

Сцеплённое наследование и кроссинговер

Сцеплённое наследование

- **Сцеплённое наследование** – наследование признаков, гены которых находятся в одной паре гомологичных хромосом.
- **Закон сцепления (закон Моргана):** гены, расположенные в одной хромосоме, образуют группу сцепления и наследуются вместе.
- Число групп сцепления равно **гаплоидному** числу хромосом.

Типы сцепления генов:

- Полное сцепление ($rf = 0$);
- Неполное сцепление ($0 < rf < 0,5$);

rf – частота рекомбинации (recombination frequency) т.е. доля рекомбинантных гамет среди гамет дигетерозиготы или доля рекомбинантных (кроссоверных) особей в потомстве от анализирующего скрещивания:

$$rf = (R1 + R2) / n$$

R1; R2 – численности рекомбинантных особей;

n – общее число потомков

Сцеплённое наследование

Частота рекомбинаций (частота скрещивания хромосом) является косвенным отображением силы сцепления генов в хромосомах. Чем она больше, тем меньше сила сцепления генов в хромосоме и тем дальше гены локализованы один от другого. Тем больше возможность отрыва хромосом и больше возможность образования рекомбинантных особей. Частота кроссинговера может достичь 50%, но не превышает этой величины. Это невозможно потому, что при очень больших расстояниях между генами возникает дополнительный обмен в других участках (двойной, тройной кроссинговер), часть кроссоверных форм может оставаться неучтенной, что в свою очередь приведет к общему уменьшению процента кроссинговера.

Если расстояние между хромосомами равно 50 % и больше – состояния признаков наследуются независимо.

Задачи на полное сцепление генов (кроссинговер отсутствует):

Задача 1: Катаракта и полидактилия у человека обусловлена доминантными аутосомными тесно сцепленными генами (то есть кроссинговер не обнаруживается).

а) Муж нормален, жена гетерозиготна по обоим признакам, мать жены также страдала обеими аномалиями, а ее отец был нормален.

б) Родители гетерозиготны по обоим признакам, матери обоих страдали только катарактой, а отцы – полидактилией.

Какое в обоих случаях будет потомство?

Задача 2: Доминантные гены катаракты, эллиптоцитоза и многопалости расположены в одной аутосоме (тесно сцеплены, кроссинговер отсутствует). Определите возможные фенотипы детей от брака женщины, больной катарактой и эллиптоцитозом (ее мать была здоровой) с многопалым мужчиной (его мать имела нормальную кисть).

Сцепленное наследование у душистого горошка

(У. Бэтсон и Р. Пеннет, 1906)

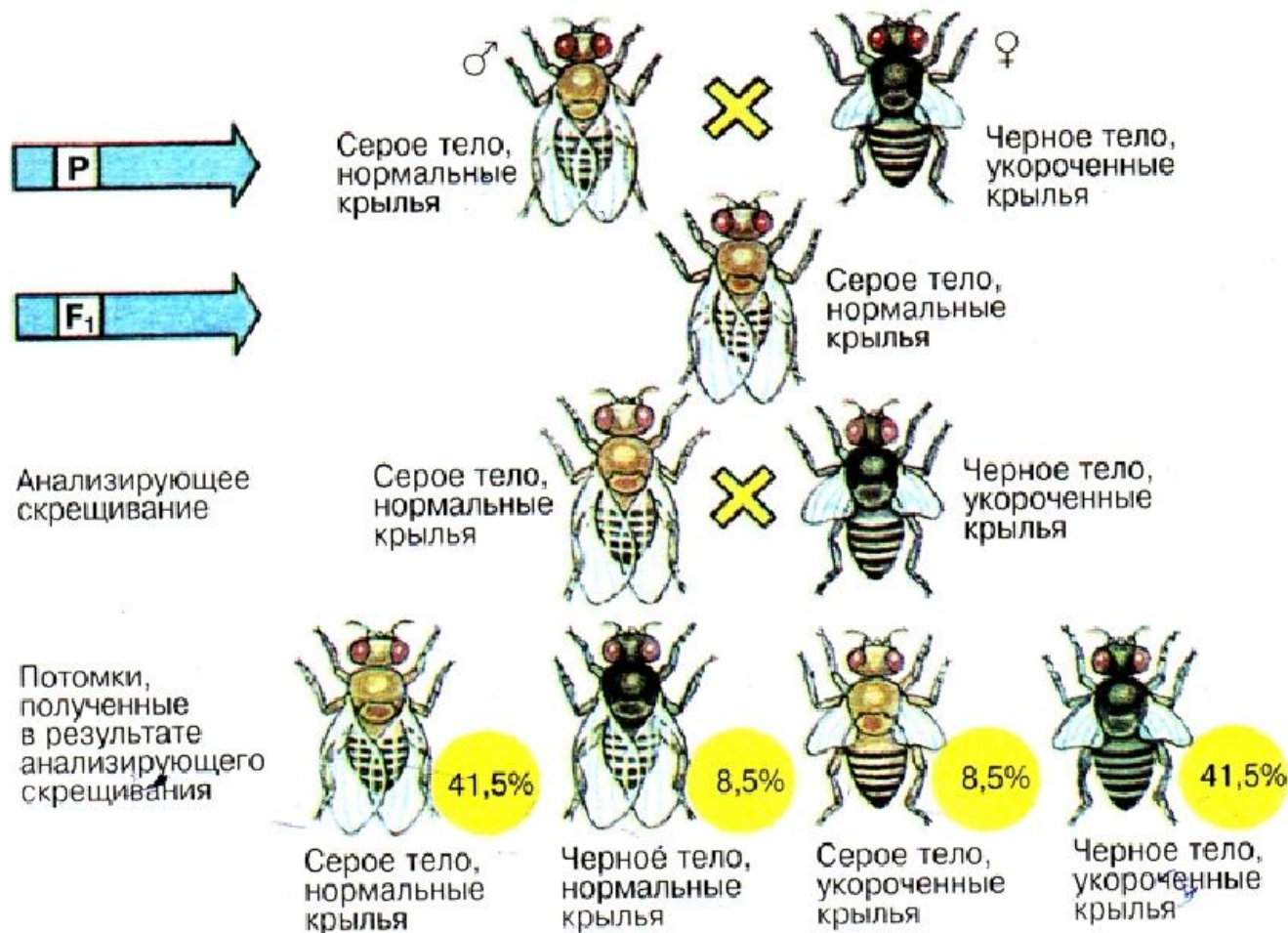
Р – пурпурные цветки
 р – красные цветки
 L – удлиненная пыльца
 l – округлая пыльца

	P	PPLL	х	ppll
		пурп. цветки удлин. пыльца		красн. цветки округ. пыльца
F ₁		PpLl		
		пурп. цветки удлинен. пыльца		
F ₂	P- L- - 69,5%; пурп. цв. удл. пыльца	P- ll – 5,6%; пурп. цв. окр. пыльца	pp L- 5,6%; красн. цв. удл. пыльца	ppll – 19,3%; красн. цв. окр. пыльца

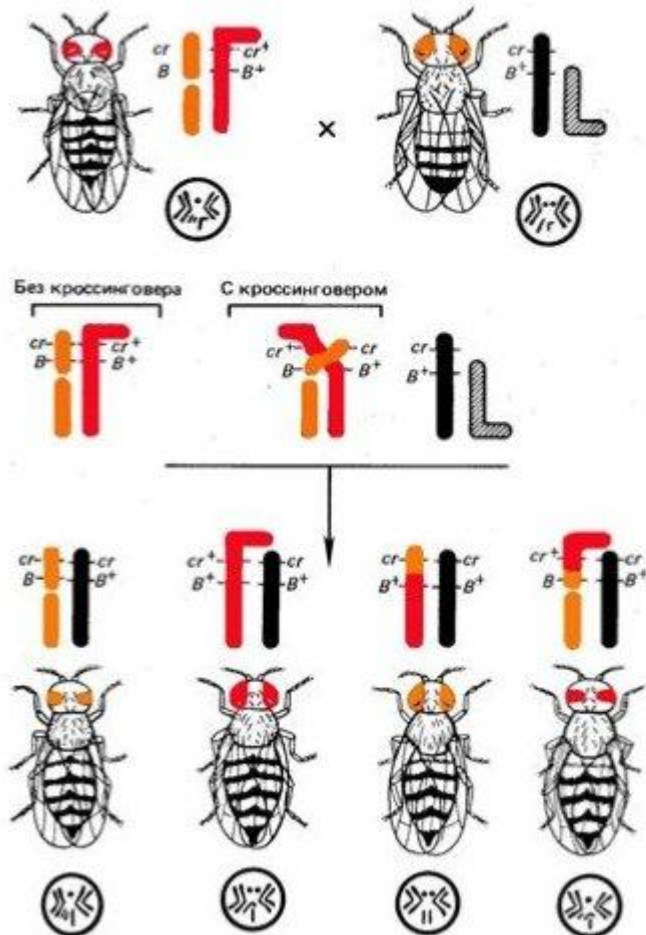
Бэтсон и Пеннет сделали вывод, что родительские сочетания аллелей, изучаемых ими генов (PL и pl), предпочтительно попадают в одни и те же гаметы в то время, как их новые сочетания (рекомбинантные) (Pl и pL) встречаются гораздо реже.

Сцепленное наследование (опыт Моргана)

Первые генетические доказательства роли кроссинговера в рекомбинации наследственных признаков были получены в экспериментах Т. Моргана и его учеников, выполненных на дрозофиле.



Сцепленное наследование (опыт Штерна)



Укороченная X-хромосома содержит доминантный ген B (полосковидные глаза) и рецессивный ген cr коричневой окраски глаз. Вторая X-хромосома несет гены круглых (рецессивный, B^+) и красных (доминантный cr^+) глаз

Сцепленное наследование (опыт Мак-Клинтон)



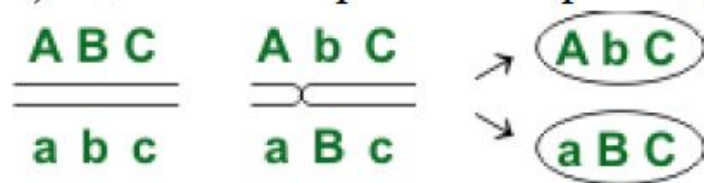
- Г. Крейтон и Б. Мак-Клинтон создали линию кукурузы, в которой хромосомы IX пары оказались цитологически различными (гетероморфными).
- Одна была нормальной и несла гены: *c* (неокрашенный эндосперм) и *Wx* (крахмалистый эндосперм), другая имела утолщение (knob) одного плеча, а второе было длиннее нормального. Эта хромосома была помечена генами *C* (окрашенный эндосперм) и *wx* (восковидный эндосперм).
- При скрещивании обнаружили, что кроссоверные зерна неизменно содержали IX хромосому с обменявшимися участками: хромосому нормальной длины, но с утолщением или хромосому без утолщения, но удлинненную.
- Эти результаты подтвердили гипотезу Т. Моргана и его сотрудников о том, что кроссинговер представляет собой обмен участками гомологичных хромосом и что гены действительно локализованы в хромосомах.

Составление схем кроссинговера

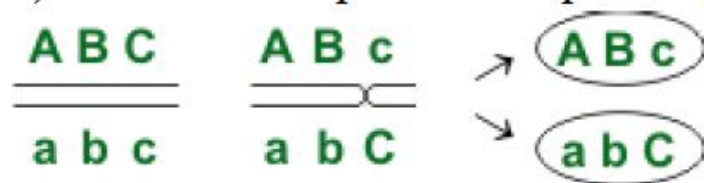
При составлении схем кроссинговера следует помнить, что основное количество гамет будут составлять некроссоверные, а кроссоверные гаметы будут встречаться в небольших количествах. Образование кроссоверных гамет можно легко определить, воспользовавшись схемой, представленной при решении задачи.

Задача: Написать возможные варианты кроссинговера между генами в группе сцепления.

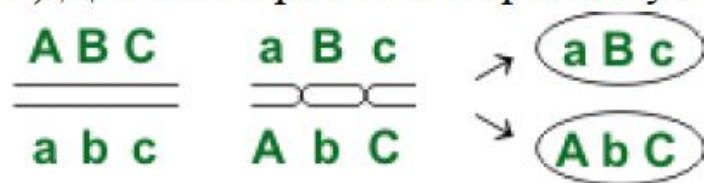
1) Одиночный кроссинговер между генами А и В:



2) Одиночный кроссинговер между генами В и С:



3) Двойной кроссинговер между генами А и С:



Задача на неполное сцепление генов (присутствует кроссинговер):

В анализирующем скрещивании от гетерозиготы $AaBb$ были получены следующие результаты:

AB - 903

Ab - 101

aB - 98

ab 898

Всего: 2000

Объясните расщепление. Если гены сцеплены, то на каком расстоянии друг от друга они находятся и в каком состоянии – в «притяжении» или в «отталкивании» они находятся в гетерозиготе? Определите ожидаемое количество особей каждого фенотипического класса в потомстве.

Задача 4.15

Задача №6

Анализ полученного
генотипического расщепления

Проведите генетический анализ
результатов анализирующего скрещивания
тригетерозиготы **AaBbCc**

P: **AaBbCc × aabbcc**

F₁: 126 AaBbCc
10 AaBbcc
64 AabbCc
62 Aabbcc
68 aaBbCc
70 aaBbcc
14 aabbCc
133 aabbcc

$\Sigma = 547$

Решение

Поскольку родительская особь с генотипом
aabbcc всегда будет давать гаметы
abc, мы можем переписать генотипы **F₁**
в гаплоидном виде:

126 ABC
10 ABc
64 AbC
62 Abc
68 aBC
70 aBc
14 abC
133 abc

1. Проведем анализ сцепления генов **A** и **B**:

AB 136
Ab 126
aB 138
ab 147
 $\Sigma = 547$

В случае независимого наследования генов
при анализирующем скрещивании мы всегда
будем наблюдать равные доли всех генотипов.
Это и будет нулевой гипотезой:

H₀: 1 : 1 : 1 : 1 (независимое
наследование,
нет сцепления)

Проверим гипотезу по методу χ^2 :

	Н	О	$\frac{(H - O)^2}{O}$	χ^2
AB	136	136,75	0,004	1,628
Ab	126	136,75	0,845	
aB	138	136,75	0,011	
ab	147	136,75	0,768	

Полученный $\chi^2 < \chi^2_{кр}$, следовательно, гипотеза
не отвергается, то есть гены наследуются
независимо.

2. Проведем анализ сцепления генов **A** и **C**:

AC 190
Ac 72
aC 82
ac 203
 $\Sigma = 547$

H₀: 1 : 1 : 1 : 1 (независимое
наследование,
нет сцепления)

Проверим гипотезу по методу χ^2 :

	Н	О	$\frac{(H - O)^2}{O}$	χ^2
AC	190	136,75	20,735	105,41
Ac	72	136,75	30,659	
aC	82	136,75	21,920	
ac	203	136,75	32,096	

Задача 4.15

Полученный $\chi^2 > \chi^2_{кр}$, следовательно, гипотеза отвергается, то есть гены наследуются сцепленно. Нам необходимо определить, какие из гамет были кроссоверными. Поскольку количество кроссоверных гамет всегда меньше количества некроссоверных, мы делаем вывод, что кроссоверными являются гаметы **Ac** и **aC**:

некроссоверные	AC	190	] кроссоверные
	Ac	72	
	aC	82	
	ac	203	
		$\Sigma = 547$	

Генотип родительского организма:

A — **a**
C — **c**

Рассчитаем долю кроссоверных гамет по формуле

$$\%_{\text{кроссинговера}} = \frac{\sum \text{кроссоверных} \times 100\%}{\Sigma}$$

В данном случае

$$\%_{\text{кроссинговера}} = \frac{(72 + 82) \times 100\%}{547} = 28,1\%$$

3. Аналогичным образом проанализируем наследование пары генов **B** и **C**:

	H	O	$\frac{(H - O)^2}{O}$	χ^2
BC	194	136,75	23,968	93,494
Bc	80	136,75	23,551	
bC	78	136,75	25,240	
bc	190	136,75	20,735	

$\chi^2 > \chi^2_{кр} \Rightarrow$ гены наследуются сцепленно

некроссоверные	BC	194	] кроссоверные
	Bc	80	
	bC	78	
	bc	190	
		$\Sigma = 547$	

B — **b**
C — **c**

$$\%_{\text{кроссинговера}} = \frac{(80 + 78) \times 100\%}{547} = 28,9\%$$

4. Мы видим, что гены **A** и **B** сцеплены с геном **C**. Это значит, что гипотеза о независимом наследовании генов **A** и **B** была неверна, и они наследуются сцепленно. Это объясняется тем, что процент кроссинговера между генами **A** и **B** близок к 50%, что дает картину статистически неотличимую от независимого наследования.

Проведем анализ сцепленного наследования генов **A** и **B**:

некроссоверные	AB	136	] кроссоверные
	Ab	126	
	aB	138	
	ab	147	
		$\Sigma = 547$	

A — **a**
B — **b**

$$\%_{\text{кроссинговера}} = \frac{(126 + 138) \times 100\%}{547} = 48,3\%$$

5. Теперь мы можем построить карту исследуемого участка хромосомы:



$$AB = AC + CB = 28,1 + 28,9 = 57\% \neq 48,3\%$$

Таким образом, согласно правилу аддитивности расстояние между генами **A** и **B** равно **57 см**, но согласно экспериментальным данным мы видим иную картину – **48,3 см**.

Задача 4.15

Такое расхождение объясняется процессом двойного кроссинговера, то есть ситуации, когда кроссинговер происходит как между генами **A** и **C**, так и между генами **C** и **B**:



Таким образом, гаметы **ABc** и **abC** были образованы в результате двойного кроссинговера.

ABC	126
ABc	10
AbC	64
Abc	62
aBC	68
aBc	70
abC	14
abc	133
Σ	547

двойные кроссоверы

Рассчитаем процент двойных кроссоверов:

$$\%_{\text{двойных кроссоверов}} = \frac{(10 + 14) \times 100\%}{547} = 4,4\%$$

Для того чтобы пересчитать расстояние между генами **A** и **B** с учетом двойных кроссоверов, необходимо сложить экспериментально полученную кроссоверов между генами **A** и **B** с удвоенной вероятностью двойного кроссинговера (поскольку кроссинговер происходит независимо в двух точках):

$$AB = 48,3\% + 2 \times 4,4\% = 57\%,$$

что соответствует расчетам, полученным по правилу аддитивности.

6. При сцеплении генов мы можем наблюдать явление ДНК-интерференции – изменение вероятности прохождения одного кроссинговера при прохождении другого.

Степень ДНК-интерференции оценивается с помощью коэффициента коинденции **C**.

Если **C < 1** – то ДНК-интерференция положительная, то есть вероятность прохождения одного кроссинговера уменьшает вероятность прохождения другого.

Если **C > 1**, то мы наблюдаем отрицательную ДНК-интерференцию, то есть прохождение одного кроссинговера увеличивает вероятность прохождения второго кроссинговера в соседней точке.

Если **C = 1**, ДНК-интерференция не наблюдается.

Коэффициент коинциденции – это соотношение теоретической вероятности прохождения кроссинговера с наблюдаемой в эксперименте:

$$C = \frac{\%_{\text{двойных кроссоверов в опыте}}}{\%_{\text{теоретически ожидаемых двойных кроссоверов}}}$$

Для расчета ожидаемых двойных кроссоверов, нам надо перемножить вероятность кроссинговера между соответствующими парами генов. В нашем случае:

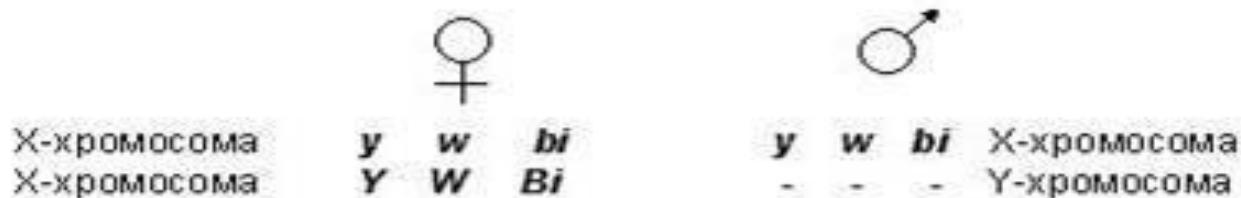
$$\begin{aligned} \%_{\text{ожидаемых двойных кроссоверов}} &= \\ &= \%_{\text{кроссоверов AC}} \times \%_{\text{кроссоверов CB}} = \\ &= (0,281 \times 0,289) \times 100\% = 8,1\% \end{aligned}$$

$$C = \frac{4,4\%}{8,1\%} = 0,54$$

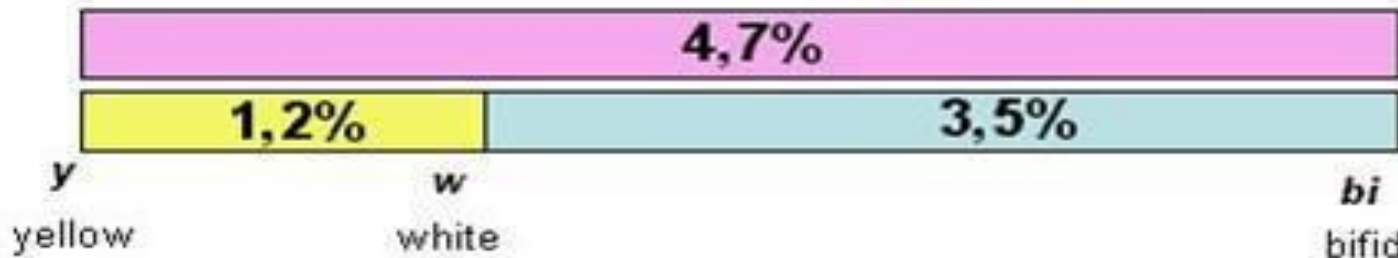
Таким образом, **C < 1**, а значит мы наблюдаем положительную ДНК-интерференцию.

Картирование хромосом

Знание частоты рекомбинаций дает возможность составлять карты относительного расположения генов в хромосомах. На генетических картах гены расположены линейно один за другим на определенном расстоянии, которое определяется в процентах кроссинговера (частота рекомбинаций) или в **морганидах** или **самтиморганах** (1 % кроссинговера равен одной морганиде или 1 сМ.). Чтобы построить генетическую карту растений или животных, проводят анализирующее скрещивание, где достаточно подсчитать процент особей, которые образовались вследствие кроссинговера.



Расстояние между генами **y** и **bi** равно сумме двух одинарных кроссинговеров между **y** и **w**, **w** и **bi**

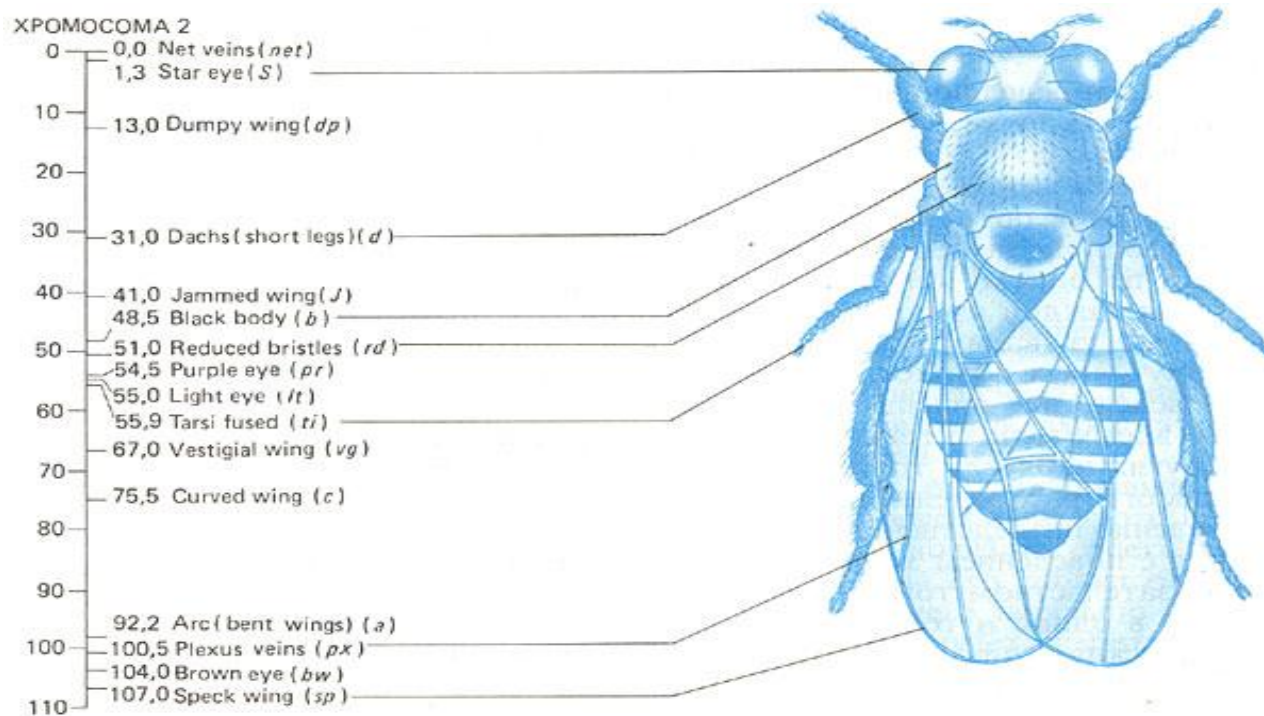


процент кроссинговера является функцией расстояния между генами и их последовательного, т.е. **линейного** расположения в хромосоме.

Картирование хромосом

На практике, как правило, оказывается, что сумма меньших частот рекомбинации обычно превышает частоту рекомбинаций между наиболее отдаленными друг от друга генами. Этот факт объясняется тем, что между любыми двумя сцепленными генами возможен не только одиночный, но и двойной, тройной (множественный) кроссинговер.

Множественный кроссинговер приводит к сокращению действительно существующих генетических расстояний.



Генетическая карта второй хромосомы
дрозофилы

Задача 3.18

1. Объект: человек
2. Признак: группы крови ABO, дальтонизм
3. Условие: I^A, I^B, i – ABO ($i < I^A = I^B > i$)

D – норм. способность различать цвета; d – дальтонизм – сцеплены с X-хромосомой

P_{1,2}: жен.: «О», норм х муж.: «AB», норм.

F₁: сын «В», дальтоник

Q рождения здорового сына и его возможные группы крови - ?

4. Решение:

$$\begin{array}{l}
 P_{1,2} \quad \text{♀ } ii X^D X^d \quad \times \quad \text{♂ } I^A I^B X^D Y \\
 \text{норм.} \quad \text{норм.} \\
 g: \quad (i X^D) \quad (i X^d) \quad (I^A X^D) \quad (I^A Y) \quad (I^B X^D) \quad (I^B Y) \\
 F_1: \quad I^A i X^D X^D; \quad I^A i X^D Y; \quad I^B i X^D X^D; \quad I^B i X^D Y; \\
 \quad I^A i X^D X^d; \quad I^A i X^d Y; \quad I^B i X^D X^d; \quad I^B i X^d Y
 \end{array}$$

Q каждого генотипа 12,5 %

$$Q \quad I^A i X^D Y = 12,5 \quad \text{♂ II гр., норм. зрение}$$

$$Q \quad I^B i X^D Y = 12,5 \quad \text{♂ III гр., норм. зрение}$$

Q рождения здорового сына = 25 %; его возможные группы крови А и В.

Ответ: 25 %; возм. гр. крови А и В.

Задача 3.24

4. Решение: т.к. в F1 все потомки оказались курчавоперыми, а в F2 произошло расщепление примерно 3:1 (144:39), следовательно признак наследуется согласно менделевским закономерностям. Тогда:

A – курчавоперость;

a – нормальное оперение.

При скрещивании петуха с зелеными ногами с желтоногими курицами в F1 петухи оказались с желтыми ногами, а курицы – с зелеными.

Учитывая, что у кур гомогаметный пол мужской, а гетерогаметный – женский, гомогаметный по полу петух мог нести два аллеля рецессивного гена зеленой окраски, а гетерогаметная по полу курица – только один доминантный аллель гена:

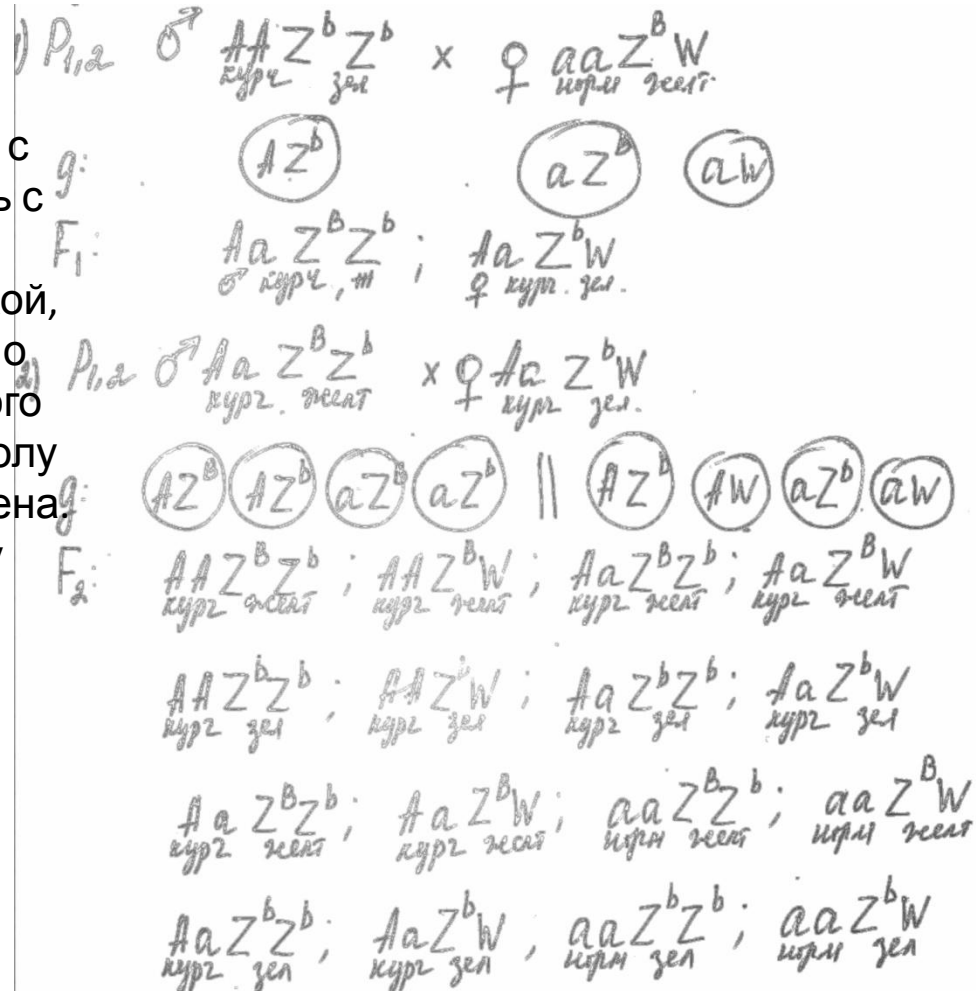
Поэтому все потомство по данному признаку единообразно – все цыплята желтоногие.

Значит ген окраски ног (B) расположен в z-хромосоме. Тогда:

B – желтые ноги;

b – зеленые ноги.

} сцеплены с
z-хромосомой.



Задача 4.8.

4.8.

1 Объект: человек

2 Признаки: гемофилия, дальтонизм.

3 Условие
 Н - норма
 н - гемофилия
 D - норма
 d - дальтонизм
 расстояние м/у Н и D = 9,8 см.

$$P_{1,2}: \text{♀ } \frac{HD}{hd} \times \text{♂ } \frac{HD}{y}$$

$Ph(F_1) - ?$ $Q(Ph) \text{ в } F_1 - ?$

4. Решение.

$$P_{1,2}: \text{♀ } \frac{HD}{hd} \times \text{♂ } \frac{HD}{y}$$

$$\text{♀ } \frac{0,45}{HD}, \frac{0,45}{hd} - \text{норма} \quad \frac{1}{2} \frac{0,45}{HD}, \quad \frac{1}{2} \frac{0,45}{y}$$

$$\text{♂ } \frac{0,05}{HD}, \frac{0,05}{hd} - \text{кросс}$$

• Частота родительских гамет (некроссоверных) =
 $= (1 - rf) / 2 = (1 - 0,098) / 2 = 0,451$

• Частота кроссоверных гамет (Hd и hD) =
 $= rf / 2 = 0,098 / 2 = 0,049$

$$F_1: \frac{HD}{HD} = 0,45 \times 0,5 = 22,5\% - \text{♀, норм., норм.}$$

$$\frac{hd}{HD} = 0,45 \times 0,5 = 22,5\% - \text{♀, норм., норм.}$$

$$\frac{Hd}{HD} = 0,05 \times 0,5 = 2,5\% - \text{♀ норм., норм.}$$

$$\frac{hD}{HD} = 0,05 \times 0,5 = 2,5\% - \text{♀ норм., норм.}$$

$$\frac{HD}{y} = 0,45 \times 0,5 = 22,5\% - \text{♂ норм., норм.}$$

$$\frac{hd}{y} = 0,45 \times 0,5 = 22,5\% - \text{♂ тем + дальт.}$$

$$\frac{Hd}{y} = 0,05 \times 0,5 = 2,5\% - \text{♂ дальт.}$$

$$\frac{hD}{y} = 0,05 \times 0,5 = 2,5\% - \text{♂ тем.}$$

50% - Q рожд. здоровой ♀

22,5% - Q рожд. здорового ♂

22,5% - Q рожд. ♂ с гемофилией + дальт.

2,5% - Q рожд. ♂ с гемофилией.

2,5% - Q рожд. ♂ с дальт.

Задача 4.4.

1. Объект: кролики
2. Признак: тип окраски, длина шерсти
3. Условие: А – английская окраска (белая пятнистость);
а – одноцветная окраска;
L – короткая шерсть;
l – длинная шерсть (ангорская)

1) P_{1,2}: англ. коротк. X одноцв. длин.

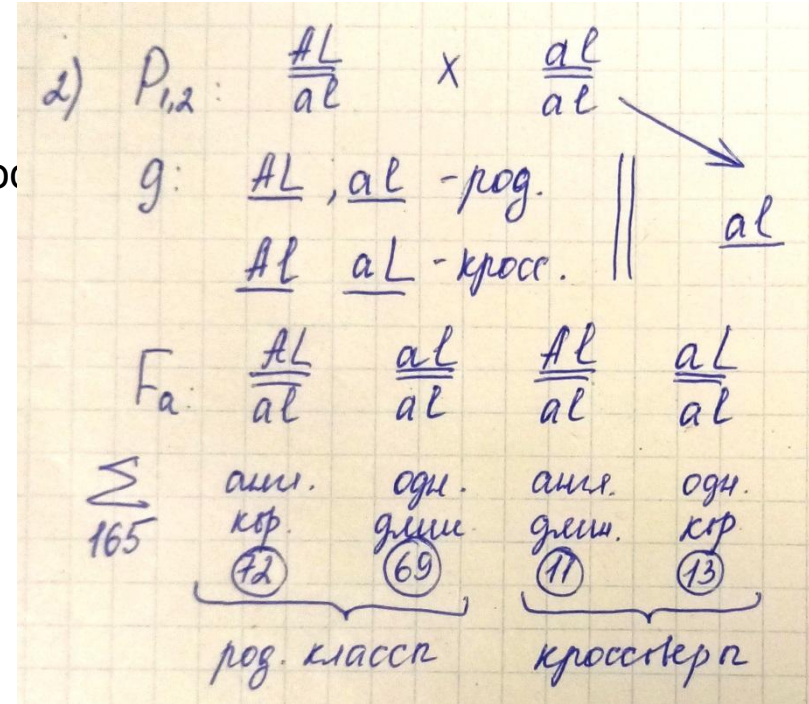
2) P_{1,2}: F₁ X одноцв. длин.

Ган: 72 англ.коротк., 11 англ.длин.,
69 одноцв.длин., 13 одноцв.коротк.

Как наследуются признаки?

Определить силу сцепления м/у генами.

4. Решение: т.к. расщепление в потомстве от анализирующего скрещивания не соответствует соотношению 1:1:1:1 → гены наследуются сцепленно.



Определим частоту рекомбинации и расстояние м/у генами.

$rf = \frac{11+13}{165} = 0,145 = 14,5\%$ кросс. = 14,5 с.м.

Сила сцепления = $100 - 14,5 = 85,5\%$

Ответ: гены наследуются сцепленно, сила сцепления м/у генами

Задача 4.18

Расщепление:

ec + ct	- 2125
++ ct	- 265
ec cv ct	- 3
ec cv +	- 273
+ cv ct	- 223
+ cv +	- 2207
ec ++	- 217
+++	- 5

Обозначение аллелей:

ec ⁺	- нормальные глазные фасетки,
ec	- крупные и грубые глазные фасетки,
cv ⁺	- поперечная жилка на крыле,
cv	- поперечной жилки на крыле нет,
ct ⁺	- нормальные крылья,
ct	- вырезки на крыльях.

• Всего потомков

5318

1) ec - cv $r_f = \frac{270 + 276}{5318} = 0,103 = 10,3 \text{ см.}$

++	265 + 5 = 270 - кросс
+ cv	223 + 2207 = 2430
ec +	2125 + 217 = 2342 } rog
ec cv	3 + 273 = 276 - кросс

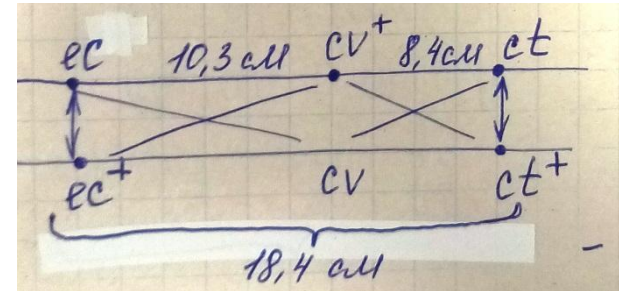
2) ec - ct $r_f = \frac{488 + 490}{5318} = 0,184 = 18,4 \text{ см.}$

++	2207 + 5 = 2212 - rog
+ ct	223 + 265 = 488
ec +	273 + 217 = 490 } кросс
ec ct	3 + 2125 = 2128 - rog

3) cv - ct $r_f = \frac{222 + 226}{5318} = 0,084 = 8,4 \text{ см.}$

++	217 + 5 = 222 - кросс
+ ct	2125 + 265 = 2390
cv +	223 + 2207 = 2430 } rog
cv ct	3 + 223 = 226 - кросс

$\frac{ec \ cv^+ \ ct}{ec^+ \ cv \ ct^+}$ - предполагаемый генотип P1



ec⁺ cv⁺ ct⁺ и ec cv ct - двойн. кроссверы
 $\frac{5+3}{5318} = 0,0015 = 0,15\%$ наблюдаемая частота двойных кроссверов.

$d(ec-ct) = 10,3 + 8,4 = 18,7 \text{ см.}$ - Теоретически.
 Пересчитали $d(ec-ct)$ с учетом двух двойных кроссингверов:

$d(ec-ct) = 18,4 + 2 \times 0,15 = 18,7$

Ожидаемая частота двойных кроссверов: $0,103 \times 0,084 = 0,00865 = 0,86\%$

$C = \frac{N \text{ двойн. кросс}}{O \text{ двойн. кросс}} = \frac{0,0015}{0,00865} = 0,17$

$I = 1 - C = 0,83$

Вероятность прохождения одного кроссингвера уменьшается в 2-м кроссингвера на соседнем участке