

Лекція 7.

ХРОМОСОМНА ТЕОРІЯ СПАДКОВОСТІ

1. **Поняття про зчеплення генів.**
2. **Закон лінійного розміщення генів в хромосомах.**
3. **Кросинговер і картування хромосом**
4. **Основні положення хромосомної теорії.**
5. **Селекційне значення закономірностей хромосомної теорії.**

На початку ХХ ст. дослідники прийшли до висновку, що закони Менделя не завжди виконуються. Залишалась невідомою природа «спадкових факторів» Менделя. Дослідники шукали органели, у яких зберігаються «спадкові фактори». Ще у 1888 р. німецьким морфологом В. Вальдейєром були відкриті внутрішньоядерні структури еукаріотичної клітини, що забарвлюються основними барвниками, для позначення яких був уведений термін «хромосома».

Паралельно із гібридологічним аналізом досліджувались процеси мітозу і мейозу, розподіл хромосом по гаметах і зиготах. У 1902-1903 рр. В. Сеттон (США) та Т. Бовері в Німеччині, зіставляючи дані гібридологічного аналізу помітили паралелізм в успадкуванні генів і поведінці хромосом у мітозі та мейозі (табл. 1).

Паралелізм у поведінці хромосом та менделівських «факторів» (генів)

Прояв генів	Поведінка хромосом
За кожен ознаку відповідає пара алелів, один з яких отриманий від батька, інший – від матері	В соматичних клітинах є пари гомологічних хромосом, одна з яких отримана від батька, інша - від матері
При утворенні гамет з пари алелів даного гена у гамету попадає тільки один	При утворенні гамет з пари гомологічних хромосом у гамету попадає лише одна
Алелі, які знаходяться в різних парах гомологічних хромосом, що успадковуються (розщеплюються) незалежно	При утворенні гамет гомологічні хромосоми різних пар розподіляються у різні гамети незалежно (випадково в будь-яких поєднаннях)

Це дало змогу обґрунтувати роль хромосом у передачі спадкової інформації та висунути *хромосомну гіпотезу*, а надалі - теорію спадковості.

Оскільки, гени розташовані у хромосомах, а кількість генів у геномі живих організмів набагато більша, ніж кількість хромосом (наприклад, геном людини складається з 35 тис. генів) то можна припустити, що певні гени можуть успадковуватись разом. Це припущення було експериментально підтвержено відкриттям явища *зчеплення генів*.

У 1906 р. англійські генетики У. Бетсон і Р. Пеннет, вивчаючи успадкування ознак (забарвлення та форми пилку) у запашного горошку (*Lathyrus odoratus*) звернули увагу на відхилення від очікуваного у F₂ розщеплення 9:3:3:1. Розщеплення в фенотипі було дещо іншим. Ознаки батьків передавалися потомству переважно в тому ж поєднанні.

P ♀ ***PPLL***

пурпурові квіти видовжений пилоч

ppll ♂

× *червоні квіти округлий пилоч*

	F ₁	<i>PpLl</i>		
		<i>пурпурові квіти</i>		
		<i>видовжений пилоч</i>		
F ₂	<i>P_L_</i>	<i>ppL_</i>	<i>P_ll</i>	<i>ppll</i>
	4831	393	390	1338
	(69,5%)	(5,6%)	(5,6%)	(19,36%)

Рис. 1. Результати успадкування забарвлення та форми пилку у духмяного горошку (*Lathyrus odoratus*)

Змінивши фенотип батьків (♀ *ppLL* ♂ *PPll*), вони отримали той же результат: *ppL_* і *P_ll* з'явилися в F₂ в більшій кількості, чим передбачалося теоретично. Переважали нащадки, які мали дві чи більше ознак одного з батьків, але з'явилися в невеликій кількості» нащадки, які мали ознаки обох батьків. Таке явище В. Бетсон назвав *зчепленням*. При цьому він мав на увазі прагнення спадкових факторів від однієї батьківської форми (наприклад *PL* і *pl*) утримуватися разом, а від різних батьків (*Pl* і *pL*) – відштовхуватися. Тому і в гамети разом фактори від різних батьків потрапляли значно рідше. Однак вчені не змогли пояснити це явище.

Закон лінійного розміщення генів в хромосомах

У 1910-1919 р. амер. генетик Т. Морган і його співробітники К. Бріджес і Альфред Генрі Стертевант, на дослідах з мухою дрозофілою (*Drosophila melanogaster*) експериментально обґрунтували природу зчепленого спадкування генів.

Самців дрозофіли, гомозиготних за домінантними алелями сірого забарвлення тіла (*b*⁺) та нормальною формою крил (*vg*⁺), схрестили із самками, гомозиготними за відповідними рецесивними алелями – чорне тіло (*b*) і нерозвинені крила (*vg*). Усі гібриди першого покоління F₁, мали сіре тіло і нормальні крила, тобто були гетерозиготними за обома парами алелів *b+vg+b vg*

Потім було проведено два типи *аналізуючого схрещування* (рис. 2, 3):

1) дигетерозиготний домінантний самець × самка гомозиготна за рецесивними ознаками; 2) дигетерозиготна домінантна самка × гомозиготний рецесивний самець.

За законами успадкування Г.Менделя можна було б очікувати таке розщеплення в F₂: 25% особин з сірим тілом і нормальними крильми, 25% з сірим тілом і недорозвиненими крильми, 25% з чорним тілом і нормальними крильми, 25% з чорним тілом і недорозвиненими крильми, тобто співвідношення 1:1:1:1.

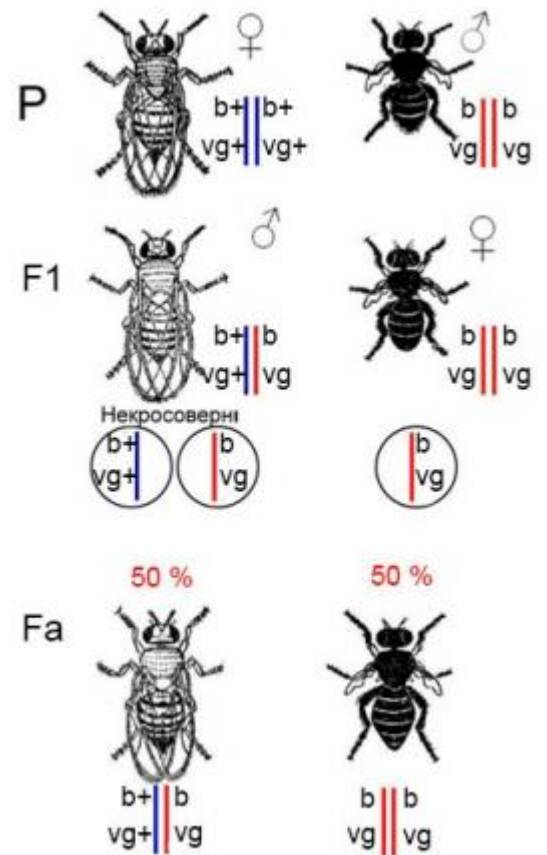


Рис. 2. Аналізуюче схрещування 1 у *Drosophila melanogaster*

Було отримано тільки два класи потомства і тільки батьківських типів:

$b+vg+$ і bvg . Нашадків із 69ере комбінацією ознак у F_a взагалі не виявилось. Це bvg говорило про те, що у самця в ході мейозу утворюється лише два типи гамет – $b+vg+$ і bvg (замість чотирьох можливих – $b+vg+$, bvg , $b+vg$ і $bvg+$).

На підставі цих даних Т.Х. Морган припустив, що гени, які визначають забарвлення тіла і форму крил ($b+$ та $vg+$, або b та vg) **розташовані в одній** хромосомі.

Явище спільного успадкування генів, розміщених в одній хромосомі, називається зчепленим успадкуванням, а локалізація генів в одній хромосомі – групою зчеплення. Зчеплене успадкування генів, локалізованих в одній хромосомі, називають законом Моргана.

При проведенні реципрного схрещування, коли дигетерозиготною із $b+vg+$ домінантними ознаками була самка (bvg), а самець – із обома рецесивними ознаками (bvg), то: 41,5% особин у цьому експерименті мали сіре тіло і bvg нормальні крила, 41,5% – чорне тіло і недорозвинені крила, 8,5% – сіре тіло і недорозвинені крила та 8,5% – чорне тіло і нормальні крила.

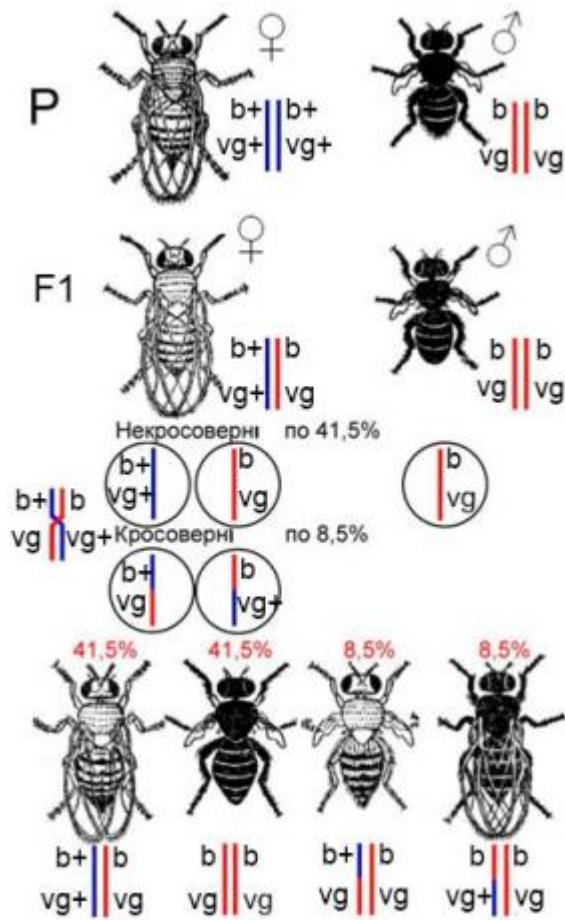
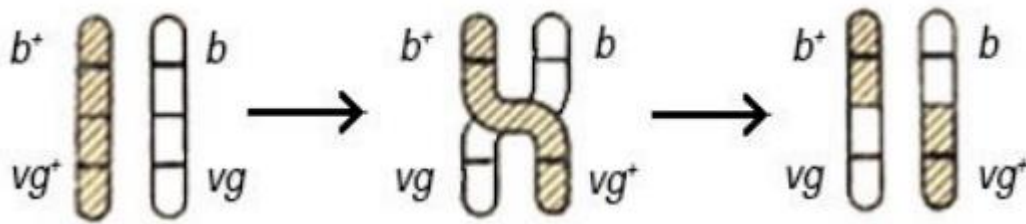


Рис. 4. Аналізуюче схрещування 2 у *Drosophila melanogaster* (дигетерозиготна доміантна самка × гомозиготний рецесивний самець)

Зчеплення порушується (виникають нові комбінації) має місце *неповне зчеплення*. При неповному зчепленні з'являються нащадки з ознаками, що властиві обом батькам (b^+vg і bvg^+)



Порушення зчеплення в 17 % нащадків F_a Морган пояснив кросинговером, який можна представити наступною схемою:

В результаті такого обміну утворюються кросоверні хромосоми, які дають *кросоверні* гамети (b^+vg і bvg^+) і, як наслідок, у потомстві утворюються чотири групи фенотипів, як при вільному комбінуванні генів. Але оскільки кросинговер відбувається не у всіх гаметах, числове співвідношення фенотипів не відповідає співвідношенню 1:1:1:1. Організми, що виникли з кросоверних гамет і мають нові комбінації ознак, отримали назву *генетичні рекомбінанти*.

2. Кросинговер і картування хромосом

Кросинговер (від англ. *crossing-over* – перехрест) – це обмін гомологічними ділянками між гомологічними хромосомами (хроматидами) в ході профазі I мейозу.

Гомологічні хромосоми можуть зазнавати перехрещення в декількох місцях. Відповідно до цього кросинговер може бути *одинарним*, *подвійним*, *потрійним* і *множинним*. Нижче приведені схеми одинарного і подвійного перехрещення у $AaBbCc$ (рис. 4).

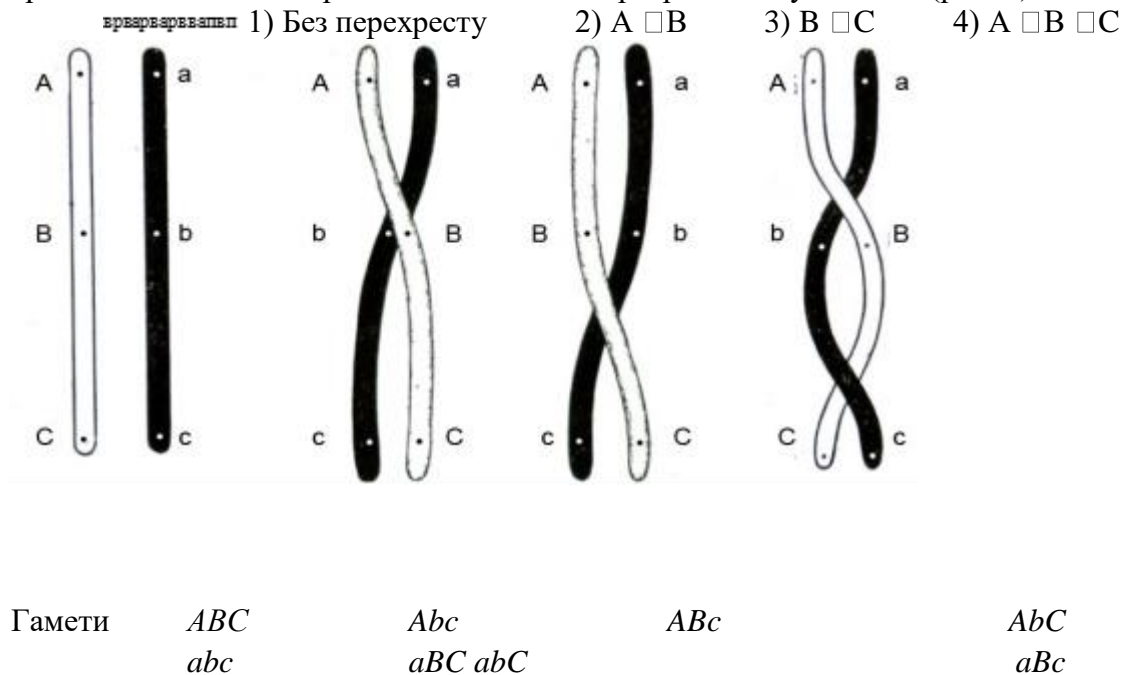


Рис. 4. Одинарний і подвійний кросинговер

Кросинговер збільшує комбінативну мінливість, сприяючи утворенню нових поєднань алелів. При цьому може відбуватись обмін кількома генами або ж ділянками одного гена обох чи однієї нитки ДНК.

Частота некросоверних хромосом і некросоверних гамет завжди найбільша. Частота подвійних кросоверів – найменша.

Томас Морган запропонував використовувати частоту кросинговера як показник відносної відстані між генами. Спочатку визначають групу зчеплення, до якої належить ген за рахунок проведення схрещування особин, що несуть цей ген та другий ген, місце розташування якого відомо. Принцип зводиться до встановлення характеру успадкування цього гену по відношенню до інших генів. Використовуються генетичні методи. Якщо між генами спостерігається незалежне успадкування відповідно до законів Менделя, виходить що гени відносяться до різних груп зчеплення (різні пари гомологічних хромосом). Наприклад, жовтий і чорний колір тіла у дрозофіли. Якщо у потомстві виявляються рекомбінанти, то гени успадковуються зчеплено, наприклад, жовте тіло і білі очі.

Після визначення групи зчеплення, до якої належить ген, переходять до наступного етапу аналізу і встановлюють місце гена в групі зчеплення. Потім визначають його локалізацію, тобто конкретне місце, яке він займає в хромосомі. Для цього проводять схрещування особин, у яких відомо про локалізацію інших двох генів і на основі частоти отриманих кросоверних особин визначають місце розташування нового гена. Відстань між генами можна визначати за рахунок частоти кросинговеру, тобто у відсотках, бо, чим далі знаходяться гени один від одного, тим більша частота їх кросинговеру, тобто збільшується кількість кросоверних особин. Це надає можливості визначати місце розташування генів в хромосомі.

Для позначення частоти кросинговеру (його ймовірності) була запропонована вимірна одиниця – *морганіда* (в честь Т. Моргана), яка дорівнює 1 % кросинговеру (в сучасному позначенні – це 1сМ).

При визначенні подвійних кросинговерів виявилось, що число подвійних кросинговерів менше, ніж теоретично очікувалося (під теоретично очікуваною частотою кросинговеру між генами (наприклад, між А – С) розуміють добуток частот одинарних кросинговерів (між А – В і В – С). Пригнічення кросинговеру на ділянках, що безпосередньо прилягають до точки обміну, називають *інтерференцією*. Інтерференція була відкрита в 1916 р. Р. Меллером.

Якщо прийняти відстань між генами АВ = 20%, ВС = 10%, то теоретично очікувана відстань між генами А і С дорівнюватиме 20 % + 10 %, тобто 30 %. Вірогідність подвійного перехресту дорівнює (відповідно до теорії імовірності добутку вірогідності одинарних, тобто $20\% \times 10\% = 2,0\%$). Оскільки перехрест відбувся у двох місцях, то кількість подвійних перехрестів буде $2 \times 2 = 4\%$. У результаті інтерференції відсоток очікуваних подвійних розривів не збігається, з розривами, що фактично відбуваються, тобто фактична відстань між генами АС буде меншою теоретично обчисленої на величину подвійних перехрестів. Отже, фактична відстань між генами АС буде дорівнювати $30\% - 4 = 26\%$.

Відношення фактично отриманих подвійних перехрестів до теоретично очікуваних дає нам уявлення про *коефіцієнт коінциденції*.

rf фактична (подвійних перехрестів)

C = *rf* теоретична (подвійних перехрестів)

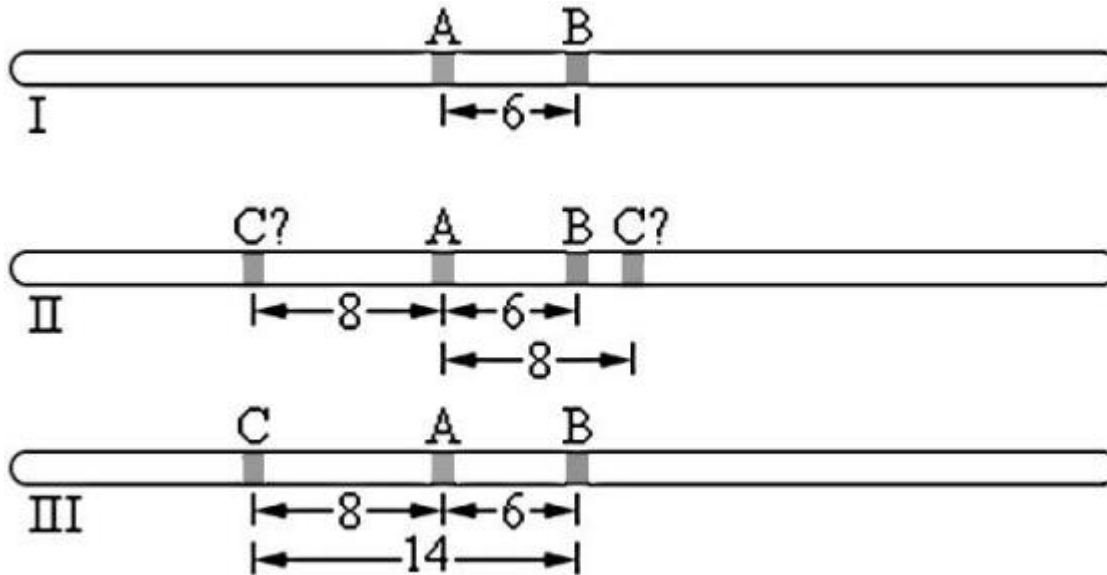
Коефіцієнт коінциденції характеризує ступінь та величину інтерференції: $I = 1 - C$
 Якщо гени розташовані близько, подвійний перехрест не відбувається зовсім ($C = 0$), то інтерференція повна, дорівнює 1. Якщо гени розташовані порівняно далеко, то $I = 1 \rightarrow 0$.

При одинарному перехресті частота обмінів завжди менше 50 %. Якщо вона 50 %, це означає, що гени вільно комбінуються. Вони або знаходяться в різних хромосомах (тоді 50%) або в одній, але на великій відстані один від одного (це явище називається *синтенія*) і зчеплення між ними виявляється завдяки проміжним генам.

Питання щодо місця розташування генів було вирішено за рахунок вивчення цитологічних і генетичних закономірностей успадкування статі у дрозофіли та багатьох інших видів організмів.

Генетичною картою хромосом називається відносне положення генів, що знаходяться в одній групі зчеплення.

В основу принципу побудови генетичних карт покладено уявлення про розташування генів вздовж хромосом лінійно. Припустимо, що до однієї групи зчеплення відносяться гени А і В. Між ними виявлений перехрест у 6%, отже, ці гени знаходяться на відстані 6 морганід (6 сМ).



Припустимо також, що до цієї ж групи зчеплення відноситься ген С. **Щоб знати його місце у хромосомі**, належить з'ясувати, який процент перехресту він дає з обома з двох вже відомих генів. Наприклад, якщо з А він дає 8% перехресту, то можна припустити, що ген С знаходиться після гену В (**варіант II**), або у протилежному кінці, тобто А розташований між С і В (**варіант III**). Якщо між В і С виявиться перехрест у 2%, то на хромосомі їх необхідно розташувати у такому порядку як варіант I. Якщо ж між В і С перехрест складає 14%, то розташування генів у хромосомі має бути таким, як варіант II.

Відстань між генами менше 50 сМ говорить про наявність зчеплення між ними, і чим менше частота кросинговеру, тим вище зчеплення, і навпаки, частота більше 50 сМ говорить про відсутність зчеплення генів і можливості їх незалежного успадкування. Проте відповіді на питання - чи знаходяться вони в одній групі зчеплення (на одній хромосомі) на великій відстані один від одного або розкидані по різних групах зчеплення, і тому успадковуються незалежно один від одного, за цими даними неможливо.

Генетичні карти хромосом складають для кожної пари гомологічних хромосом. Незважаючи на те що між зчепленими генами реєстрована частота кросинговеру не може перевищувати 50 %, загальна довжина групи зчеплення може перевищувати 50 і навіть 100 %. Це пов'язано з тим, що при побудові генетичної карти однієї групи зчеплення (однієї хромосоми) враховується сума мінімальних експериментально визначених генетичних відстаней між парами конкретних генів. Таким чином, одна група зчеплення може становити, наприклад, у дрозофіли – 72 сМ (X-хромосома), 108 сМ (хромосома 2), 106 сМ (хромосома 3) і 3 сМ (хромосома 4). Загальна довжина гаплоїдного набору хромосом у дрозофіли буде становити 289 сМ.

Для того, щоб скласти карту хромосом, необхідно мати велику кількість особин з мутантними (зміненими) генами. Так у дрозофіли їх відомо більше 500, у кукурудзи більше 400. Найбільш вивченими в цьому відношенні є дрозофіла, миші, томати, кукурудза та деякі нейроспори. Створення генетичних карт дає можливість передбачити характер успадкування ознак, а у селекційній роботі полегшує підбір пар для схрещування.

3. Основні положення хромосомної теорії спадковості

Основою сучасної генетики є *хромосомна теорія спадковості*, автором якої є перший лауреат Нобелівської премії (1933 р.) серед генетиків – американський вчений Т.Х. Морган. Великий внесок у розроблення хромосомної теорії спадковості зробили у 1911-1926 рр. також учні Моргана: Карл Бріджес, Альфред Генрі Стертевант, Герман Джозеф Меллер.

За її допомогою з'ясовано матеріальну основу законів спадковості, встановлених Г. Менделем, і те, чому в певних випадках успадкування тих чи інших ознак від них відхиляється.

Аналіз явищ зчепленого успадкування, кросинговеру, порівняння генетичної та цитологічної карт дозволяють сформулювати основні положення хромосомної теорії спадковості:

- хромосоми є носіями спадкової інформації;
- різні хромосоми мають неоднакові набори генів, тобто кожна з негомологічних хромосом має свій унікальний набір генів;
- кожен ген займає в хромосомі певну ділянку (локус); алельні гени займають у гомологічних хромосомах однакові ділянки;
- гени розташовані в хромосомах у лінійному порядку;
- гени, локалізовані в одній хромосомі, успадковуються спільно, утворюючи групу зчеплення, завдяки чому деякі ознаки успадковуються зчеплено; кількість груп зчеплення дорівнює гаплоїдному набору хромосом і є постійною для кожного виду організмів;
- зчеплення генів може порушуватися в процесі кросинговеру, що призводить до утворення рекомбінантних хромосом; при цьому сила зчеплення знаходиться у зворотній залежності від відстані між генами - чим сильніше зчеплення між генами, тим менша ймовірність кросинговеру між ними;
- враховуючи лінійне розташування генів у хромосомі і частоту кросинговеру як показника відстані між генами, можна побудувати карти хромосом;
- за одиницю відстані між генами прийнята частота кросинговеру (сантиморган, сМ);

- кожен біологічний вид характеризується певним набором хромосом (каріотипом) – кількістю та особливостями будови окремих хромосом.

Значний внесок у становлення хромосомної теорії спадковості зробили і наші співвітчизники: Левицький Григорій Андрійович (1878-1942) та Добжанський Феодосій Григорович (1900-1975).

Хромосомна теорія спадковості надає селекціонерам можливості більш ефективно вести добір високо продуктивних особин і передбачувати результат схрещування, бо за незначними ознаками можна передбачувати появу в потомстві важливих, які знаходяться в зчепленні.

Карти хромосом дозволяють передбачати характер успадкування ознак, що взяті до уваги та появу нових комбінацій ознак. Теорія зчеплення дозволяє за незначними ознаками передбачувати появу важливих, що знаходяться в одній групі зчеплення.