг), вызывающей сильную дрожь и подергивание. Делеции укорачивают хромосому. Известна крупная делеция 21-й хромосомы, которая вызывает тяжелую форму белокровия. Делеции обычно летальны в гомозиготе. Очень короткие делеции могут не нарушать жизнеспособность в гомозиготе.

Дупликация (Dp) представляет собой двукратное повторение одного и того же участка хромосомы. Известны случаи многократных повторений или мультипликаций какого-либо участка. Их называют также *амплификациями*.

Дупликации могут происходить в пределах одной и той же хромосомы или сопровождаться переносом копии участка генетического материала на другую хромосому. Повторы, возникшие в одной хромосоме, могут располагаться *тандемно* (*ABCBCDE*) или *инвертированно* (*ABCCBDE*). Различают *терминальные повторы*, если дупликация затрагивает конец хромосомы.

Увеличение дозы гена может вызывать фенотипическое изменение характера проявления признака, например, у дрозофилы при дупликации гена *Var* (полосковидные глаза) уменьшается число фасеток в глазах и усиливается деформация глаз.

Дупликации играют существенную роль в эволюции генома, поскольку они создают дополнительные участки генетического материала, функция которых может быть изменена в результате мутаций и последующего естественного отбора.

Инверсия (In) – тип хромосомной мутации, при которой последовательность генов в участке хромосом изменена на обратную, т.е. происходит поворот участка хромосомы на 180° . Они могут быть большими и маленькими, возникать как в одном плече хромосомы (парацентрическая инверсия), так и в обоих (перцентрическая).

Инверсии вызывают значительные изменения положения генов, что может приводить к летальному исходу. Хорошо инверсии изучены у дрозофилы. У крупного рогатого скота инверсиями объясняют, в некоторых случаях, частичную стерильность быков.

Транслокация (T) – обмен сегментами между негомологичными хромосомами.

Транслокации подразделяют:

- 1) *реципроктные* – две хромосомы обмениваются сегментами;
- 2) *нереципроктные* – сегменты одной хромосомы переносятся в другую;
- 3) *робертсоновские* – две акроцентрические хромосомы соединяются своими центромерными районами.

Транслокации не изменяют числа генов в данном генотипе и не всегда проявляются фенотипически, но у особей гетерозиготных по транслокации, нарушается конъюгация гомологичных хромосом и образуются нежизнеспособные гаметы. Они широко распространены у крупного рогатого скота, овец, свиней, собак, грызунов, рыб.

С этими перестройками связывают интерсексуальность (сочетание мужских и женских черт в развитии) у коз, недоразвитие гонад у овец, пороки развития у собак, некоторые случаи бесплодия у крупного рогатого скота (нарушение сперматогенеза у быков).

У крупного рогатого скота описано 17 различных сочетаний хромосом, вызывающих робертсоновские транслокации (1/25, 1/27, 1/29, 2/4, 13/21 и т. д.), однако чаще всего происходит сочетание 1-й и 29-й хромосомы.

Сообщается о положительном эффекте некоторых робертсоновских транслокаций, например, у мышей, которые в итоге перестройки хромосом быстрее находили в опыте выход из лабиринта. Очевидно, положительное действие транслокаций определяется конкретным эффектом положения генов.

Транспозиции – изменения локализации небольших участков генетического материала, включающих один или несколько генов. Они могут происходить как между негомологичными хромосомами, так и в пределах одной хромосомы. Поэтому они занимают промежуточное положение между внутри- и межхромосомными перестройками.

4. ГЕНОМНЫЕ МУТАЦИИ

Изменение числа наборов хромосом в кариотипе вызывает геномные мутации. Если такие изменения пропорциональны (кратны) гаплоидному набору (n), то говорят о *полиплоидии*. Если изменяется число экземпляров только одной или нескольких хромосом набора, то говорят об *анеуплоидии* (рис. 15).

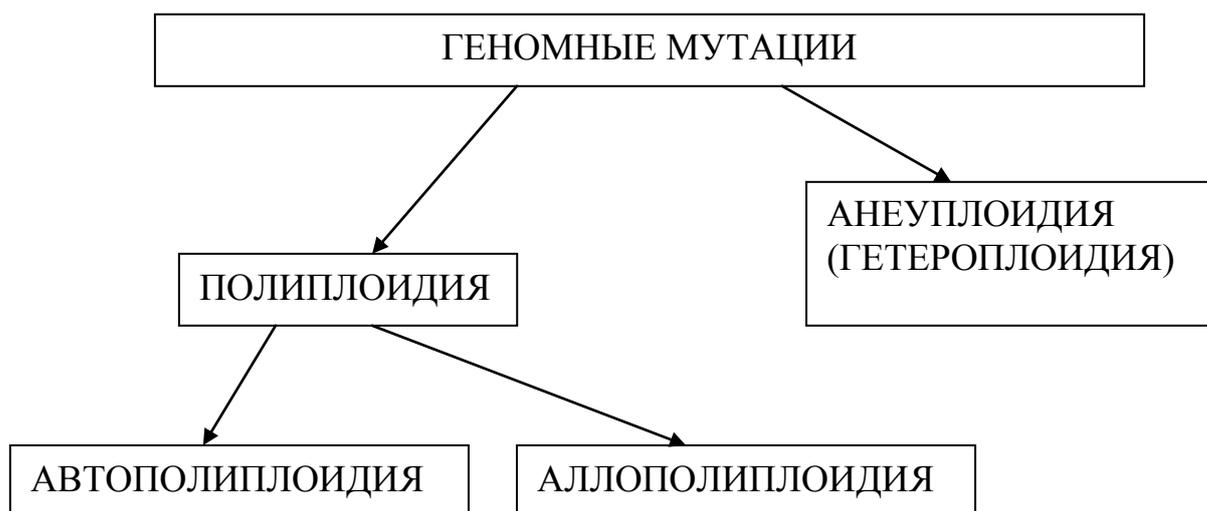


Рисунок 15 – Типы геномных мутаций

Наиболее распространенным типом геномных мутаций является полиплоидия – увеличение числа хромосом, кратное гаплоидному ($3n$ – триплоиды; $4n$ – тетраплоид; $5n$ – пентоплоид). У полиплоидных организмов гаплоидный набор (n) хромосом в клетках повторяется не два раза, как у диплоидов, а значительно больше – до 10-100 раз.

Возникновение полиплоидов связано с нарушением митоза или мейоза. Нерасхождение гомологичных хромосом в мейозе приводит к формированию гамет с увеличенным числом хромосом. У диплоидных организмов в результате такого процесса могут образовываться диплоидные гаметы, от слияния которых образуется тетраплоидный организм, например, капустно-редечный гибрид.

Полиплоидные растения в природе встречаются часто, у животных полиплоидия встречается редко.

Автополиплоидия – повторение в клетке одного и того же хромосомного набора. Свойственна простейшим и часто встречается у растений. Различают *сбалансированные полиплоиды* с четным числом наборов хромосом: $4n$, $6n$, $8n$ и т.д. и *несбалансированные полиплоиды* с нечетной плоидностью $3n$, $5n$, $7n$ и т. д. Последние обычно

имеют пониженную фертильность, так как нечетное повторение каждой из хромосом создает препятствие для их регулярной конъюгации и последующего распределения в мейозе.

Известен случай полиплоидии у золотистого хомячка, в кариотипе которого содержится 44 хромосомы, в то время как у серого обыкновенного их 22.

Искусственные тетраплоидные формы удавалось получать у некоторых видов рыб и амфибий, но сохранить тетраплоидное число хромосом в потомстве не удавалось.

Следует отметить случай рождения мальчика – триплоида, в кариотипе которого было 66 аутосом и XXУ половые хромосомы. Видимых нарушений в развитии отдельных частей тела у него не наблюдалось.

Аллополиплоидия – полиплоид, возникший при межвидовой гибридизации и содержащий несколько разных наборов хромосом. Примером аллополиплоида может служить мягкая пшеница (42 хромосомы) – основная продовольственная культура, которая является естественно возникшим гексаплоидом, т. е. содержит три пары геномов, каждый по семь хромосом.

Анеуплоидия – не кратное гаплоидному уменьшение или увеличение числа хромосом ($2n \pm 1$, $2n \pm 2$ и т. д.).

Виды анеуплоидии: 1) *трисомия* ($2n+1$) три гомологичных хромосомы в кариотипе, например, при синдроме Дауна наблюдается трисомия по 21 хромосоме; 2) *моносомия* ($2n-1$) в наборе одна из пары гомологичных хромосом, например, при синдроме Шерешевского-Тернера наблюдается моносомия X. Моносомии по первым крупным парам хромосом являются для человека летальными мутациями; 3) *нулисомия* ($2n-2$) отсутствие пары хромосом, является летальной мутацией.

Возникновение анеуплоидов происходит по следующим причинам:

- 1) в результате отсутствия конъюгации гомологичных хромосом и образования унивалентов, которые, как правило, не ориентируются надлежащим образом и могут отойти к одному полюсу;
- 2) в результате отхождения двух гомологичных хромосом к одному полюсу в анафазе мейоза I или анафазе митоза;
- 3) из-за отсутствия разделения хромосом на хроматиды, что приводит к нарушению их расхождения в дочерние клетки при втором делении мейоза.

Анеуплоидию в генетике растений используют для определения групп сцепления генов, в селекции – для получения межсортовых замещенных линий и создания дополнительных линий (одна пара хромосом у них замещена идентичной парой гомологичных хромосом другого сорта, в которой содержатся гены, контролирующие хозяйственно полезные признаки).

У животных анеуплоидия вызывает серьезные изменения в процессе онтогенеза. У животных встречается в виде трисомии XXУ и полисомии (XXУУ, XXXУ, XXXXУ и др.) которые относят к синдрому Клайфельтера. Синдром трисомии XXУ выявлен у собак, котов черепаховой окраски, свиней.

Анеуплоидия в виде моносомии Х0 получила название синдром Шерешевского-Тернера. Он описан у мышей и коз. У крупного рогатого скота трисомия по 18, 19 и 23 аутосомам. Фенотип таких особей характеризуется укорочением костей верхней челюсти, карликовостью, половой неполноценностью.

У человека встречается синдром Дауна – трисомия по 21-й паре хромосом с частотой 1: 700-800, синдром Патау – трисомия по 13-й хромосоме с частотой 1:5000-7000, синдром Эдвардса – трисомия по 18-й паре с частотой 1:7000.

Геномную мутацию, в результате которой возникают организмы с редуцированным (одинарным) числом хромосом, называют *гаплоидией*, а сами организмы – *гаплоидами*. В клетках гаплоидов содержится только половина соматического набора хромосом. Они могут возникать спонтанно или быть получены индуцированно и являются бесплодными.

5. ГЕННЫЕ МУТАЦИИ

Генные мутации – наиболее часто встречающийся класс мутационных изменений. Они связаны с изменением последовательности нуклеотидов в ДНК. Они приводят к тому, что мутантный ген перестает работать, и тогда либо образуются соответствующие РНК и белок, либо синтезируется белок с измененными свойствами, что проявляется в изменении каких-либо признаков организма. Вследствие генных мутаций образуются новые аллели, что имеет важное эволюционное значение, так как образуются новые группы организмов.

Изменение структуры ДНК можно разделить на три группы. Мутации *первой группы* заключаются в замене одних оснований дру-

гими (точковые мутации). Они составляют около 20 % спонтанно возникающих генных изменений. *Вторая группа* мутаций обусловлена сдвигом рамки считывания, происходящим при изменении количества нуклеотидных пар в составе гена. В *третью группу* входят мутации, связанные с изменением порядка нуклеотидных последовательностей в пределах гена (инверсии).

Основное внимание при изучении генных мутаций уделяют изменениям чередования пар нуклеотидов в ДНК, в первую очередь изменениям, затрагивающим отдельные пары нуклеотидов, которые составляют класс точковых или точечных мутаций.

Точковые мутации представляют собой изменения пар нуклеотидов в ДНК (или нуклеотидов РНК). Они подразделяются на следующие группы:

- а) *транзиции* – такие замены пар нуклеотидов (АТ ↔ ГЦ) которые не изменяют ориентации (пуринов – пиримидинов в пределах пары);
- б) *трансверсии* – замены пар нуклеотидов изменяющие ориентацию (АТ ↔ ГЦ, АТ ↔ ТА, ЦГ ↔ ГЦ);
- в) *вставка* лишней пары нуклеотидов;
- г) *выпадение* пары нуклеотидов.

Мутации со сдвигом рамки считывания возникают при включении (вставки, инерции) либо выпадении (делеции) одной или нескольких пар нуклеотидов. В результате нарушается вся аминокислотная последовательность, т. е. в клетке синтезируется бессмысленный белок. Обычно такие белки подвергаются быстрому ферментативному разрушению. Большое число мутаций по типу вставок происходит вследствие включения в последовательность нуклеотидов подвижных генетических элементов, которые представляют собой нуклеотидные последовательности, встроенные в геномы эу- и прокариотических клеток, способные самопроизвольно менять свое положение.

Мутации по типу инверсии нуклеотидных последовательностей в гене происходят при инверсии (поворот участка ДНК на 180 градусов). Обычно этому предшествует образование молекулой ДНК петли, в пределах которой репликация идет в направлении, обратном правильному, в результате этого меняется аминокислотная последовательность.

Вопросы для самопроверки:

1. Дайте определение терминам «мутация», «мутаген», «мутант».
2. Назовите основные положения мутационной теории Г. де Фриза.
3. Сформулируйте закон Н.И. Вавилова о гомологических рядах в наследственной изменчивости. В чем состоит значение данного закона?
4. Дайте характеристику типам изменчивости.
5. Назовите основные источники комбинативной изменчивости.
6. В чем состоит механизм действия физических, химических и биологических мутагенных факторов?
7. Расскажите о типах хромосомных перестроек.
8. Дайте определение термину «транслокация». Расскажите о типах транслокаций, приведите примеры.
9. Расскажите о типах геномных мутаций.
10. Дайте характеристику генным мутациям.

Литература к теме:

1. Бакай, А.В. Генетика / А.В. Бакай, И.И. Кочиш, Г.Г. Скрипниченко. – М.: КолосС, 2007. – 448 с.
2. Инге-Вечтомов, С.Г. Генетика с основами селекции / С.Г. Инге-Вечтомов. – М.: Высшая школа, 1989. – 591 с.
3. Щипков, В.П. Общая и медицинская генетика / В.П. Щипков, Г.Н. Кривошеина. – М.: Академия, 2003. – 256 с.

Лекция № 6

Методы изучения изменчивости и генетика популяций

Вопросы:

1. Применение вариационно-статистического метода при обработке массовых данных количественных и качественных признаков.
2. Понятие о популяции.
3. Факторы, влияющие на генетическую структуру популяции.

1. ПРИМЕНЕНИЕ ВАРИАЦИОННО-СТАТИСТИЧЕСКОГО МЕТОДА ПРИ ОБРАБОТКЕ МАССОВЫХ ДАННЫХ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ И КАЧЕСТВЕННЫХ ПРИЗНАКОВ

Биометрия (вариационная статистика) – наука о способах применения математических (статистических) методов для изучения

живых организмов. Предметом вариационной статистики служит группа биологических объектов. Группа определенных объектов составляет совокупность. Совокупностями являются породы, стада животных, линии, семейства, дочери определенного производителя, количество эритроцитов в каком-то объеме крови животного и т. д.

Количественные и качественные признаки. В селекции признаки делятся на *простые* (1 категории), строго дифференцированные действием одного или нескольких генов, и *сложные* (2 категории), обусловленные влиянием большого числа генов.

Признаки *первой категории* носят название *качественных*, или *моногенных*, например, окраска волоса, рогатость и комолость, полиморфные системы белков и ферментов, группы крови, некоторые наследственные уродства и т. д.; а *второй категории* – *количественных*, или *полигенных*, например, яйценоскость, молочная продуктивность, состав молока, промеры тела, показатели воспроизводительной способности и т. д.

Принципиальных различий между качественными и количественными признаками нет, если не считать того, что в случае качественного описания есть хорошо различимые альтернативы, а в случае количественной оценки, как правило, выстраивается непрерывный ряд фенотипических проявлений признака.

Количественным признакам невозможно дать точной качественной характеристики. По таким признакам между индивидуумами наблюдаются постепенные малозаметные переходы, а при расширении не образуются четко выделяемые фенотипические классы. Другими словами, изменчивость подобных признаков является непрерывной. Непрерывная вариация количественного признака в популяции объясняется, прежде всего, действием многих генов, которые носят название *полигены*. Каждый из полигенов оказывает незначительное влияние на изменчивость количественного признака.

Среди полигенных признаков выделяют пороговые признаки, которые проявляются лишь при достижении минимального порога действия генов.

При обработке массовых данных количественных признаков применяют вариационно-статистический метод.

Они позволяют систематизировать и обрабатывать данные специальных экспериментов, первичные данные учета в животноводстве и других областях сельского хозяйства.

Математический анализ массовых данных находит широкое

применение при решении теоретических и практических вопросов генетики, селекции и племенного дела.

Средние величины. Средняя арифметическая (\bar{X}) показывает, какое значение признака наиболее характерно в целом для данной совокупности. Она используется для сравнения пород, стад, производителей и т.д. по какому-либо признаку.

Мода (M_o) – наиболее часто встречающаяся варианта в совокупности. Медиана (M_e) – варианта, расположенная в середине (центре) ряда и делящая его на две равные части.

Средняя арифметическая (\bar{X}) – показатель средней величины признака данной группы особей. При $n < 30$ особей в группе вычисляется по следующей формуле:

$$\bar{X} = \frac{x_1 + x_2 + x_3 + \dots + x_n}{n},$$

где \bar{X} – средняя арифметическая;

x_1, x_2, x_3 и т. д. – величина признака (вариант);

n – численность вариант.

Например, высота в холке у коров симментальской породы составляет в сантиметрах – 131, 135, 138, 140, 139, 141.

$$\bar{X} = (131 + 135 + 138 + 140 + 139 + 141) \div 6 = 135,5 \text{ см.}$$

Если выборка многочисленна, т. е. $n > 30$, то сначала составляют вариационный ряд, а вычисление средней арифметической производят методом отклонения от условной средней по формуле

$$\bar{X} = A + K \times \frac{\sum fa}{n},$$

где A – условная средняя;

a – отклонение классов от класса, в котором находится условная средняя;

fa – поправка или величина, на которую отличается условная средняя (A) от средней арифметической (\bar{X});

K – классовый промежуток;

n – число вариант.

Показатели изменчивости признака в совокупностях. Средняя величина характеризуется одним общим показателем всю группу в целом и поэтому совершенно не учитывает разнообразия особей по изучаемому признаку.

Всякая группа состоит из неодинаковых особей, отличающихся друг от друга по каждому признаку. Различия эти иногда очень велики, иногда они почти незаметны; практически невозможно найти даже двух особей абсолютно одинаковых. Поэтому объединение

неодинаковых особей – основное групповое свойство, называемое разнообразием.

В начале создания новых пород, породных групп, линий важно знать степень разнообразия исходного материала, т. к. чем разнообразнее племенные группы, тем больше имеется возможности для отбора и подбора.

При завершении этих работ наряду с повышением среднего качества хозяйственно полезных признаков требуется уменьшение разнообразия, создание однородных групп по экстерьерным признакам, по качеству шерсти и т. д. Поэтому недостаточно одних средних показателей при изучении групп скота, необходимы еще и показатели разнообразия.

Используются три показателя разнообразия: *лимиты*, *среднее квадратическое отклонение* и *коэффициент вариации*.

Лимиты показывают размах значений и тем самым характеризуют разнообразие признака в группе. Они отмечают наивысший показатель продуктивности, имеющийся в исследуемой группе, что представляет значительный интерес при обследовании животных с точки зрения хозяйственно полезных признаков: обильномолочности, жирномолочности, мясности, шерстности и т. д. В то же время лимиты отмечают и наличие наименее продуктивных животных, нерентабельных для хозяйства. Поэтому лимиты представляют большой интерес даже при наличии других, более точных показателей разнообразия.

Среднее квадратическое отклонение (σ) служит основным показателем разнообразия значений признака в группе. Используется сигма и как самостоятельный показатель, и как основа для конструирования многих других показателей биометрии – коэффициента вариации, ошибок репрезентативности, различных показателей распределения, коэффициентов корреляции и регрессии, элементов дисперсионного анализа, формул регрессии.

Сигма – показатель именованный и выражается в тех же единицах, что и средняя величина.

Чем больше сигма, тем выше изменчивость признака. Сигма имеет два знака «+» и «-». Это свидетельствует об отклонении вариант от средней арифметической как в положительную, так и в отрицательную сторону. При небольшом числе вариант сигма вычисляется по формуле

$$\sigma = \pm \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n - 1}}.$$

Определение среднего квадратического отклонения в больших выборках. Среднее квадратическое отклонение при больших выборках ($n > 30$) определяют с помощью вариационного ряда по формуле

$$\sigma = \pm K \sqrt{\frac{\sum fa^2}{n} - \left(\frac{\sum fa}{n}\right)^2},$$

где K – классовый промежуток;

f – число особей (частот) в каждом классе;

a – условное отклонение классов от среднего (нулевого) класса;

n – число особей (вариант) в выборке.

Определение коэффициента изменчивости. Поскольку среднее квадратическое отклонение – величина именованная, а не относительная, то по ней можно судить о величине изменчивости лишь одноименных признаков. При сравнении же изменчивости различных признаков используют относительный показатель изменчивости (коэффициент вариации) – C_V , определяемый путем деления σ на среднюю величину \bar{X} :

$$C_V = \frac{\sigma}{\bar{x}} \times 100\% .$$

Коэффициент вариации выражает степень изменчивости признака в процентах от величины средней арифметической.

Ошибки средних величин. Исследование больших групп животных может быть разным. Можно использовать всех животных данного массива или изучить лишь небольшую отобранную часть животных – выборочное исследование.

Количество интересующих исследователей особей (вариант) называется *генеральной совокупностью*. Объем генеральной совокупности определяется задачами исследования. Если требуется изучить какую-нибудь породу, то генеральной совокупностью будет весь скот этой породы, если же надо изучить, например, живую массу бычков этой породы в возрасте одного года, то генеральной совокупностью будут только годовалые бычки данной породы.

В производственных условиях чаще всего проводится выборочное исследование, например, надо определить удои дочерей быка и сделать заключение, получают ли от данного производителя потомство с более высокой молочной продуктивностью по сравнению с потомством, полученным от другого быка-производителя, и решить вопрос о дальнейшем его использовании в данном хозяйстве. Практически произвести сплошное обследование всех дочерей этого быка

невозможно. В данном случае применяется выборочное исследование. По отношению к имеющимся дочерям вычисленные средние величины будут точными, но, характеризуя этими средними всех дочерей данного быка, с учетом рождения, допускаем определенную ошибку.

Эти ошибки называются ошибками выборочного метода, так как они свойственны только выборочному биометрическому методу исследования.

Вычисление этих ошибок необходимо для правильного суждения о средних величинах x , σ , C_V при характеристике ими всего массива особей.

Вариационной статистикой установлено, что средняя арифметическая генеральной совокупности \bar{X} лежит в пределах $\pm m$ от средней арифметической \bar{X} , то же для σ и C_V .

Ошибка средней арифметической $m_{\bar{X}}$ вычисляется по формуле

$$m_{\bar{X}} = \pm \frac{\sigma}{\sqrt{n}}.$$

Ошибка зависит от изменчивости и численности вариант. Чем больше изменчивость, тем больше ошибка, и, наоборот, чем больше численность, тем меньше ошибка указанных величин.

Ошибка среднего квадратического отклонения вычисляется по формуле

$$m_{\sigma} = \pm \frac{\sigma}{\sqrt{2 \times n}}.$$

Ошибка выборочной разности. В биометрических исследованиях исключительное значение имеет разность – результат вычитания одной величины из другой. По разности производится сравнение отдельных животных или групп между собой и намечается дальнейшее их использование. По разности между признаками потомков и признаками матерей (или других групп) определяют качество производителей. По разности между контрольной и опытной группами судят об эффективности опыта и т. д.

Вопрос достоверности разности не возникает там, где сравниваются две генеральные совокупности, но оно необходимо, когда сравнение проводят между двумя выборками.

Для правильного суждения о разности необходимо вычислить ошибку выборочной разности:

$$m_d = \pm \sqrt{m_1^2 + m_2^2},$$

где m_d – ошибка выборочной разности;

m_1^2 – ошибка средней арифметической признака одной группы;
 m_2^2 – ошибка средней арифметической признака другой группы.

Затем устанавливают критерий достоверности разности t_d :

$$t_d = \frac{d}{m_d},$$

где t_d – критерий достоверности разности;

d – разность между средними арифметическими;

m_d – ошибка выборочной разности.

Достоверность разности определяется по таблице Стьюдента, в которой приведены значения числа степеней свободы (ν), равные $\nu = n_1 + n_2 - 2$.

За минимальный порог достоверности принимается первый порог. Если критерий достоверности разности равен или превышает первый порог, то это значит, что надежность не менее 0,95 (т. е. разность достоверна в 95 случаях из 100). Если критерий равен или превышает второй или третий порог, то надежность равна 0,99 и 0,999 (т. е. разность достоверна в 99 случаях из 100 или достоверна в 999 случаях из 1000).

2. ПОНЯТИЕ О ПОПУЛЯЦИИ

Разработка и реализация селекционных программ по животноводству невозможны без применения популяционной генетики, в основу которой входит установление генетической структуры совокупности особей с помощью методов математической статистики.

В генетическом аспекте популяция – это пространственно-временная группа скрещивающихся между собой особей одного вида.

В животноводстве под популяцией понимают совокупность особей, отличающихся по своей генной структуре от других совокупностей особей данного вида, породы, линии или отдельной внутривидовой группы, населяющих определенную территорию (например, определенную географическую зону, область, район, конкретное животноводческое хозяйство) и размножающихся при свободном спаривании (панмиксии).

Формирование популяционной генетики как самостоятельного раздела генетических исследований произошло с появлением работ датского ученого В. Йоганнсена, который в 1903 г. опубликовал работу «О наследовании в популяциях и чистых линиях».

В естественных и искусственных условиях разведения живот-

ных встречаются разные типы популяций:

Генетическая, или панмиктическая, популяция, для которой характерны свободное спаривание особей, отсутствие избирательности при подборе животных и отсутствие избирательности слияния гамет при оплодотворении;

гетерогенная популяция – искусственно созданное стадо на базе разных пород или линий одного вида животных;

«замкнутая» популяция – группа особей, спаривающихся только друг с другом (разведение «в себе»). Генофонд подобной популяции определяется относительной чистотой аллелей каждого локуса популяции и называется аллелотипом;

исходная популяция – исходный селекционный материал, с которым ведется целенаправленная племенная работа;

контрольная популяция – специальное стадо, предназначенное для квалифицированной оценки селекционного прогресса;

идеальная популяция – реально не существующая популяция. Используется как математическая модель для решения вопросов популяционной генетики и теоретической селекции.

Каждая популяция характеризуется определенными соотношениями генных частот и частот гомозиготных и гетерозиготных генотипов. В генетическом плане разнородна, но входящие в нее особи более схожи друг с другом, чем особи из других, близких им совокупностей.

Генетическая популяция – сложная биологическая система, которая обладает противоположными свойствами: динамичностью и постоянством. Она непрерывно подвергается влиянию факторов, способных вывести ее из генетического равновесия: разные типы скрещивания и размножения; отбор (искусственный и естественный); мутационный процесс; меняющиеся факторы среды; миграция особей; дрейф генов.

Для изучения генетической структуры популяций используют методы:

а) метод генетического анализа, при котором изучают фенотипические качества родителей и потомства, при этом выясняют характер наследования отдельных признаков в группах потомков;

б) метод цитогенетического анализа кариотипа у особей популяции, при котором выявляют хромосомные аномалии, влияющие на прогресс популяции. Особенно он важен при оценке производителей для предотвращения распространения хромосомных дефектов;

в) математический метод, в том числе биометрический, позволяющий выразить состояние и динамику генетической структуры, определить степень влияния генетических факторов на фенотипическое проявление признака. Математический анализ генетической структуры позволяет моделировать генетические процессы, происходящие в популяции в ряде поколений, и определять их перспективу;

г) эколого-физиологический метод, при котором устанавливают влияние факторов среды на состояние популяции и степень реализации генетического потенциала в фенотипическом проявлении признаков по физиологическим, интерьерным и экстерьерным показателям. Метод может выявить приспособленность фенотипов к условиям обитания, что особенно важно при современной технологии ведения животноводства.

Наследование в панмиктической популяции. Один из путей изучения панмиктической популяции – исследование частоты распространения в ней особей различных генотипов, т. е. изучение ее структуры по отдельным генам или локусам.

Каждое поколение в популяции воспроизводится за счет сочетания гамет родителей. Поэтому численность особей определенного генотипа (AA , Aa и aa) будет обусловлена частотой разных типов гамет родителей. Представим, что в какой-то популяции встречаются гомозиготы: AA (черные) и aa (красные) и их число одинаковое. Такая группа особей будет производить равное число мужских и женских гамет содержащих гены A и a ($0,5 A$ и $0,5 a$).

При свободном спаривании будут осуществляться следующие комбинации:

Гамета	$0,5 A$	$0,5 a$
$0,5 A$	$0,25 AA$	$0,25 Aa$
$0,5 a$	$0,25 Aa$	$0,25 aa$

Доминантные гомозиготы AA возникают с частотой $0,25$, гетерозиготы Aa – $0,5$ и рецессивные гомозиготы aa – $0,25$. Отсюда относительная частота различных генотипов в популяции: $0,25AA + 0,5Aa + 0,25aa = 1$, или $25\%AA + 50\%Aa + 25\%aa = 100\%$.

При полном доминировании признака, вызываемого геном A , популяция распадается на две группы: одна с доминирующим признаком – $0,25AA + 0,5Aa$ (черные), другая, с рецессивным – $0,25aa$ (красные). Наследование данного признака идет в отношении $3/75\%: 1/25\%$.

Каким будет характер наследования в следующем поколении? Частота гамет с аллелью A будет равна $0,5$ ($0,25AA + 0,25A$ от гетерозигот Aa), с аллелью a – также $0,5$ ($0,25aa + 0,25a$ от гетерозигот Aa), т. е. соотношение гамет будет таким же, как и в предыдущем поколении. Популяция вновь приобретает структуру: $0,25AA + 0,5Aa + 0,25aa$, а соотношение доминантов к рецессивам $3:1$.

Однако в популяциях чаще наблюдается разная численность гомозигот: одних больше, других меньше. Например, в популяции крупного рогатого скота численность сплошь окрашенных животных составляет 100 , а пегих 180 голов. Их соотношение – $1,0:1,8$, а соотношение частот аллелей – $0,2A : 0,8a$.

При свободном спаривании следует ожидать:

Гамета	$0,2 A$	$0,8 a$
$0,2 A$	$0,04 AA$	$0,16 Aa$
$0,8 a$	$0,16 Aa$	$0,64 aa$

На каждые 100 зигот: 4% гомозиготных (AA), 32% гетерозиготных (Aa) сплошь окрашенных, 64% гомозиготных пегих (aa).

В следующем поколении гаметы с аллелью A будут возникать с частотой $0,2$ ($0,04$ от гомозигот $AA + 0,16$ от гетерозигот Aa), а гаметы с аллелью a – $0,8$ ($0,64$ от гомозигот $aa + 0,16$ от гетерозигот Aa). Отсюда следует, что в данной популяции поддерживается одинаковое соотношение частот генотипов ($0,2A : 0,8a$) и фенотипов (64% пегих и 36% сплошь окрашенных). Подобное соотношение будет повторяться в каждой последующей генерации.

Таким образом, в популяциях каждого поколения свободного скрещивания частота генотипов с доминантной и рецессивной аллелями при любой их концентрации всегда сохраняется на одном исходном уровне.

Это свойство популяции было выявлено в 1908 г. английским математиком Дж. Харди и немецким врачом-генетиком Г. Вайнбергом, сформулировавшими закон, отражающий частоту распределения гомозигот и гетерозигот в свободно скрещивающейся популяции. Закон Харди-Вайнберга выражается формулой

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1,$$

где частота (соотношение) генотипов и фенотипов в популяции соответствует формуле биннома Ньютона $(p+q)^2$;

p – частота доминантного гена (A);

- q – частота рецессивного гена (a);
- p^2 – частота гомозигот по аллелю A (генотип AA);
- $2pq$ – частота гетерозигот (генотип Aa);
- q^2 – частота гомозигот по аллелю a (генотип aa).

Формулу Харди-Вайнберга можно воспроизвести по решетке Пеннета, если концентрацию доминантного гена A обозначить через p (pA), а рецессивного гена a – через q (qa):

Концентрация генов	pA	qa
pA	p^2AA	$pqaAa$
qa	$pqaAa$	q^2aa

Полученные в квадратах генотипы, как результат свободного соединения гамет, отражают численное соотношение гомо- и гетерозигот по доминантному гену A и гомозигот-рецессивов (a):

$$p^2AA + 2pqaAa + q^2aa = 1.$$

Выражение представляет формулу Харди-Вайнберга, из которой следует:

- число гомозигот-доминантов (AA) равно квадрату частоты доминантного гена (p^2);
- число гомозигот-рецессивов (aa) равно квадрату частоты рецессивного гена (q^2);
- число гетерозиготных особей равно удвоенному произведению частоты обеих аллелей ($2pq$).

Согласно закону Харди-Вайнберга в свободно скрещивающейся популяции исходное соотношение генотипов (AA , Aa и aa) из поколения в поколение остается постоянным. Эту закономерность свободно размножающейся популяции называют генетическим равновесием – первым законом структуры панмиктической популяции.

Рассмотрим применение формулы Харди-Вайнберга для некоторых случаев генетического анализа популяций.

1. Закон Харди-Вайнберга позволяет определить соотношение генотипов в популяции в случае, если доминантные гомозиготы (AA) фенотипически неотличимы от гетерозигот (Aa). Так, наследственно обусловленная летальная бесшерстность телят у крупного рогатого скота вызывается рецессивным геном (c). Бесшерстные телята гомозиготны по этому гену (cc), здоровые – могут быть гомозиготными (CC) или гетерозиготными (Cc).

В стаде из 864 родившихся телят шесть были бесшерстными. Вычисляем частоту известных гомозигот (сс):

$$\tilde{n} = \frac{n_1}{N} = \frac{6}{864} = 0,0069.$$

Частота генотипа $сс=q^2$ соответствует формуле Харди-Вайнберга, откуда частота рецессивного аллеля бесшерстности будет равна:

$$q = \sqrt{q^2} = \sqrt{0,0069} = 0,0833$$

При двухаллельной системе $p + q = 1$, тогда $p = 1 - q = 1 - 0,0833 = 0,9167$.

По формуле $p^2 + 2pq + q^2$ вычисляем частоты генотипов:

$$CC = p^2 = (0,9167)^2 = 0,840 = 84,0\%;$$

$$Cc = 2pq = 2 \times (0,9167 \times 0,0833) = 0,153 = 15,3\%;$$

$$cc = q^2 = (0,0833)^2 = 0,007 = 0,7\%.$$

Общая сумма всех частот равна: $1,00 = 100\%$.

В изученном стаде 15,3% животных оказались гетерозиготными (Cc) – носителями гена бесшерстности, при спаривании которых может рождаться до 0,7% телят с дефектом кожи и волосяного покрова.

2. Закон Харди-Вайнберга может быть использован для установления относительного числа генотипов в популяции, когда неизвестны частоты аллелей ни доминантного, ни рецессивного гена. Так, предположим, что в стаде имеется 100 животных черной масти, от которых в небольших количествах всегда рождаются телята красной масти. Следовательно, среди этих 100 голов какая-то часть гомозиготна (AA), какая-то – гетерозиготна (Aa). Для установления относительной частоты доминантного (A) и рецессивного аллеля (a) в данном стаде можно использовать схемы возможных вариантов спаривания: AAxAA, AAxAa, AaxAa, которые позволят ориентировочно установить частоту аллелей. Частота аллеля A будет в три раза больше, чем аллеля a ($9 : 3 = 3 : 1$), т. е. 0,75 % A и 0,25% a.

Отсюда частоты генотипов можно определить по формуле Харди-Вайнберга:

$$AA = p^2 = (0,75)^2 = 0,5625 = 56,2\%,$$

$$Aa = 2pq = 2 \times (0,75 \times 0,25) = 0,3750 = 37,5\%,$$

$$aa = q^2 = (0,25)^2 = 0,0625 = 6,3\%.$$

Общая сумма всех частот равна $1,00 = 100\%$.

В изученных нами трех стадах подобной исходной структуры действительно рождалось 6,3% телят красной масти.

Рассмотрим пример. В овчарне среди 844 овец насчитывается 729 длинноухих каракульских, 111 короткоухих и 4 безухих. Какова частота генов, детерминирующих различия по длине ушей?

Прежде всего, надо сказать, что этот признак наследуется по типу неполного доминирования. Определить частоту рецессивной аллели можно следующим образом: $q = \sqrt{\frac{4}{844}} = \sqrt{0,005} = 0,07$, тогда $p = 1 - 0,07 = 0,93$.

Частота $AA = p^2 = 0,93^2 \times 844 = 730$.

Частота $Aa = 2pq = 2 \times 0,93 \times 0,07 \times 844 = 110$.

Частота $aa = q^2 = 0,07^2 \times 844 = 4$.

До сих пор речь шла об учете в популяции признаков, которые детерминируются аутосомными генами и каждый представлен двумя аллелями. Можно ли рассчитать частоту аллелей, если ген представлен серией множественных аллелей? В этом случае расчет надо начинать с той группы особей, которая представлена индивидами одного гомозиготного типа.

Например, группа крови человека системы АВ0 определяется геном I , представленным системой из трех аллелей (I^A, I^B, I^0). Частоты фенотипов по группам крови в популяции следующие: А – 0,45; В – 0,13; АВ – 0,06; 0 – 0,36. Рассчитаем частоту аллелей.

Прежде всего, следует определить, какие генотипы возможны в каждой группе. В группе А могут быть люди двух генотипов: $I^A I^A$ и $I^A I^0$, так как имеет место полное доминирование, то же в группе В – $I^B I^B$ и $I^B I^0$ (полное доминирование). В группах АВ – один генотип $I^A I^B$, но две аллели, которые могут встречаться с разной частотой, и в группе 0 – тоже один $I^0 I^0$. Следовательно, для определения частоты аллели подходит только группа 0. Обозначим частоты аллелей: $I^0 - r$, $I^A - p$, $I^B - q$. Рассчитать частоту аллели I^0 можно по формуле

$$r = \sqrt{0,36} = 0,60.$$

Суммарная частота групп крови В и 0 равна $(q + r)^2$, т. е. $0,13 + 0,36 = 0,49$. Следовательно, $q + r = \sqrt{0,49} = 0,70$. Отсюда $q = (q + r) - r = 0,70 - 0,60 = 0,10$. Теперь легко определить p : $p = 1 - q - r = 1 - 0,60 - 0,10 = 0,30$. Суммарная частота групп крови А и 0 равна $(p + r)^2$, откуда $p = \sqrt{0,45 + 0,36} - 0,60 = 0,90 - 0,60 = 0,30$, т. е. результаты совпадают.

Чтобы проверить, находится ли популяция в равновесии, надо выяснить, равна ли частота людей с группой крови АВ произведению $2pq$. Исходя из полученных значений частот $2pq = 2 \times 0,30 \times 0,10 = 0,06$. Именно с такой частотой встречаются люди с группой крови АВ, значит, популяция находится в равновесии.

3. ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ГЕНЕТИЧЕСКУЮ СТРУКТУРУ ПОПУЛЯЦИИ

Популяция способна сохранять структуру в ряде поколений. В то же время, любая популяция может менять свою генетическую структуру под воздействием внешних и внутренних факторов.

Именно эти два процесса обеспечивают популяции генетическую динамику, на фоне которой формируется приспособленность особей к меняющимся условиям среды, внутренним и внешним факторам.

На генетическую структуру популяции влияют следующие основные факторы.

1. *Генные и хромосомные мутации.* Генетическая структура популяции изменяется под влиянием мутаций, происходящих на уровне аллелей в результате нарушения копирования пар азотистых оснований в молекуле ДНК (точковые или генные мутации), или на уровне хромосом в результате хромосомных перестроек (аббераций) или изменения числа хромосом (хромосомные мутации). Мутации способствуют увеличению числа гетерозиготных особей, которые могут лучше или хуже приспосабливаться к условиям обитания.

2. *Миграция особей.* В процессе миграции происходит поступление генов в конкретную популяцию за счет особей из других популяций, что в конечном итоге способствует созданию потока генов. В популяциях сельскохозяйственных животных и птицы он обеспечивается за счет завоза новых животных из стад других хозяйств нашей страны или из-за рубежа. Следовательно, вывоз и выбраковка особей уменьшают поток генов, изменяют частоту аллелей в популяции.

3. *Способ размножения.* Свободное спаривание самцов и самок приводит популяцию в состояние генетического равновесия по частоте генов и генотипов. В последующих поколениях в популяции сохраняются те же концентрации аллелей и то же соотношение генотипов, что и у родителей. Это возможно лишь при отсутствии отбора, мутации или миграции особей. В панмиктической популяции коэффициент инбридинга равен нулю. Однако при работе с сельскохозяйственными животными зачастую используют инбридинг, который приводит к постепенному увеличению гомозиготности, следовательно, в популяции наблюдается изменение частоты аллелей одного и того же локуса.

4. *Случайный генетический дрейф*. Случайный, или выборочный характер наследования, служащий причиной генетического дрейфа, оказывает определенное влияние на изменение генных частот и может привести к такой генетической изменчивости, которая не обусловлена давлением со стороны мутаций, отбора и миграции особей. Изменение равновесия генных частот в ограниченных популяциях вызывается случайными или так называемыми генетико-автоматическими процессами, протекающими на фоне ограниченного выбора родительских гамет, участвующих в процессе оплодотворения при получении следующей генерации.

Значение генетического дрейфа в изменении генных частот в популяции определяется ее численностью. Чем меньше популяция, тем больше вероятность случайных изменений концентрации отдельных генов, тем быстрее наступает гомозиготное состояние в локусе у всех особей популяции. В небольших популяциях случайное расщепление генов в гаметах и рекомбинации их в зиготах может быть единственной причиной генетического дрейфа, а в некоторых случаях и более важным фактором, чем выборка малой величины.

Генетический дрейф может оказать большое влияние на структуру популяции при использовании родственного спаривания в течение нескольких поколений и особенно инбридинга типа «родитель х потомок» или типа «брат х сестра».

5. *Естественный и искусственный отбор*. Отбор приводит к повышению концентрации одних генов и понижению концентрации других.

Влияние естественного отбора на популяцию определяется не одним геном, а их совокупностью, проявляя комплекс всех наследственных задатков в виде фенотипического состояния признаков. Естественный отбор способствует выживанию и сохранению тех особей, которые благодаря индивидуальным особенностям лучше приспособляются к условиям внешней среды, ограждает популяцию от действия вредных мутаций и сохраняет ее структуру.

В популяциях сельскохозяйственных животных естественный отбор дополняется действием искусственного отбора, который дает возможность оказывать давление на частоту генов и получать эффективные сдвиги генных частот уже в потомстве ближайших поколений.

В работе с животными используют следующие типы искусственного отбора: стабилизирующий, направленный, дивергентный,

технологический и косвенный.

При *стабилизирующем* отборе происходит консолидация селекционного признака; в результате среднее значение признака в популяции не меняется, особей с крайними вариантами признака выбраковывают, наступает стабилизация генетической изменчивости, и частоты генов приобретают генетическое равновесие.

Направленный, или методический отбор обеспечивает изменение среднего значения селекционного признака у потомков в желательном направлении при одновременном сужении генетической и фенотипической изменчивости. Такой отбор приводит за несколько поколений к значительному сдвигу средней величины признака в сторону (максимальную или минимальную), соответствующую целям селекции. Направленный отбор способствует совершенствованию существующих и выведению новых высокопродуктивных пород, линий и кроссов животных.

Если необходимо получить животных с противоположным уровнем продуктивности (например, высокой и низкой живой массы) или изучить наследственность и генетическую корреляцию количественных признаков, применяют *дивергентный отбор*, т. е. отбор в двух направлениях. При этом популяция разделяется на популяционные группы, различающиеся между собой по генотипам и фенотипам.

В условиях перевода животноводства на промышленную основу особое значение приобретает *технологический* отбор, при котором отбирают особей, приспособленных к экстремальным условиям содержания и кормления.

При отборе сельскохозяйственных животных учитывают также и некоторые косвенные признаки, которые не имеют прямой хозяйственной ценности, но связаны с количественными хозяйственно полезными признаками. Такой отбор называют *косвенным*.

Таким образом, популяционная генетика позволяет определить генетическую долю изменчивости в общей изменчивости признаков, анализировать процесс происходящие в популяциях при различных формах отбора и подбора.

Вопросы для самопроверки:

1. Дайте определение терминам «биометрия», «генеральная совокупность».
2. Какие генетико-статистические параметры характеризуют фенотипический уровень и изменчивость признака?

3. Назовите факторы, влияющие на генетическую структуру популяции.
4. Сформулируйте закон Харди-Вайнберга.
5. Дайте характеристику генетической популяции.
6. Назовите методы, использующиеся для изучения генетической структуры популяций.
7. Расскажите о типах популяций.
8. Назовите типы искусственного отбора.

Литература к теме:

1. Бакай, А.В. Генетика / А.В. Бакай, И.И. Кочиш, Г.Г. Скрипниченко. – М.: КолосС, 2007. – 448 с.
2. Тихомирова, М.М. Генетический анализ: учеб. пособие / М.М. Тихомирова. – Л.: Изд-во ЛТУ, 1990. – 280 с.
3. Четвертакова, Е.В. Теоретические основы селекции: метод. указания / Е.В. Четвертакова; Краснояр. гос. аграр. ун-т. – Красноярск, 2013. – 74 с.

Лекция №7

Генетические основы иммунитета, группы крови, биохимический полиморфизм

Вопросы:

1. Понятие об иммунитете и иммунной системе организма.
2. Клеточная и гуморальная система иммунитета.
3. Генетический контроль иммунного ответа.
4. Группы крови. Значение групп крови для селекции.
5. Биохимический полиморфизм белков.

1. ПОНЯТИЕ ОБ ИММУНИТЕТЕ И ИММУННОЙ СИСТЕМЕ ОРГАНИЗМА

Под *иммунитетом* понимают способ защиты организма от всех антигенно чужеродных веществ как экзогенной, так и эндогенной природы. Иммунитет выступает в качестве фактора стабильности онтогенеза – необходимого условия передачи наследственного материала от поколения к поколению.

Основоположником теории иммунитета является русский ученый, лауреат Нобелевской премии И.И. Мечников.

Система органов и клеток организма, реагирующая на появление чужеродных субстанций называется *иммунной системой орга-*

низма. Она обеспечивает иммунитет, способствуя сохранению гомеостаза, и является совокупностью лимфоидных органов и тканей, генерирующих клетки, способные самостоятельно или путем синтеза антител специфически взаимодействовать с антигеном. В генетическом аспекте антитело рассматривается как вещество, способное при введении в организм животного индуцировать образование специфических антител, а также специфически связываться с последним. *Антигены* – полимерные вещества белковой природы или их синтетические аналоги, несущие признаки генетически чужеродной информации. *Антитела (иммуноглобулины)* – белки иммуноглобулиновой природы, образующиеся в организме животных в ответ на введение антигенов и способные связывать их или гаптены, имеющие аналогичные детерминантные группы.

Свойство антигенов вызывать иммунный ответ называют *иммуногенностью*. Она зависит от структуры и степени чужеродности антигена, а также от индивидуальных особенностей организма, его видовой принадлежности, особенностей развития и состояния к моменту поступления антигена, т. е. от иммунологической реактивности.

Иммунологическая реактивность (иммунный статус, иммунный профиль) – способность иммунной системы к ответу в данный момент времени. Ее характеризуют: концентрация иммуноглобулинов, лейкоцитов и лимфоцитов, соотношение В и Т-клеток; механизм резистентности и иммунного ответа на стимуляцию.

В иммунную систему входят центральные и периферические органы: *центральные* – тимус, фабрициева сумка, пейеровы бляшки и костный мозг; *периферические* – кровь, лимфатические узлы, селезенка.

Исходным началом иммунокомпетентных клеток являются стволовые клетки красного костного мозга, которые, попадая в вилочковую железу, дифференцируются в Т-лимфоциты, тогда как клетки, не прошедшие через тимус, превращаются в В-лимфоциты. Затем Т- и В-клетки выходят из центральных органов и заселяют Т- и В-зоны периферических лимфоидных органов, обеспечивая клеточный и гуморальный иммунитет организма.

2. КЛЕТОЧНАЯ И ГУМОРАЛЬНАЯ СИСТЕМА ИММУНИТЕТА

Специфическую иммунную защиту в основном обеспечивают лимфоциты, осуществляющие это двумя путями: **клеточным** или **гуморальным**.

Клеточный иммунитет обеспечивают иммунокомпетентные Т-лимфоциты, образующиеся из стволовых клеток, мигрирующих из красного костного мозга в тимус. Попадая в кровь, Т-лимфоциты создают большую часть лимфоцитов самой крови, а также оседают в периферических органах иммуногенеза (лимфатических узлах и селезенке), образуя в них тимус-зависимые зоны, которые становятся активными точками пролиферации (размножения) Т-лимфоцитов вне тимуса.

Дифференциация Т-лимфоцитов происходит в трех направлениях. Первая группа дочерних клеток способна при встрече с «чужим» белком-антигеном (возбудителем болезни, или собственным мутантом) вступать с ним в реакцию и уничтожать его. Такие лимфоциты называются Т-киллеры и характеризуются тем, что способны собственными силами, без предварительной иммунизации и без подключения антител и защитного компонента плазмы крови осуществлять лизис клеток-мишеней. Таким образом, Т-киллеры являются отдельной ветвью дифференциации стволовых клеток и предназначены создавать первичный барьер в противовирусном и противоопухолевом иммунитете организма.

Другие две популяции Т-лимфоцитов: Т-хелперы и Т-супрессоры – осуществляют клеточную иммунную защиту через регуляцию уровня функционирования Т-лимфоцитов в системе гуморального иммунитета. Т-хелперы в случае появления в организме антигенов способствуют быстрому размножению эффекторных клеток (исполнителей иммунной защиты).

Популяция Т-лимфоцитов по своей функциональной направленности является гетерогенной и характеризуется сложным составом антигенных и рецепторных структур на поверхности клетки. Они имеют гладкую поверхность в связи с низким содержанием иммуноглобулиновых рецепторов на своей поверхности. В функциональном отношении Т-лимфоциты отвечают за развитие клеточного иммунитета, регулируют становление иммунного ответа, обеспечивают резистентность при ряде бактериальных и вирусных инфекций, а также служат хранителем иммунологической памяти.

Гуморальный иммунитет обеспечивают лимфоциты, которые дифференцируются из стволовых клеток мозга не в тимусе, а в других местах (в тонкой кишке, лимфатических узлах, глоточных миндалинах и т. д.) и называются В-лимфоцитами. При первом контакте с антигеном чувствительные к нему Т-лимфоциты интенсивно размножаются. Некоторые из дочерних клеток дифференцируют в клетки иммунологической памяти и на уровне лимфоузлов в \mathcal{L} -зонах превращаются в плазматические клетки, далее способные создавать

гуморальные антитела. Способствуют этим процессам Т-хелперы. Антитела представляют собой большие протеиновые молекулы, имеющие специфическое родство к тому или иному антигену, и называются *иммуноглобулинами*. Каждая молекула иммуноглобулина составлена из двух тяжелых и двух легких цепей, связанных друг с другом дисульфидными связями, и способна активизировать клеточные мембраны антигенов и присоединять к ним комплемент плазмы крови. Комплемент плазмы крови имеет два пути активизации: классический (от иммуноглобулинов) и альтернативный (от эндотоксинов или ядовитых веществ и от лекарств). Выделяют 5 классов иммуноглобулинов (Ig): G, A, M, D, E, различающихся по функциональным особенностям.

Ig G. Составляют большую часть (85%) иммуноглобулинов сыворотки крови. Состоит из двух тяжелых и двух легких цепей. Это основной класс иммуноглобулинов, защищающих организм от бактерий, токсинов и вирусов. В наибольшем количестве IgG-антитела вырабатываются на стадии выздоровления после инфекционного заболевания. Только IgG способны транспортироваться через плаценту от матери к плоду (проходить через плацентарный барьер) и обеспечивать защиту материнскими антителами плода и новорожденного.

IgM. Самая крупная молекула, представляет собой полимерный Ig из пяти субъединиц, соединенных дисульфидными связями и дополнительной J-цепью, имеет 10 антиген-связывающих центров. Составляют 5-10 % всех антител. IgM – наиболее ранний класс антител, образующихся при первичном попадании антигена в организм. Наличие IgM-антител к соответствующему возбудителю свидетельствует о свежем инфицировании (текущем инфекционном процессе). IgM способны агглютинировать бактерии, нейтрализовать вирусы, активировать комплемент, активизировать фагоцитоз, связывать эндотоксины грамотрицательных бактерий.

IgA. Выделяют сывороточные IgAc и секреторные IgAs, их количество составляет около 5-10 % всех иммуноглобулинов.

Секреторные IgAs находятся в слюне, пищеварительных соках, секрете слизистой носа, в молозиве, молоке. Они являются первой линией защиты слизистых, обеспечивая их местный иммунитет. IgAs первыми вступают в контакт с возбудителями большинства инфекционных заболеваний, проникающими через слизистые оболочки, обеспечивая бактерицидный, вирулицидный, опсонизирующий эффект (опсонины – антитела, относящиеся к классу иммуноглобулинов G (IgG) и в значительной степени определяющие противобактериальную, противовирусную и противоопухолевую сопротивляемость организма).

Сывороточные IgA_с по силе действия слабее секреторных, находятся в сыворотке крови, оказывают бактерицидное действие и вызывают нейтрализацию экзотоксинов, через плаценту не проникают.

IgE – *реагины* (антитела аллергии) представляют мономер, в сыворотке крови находятся в низких концентрациях 0,01 %, состоят из двух тяжелых и двух легких цепей. Они опосредуют реакции гиперчувствительности немедленного типа. Уровень IgE повышается при аллергических состояниях, гельминтозах.

IgD. В сыворотке крови находятся в низких концентрациях 0,01 %, состоят из двух тяжелых и двух легких цепей, участвуют в развитии местного иммунитета, обладают антивирусной активностью, выявляются при различных хронических заболеваниях.

Классы иммуноглобулинов представлены на рисунке 16.

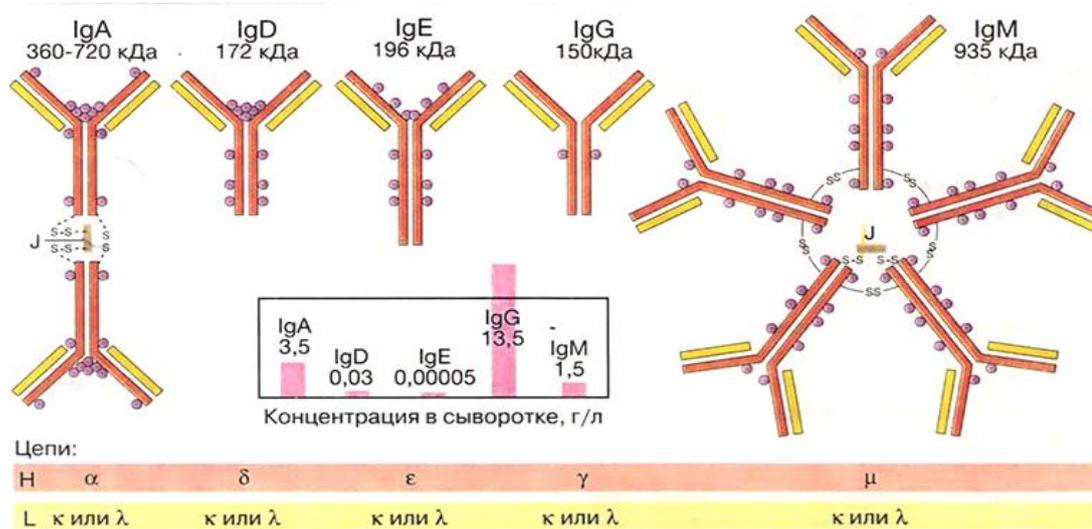


Рисунок 16 – Классы иммуноглобулинов (рисунок с сайта <http://ximpoisk.com>)

3. ГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ ИММУННОГО ОТВЕТА

Суть иммунного ответа заключается в распознавании организмом чужеродности поступившего агента и, в соответствии со спецификой антигена, в его отторжении и разрушении. Регуляция иммунного ответа осуществляется через специфическую стимуляцию лимфоцитов, что приводит к биосинтезу антител или клеточному иммунитету.

Различают два типа иммунного ответа: гуморальный, связанный с образованием антител, и клеточный, связанный с реакцией замедленной повышенной чувствительности. Оба типа иммунного ответа имеют клеточную основу (рис. 17).

Рассматривая проблему генетического контроля антителигенеза, выделяют два аспекта: 1) изучение генетического кодирования синтеза молекул иммуноглобулинов и выяснение причин их разнообразия; 2) изучение проблемы генетического контроля силы иммунного ответа.

Доказательство генетической обусловленности высоты иммунного ответа было получено в опыте на кроликах. Из популяции кроликов были выделены три группы животных: сильные, средние и слабые продуценты антител. Проведенный гибридологический анализ показал, что сильный или слабый ответ зависит от гомозиготности генов, а средний связан с гетерозиготностью по этим генам. Следовательно, наследуемость иммунного ответа идет по доминантному типу.

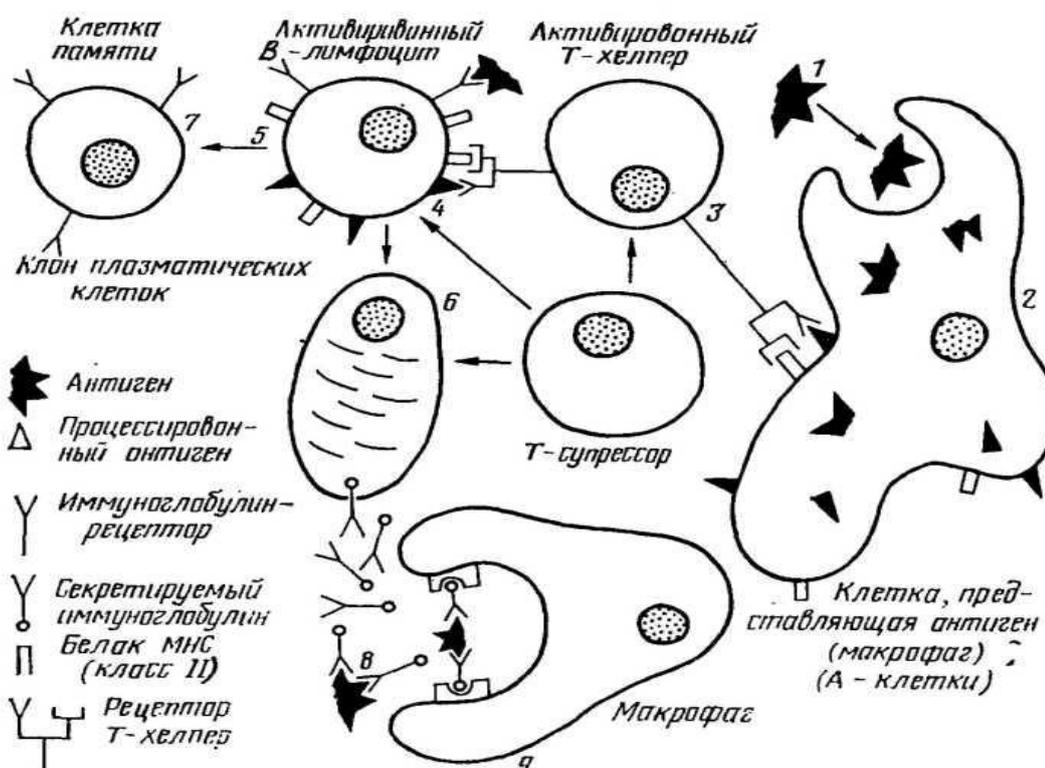


Рисунок 17 – Иммунный ответ на инфекцию (по И. Тонегави) (рисунок с сайта <http://www.studfiles.ru/preview/1856181/page:20/>)

1 – антиген захватывается представляющей клеткой (макрофагом); 2 – внутри макрофага антиген перерабатывается и попадает на его поверхность; 3 – антиген на поверхности макрофага узнает активированный Т-хелпер; 4 – Т-хелпер активирует В-лимфоцит, на поверхности которого находится процессированный антиген; 5 – В-лимфоциты имеют рецепторы иммуноглобулины, которыми они узнают и связывают циркулирующий в организме антиген; 6 – активированные В-лимфоциты пролиферируют и превращаются в клон плазматических клеток; 7 – часть потомков плазматических клеток становятся клетками памяти; 8 – клон плазматических клеток продуцирует антитела, которые связываются с антигеном и маркируют его; 9 – макрофаги узнают и уничтожают антигены

Проведенные исследования на инбредных линиях мышей, морских свинках подтвердил, что генетический контроль иммунного ответа со стороны генов иммунного ответа главной системы гистосовместимости, опосредуемых лимфоцитами – эффекторами, также находится под контролем генов.

Существует определенная закономерность: один и тот же антиген вызывает иммунный ответ разной силы у организмов разных генотипов и, наоборот, один и тот же организм в разной степени реактивен по отношению к разным антигенам. Генетически детерминированные различия в силе иммунного ответа не исчезают даже под влиянием ионизирующей радиации. Данное облучение снижает титры антител, но полностью сохраняет межлинейные различия животных.

Выяснение механизмов генетического контроля силы иммунного ответа зависит от работы одного аутосомного доминантного гена, фенотипическим продуктом которого являются молекулы II класса главного комплекса гистосовместимости, клеточным типом, экспрессирующим этот ген, являются антигенпрезентирующие клетки.

4. ГРУППЫ КРОВИ. ЗНАЧЕНИЕ ГРУПП КРОВИ ДЛЯ СЕЛЕКЦИИ

Особи любого вида различаются между собой множеством генетически обусловленных признаков, которые могут быть выявлены иммуногенетически в виде систем антигенов. *Антигены* – вещества, несущие признаки генетической чужеродности, которые при введении в организм вызывают иммунный ответ.

Антигены, по которым особи одного вида различаются между собой, называются *аллоантигенами*.

Антигенные факторы называют кровяными факторами крови. При описании групп крови животных термин «антиген» рассматривается как наследственно обусловленная единица, имеющая антигенные свойства.

Совокупность антигенов, контролируемых одним локусом, называют *генетической системой групп крови*. Сумма всех систем групп крови одной особи – *тип крови*.

Эритроцитарные антигены закладываются в эмбриональный период, не меняются в течение онтогенеза и не зависят от условий кормления, содержания и др. внешних факторов. Большинство аллелей генетических систем групп крови наследуется по типу кодминирования. Все группы крови у сельскохозяйственных животных лока-

лизованы в аутосомах.

Правила наследования групп крови: 1) каждая особь наследует по одному из двух аллелей от матери и отца в каждой системе групп крови; 2) особь с антигенами, не обнаруженными хотя бы у одного из родителей, не может быть потомком данной родительской пары; 3) гомозиготная особь по одному антигену не может быть потомком гомозиготной особи с противоположным антигеном.

В настоящее время у крупного рогатого скота известно 12 систем групп крови, у свиней – 17, у овец – 16, у лошадей – 9, у птиц – 14.

Значение групп крови для селекции

Контроль достоверности происхождения. При организации племенной работы применяют иммуногенетический контроль происхождения животных. Он возможен благодаря: кодоминантному наследованию антигенных факторов; их неизменности в течение онтогенеза; огромному числу комбинаций групп крови, которые в пределах вида практически не бывают одинаковыми у двух особей, за исключением монозиготных близнецов.

Иммуногенетический контроль при испытании производителей по качеству потомства.

Иммуногенетический анализ моно- и дизиготных близнецов. Применяется для определения относительной доли наследственной изменчивости признаков в общей изменчивости; изучения взаимодействия генотипа и среды; выяснения влияния различных факторов среды.

Межпородная дифференциация. С помощью групп крови уточняют происхождение и систематику видов, происхождение и родство пород, генетическую структуру пород и внутripородную дифференциацию, проводят планирование и контроль селекционного процесса.

Внутрипородная дифференциация. По группам крови изучают аллелофонд линий и семейств, выявляют генетическое сходство между ними, их гомо- и гетерогенность, оценивают сочетаемость при кроссах линий.

Построение генетических карт хромосом. Изучение сцепления локусов групп крови, биохимического полиморфизма систем и частоты кроссинговера позволяет составлять генетические карты хромосом.

Связь групп крови с продуктивностью и устойчивостью к болезням. Предполагают связь групп крови с продуктивностью благодаря плеiotропному действию аллелей групп крови. Однако сложная

наследственная обусловленность количественных признаков не позволяет использовать группы крови в качестве маркеров при селекции животных на повышение продуктивности.

Устойчивость к заболеваниям имеет более простую природу наследования, поэтому более вероятна тесная связь групп крови с резистентностью к болезням, например, H-систему групп крови свиней можно использовать для определения чувствительности к синдрому стресса и т.д.

5. БИОХИМИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ БЕЛКОВ

Полиморфизм – одновременное присутствие в популяции двух и более генетических форм одного признака в таком соотношении, что их нельзя отнести к повторным мутациям. В процессе эволюции происходят изменения генов, поэтому в популяции они встречаются не в одной, а в двух и более формах. Ген, представленный более чем одним аллелем, называют *полиморфным геном*.

В настоящее время разработаны методы разделения и идентификации белковых молекул с помощью электрофореза, иммуноэлектрофореза, гельфильтрации и т. д.

У сельскохозяйственных животных изучены полиморфные локусы белков крови, молока, тканей.

Биохимические полиморфные системы белков используют:

- 1) для изучения причин и динамики генотипической изменчивости и геногеографии различных видов и пород;
- 2) описания межпородной и внутривидовой дифференциации, изучения филогенеза и аллелофонда пород, линий, семейств и генетических процессов в популяции животных;
- 3) уточнения происхождения животных;
- 4) определения моно- и дизиготности двоен;
- 5) построения генетических карт хромосом;
- 6) подбора гетерозисной сочетаемости;
- 7) выявления связи с продуктивностью и резистентностью к заболеваниям;
- 8) использования полиморфных систем в качестве генетических маркеров.

Вопросы для самопроверки:

1. Дайте определение терминам «иммунитет», «иммунная система организма», «антиген», «иммуногенность».
2. Какие клетки обеспечивают клеточный иммунитет? Гуморальный иммунитет?
3. В чем состоит суть иммунного ответа?

4. Дайте определение терминам «антиген», «аллоантиген», «генетическая система групп крови», «тип крови».
5. Расскажите правила наследования групп крови.
6. Дайте определение терминам «полиморфизм», «полиморфный ген».
7. В каких целях используют биохимические полиморфные системы белков?

Литература к теме:

1. Бакай, А.В. Генетика / А.В. Бакай, И.И. Кочиш, Г.Г. Скрипниченко. – М.: КолосС, 2007. – 448 с.
2. Щипков, В.П. Общая и медицинская генетика / В.П. Щипков, Г.Н. Кривошеина. – М.: Академия, 2003. – 256 с.
3. Источники сети Интернет:
<http://nmedicine.net/vidy-immuniteta-immunnaya-zashhita/>
<http://bsmy.ru/2840>
<http://www.studfiles.ru/preview/1856181/page:20/>
<http://vseslova.com.ua/word/%D0%9E%D0%BF%D1>
<http://5fan.ru/wievjob.php?id=6573>

Лекция № 8-9

Генетика аномалий и болезней

Вопросы:

1. Предмет исследований патогенетики сельскохозяйственных животных.
2. Причины возникновения и молекулярная сущность генетических аномалий.
3. Понятие о наследственно-средовых аномалиях.
4. Экзогенные аномалии (фенокопии).
5. Пенетрантность и экспрессивность.
6. Возникновение аномалий под действием тератогенов.

1. ПРЕДМЕТ ИССЛЕДОВАНИЙ ПАТОГЕНЕТИКИ СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ ЖИВОТНЫХ

Патогенетика сельскохозяйственных животных (ветеринарная генетика, ветеринарная патогенетика или наследственная патология) – это наука о болезнях, вызываемых определенными генами и заболеваниями, в основе которых лежит наследственная предрасположенность.

Патогенетика изучает не только закономерности возникновения, течения и распространения генетически обусловленных болезней, но и разрабатывает меры борьбы с ними (генетическая профилактика).

Генетическая аномалия представляет собой наследственно обусловленное, нежелательное с точки зрения здоровья популяции и племенного использования отклонение от типичного, в возникновении которого определенную роль сыграл генотип животного (Мейер, 1967). Схема распространения генетических аномалий представлена на рисунке 18.

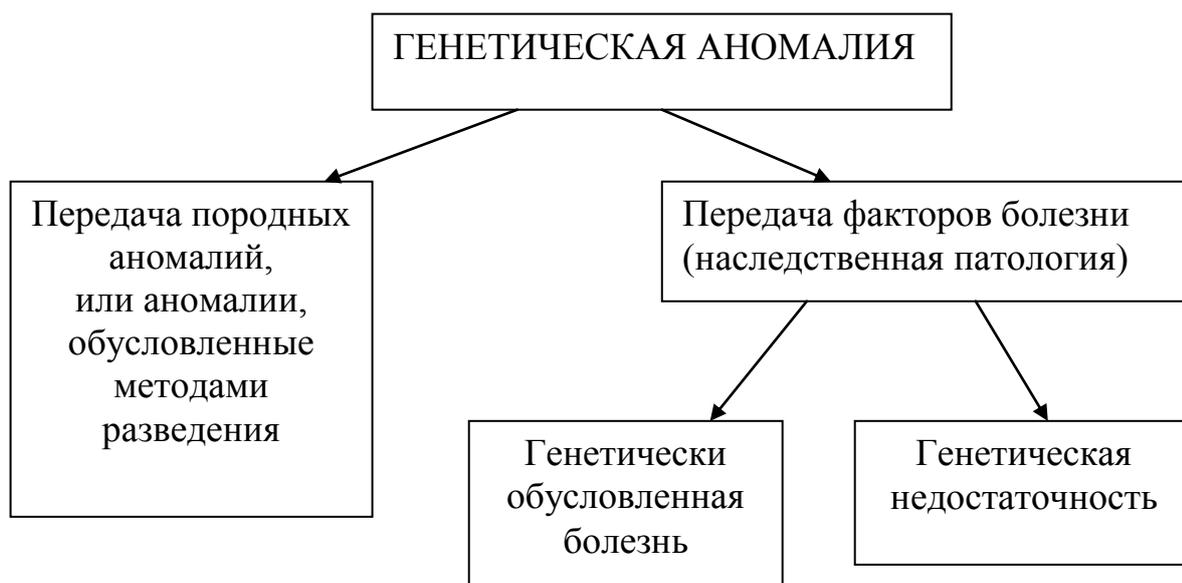


Рисунок 18 – Схема распространения генетических аномалий

Аномалии могут быть обусловлены, во-первых, генетическими факторами; во-вторых, сочетанием генетических факторов с определенными условиями внешней среды; в-третьих, внешнесредовыми факторами. В соответствии с этим аномалии подразделяют на: генетические, наследственно-средовые и экзогенные (фенокопии).

2. ПРИЧИНЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ СУЩНОСТЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ АНОМАЛИЙ

Под генетической аномалией понимают морфофункциональные нарушения в организме животных, возникающие в результате генных и хромосомных мутаций. Генные мутации могут нарушать морфогенез органов и тканей на разных этапах онтогенеза. Отсюда столь широкий спектр врожденных аномалий, связанных с изменением молекулы ДНК. Изменение числа хромосом в клетках или их струк-

туры приводят обычно к прекращению развития эмбриона, или рождению особей с тяжелыми пороками развития и нарушению у животных воспроизводительной функции.

Основная роль в этиологии принадлежит летальным и сублетальным генам. Так, у человека известно более двух тысяч врожденных аномалий, обусловленных мутантными генами с летальным или сублетальным действием. Такие же признаки обнаружены у животных.

Летальные гены имеют 100 % пенетрантность, что на практике означает 100 % смертность особей-носителей. Сублетальные гены имеют пенетрантность от 50-90 %, на практике это означает, что, при наличии в генотипе данных генов, смертность наступает в 50-90 % случаев. Субвитаальные гены снижают жизнеспособность животных-носителей на 10-50 %, что на практике выражается в нарушении нормальной жизнедеятельности организма.

Летальные факторы по фазам действия подразделяются:

- 1) на *эмбриональные* – вызывающие гибель эмбриона в утробе матери;
- 2) *послеродовые* – гибель или уродство проявляется после родов или при рождении;
- 3) *ювенильные* – ведущие к смерти или патологии до стадии полового созревания.

Мутантные гены могут быть доминантными или рецессивными. Доминантные гены проявляют свое действие в гетерозиготном состоянии. Гены с неполным доминированием летальный эффект дают только в гомозиготном состоянии, а в гетерозиготном дают фенотипическое проявление без снижения жизнеспособности и нормального функционирования организма. Рецессивные мутантные гены при гетерозиготном носительстве не имеют фенотипического проявления, их вредный эффект проявляется только в гомозиготном состоянии.

Генетические аномалии представляют собой признаки, контролируемые одной парой аллельных генов. Характерной особенностью наследования для этой категории аномалий является менделевский тип распределения, соответствующий доминантным и рецессивным качественным признакам. Для проявления генетической рецессивной аномалии достаточно наличия в обеих хромосомах одинаковых мутантных генов.

По типу наследования и степени воздействия различают полигенные и олигогенные летальные факторы, которые подразделяются

на аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные, сцепленные с полом.

Аутосомно-доминантный тип наследования характерен в проявлении аномалии в каждом поколении у гетерозигот. Если мутация летальна с пенетрантностью 100 %, то такие животные не оставляют потомков.

К группе аутосомно-доминантных летальных факторов относят фактор, обуславливающий у крупного рогатого скота полное двухстороннее заращивание ноздрей, у свиней – гемолитическую желтуху и расщепление нёба, у уток – мозговую грыжу, у овец – врожденную водянку, у кур – врожденное дрожание.

Доминантные летальные факторы с рецессивным летальным действием вызывают у гетерозигот аномалии развития, представляющие опасность для жизни. В случае отсутствия нормальной аллели подобная мутация становится летальным фактором. Типичным доминантным летальным фактором с летальным действием в рецессивном состоянии является фактор, обуславливающий ахондроплазию у крупного рогатого скота (бульдогообразность телят), у кур – фактор коротконогости и фактор лишенности оперения.

Аутосомно-рецессивный тип наследования обусловлен рецессивным геном, который расположен в аутосоме, но для его проявления в фенотипе особи необходимо наличие данного гена в гомозиготном состоянии. Данный ген в равной степени проявляется среди мужских и женских потомков.

К данной группе относят врожденный гипотрихоз, отсутствие конечностей, мумификацию, SVM-мутацию, VLAD-мутации у крупного рогатого скота, синдром агнатии у овец (отсутствие нижней челюсти и непроходимость пищевода), укорочение клюва у цыплят и т.д.

Сцепленное с полом наследование. Наследование, сцепленное с X-хромосомой, относится к признакам, гены которых находятся в X-хромосоме. Как и при аутосомном наследовании, гены X-хромосомы могут быть доминантными и рецессивными. При наследовании доминантного гена, полностью сцепленного с X-хромосомой, признак проявляется во всех поколениях (наследование по вертикали). Но в отличие от аутосомно-доминантного наследования в этом случае доминантный признак отца наследуется только его дочерьми, тогда как доминантный признак матери наследуется теми и другими в равной степени.

При наследовании признака, контролируемого рецессивным

геном X-хромосомы, локус которого отсутствует в Y-хромосоме, родословная характеризуется значительным преобладанием особей мужского пола среди носителей этого признака.

При локализации гена только в Y-хромосоме, признаки, детерминируемые этими генами, наследуются только от отца к сыну или от матери к дочери. Примером может служить ген NY, определяющий пол (мужской у человека и женский у птиц). Обнаружив такой тип наследования признака, сразу же можно считать задачу локализации гена выполненной. Так, у некоторых рыб пятно на плавнике есть только у самцов и передается от отца к сыну; можно сразу сказать, что ген, детерминирующий этот признак, локализован в Y-хромосоме. У человека описан признак – волосатые уши, который бывает лишь у мужчин и передается только от отца к сыну. Следовательно, ген, его обуславливающий, локализован в Y-хромосоме.

3. ПОНЯТИЕ О НАСЛЕДСТВЕННО-СРЕДОВЫХ АНОМАЛИЯХ

В отношении определенной категории врожденных аномалий можно говорить, что проявление их примерно в равной степени зависит от эндогенных и экзогенных факторов. Предполагается, что наследственно-средовые аномалии контролируются полилокусной системой. Фенотипическое проявление этих признаков зависит от количества мутантных генов, обуславливающих аномалию.

Существует понятие порога действия таких генов, что соответствует их числу или силе кумулятивного эффекта. Если число генов или сила их действия превышает порог, аномалия проявляется. Если эти показатели ниже порога, животное остается нормальным. Сила кумулятивного действия генов, а соответственно проявление аномалий, очевидно, зависят от условий среды. При изменении последней в худшую сторону, вредный эффект генов проявляется, а в оптимальных условиях среды порог для проявления аномалий повышается. Примером может служить резистентность животных к инфекциям. Выделяют два типа животных: резистентные и потому выжившие и восприимчивые и потому погибшие.

4. ЭКЗОГЕННЫЕ АНОМАЛИИ (ФЕНОКОПИИ)

Экзогенные аномалии появляются лишь под воздействием факторов, с которыми животное до сих пор не сталкивалось, т.е. тех,

которые не свойственны его природному окружению. В результате возникают приспособленческие реакции, которые характеризуются индивидуальной генетической изменчивостью и могут иметь соответствующее значение для селекции. При этом реакция разных особей на изменение условий будет неодинаковой, что зависит от генотипа конкретного организма. У животных известен ряд уродств, вызываемых условиями среды, их называют фенкопиями, так как фенотипически эта группа уродств или аномалий сходна с тем, что дают мутации, изменяющие наследственность.

Гольдшмидтом (1935) впервые было показано, что фенотип генетической аномалии может быть скопирован факторами внешней среды у особей с определенным генотипом. Такие аномалии он назвал фенкопиями. Для ряда фенкопий установлено, что их возникновение связано с влиянием внешних условий на совершенно определенную ограниченную стадию развития, но до или после прохождения чувствительной фазы этот эффект исчезает. Один и тот же агент в зависимости от того, на какую из фаз он действует, может копировать разные мутации. Разные стадии развития могут реагировать на разные агенты.

Существует гипотеза Ландауэра, согласно которой образование фенкопий происходит под действием одновременно генетических и средовых факторов. Он объясняет причину фенкопий более сильной чувствительностью на тератогенные вещества гетерозиготных носителей рецессивных мутаций, а также совместным влиянием геномодификаторов и факторов среды. При этом, отсутствующий у гетерозиготных индивидуумов второй мутантный аллель может восполняться определенными факторами среды. Так возникает характерный для гомозигот фенотип.

Так, в птицеводстве при нарушении режима инкубации яиц наблюдаются уродства цыплят, сходные с наследственными.

5. ПЕНЕТРАНТНОСТЬ И ЭКСПРЕССИВНОСТЬ

В генетике наследственных аномалий и уродств большое значение имеют пенетрантность и экспрессивность.

Пенетрантность при наследовании аномалии – это частота или вероятность ее фенотипического проявления, определяется по проценту особей популяции из числа несущих данный ген, у которых он фенотипически проявился. Например, пенетрантность 30 % указывает,

что при наличии мутантного гена в популяции он имеет фенотипическое проявление лишь у 30 % генотипов.

При полной пенетрантности доминантный, или гомозиготно-рецессивный аллель проявляется у каждой особи, если он присутствует в генотипе. В случае неполной пенетрантности доминантный ген фенотипически не проявляется у определённой доли гетерозигот, у гомозиготных рецессивных форм, и при гемизиготности. Неполная пенетрантность может быть связана со значительной вариацией действия генов или же внешних воздействий, например, пенетрантность стерильности колеблется от 0,42 до 0,62.

Экспрессивность гена – это степень его фенотипического проявления, как мера силы его действия, определяемая по степени развития признака. Экспрессивность гена у обоих полов может быть разной или одинаковой, постоянной или варьирующей. Например, адактилия у крупного рогатого скота варьируется от частичного до полного отсутствия фаланг конечностей.

6. ВОЗНИКНОВЕНИЕ АНОМАЛИЙ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ТЕРАТОГЕНОВ

Аномалии могут возникать внутриутробно в результате действия на эмбрион или плод определенных повреждающих факторов внешней среды, называемых *тератогенами*. Эти нарушения могут диагностироваться уже после рождения. Аномалии, или пороки развития, возникающие в результате действия на организм факторов внешней среды, являются ненаследственными, или экзогенными.

Тератогенные факторы внешней среды подразделяют на физические, химические и биологические (см. лекцию 5 «Мутации и мутагенез»).

Тератогены могут одновременно быть и мутагенами. Если повреждающий фактор действует на генетический аппарат половых клеток, он вызывает наследственную мутацию. Во втором случае при воздействии на зрелые соматические клетки возникают соматические мутации, и в третьем случае, когда воздействует на незрелые эмбриональные клетки.

Для того чтобы установить причину аномалий, необходимо провести комплексный анализ на наличие или отсутствие действия тератогенных факторов и влияния наследственности и определить тип наследования аномалии на основе анализа генеалогии.

Вопросы для самопроверки:

1. Что понимают под термином «генетическая аномалия»?
2. Дайте характеристику генетическим и наследственно-средовым аномалиям.
3. Дайте определение термину «фенокопия». В чем состоит суть гипотезы Ландауэра.
4. Расскажите об особенностях наследования аутосомно-доминантных и аутосомно-рецессивных аномалиях.
5. Расскажите об особенностях наследования сцепленных с полом аномальных генов.
6. Дайте определение терминам «пенетрантность» и «экспрессивность», «тератоген».
7. Какие мероприятия необходимо провести, чтобы установить причину аномалий?

Литература к теме:

1. Бакай, А.В. Генетика / А.В. Бакай, И.И. Кочиш, Г.Г. Скрипниченко. – М.: КолосС, 2007. – 448 с.
2. Визнер, Э. Ветеринарная патогенетика / Э. Визнер, З. Виллер. – М.: Колос, 1979. – 424 с.
3. Петухов, В.Л. Ветеринарная генетика с основами вариационной статистики: учеб. пособие / В.Л. Петухов, А.И. Жигачёв, Г.А. Назарова. – М.: Агропромиздат, 1985. – 367с.
4. Петухов, В.Л. Генетические основы селекции животных / В.Л. Петухов, Л.К. Эрнст. – М.: Агропромиздат, 1989. – 448 с.

Оглавление

Введение	3
МОДУЛЬ 1. НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ, УРОВЕНЬ КЛЕТКИ И МОЛЕКУЛЫ	5
Модульная единица 1	5
Лекция №1. Введение в ветеринарную генетику. Цитологические основы наследственности	5
1. Основные этапы развития генетики	5
2. Разделы современной генетики	8
3. Методы исследования в генетике	10
4. Цитологические основы наследственности	11
4.1. Митотический цикл. Митоз	12
4.2. Гаметогенез. Мейоз. Оплодотворение	14
Модульная единица 2	20
Лекция №2. Молекулярные основы наследственности	20
1. Строение молекул ДНК и РНК	20
2. Структура ДНК. Модель Дж. Уотсона и Ф.Крика	21
3. Биологический (генетический) код	22
4. Репликация ДНК	23
5. Транскрипция	26
6. Трансляция	27
МОДУЛЬ 2. НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ, УРОВЕНЬ ОРГАНИЗМА	31
Модульная единица 1	31
Лекция №3. Закономерности наследования признаков при половом размножении	31
1. Моногибридное скрещивание	31
2. Дигибридное скрещивание	33
3. Полигибридное скрещивание	34
4. Формы взаимодействия генов:	35
4.1. Взаимодействие аллельных генов	36
4.2. Взаимодействие неаллельных генов	37
Модульная единица 2	41
Лекция №4. Хромосомная теория наследственности. Генетика пола	41
1. Сцепление с полом	42
2. Нерасхождение половых хромосом	43
3. Хромосомное определение пола	44
4. Сцепление и кроссинговер	45
5. Интерференция	47
МОДУЛЬ 3. НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ И ИЗМЕНЧИВОСТЬ НА УРОВНЕ ОРГАНИЗМА И ПОПУЛЯЦИИ	50
Модульная единица 1	50
Лекция №5. Мутации и мутагенез	50
1. Понятие о мутации и мутагенезе	50
2. Формы изменчивости организмов и ее причины	52
3. Хромосомные мутации	57

4. Геномные мутации	60
5. Генные мутации	62
Лекция № 6. Методы изучения изменчивости и генетика популяций	64
1. Применение вариационно-статистического метода при обработке массовых данных количественных и качественных признаков	64
2. Понятие о популяции	70
3. Факторы, влияющие на генетическую структуру популяции	77
Лекция №7. Генетические основы иммунитета, группы крови, биохимический полиморфизм	80
1. Понятие об иммунитете и иммунной системе организма	80
2. Клеточная и гуморальная система иммунитета	81
3. Генетический контроль иммунного ответа	84
4. Группы крови. Значение групп крови для селекции	86
5. Биохимический полиморфизм белков	88
Лекция № 8-9. Генетика аномалий и болезней	89
1. Предмет исследований патогенетики сельскохозяйственных животных	89
2. Причины возникновения и молекулярная сущность генетических аномалий	90
3. Понятие о наследственно-средовых аномалиях	93
4. Экзогенные аномалии (фенокопии)	93
5. Пенетрантность и экспрессивность	94
6. Возникновение аномалий под действием тератогенов	95

ВЕТЕРИНАРНАЯ ГЕНЕТИКА

Курс лекций

Четвертакова Елена Викторовна

Редактор Ю.В. Фель

Санитарно-эпидемиологическое заключение № 24.49.04.953.П. 000381.09.03 от 25.09.2003 г.

Подписано в печать 12.04.2016. Формат 60x90/16. Бумага тип. № 1.

Печать – ризограф. Усл. печ. л. 6,5. Тираж 56 экз. Заказ №

Редакционно-издательский центр Красноярского государственного аграрного университета
660017, Красноярск, ул. Ленина, 117