

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І. І. МЕЧНИКОВА
БІОЛОГІЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ

Т. Г. Алексєєва

ПРИКЛАДНА ГЕНЕТИКА
Змістовий модуль І
ГЕНЕТИЧНИЙ АНАЛІЗ ЕУКАРІОТ

Методичні рекомендації
до практичних занять та самостійної роботи
для студентів спеціальності 226 – «Фармація, промислова фармація»

ОДЕСА
ОНУ
2022

УДК 575.1-047.44(076)
А471

Рецензенти:

Г. В. Майкова, кандидат біологічних наук, доцент кафедри фізіології людини і тварин ОНУ імені І. І. Мечникова;

І. Л. Рижко, кандидат біологічних наук, доцент кафедри гідробіології та загальної екології ОНУ імені І. І. Мечникова.

*Рекомендовано вченою радою
біологічного факультету ОНУ імені І. І. Мечникова.
Протокол № 7 від 11 травня 2022 р*

Алексеева Т. Г.

А 471 Прикладна генетика. Змістовий модуль 1. Генетичний аналіз еукаріот : метод. рекомендації до проведення практичних занять і самостійної роботи / Т. Г. Алексеева. – Одеса : ОНУ, 2022. – 80 с.

Методичні вказівки включають теоретичні відомості та практичні інструкції щодо проведення практичних занять зі змістового модулю «Генетичний аналіз еукаріот», а також збірку задач для самостійного опрацювання у рамках розглянутих тем.

Методичні вказівки рекомендовано студентам хімічного факультету спеціальності 226 – «Фармація, промислова фармація», а також студентам біологічних та педагогічних спеціальностей (091 Біологія; 014.05 Середня освіта, першого і другого рівнів вищої освіти) як допоміжна література при вивченні генетики.

УДК 575.1-047.44(076)

© Алексеева Т. Г., 2022
© Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, 2022

ЗМІСТ

Загальні відомості	4
Тема 1	
1.1. Успадковування генів як дискретних одиниць. Менделівське успадковування ознак на прикладах генетичних модельних об'єктів та людини.....	6
1.2. Зчеплення генів зі статтю	21
Задачі для самостійного розв'язання	23
Перелік контрольних запитань	31
Перелік використаної літератури.....	32
Тема 2	
2.1. Принципи роботи з модельним генетичним об'єктом <i>D. melanogaster</i>	33
2.2. Постановка дигібридного тесткросу.....	35
2.3. Постановка тесткросу на зчеплення зі статтю	37
Перелік контрольних запитань	39
Перелік використаної літератури.....	40
Тема 3	
3.1. Неалельна взаємодія генів.....	41
Задачі для самостійного розв'язання	43
Перелік контрольних запитань	46
Перелік використаної літератури.....	47
Тема 4	
Картування та локалізація генів	48
Задачі для самостійного розв'язання	53
Перелік контрольних запитань	57
Перелік використаної літератури.....	58
Тема 5	
Окремі методи дослідження генетики людини. Педігрі-аналіз, близнюковий метод, генетичний аналіз популяцій людини.....	59
Задачі для самостійного розв'язання	68
Перелік контрольних запитань	77
Перелік використаної літератури.....	78
Рекомендована література	79

Загальні відомості

Опанування біологічними і медичними знаннями є неможливим без детального ознайомлення з масивом інформації, накопиченим сучасною генетикою. Ця фундаментальна наука вже давно посідає центральне місце серед дисциплін біологічної та медичної спрямованості. Повноцінне дослідження живого об'єкту будь-якого походження і людини, зокрема, є неможливим без висвітлення генетичної складової, яка описує загальні та специфічні принципи функціонування, зберігання та експресії генетичного матеріалу. Ця необхідність призвела до розвитку окремого напрямку – генетики людини, яка, у свою чергу, поділяється на антропогенетику, що досліджує мінливість і спадковість у прояві нормальних ознак людини, і медичну генетику, яка сфокусована у більшому ступені на дослідженні розвитку патологічних ознак та залежності прояву захворювань у людини від спадковості та умов навколишнього середовища. Важливо пам'ятати, що прогрес медичної генетики, фармакогенетики та фармакогеноміки зумовлений розвитком молекулярно-генетичних та біоінформатичних методів, базується на знаннях з формальної генетики, без яких неможливе формування висококваліфікованого фахівця у галузях, пов'язаних з медичною біологією.

Даний методичний посібник покликаний ознайомити студентів, у першу чергу здобувачів вищої освіти за спеціальністю 226 – «Фармація, промислова фармація», з методами генетичного аналізу, який є методологічною основою формальної генетики. Згідно зі структурою курсу «Прикладна генетика» під час виконання практичних занять зі змістового модулю «Генетичний аналіз еукаріот» студенти повинні засвоїти і закріпити навички розв'язання генетичних задач та постановки генетичних експериментів з використанням генетичного модельного об'єкту – плодової мухи *Drosophila melanogaster*. При відборі задач, які ілюструють принципи успадковування окремих генів, автор свідомо обмежувався задачами, у яких об'єктом виступають або людина, або *D. melanogaster*. Зібрана автором інформація та методичні підходи до розв'язання генетичних задач можуть бути корисними для самостійної

роботи студентів будь-яких біологічних та педагогічних спеціальностей, які починають засвоювати основи генетики.

Метою змістового модулю «Генетичний аналіз еукаріот» дисципліни «**Прикладна генетика**» є надання поглиблених знань про сучасні можливості генетичного аналізу, необхідних для розробки завдань медичної генетики, фармакогенетики та персоніфікованої медицини. Після проходження курсу студенти повинні знати про основні принципи спадковості і мінливості, вміти оцінювати фактори, що на них впливають, оволодіти різними методичними підходами до вивчення успадковування ознак, а також вміти планувати, проводити та аналізувати тесткриси модельних об'єктів, робити висновки щодо генетичного контролю ознак і закономірностей їх успадковування. Перелік питань для підготовки і обговорення на занятті, перелік запитань до самоперевірки засвоєння знань, а також збірка задач для самостійного опрацювання підтримують вироблення кваліфікаційно важливих якостей, таких як критичне мислення, аналітичні уміння, самостійність та відповідальність.

Поточний контроль з метою перевірки рівня підготовленості студентів здійснюється під час проведення практичних. При оцінюванні враховується повнота усних відповідей на задані питання, а також якості оформлення протоколів тесткросів та вирішення задач. Наведені у рекомендаціях задачі студенти мають змогу вирішувати протягом заняття та самостійно вдома з подальшою перевіркою на наступному занятті. Оцінка знань здійснюється за 100-бальною системою. Самостійна **робота** виконується студентами у час, вільний від аудиторної роботи у вигляді теоретичної підготовки відповідно до програми з різних тем дисципліни та самостійного опрацювання питань для самоконтролю і вирішення генетичних задач, наведених у даних методичних вказівках. **Допуском до іспиту** з дисципліни є результати поточного контролю та робочий зошит з практичними та самостійними роботами, що виконані за наданими методичними вказівками й оцінюються не менш, ніж на 60 балів.

Тема 1

1.1. Успадковування генів як дискретних одиниць. Менделівське успадковування ознак на прикладах генетичних модельних об'єктів та людини

Мета: засвоєння загальних принципів визначення успадковування генів на прикладах генетичного модельного об'єкту *D. melanogaster* та людини.

Питання для підготовки

1. «Факторіальна гіпотеза» Г. Менделя і її подальший розвиток.
2. Досліди Г. Менделя: успіхи та невдачі.
3. Обмеження менделівських закономірностей в успадковуванні ознак.
4. Стохастичність генетичних процесів.
5. Гібридологічний аналіз як головний метод класичної генетики.
6. Сучасна концепція гена.

Правила ведення генетичних записів

З часів Грегора Менделя встановилася традиція присвоювати генам штучні назви, зручні для скороченого позначення та записів. Так звану генетичну номенклатуру потрібно знати для правильного розуміння наукових статей, підручників та умов генетичних задач. У сучасній загальній генетичній номенклатурі при позначення генів як одиниць спадковості використовують такі правила:

назву гена записують курсивом і у переважній більшості строчними літерами (*recA*, *lacZ*);

назву білка, який є контрольованим певним геном, позначають прямими літерами, причому або усі літери є заглавними, або перша літера – велика (*RecA*, *LacZ*).

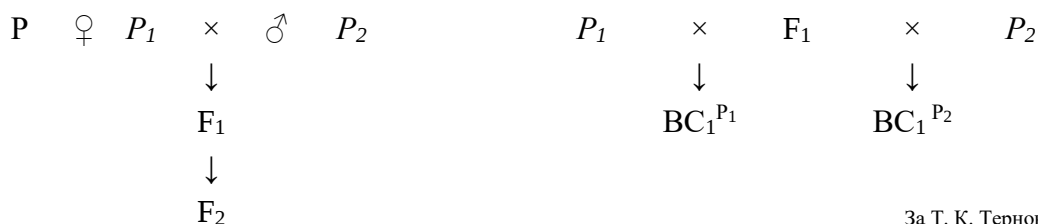
Позначення хромосом роблять таким чином: аутосоми – порядковими чисельниками (1, 2, 15, 22), статеві хромосоми – латинськими літерами або паличками X (—) та Y (—).

Для класичних об'єктів генетики встановлені свої правила позначень генів, які виникли історично і яких продовжують дотримуватися дослідники, що працюють з даними організмами. Так, у генетиці людини прийнято позначати загальні назви генів великими літерами (RH , HD , CF), причому нормальні, або алелі дикого типу позначають надрядковим індексом «+» (RH^+ , HD^+ , CF^+), а мутантні алелі – надрядковим індексом «-» (RH^- , HD^- , CF^-) відповідно.

Для плодової мушки *D. melanogaster* прийнята така номенклатура: власну назву присвоюють мутантному алелю, відповідний дикий алель позначають тією ж літерою, але з надрядковим індексом «+». Важливо пам'ятати, що вибір літери залежить від того, чи є мутантний алель домінантним або рецесивним: так, рецесивний алель білого кольору очей (мутація «white» позначають як w , а відповідний алель дикого типу – як w^+). У той же час, якщо мутантний алель домінантний, як наприклад, мутація *Bar* (смужковидні очі), то позначення алелю дикого типу виглядає як Bar^+ .

Запис схрещувань (тесткросів)

Універсальна схема запису схрещування (або **тесткросу**) у формальній генетиці включає у себе фенотипову та/або генотипову характеристики схрещуваних особин та їх нащадків. Для позначення батьків використовують латинську літеру P , для нащадків – F (ці позначення були введені ще Менделем у 1865 році). Нижній індекс при літері F вказує на порядковий номер покоління нащадків. Схематичний запис виглядає так:



За Т. К. Терновською, 2010

Від схрещування батьків P_1 і P_2 отримують нащадків першого покоління – F_1 ; F_2 – наступне покоління, яке отримують від

схрещування між собою особин F_1 (так званий **інтеркрос**). У рослин F_2 можна отримати при самозапиленні особин F_1 , а також при самозаплідненні тварин-гермафродитів. У селекційній практиці дуже часто зустрічається **беккросування** – схрещування особин F_1 з однією із батьківських форм із відповідним записом BC_1^P , де BC – беккрос, нижній індекс – порядковий номер беккросу, а верхній – вказівка на батьківську форму, з якою проводили схрещування.

Ще один тип схрещування – **аналізуюче** – застосовують у випадку, коли необхідно визначити, гомозиготною або гетерозиготною є особина з фенотипово домінантним проявом ознаки. У цьому випадку таку особину схрещують з партнером з рецесивним проявом ознаки і за розщепленням серед нащадків визначають генотип «домінантного» партнера.

В деяких випадках схрещування проводиться за так званою **реципрокною схемою**. Для цього проводять два схрещування, пряме і зворотне:

$$\begin{array}{ll}
 \text{Р}_{\text{пряме}} & \text{♀ } AA \times \text{♂ } aa \\
 \text{Р}_{\text{зворотне}} & \text{♀ } aa \times \text{♂ } AA
 \end{array}$$

Система реципрокних тесткросів

В основі ще однієї класифікації схрещувань полягає кількість генів і ознак, які одночасно аналізує дослідник. Якщо досліджують ознаку, контрольовану одним геном, таке схрещування називають моногібридним; у дигібридному схрещуванні одночасно аналізують дві ознаки, а у тригібридному – відповідно три. Проте полігібридні схрещування не є зручними і не набули широкого поширення.

Визначення типів гамет і зигот

Визначити кількість типів гамет, які формує полігетерозигота можливо за формулою 2^n , де n – кількість гетерозиготних локусів, за умови незалежного комбінування генів у гаметі. Розписати ж власне типи гамет можна за допомогою такого алгоритму:

1. встановити кількість гетерозиготних локусів;

2. встановити кількість типів гамет за формулою 2^n ;
3. поділити отриману кількість на два і у першій половині типів для певного гена написати домінантний алель, а у другій – рецесивний. Таку процедуру повторити для кожного гена.

Наступний важливий етап при проведенні гібридологічного аналізу – це визначення комбінування гамет у зиготи. Простий і наочний метод, який дозволяє це зробити, називається решіткою або ґраткою Пеннета (на честь англійського генетика Реджінальда Пеннета, який його запропонував). Для отримання усіх комбінацій генів, що можуть виникнути у нащадків даного схрещування необхідно записати усі гамети, які формує материнський організм у ліву колонку решітки, а усі гамети, що формує батьківський організм – у верхній рядок решітки. Як приклад, можна розглянути схрещування двох моногетерозигот за геном A зі структурою генотипу Aa . Така моногетерозигота дає два типи гамет, згідно з формулою $2^n = 2^1 = 2$.

Таким чином, решітка Пеннета дозволяє легко побачити, як утворюються кількісні співвідношення різних типів зигот за генотипом і фенотипом. Розщеплення за фенотипом і генотипом при алельній взаємодії може співпадати у випадках кодомінування і неповного домінування.

♀ \ ♂	$A (0,5)$	$a (0,5)$
$A (0,5)$	$AA (0,25)$	$Aa (0,25)$
$a (0,5)$	$Aa (0,25)$	$aa (0,25)$
Зиготи: $0,25 AA + 0,5 Aa + 0,25 aa$ $1 AA : 2 Aa : 1 aa$ – за генотипом		
При умові повного домінування $3 : 1$ - за фенотипом		

Мінімальну кількість зигот, яка здатна охопити усі можливі алельні комбінації у правильному кількісному співвідношенні можна описати формулою 4^n , де n – ступінь гібридності.

Ймовірність генетичних подій

При знайомстві з класичною генетикою ключовим є розуміння того, що прояв усіх генетичних закономірностей має статистичний характер. Особина, гетерозиготна за якимось геном, у рівній кількості продукує гамети, які несуть альтернативні алелі; ймовірність нести певний алель із двох різних для будь-якої гамети дорівнює $1/2$. У той же час формування будь-якої зиготи також є стохастичним процесом і підпорядковується статистичним закономірностям. Таким чином, ймовірність отримання зиготи з двома однаковими алелями від схрещування двох гетерозигот дорівнює добутку ймовірностей їх утворення.

З огляду на те, що усі генетичні події підлягають законам ймовірності, передбачення будь-якої однієї генетичної події завжди є недостовірним. Проте, якщо кількість таких однотипних подій достатньо велика, то згідно з законами ймовірності можливо з високою точністю передбачати відсоток випадків подій того чи іншого типу. У значному ступеню вірність генетичних передбачень залежить від розмірів вибірки – чим більше нащадків отримано в тесткросі, тим точніше результати збігаються з теоретично розрахованими.

Задача: Заплановане схрещування двох тригетерозигот AaBbCc.

(a) Визначте частину нащадків, які матимуть генотипи AaBbCc; aabbcc; AABbcc.

Такі задачі необхідно розв'язувати за допомогою правила множення ймовірностей.

(a) Необхідно представити кожен локус окремо та знайти ймовірності появи кожного із генотипів:

Локус А: $\frac{1}{4} AA : \frac{1}{2} Aa : \frac{1}{4} aa$

Локус В: $\frac{1}{4} BB : \frac{1}{2} Bb : \frac{1}{4} bb$

Локус С: $\frac{1}{4} CC : \frac{1}{2} Cc : \frac{1}{4} cc$.

Після цього можливо знайти частини нащадків з певними генотипами як добуток відповідних ймовірностей:

$$AaBbCc : \frac{1}{2} Aa \times \frac{1}{2} Bb \times \frac{1}{2} Cc = \frac{1}{8}$$

$$aabbcc : \frac{1}{4} aa \times \frac{1}{4} bb \times \frac{1}{4} cc = \frac{1}{64}$$

$$AABbcc : \frac{1}{4} AA \times \frac{1}{2} Bb \times \frac{1}{4} cc = \frac{1}{32}$$

Задача: У людини наявність сивого пасма у волоссі є домінантною ознакою. Жінка з сивим пасмом, чия мати не мала такої ознаки, виходить заміж за чоловіка, який також немає сивого пасма. Якщо у них буде п'ять дітей, яка ймовірність того, що три з них будуть мати сиве пасмо, а двоє – ні?

Наявність сивого пасма у волоссі – домінантна ознака; жінка з домінантним генотипом має мати з рецесивним генотипом і це свідчить про те, що вона гетерозигота за цим геном:

P	♀ Ss	×	♂ ss
Гамети	S ; s		s
F ₁	$\frac{1}{2} Ss : \frac{1}{2} ss$		

Таким чином, ймовірність народження дитини з сивим пасмом дорівнює $\frac{1}{2}$ (a) і ймовірність народження дитини без сивого пасма (b) також дорівнює $\frac{1}{2}$. Із п'яти дітей три повинні мати сиве пасмо, а двоє – ні, причому порядок народження дітей не важливий. Для визначення ймовірності такого результату необхідно розкрити біном $(a+b)^5 = a^5 + 5a^4b + 10a^3b^2 + 10a^2b^3 + 5ab^4 + b^5$, де нас цікавить складова $10a^3b^2 = 10 \times (\frac{1}{2})^3 \times (\frac{1}{2})^2 = \frac{5}{16}$

Алельна взаємодія

Загальновідомо, що батько генетики Грегор Мендель сформулював свої узагальнення про успадковування ознак від одного покоління біологічного виду до іншого, спираючись на спостереження за результатами схрещування між чистими лініями гороху посівного (*Pisum sativum* L.). Ці спостереження він виклав у своїх законах, які описують успадковування якісних ознак, що знаходяться під моногенним контролем і успадковуються незалежно.

I закон Менделя або закон одноманітності нащадків першого покоління постулює одноманітність гетерозиготних гібридів, отриманих від схрещування гомозиготних батьків з альтернативними

ознаками та подібність їх до того з батьків, що має домінантний прояв ознаки. **II закон** Менделя або закон розщеплення – свідчить про те, що, починаючи з другого покоління, відбувається розщеплення нащадків у суворо визначених кількісних співвідношеннях. Перший і другий закони чинні для моногенного успадковування однієї ознаки. При дослідженні одночасного успадковування різних ознак Грегор Мендель сформулював свій **III закон** або закон незалежного розходження генів. Згідно з цим законом при схрещуванні особин, що розрізняються друг від друга за двома і більше парами альтернативних ознак, гени та відповідні їх ознаки успадковуються незалежно один від одного і комбінуються у всіх можливих поєднаннях. У більш сучасному формулюванні цей закон говорить про те, що алельні гени різних локусів у складі різних хромосом у мейозі незалежно розходяться до різних гамет і потім незалежно комбінуються у зиготах.

Алельна взаємодія може відбуватися декількома шляхами:

1. **Домінування** – форма алельної взаємодії, за якої домінантний («сильний») алель пригнічує або маскує прояв рецесивного («слабкого») у гетерозиготному організмі.

2. **Неповне домінування** – жоден алель певного гену не здатен пригнітити прояв іншого; внаслідок неповного домінування гетерозигота має проміжний прояв ознаки.

3. **Кодомінування** – обидві алелі гетерозиготи повністю проявляють себе у фенотипі.

4. **Міжалельна комплементация** – спостерігається у компаундів. Такий тип взаємодії характерний для біохімічних ознак, зокрема при формуванні білкових гетеромультимерів, що складаються з окремих білкових субодиниць.

Задача: У людини позитивний резус-фактор крові (наявність особливого білка у крові) є домінантною ознакою, відсутність цього білка – негативний резус-фактор – рецесивною. Резус-негативна жінка виходить заміж за резус-позитивного гетерозиготного чоловіка. У випадку вагітності резус-негативної жінки дитиною, що має

позитивний резус-фактор, можливий резус-конфлікт, який особливо небезпечним є для другої подібної вагітності. Які варіанти генотипів можуть мати їх діти і який ризик розвитку резус-конфлікту при другій вагітності жінки у цьому шлюбі?

$$\begin{array}{lcl}
 P & \text{♀} RH^- RH^- & \times \text{♂} RH^+ RH^- \\
 \text{Гамети:} & RH^- & RH^+ ; RH^- \\
 F_1 & \frac{1}{2} RH^- RH^- : \frac{1}{2} RH^- RH^+ &
 \end{array}$$

Так як чоловік є гетерозиготою, то резус-позитивні і резус-негативні діти у цьому шлюбі можуть народитися з однаковою вірогідністю, і вірогідність резус-конфлікту між резус-негативною матір'ю та резус позитивним плодом складає 50 % за умови, що перша дитина також була резус-позитивною.

Задача: Серпоподібна клітинна анемія – спадкова форма порушення структури гемоглобіну, внаслідок чого еритроцити набувають характерної серповидної форми. Це захворювання є аутосомно-рецесивним. Гомозиготи за мутантним геном мають значно знижену життєздатність, а гетерозиготам властивий дуже помірний прояв хвороби – легкі анемічні симптоми. Як гомозиготи, так і гетерозиготи мають підвищену стійкість до захворювання малярією (із-за наявності еритроцитів аномальної форми). Яка вірогідність народження у шлюбі двох людей з незначними анемічними проявами (а) здорової дитини? (б) життєздатної дитини, стійкої до малярії?

$$\begin{array}{lcl}
 P & \text{♀} R^+ R^- & \times \text{♂} R^+ R^- \\
 \text{Гамети:} & R^+ ; R^- & R^+ ; R^- \\
 F_1 & \frac{1}{4} R^+ R^+ : \frac{1}{2} R^+ R^- : \frac{1}{4} R^- R^- &
 \end{array}$$

Для серпоподібної клітинної анемії властиве проміжне, або неповне успадковування. При шлюбі двох гетерозигот вірогідність народження здорової дитини складає $\frac{1}{4}$, або 25%, у той час як народження гетерозиготної дитини, яка має підвищену вроджену стійкість до захворювання на малярію складає $\frac{1}{2}$ чи 50 %.

Задача: Серед 151 дитини в одружених людей, що мають групу крові MN знайдено такі групи крові: 39 дітей з групою крові М, 70 – з групою крові MN і 42 – з групою крові N. Як успадковуються групи крові цієї системи?

Групи крові системи MN успадковуються за принципом кодомінантності – поєднання алелей *M* та *N* у гетерозиготі призводить до фенотипового прояву – групи MN. Усі батьки в відібраних для аналізу родин є гетерозиготами за цією ознакою, таким чином, згідно з II законом Менделя, у нащадків відбулося розщеплення. Так як досліджувана ознака знаходиться під моногенним двоалельним контролем, то співвідношення між генотипами і фенотипами у випадку кодомінантності є однаковим і задається формулою $\frac{1}{4} NN : \frac{1}{2} MN : \frac{1}{4} MM$.

$$151 : 4 = 37,75$$

$$\text{(група крові N)} \quad 39 : 37,35 = 1,03 \approx 1$$

$$\text{(група крові M)} \quad 42 : 37,35 = 1,10 \approx 1$$

$$\text{(група крові NM)} \quad 70 : 37,35 = 1,87 \approx 2$$

Так як генетичні події носять стохастичний (випадковий) характер, то у природніх умовах співвідношення між класами практично завжди відрізняється від теоретично очікуваних і досліднику необхідно довести, чи можна вважати такі відхилення випадковими. Для цього використовують **статистичний критерій Пірсона, або метод χ -квадрат (χ^2)**, який розраховують за формулою:

$$\chi^2 = \sum \frac{(E-T)^2}{T},$$

де *E* – «емпіричне» – фактична кількість особин у кожному фенотиповому класі, а *T* – «теоретичне» – теоретична кількість особин, яка повинна бути у цьому фенотиповому класі згідно з 0-гіпотезою. В даному випадку 0-гіпотеза – це припущення про успадковування досліджуваної ознаки у співвідношенні $\frac{1}{4} NN : \frac{1}{2} MN : \frac{1}{4} MM$. Іншим чином 0-гіпотеза може бути сформульована як припущення про розщеплення групи дітей, чиї батьки були

гетерозиготами за групами крові системи NM , на класи $(NN) \frac{1}{4} : (NM) \frac{1}{2} : (MM) \frac{1}{4}$.

Власне метод χ^2 зводиться до заповнення експериментальної таблиці за даними досліду (табл. 1.1), розрахунку експериментального показника χ^2 для певного досліду і порівняння його з табличним показником (табл. 1.2), який знаходять у таблиці критичних точок розподілу χ^2 , наведеній нижче (також її можна знайти у будь-якому керівництві зі статистики). Порівняння експериментального і табличного значень χ^2 дозволяє відкинути чи прийняти 0-гіпотезу. У біологічних дослідженнях 0-гіпотеза приймається і залишається чинною, якщо $P > 0,05$, тобто $\chi^2_{\text{табл}0,05} > \chi^2_{\text{експ}}$ та відкидається якщо $\chi^2_{\text{табл}0,05} < \chi^2_{\text{експ}}$ ($P < 0,05$).

Таблиця 1.1

Успадковування груп крові системи NM

Фенотипові класи	Експериментальна кількість	Очікувана частина – 0-гіпотеза	Теоретична кількість	$E - T$	$(E - T)^2$	$\frac{(E - T)^2}{T}$
NN	39	$\frac{1}{4}$	37,75	1,25	1,56	0,041
MM	42	$\frac{1}{4}$	37,75	4,25	18,06	0,478
NM	70	$\frac{1}{2}$	75,5	-5,5	30,25	0,400
Σ	151	$\frac{4}{4}$	151	$\chi^2 = 0,919$		

Після заповнення таблиці отримане емпіричне значення $\chi^2 0,919$ необхідно порівняти з критичним табличним значенням – для визначення величини P – ймовірності того, що відкидання 0-гіпотези помилкове. Щоб скористатися таблицею, необхідно встановити кількість ступенів свободи (це необхідно робити для кожного досліду). Ступінь свободи df дорівнює кількості фенотипових класів мінус 1, у нашому випадку $df = 3 - 1 = 2$.

Таким чином, порівняння знайденого експериментально значення $\chi^2 = 0,919$ і табличного значення 5,99 відповідає умовам $\chi^2_{\text{табл}0,05} > \chi^2_{\text{експ}}$ і дозволяє вважати 0-гіпотезу про успадковування груп крові системи NM як кодомінантну ознаку з моногенним контролем доведеною.

Таблиця 1.2

Критичні значення критерію χ^2 при рівнях значущості $p=0,05$, $p=0,01$ та $p=0,001$ (df – число ступенів свободи) (за Атраментовою Л. О., Утевською О. М., 2007, зі скороченням [1])

df	$\chi^2_{0,05}$	$\chi^2_{0,01}$	$\chi^2_{0,001}$	df	$\chi^2_{0,05}$	$\chi^2_{0,01}$	$\chi^2_{0,001}$
1	3,84	6,64	10,83	6	12,59	16,81	22,46
2	5,99	9,21	13,82	7	14,07	18,48	24,32
3	7,82	11,34	16,27	8	15,51	20,09	26,12
4	9,49	13,28	18,47	9	16,92	21,67	27,88
5	11,07	15,09	20,52	10	18,31	23,21	29,59

Задача: Після схрещування особин дрозофіли з укороченими щетинками та крилами, загнутими догори, отримали таких нащадків: 64 особини з ознаками батьків, 14 особин з ознаками дикого типу (нормальні крила та нормальні щетинки), 30 особин із закрученими крилами та нормальними щетинками та 33 особини з нормальними крилами та короткими щетинками. Як успадковуються ознаки? Визначте генотип батьків та нащадків.

Так як батьківські особини мали однаковий фенотип, а серед їх нащадків відбулося розщеплення, можна припустити, що батьківські особини є гетерозиготами, а для нащадків дійсний II закон Менделя. Проведений тесткрос є дигібридним, так як одночасно аналізу піддають дві ознаки – довжина крил та довжина щетинок. Згідно з II та III законами Менделя розщеплення у випадку дигібридного схрещування незчеплених генів повинно відповідати співвідношенню 9 : 3 : 3 : 1, де

- 9 – обидві домінантні ознаки
 - 3 – домінантна / рецесивна ознаки
 - 3 – рецесивна / домінантна ознаки
 - 1 – обидві рецесивні ознаки
- 16

Згідно з I законом Менделя гетерозиготні батьки мають фенотиповий прояв домінантних генів. Таким чином, домінантними будуть ознаки загнутих крилець (A) та коротких щетинок (B).

P		♀ <i>AaBb</i>	×	♂ <i>AaBb</i>	
		короткі щетинки; загнуті крильця		короткі щетинки; загнуті крильця	
F ₁	9	<i>A_B_</i>		короткі щетинки; загнуті крильця	
	3	<i>A_bb</i>		загнуті крильця, нормальні щетинки	
	3	<i>aaB_</i>		нормальні крильця, короткі щетинки	
	1	<i>aabb</i>		нормальні щетинки, нормальні крильця	

Сума усіх нащадків складає $64 + 14 + 30 + 33 = 141$

Для визначення кількості, що складає один генотиповий клас, необхідно $141 : 16 = 8,81$

$$64 : 8,81 = 7,26$$

$$30 : 8,81 = 3,41$$

$$33 : 8,81 = 3,75$$

$$14 : 8,81 = 1,58$$

Отримане співвідношення близьке до $9 : 3 : 3 : 1$; для того, щоб впевнитися у відповідності, необхідно застосувати метод χ^2 (табл. 1.3).

Таблиця 1.3

Дигібридне схрещування дрозофіл з укороченими щетинками та крилами, загнутими догори

Фено- типові класи	Експери- ментальна кількість	Очікувана частина – 0- гіпотеза	Теоретична кількість	$E - T$	$(E - T)^2$	$\frac{(E - T)^2}{T}$
<i>A_B_</i>	64	$\frac{9}{16}$	79,29	-15,29	233,78	2,94
<i>A_bb</i>	30	$\frac{3}{16}$	26,45	3,55	12,60	0,42
<i>aaB_</i>	33	$\frac{3}{16}$	26,45	6,55	42,90	1,29
<i>aabb</i>	14	$\frac{1}{16}$	8,81	5,19	26,93	3,05
Σ	141	$\frac{16}{16}$	141	$\chi^2 = 7,700$		

Ступінь свободи df у даному випадку дорівнює $4 - 1 = 3$. Критичне табличне значення $\chi^2_{\text{табл}, 0,05} = 7,815$ все ж таки є більшим, ніж розраховане емпіричне $\chi^2_{\text{експ}} = 7,700$ і дозволяє вважати 0-гіпотезу про успадковування ознак загнутих крилець та укорочених щетинок як моногенних ознак з повним домінуванням доведеною у дигібридному схрещуванні на дрозофілі.

Відхилення від менделівських закономірностей розщеплення

Як відомо, менделівські співвідношення для розщеплення за фенотипом описують розкриттям бінома $(0,5+0,5)^n$, а для розщеплення за генотипом використовують поліном $(0,25+0,5+0,25)^n$, де n – кількість генів, за якими відбувається розщеплення. Проте, як вже зазначалося, через стохастичний характер, який мають усі окремі генетичні події, реальні природні співвідношення відрізняються від теоретично розрахованих, що і призводить до необхідності підтвердження припущень методом χ^2 . Необхідно розуміти, що на кожному етапі – від гамет до дорослого організму можливий вплив певних факторів, які впливають на процеси формування гамет і зигот, або на їх життєздатність, спотворюючи тим самим співвідношення та роблячи його відмінним від теоретично очікуваного.

Першими серед таких чинників необхідно назвати **порушення у проходженні мейотичного процесу** при формуванні статевих клітин. Порушення парування хромосом у профазі I мейозу здатне призвести до анеуплоїдії гамет, а такі гамети часто мають зменшену життєздатність порівняно з еуплоїдними. **Зниження життєздатності гамет** можливо і без цитологічних порушень у випадках, коли генетичний матеріал гамет впливає на їх конкурентну спроможність, тобто на здатність брати участь у заплідненні. Відомі випадки гаметоцидних хромосом і генів (гамета буде здатна до функціонування лише тоді, коли до її складу входить гаметоцидна хромосома, а якщо ні – гамета не є функціональною). Також відомо явище «мейотичного драйву» – два алелі у гетерозигот не виявляють розщеплення згідно з менделівськими закономірностями – один алель зазвичай має знижену життєздатність, що спотворює типове розщеплення у нащадків.

Задача: Яке розщеплення за фенотипом слід очікувати у другому поколінні моногібридного схрещування, якщо жіночі гамети формуються з частотою $0,4A$ та $0,6a$, а чоловічі – $0,8A$ та $0,2a$?

Для розв'язку подібних задач необхідно підставити частоти жіночих та чоловічих гамет у решітку Пеннета

♀ \ ♂	$A (0,8)$	$a (0,2)$
$A (0,4)$	$AA (0,32)$	$Aa (0,08)$
$a (0,6)$	$Aa (0,48)$	$aa (0,12)$
Зиготи: $0,32 AA + 0,48 Aa + 0,08 Aa + 0,12 aa$		

Таким чином, частота фенотипу A_{-} складає 0,88, а частота фенотипу aa – 0,12.

Неоднакову життєздатність можуть мати і зиготи, які несуть певний генетичний матеріал. **Диференційна здатність зигот** із різними генотипами істотно позначається на розщепленнях за фенотипом і генотипом. Крайнім випадком диференційної здатності зигот є носійство так званих **летальних генів**, які у гомозиготному стані спричиняють ембріональну загибель своїх носіїв.

Задача: Яким буде розщеплення за фенотипом у нащадків від схрещування гетерозиготних комах з генотипом Aa , якщо на ранніх стадіях ембріонального розвитку гине 80 % зигот AA та 20 % зигот Aa ? Усі гамети з цими алелями мають нормальну життєздатність.

Так як усі гамети мають нормальну життєздатність, то спотворення менделівського розщеплення на етапі запліднення не відбувається і формула розщеплення має вигляд: $0,25 AA + 0,50 Aa + 0,25 aa$. Відомо, що з зигот AA гинуть 80 %, а залишаються 20 %; для зигот Aa – 20 % і 80 % відповідно. Таким чином, із зигот, що утворилися, виживають $0,25 \times 0,2 AA + 0,50 \times 0,8 Aa + 0,25 aa$.

$$0,05 AA + 0,4 Aa + 0,25 aa = 0,7 - \text{ті, що вижили.}$$

Якщо прийняти 0,7 за 100 %, то можна розрахувати співвідношення у розщепленні для кожного генотипу: для генотипу AA частота буде складати 7,1 %, частота генотипу Aa – 57,2 % і частота генотипу aa складе 35,7 %. Таким чином, розщеплення серед нащадків такого схрещування буде складати $0,07 AA : 0,57 Aa : 0,36 aa$.

Пенетрантність та експресивність

Ще однією з причин відхилень від менделівських розщеплень є такі властивості генів як пенетрантність та експресивність, за допомогою яких можна охарактеризувати і пояснити різний фенотиповий прояв ознаки у генетично ідентичних особин. **Пенетрантність** – це частка особин з даною ознакою серед усіх особин, що мають вказаний ген. Варіабельна пенетрантність гена зазвичай залежить від умов навколишнього середовища. При повній пенетрантності гена (100 %) – ген проявляє свою дію у кожній особині, а при неповній (<100 %) – фенотиповий прояв буде лише у деяких особин.

Експресивність гена – це інтенсивність прояву досліджуваної ознаки у особини в залежності від генотипу та навколишніх умов. Зрозуміло, що неповна експресивність та неповна пенетрантність можуть істотно змінити формулу розщеплення за фенотипом.

Задача: Природжений вивих стегна – аутосомно-домінантне захворювання з пенетрантністю 20 %. Мати і бабуся з материнської лінії страждають на природжений вивих стегна, усі інші родичі з материнської сторони здорові. Батько і усі його рідні також здорові. Визначте ймовірність народження у цій родині хворої дитини.

З огляду на те, що мати і бабуся хворі, а усі інші родичі з материнської лінії здорові, ми можемо припустити, що мати гетерозигота за геном подагри *A*. Генотип майбутнього батька (чоловіка хворої жінки) скоріше за все – *aa*, рецесивна гомозигота.

$$\begin{array}{lcl} \text{P} & & \\ & \text{♀ } Aa & \times \quad \text{♂ } aa \\ & \text{хвора на вроджений вивих} & \text{здоровий} \\ \\ \text{F}_1 & Aa & aa \\ & 50\%; & 50\% \end{array}$$

Від такого шлюбу можуть народитися нащадки, серед яких 50 % будуть мати домінантний ген вродженого вивиху стегна, а 50 % – будуть здорові. Серед 50 % домінантних гетерозигот, враховуючи 20% пенетрантність гену, хворими будуть $x = \frac{50 \times 20}{100} = 10$. Таким чином,

серед усіх нащадків цієї пари ймовірність розвитку захворювання складає 10 %.

1.2. Зчеплення генів зі статтю

Стать є визначеною на хромосомному рівні, коли гени, які тим чи іншим чином пов'язані з формуванням певної статі, знаходяться на хромосомах, які можна відрізнити цитологічно. Такі хромосоми називають **гетероморфними** або **статевими**, на відміну від решти хромосом каріотипу – **аутосом**. Якщо диплоїдний організм має дві однакові статеві хромосоми (XX), і, відповідно, продукує гамети одного типу – X, таку стать називають гомогаметною, на відміну від гетерогаметної (XY), яка продукує два типи гамет – X та Y. У деяких організмів стать визначається не лише наявністю статевих хромосом, але і їх відсутністю.

Механізм XX (жіноча стать) – XY (чоловіча стать) властивий ссавцям, деяким комахам та квітковим рослинам. Так, у Y-хромосомі людини (маленькій і майже інертній генетично) знаходиться ген *SRY*, який функціонує як тригер-перемикач і який спрацьовує на ранніх стадіях ембріогенезу і перемикає розвиток плоду, який за замовчуванням розвивається за жіночим типом, на чоловічий тип. Наявність хромосоми Y (або лише ділянки цієї хромосоми з працюючим геном *SRY*) призводить до належності організму до чоловічої статі.

Механізм визначення статі у дрозоді, яка також має гетероморфні статеві хромосоми X та Y, інший – стать визначається співвідношенням між кількістю наборів аутосом (A) та X-хромосом, тому що розвиток комахи відносно статі залежить від взаємодії між генами, що розташовані в X-хромосомі та в хромосомах аутосомного набору. Так, для розвитку жіночої статі у комахи (генотип AAXX) необхідно, щоб співвідношення A : X було 1 : 1. При розвитку комахи чоловічої статі (генотип AAXY) це співвідношення дорівнює 0,5.

При записі генотипів за генами, локалізованими у статевих хромосомах, прийнято використовувати позначення не лише генів, а і відповідних хромосом, наприклад $X^A X^a$, $X^a Y$, чи $\frac{a}{a}$ й $\frac{a}{Y}$.

Для визначення, чи зчеплений зі статтю досліджуваний ген, генетики використовують систему реципрокних схрещувань – у випадку локалізації гена у статевих хромосомах результати реципрокних схрещувань досить сильно різняться. Як вже зазначалося, Y-хромосома майже інертна генетично, і гени X-хромосом, за нечастими випадками, не мають своїх алельних копій у Y. Такий стан – наявність лише однієї копії гена у диплоїдному організмі – називають **гемізіготним**. Гемізіготними є більшість генів статевих хромосом, у зв'язку з цим у гетерогаметної статі рецесивні ознаки, чий гени локалізовані у X-хромосомі, проявляють себе у фенотипі (явище **псевдодомінантності**). В залежності від того, у якій хромосомі – X чи Y – знаходиться ген, що кодує певну ознаку, вона може відноситися або до **гологенічних** ознак (розташування гена у X-хромосомі), або до **голандричних** (розташування гена у Y-хромосомі).

Зчеплення гену зі статтю називають **повним**, якщо даний ген не має алельної копії у парній статевій хромосомі, і **неповним**, якщо він її має.

Існують важливі відмінності у результатах саме реципрокних схрещувань при дослідженні генів, локалізованих у статевій хромосомі.

Так як X-хромосоми матері передаються усім нащадкам – і синам, і дочкам, а єдина X-хромосома батька – лише дочкам, то у реципрокних схрещуваннях вже у першому поколінні можна спостерігати відмінності в успадковуванні генів X-хромосоми. Якщо мати є рецесивною гомозиготою, а у X-хромосомі батька алель домінантний, то така ознака буде успадковуватися хрест-навхрест. Це означає, що дочки будуть фенотипово подібні до батька, а сини – до матері. Таке успадковування носить назву **кріс-крос**. Якщо ж мати – домінантна гомозигота, а батько – носій рецесивного алелю, то подібних фенотипових відмінностей не буде і гібриди першого покоління будуть одноманітні і подібні до матері незалежно від статі.

Ще одна важлива прикмета зчепленого зі статтю успадковування проявляє себе у другому поколінні. Так, при

локалізації гена в аутосомі нормальне моногенне фенотипове менделівське розщеплення у другому поколінні за реципрокних схрещувань однакове: $\frac{3}{4}$ домінантних та $\frac{1}{4}$ рецесивних нащадків при повному домінуванні. У випадку ж зчеплених зі статтю ознак результати реципрокних схрещувань є різними. Так, в одному напрямі це буде розщеплення $\frac{3}{4}$ та $\frac{1}{4}$, причому рецесивну ознаку будуть мати лише особини гетерогаметної статі, а в іншому напрямі буде розщеплення $\frac{1}{2}$ до $\frac{1}{2}$, причому не залежно від статі.

Задачі для самостійного розв'язання

№ 1.1. Скільки типів яйцеклітин і які типи можуть сформувати жінки з такими генотипами за умови знаходження кожного гену в окремих аутосомах:

AabbCCdd

LIKkHhVv

FFNnMmJJ

RrYyUuOO [4]

№ 1.2. Скільки типів сперматозоїдів і які можуть сформувати чоловіки з такими генотипами: (а) За умови знаходження кожного гену в окремих аутосомах:

ZzTtWwSs

AaOoXxBB

(б) За умови знаходження одного з генів у статевих хромосомах:

GGHHX⁻Y^k

X^AY⁻тирр [4]

№ 1.3. У людини наявність ямочки на підборідді є домінантною ознакою. (а) Чоловік без ямочки на підборідді та жінка з ямочкою, у матері якої ямочки на підборідді не було. Яка частина їх дітей може мати ямочку на підборідді? (б) Чоловік з ямочкою на підборідді та його дружина без ямочки мають дитину без ямочки на підборідді. Який генотип чоловіка? (в) Чоловік з ямочкою на підборідді і жінка без ямочки мають 8 дітей, усі з ямочкою на підборідді. Який генотип чоловіка є найбільш ймовірним? [4]

№ 1.4. Яка ймовірність того, що сперматозоїд чоловіка ($n=23$) буде містити лише ті хромосоми, які чоловік отримав від своєї матері? [4]

№ 1.5. У якій частині родин із трьома дітьми, де батьки гетерозиготні за геном альбінізму: (а) Не буде дітей-альбіносів? (б) Усі діти будуть альбіносами? (в) Принаймні одна дитина буде альбіносом? [4]

№ 1.6. Жінка з групою крові АВ бере шлюб з чоловіком з групою крові А, чий батько мав групу крові 0. Яка ймовірність того, що: (а) Обидві їх дитини матимуть групу крові А? (б) Одна дитина матиме групу крові В, а інша – 0? (в) Перша дитина буде сином з групою крові АВ, а друга – також сином із групою крові В? [4]

№ 1.7. Батько та мати відчувають гіркий смак фенілтіосечовини. Двоє із їх чотирьох дітей гіркокого смаку не відчувають. Різниця за чутливістю до фенілтіосечовини моногенна. Визначте, чи є ген чутливості домінантним чи рецесивним? [4]

№ 1.8. Плодова мушка дрозофіла має домінантний фенотип, що контролюється геном A . Як встановити, який у неї генотип – Aa чи AA ? [4]

№ 1.9. Відсутність пігментації у людини відома як альбінізм, контролюється рецесивним алелем a , домінантний алель A контролює синтез пігменту. Батьки з нормальною пігментацією мають дитину альбіноса. Визначте ймовірність того, що (а) Альбіносом буде наступна дитина; (б) Альбіносами будуть дві наступні дитини; (в) Серед двох дітей таких батьків один буде альбінос, інший – нормально пігментований. [4]

№ 1.10. . Групи крові людини контрольовані алелями I^A , I^B і i^0 . (а) Якими можуть бути нащадки від шлюбів між особами з групами

крові А та В? (б) Від шлюбів осіб з групами крові АВ і 0? Перерахуйте усі можливі варіанти генотипів і фенотипів батьків і нащадків.

№ 1.11. Відсутність малих корінних зубів та сиве пасмо у волоссі успадковуються як домінантні аутосомні ознаки, гени яких розташовані у різних парах аутосом. Яка вірогідність народження рецесивного фенотипу у родині, де обидва батьки мають фенотипів прояв даних ознак і є гетерозиготами?

№ 1.12. Алкаптонурія є рецесивною спадковою полісимптомною метаболічною хворобою; однією з діагностичних ознак є швидке потемніння сечі хворого при контакті з повітрям. У родині двоє дітей: дівчинка і мати мають нормальний метаболізм, хлопчик і батько – хворі на алкаптонурію. (а) Надайте генотипи усіх членів родини. (б) Яка вірогідність того, що наступна дитина цих батьків також буде мати алкаптонурію? (в) Якщо дочка вийде заміж за чоловіка з алкаптонурією, яка вірогідність того, що їх перша дитина буде мати цю хворобу? [2]

№ 1.13. Фенілкетонурія є рецесивною спадковою хворобою. У родині фенотипово нормальних батьків народилася дитина, хвора на фенілкетонурію. (а) Яка вірогідність того, що окрема гамета батька (сперматозоїд) містить алель фенілкетонурії? (б) Яка вірогідність того, що окрема гамета матері (яйцеклітина) містить вказаний алель? Яка вірогідність того, що наступна дитина у цій родині буде мати фенілкетонурію? [2]

№ 1.14. У пологовому будинку переплутали двох хлопчиків. Батьки одного з них мали групи крові 0 та А. батьки іншого – А та АВ. Дослідження показало, що діти мають групи крові 0 та А. Визначте, хто чий син. [4]

№ 1.15. Чоловік порушує судову справу проти дружини для розірвання шлюбу через подружню зраду. Їх перший та другий сини, щодо яких чоловік немає сумніву у своєму батьківстві, мають групи крові 0 та АВ. Третя дитина, яку чоловік не вважає своєю, має групу крові В. (а) Чи може ця інформація бути корисною для вирішення цієї справи? (б) Було визначено групу крові за іншою системою, MN. Третя дитина мала групу крові М, чоловік – N. Може ця інформація виявитися корисною? [4]

№ 1.16. Хлопець має першу групу крові – 0, а його сестра – четверту – АВ. Що можна сказати про групи крові та генотипи їх батьків? [4]

№ 1.17. Мух, щодо яких припускають, що вони є дигетерозиготами $BbFf$, піддають тесткросу з особиною генотипу $bbff$ (B – темне тіло, b – коричневе тіло; F – щетинки роздвоєні, f – щетинки нормальні). Отримано такі результати: темне тіло, роздвоєні щетинки – 230; темне тіло, нормальні щетинки – 210; коричневе тіло, роздвоєні щетинки – 240; коричневе тіло, нормальні щетинки – 250. Поясніть результати, запишіть генотипи нащадків і схему схрещування. [4]

№ 1.18. Ви приспали мух, нащадків від схрещування $ci^+ci \times cici$ дрозофіли. Яка імовірність того, що серед перших п'яти мух, обраних випадково, будуть усі комахи з генотипом $cici$? [4]

№ 1.19. Гетерозигота продукує функціональні гамети з алелем D та функціональні гамети з алелем d у пропорції 0,75 і 0,25. Які очікуються пропорції генів DD , Dd та dd від схрещування $Dd \times Dd$? [4]

№ 1.20. Відсутність потових залоз у людини успадковується як рецесивна ознака, зчеплена зі статтю. Юнак, що не страждає цим захворюванням, одружується зі здоровою дівчиною, батько якої не має потових залоз, а мати та її родичі здорові. Яка вірогідність того,

що сини та дочки від цього шлюбу будуть страждати відсутністю потових залоз? Якщо дружини синів та чоловіки дочок будуть здоровими, то чи будуть здоровими їх діти? [4]

№ 1.21. Інфантильна амавротична ідіотія (синдром Тея-Сакса) – це рецесивна спадкова хвороба, яка супроводжується смертю особини протягом перших кількох років життя за умов рецесивного стану за геном i . Вважають, що фенотип брахідактилія (вкорочені пальці) є наслідком гетерозиготного стану (BB^L) за летальним геном B^L . Гомозиготи BB є нормальними, гомозиготи B^LB^L – летальні. Яке розщеплення за фенотипом серед дорослих особин спостерігатиметься для нащадків батьків, якщо обидва мають брахідактилію та є гетерозиготами за геном інфантильної амавротичної ідіотії? [4]

№ 1.22. Рецесивний генотип за геном jj спричинює смерть носія такого генотипу у віці до 18 років. Такий стан називають ювенільною амавротичною ідіотією. До дорослого віку доживають лише генотипи $I_J_$. (а) Яка частина дітей батьків із генотипом $IiJj$ не доживе до дорослого віку? (б) Яка частина дорослих із пункту (а) задачі не будуть носіями жодної з двох форм ідіотії? [4]

№ 1.23. Таласемія є спадковою хворобою крові у людини, яка спричиняє анемію. Велика таласемія має генетичну основу $TMTM$, мала таласемія діагностується у осіб $TMTN$. Нормальними є гомозиготи $TNTN$. Якщо усі особини з великою таласемією вмирають до досягнення статевої зрілості: (а) Яка частина дорослих індивідuumів, народжених у шлюбі людей, один із яких страждає на малу таласемію, а другий є нормальним, будуть нормальними? (б) Яка частина нащадків у шлюбі між двома людьми, хворими на малу таласемію, матиме велику таласемію? [4]

№ 1.24. Рецесивна мутація vti у дрозофіли спричиняє переривчасту будову чи взагалі відсутність поперечних жилок на

крильцях мух. Прояв цієї мутації у гомозиготному стані становить у лінії № 20 – 45 %, у лінії № 35 – 85 %, у лінії № 31 – 100 %, тобто пенетрантність алелю сильно варіювала. Яка кількість особин у кожній лінії матиме дикий фенотип серед 300 обстежених мух? [4]

№ 1.25. Подагра зумовлюється аутосомним домінантним геном. За деякими даними, пенетрантність гена у гетерозиготному стані у чоловіків становить 20 %, а у жінок фактично дорівнює нулю. (а) Яка імовірність захворювання на подагру у дітей гетерозиготних батьків? (б) У родині, де один із батьків є гетерозиготним, а інший нормальним за ознакою, що аналізується? [4]

№ 1.26. Отосклероз успадковується як домінантна аутосомна ознака із пенетрантністю 30 %. Визначте імовірність народження хворих та здорових дітей, де обоє батьків є гетерозиготами за цим геном. [4]

№ 1.27. Синдром Ван дер Хеве успадковується як домінантний аутосомний плейотропний ген, що обумовлює блакитне забарвлення склери, хрупкість кісток і глухоту. Пенетрантність ознак мінлива. У ряді випадків вона складає по блакитній склері майже 100 %, по хрупкості кісток – 63 %, а по глухоті – 60 %. (а) Носій блакитної склери, нормальний щодо інших ознак синдрому, вступає у шлюб з нормальною жінкою, що походить із неураженої синдромом Ван дер Хеве родини. Визначте вірогідність прояву у дітей ознаки хрупкості кісток, якщо відомо, що по лінії потенційного батька ознаки синдрому має лише один із його батьків. (б) Шлюб укладають два гетерозиготні носії блакитної склери, нормальні щодо інших ознак синдрому. Визначте вірогідність прояву у дітей глухоти. [3]

№ 1.28. Ретинобластома дітей (пухлина ока) – аутосомно-домінантне захворювання з пенетрантністю у 90 %. У здорових батьків народилася дитина з ретинобластомою. Яка ймовірність

народження другої дитини також з пухлиною ока, якщо припустити, що один із батьків – гетерозиготний носій патологічного гена. [3]

№ 1.29. Черепно-лицьовий дизостоз успадковується як домінантна аутосомна ознака з пенетрантністю 50 %. Визначте вірогідність захворювання дітей у родині, де один з батьків гетерозиготний за даним геном, а другий – нормальний щодо аналізованої ознаки. [3]

№ 1.30. Серед нащадків від шлюбів 18 чоловіків, хворих на одну з форм рахіту, зі здоровими жінками, народилося 24 дочки і 20 синів. Усі дочки були з ознаками рахіту, усі сини – здорові. Як успадковується ця хвороба? [3]

№ 1.31. Карликовий зріст людини передається домінантно, а дальтонізм (загальна кольорова сліпота) – рецесивно і зчеплено зі статтю. Одружуються жінка карликового зросту і чоловік нормального зросту. Чоловік – дальтонік, жінка має нормальний зір. Якими будуть їх діти? [3]

№ 1.32. У родині, де батьки мають нормальний кольоровий зір, народився син-дальтонік. Визначте генотипи батьків, сина-дальтоніка, а також вірогідність народження і стать дітей – носіїв гену дальтонізму, якщо відомо, що гени нормального кольорового зору (D) і дальтонізму (d) розташовані у X-хромосомі.

№ 1.33. У локусі *white* дрозофіли відома серія множинних алелів, що визначають забарвлення очей від темно-червоного до білого. Алелі розташовані в міру зменшення інтенсивності забарвлення, причому кожний попередній алель повністю домінує над наступним. Ось частина з цієї серії w^+ (червоний) $> w^{bl}$ (кривавий) $> w^{co}$ (кораловий) $> w^a$ (абрикосовий) $> w^{bf}$ (рудий) $> w$ (білий). Скільки різних генотипів і фенотипів є можливими за участі цих алелів? Запишіть їх. [4]

№ 1.34. Х-зчеплений іхтіоз (внаслідок дефіциту ферменту стероїдної сульфатази) зустрічається рідше, ніж інші типи іхтіозу і проявляється лише у чоловіків. Визначте можливі фенотипи дітей від шлюбу чоловіка, хворого на іхтіоз, та нормальної жінки.

№ 1.35. У дрозофіли при схрещуванні самки з смуговидними очами з нормальним самцем у першому поколінні усі самці і самки зі смуговидними очами. У зворотному схрещуванні у першому поколінні усі самки зі смуговидними очами, а самці з нормальними. Як успадковується ознака? Якими будуть нащадки другого покоління в обох цих схрещуваннях? [4]

№ 1.36. Жінка з групою крові А і нормальним згортанням крові виходить заміж за здорового чоловіка з групою крові В. Від цього шлюбу народилося троє дітей: Катя – здорова, має групу крові А; Вітя – здоровий, має групу крові 0; Гліб – гемофілік, має групу крові А. Відомо також, що батьки жінки були здоровими: мати мала групу крові 0, а батько – АВ. У чоловіка батько і мати здорові, їх групи крові А і В відповідно. Поясніть, від кого Гліб успадкував гемофілію? Визначте генотипи усіх членів родини. [3]

№ 1.37. У дрозофіли ген *yellow* (*y*) зчеплений з Х-хромосомою. Гомозиготна за геном дикого типу самка схрещується з жовтим самцем. Сіра самка цього потомства у свою чергу схрещується з сірим самцем. Які нащадки від такого схрещування? [4]

№ 1.38. Надмірна волосатість ушних раковин (гіпертрихоз) визначається геном, локалізованим у Y-хромосомі. Яка вірогідність народження дитини з такою аномалією, якщо ознаку має батько? [3]

№ 1.39. Після схрещування особин дрозофіли з нормальними і зачатковими крилами у F₂ отримали 4626 нащадків дикого типу та 1234 з зачатковими крилами. За допомогою методу χ^2 встановіть, чи вірогідним є відхилення від теоретично очікуваного розщеплення

З : 1. Яка причина такого відхилення? Чи можна за даними досліду встановити відносну життєздатність зигот, гомозиготних за алелем зачаткових крил? [5]

№ 1.40. Після схрещування особин дрозоді дикого типу виявили, що 25 % нащадків мали зменшені очі. Вказаних нащадків схрестили з батьківськими мухами і одержали 37 особин зі зменшеними очима та 39 особин з нормальними очима. Установіть генотипи усіх згаданих особин, укажіть тип успадковування ознаки та типи тесткросів. [5]

Перелік контрольних запитань

1. Генетична номенклатура і її застосування при вирішенні генетичних завдань
2. Охарактеризуйте метод генетичного аналізу.
3. Дайте пояснення термінам: «ген», «алель», «локус», «гомозигота», «гетерозигота», «генотип», «фенотип».
4. Наведіть формулювання законів Г. Менделя.
5. Назвіть умови, яким повинно відповідати менделівське схрещування.
6. Опишіть причини відхилення від менделівських закономірностей розщеплення.
7. Що таке «чиста лінія», як їх створюють та використовують?
8. Охарактеризуйте типи схрещувань, що використовуються у генетичному аналізі.
9. Які бувають типи контролю ознаки?
10. Поясніть сутність таких властивостей генів, як пенетрантність та експресивність.
11. Охарактеризуйте типи міжалельної взаємодії.
12. Що розуміють під «цитологічною основою статистичного характеру розщеплення» у схрещуваннях?
13. Використання методу χ^2 для вирішення генетичних завдань.

14. Як буде впливати на успадковування певного гена його локалізація у статевій хромосомі (розберіть усі варіанти)?
15. Дайте характеристику гологенічним і голандрічним ознакам.

Перелік використаної літератури

1. Атраментова Л. О., Утевська О. М. Статистичні методи в біології: Підручник. – Х.: ХНУ імені В. Н. Каразіна, 2007. – 288 с.
2. Pierce B. Genetics: a conceptual approach. 6th Edition. — W. H. Freeman, 2017. –928 (2785) p.
3. Ніколайчук В. І., Надь Б. Б. Збірник задач з генетики: навчальний посібник з дисципліни «Генетика». – Ужгород, 2001. – 177 с.
4. Терновська Т. К. Генетичний аналіз. Навчальний посібник з курсу «Загальна генетика». – К. : Вид. дім. «Києво-Могилянська Академія», 2010 – 335 с.
5. Федоренко В. О., Черник Я. І., Максимів Д. В., Боднар Л. С. Задачі та вправи з генетики: навч. посібник. –Львів: Оріяна-Нова, 2008. – 598 с.

Тема 2

2.1. Принципи роботи з модельним генетичним об'єктом – *Drosophila melanogaster*

Мета: отримання навичок проведення та аналізу тесткросів на модельному об'єкті - *D. melanogaster* для встановлення принципів успадковування окремих генів.

2.1. Питання для підготовки

1. Поняття про визначальні характеристики модельного об'єкта для біологічних генетичних досліджень.
2. Організація генетичного апарату плодової мухи *D. melanogaster*.
3. Колекції ліній *D. melanogaster* та їх використання для дослідження різних аспектів фізіології та генетики.
4. Можливість екстраполяції генетичних даних, отриманих у дослідах на *D. melanogaster*, на людину.

D. melanogaster – класичний модельний об'єкт генетики – відноситься до комах з повним перетворенням. Протягом життя кожна муха проходить ряд стадій розвитку (повний цикл) від яйця через три личинкові стадії і стадію лялечки, після чого вилуплюється доросла особина – імаго (рис. 1).

В лабораторних умовах мух утримують на спеціальному живильному середовищі з додаванням дріжджів, необхідних для живлення дорослих особин. Лабораторні лінії мух підтримують індивідуально у цукрових стаканчиках або великих пробірках. При пересаджуванні мух зважають на кількість самок, кількість самців повинна перевищувати кількість самок. Зазвичай кладка починається на другу добу після парування, яке відбувається після висадження мух на свіже живильне середовище. В залежності від умов існування та генотипу мух можна отримати декілька сотень нащадків від однієї самки.

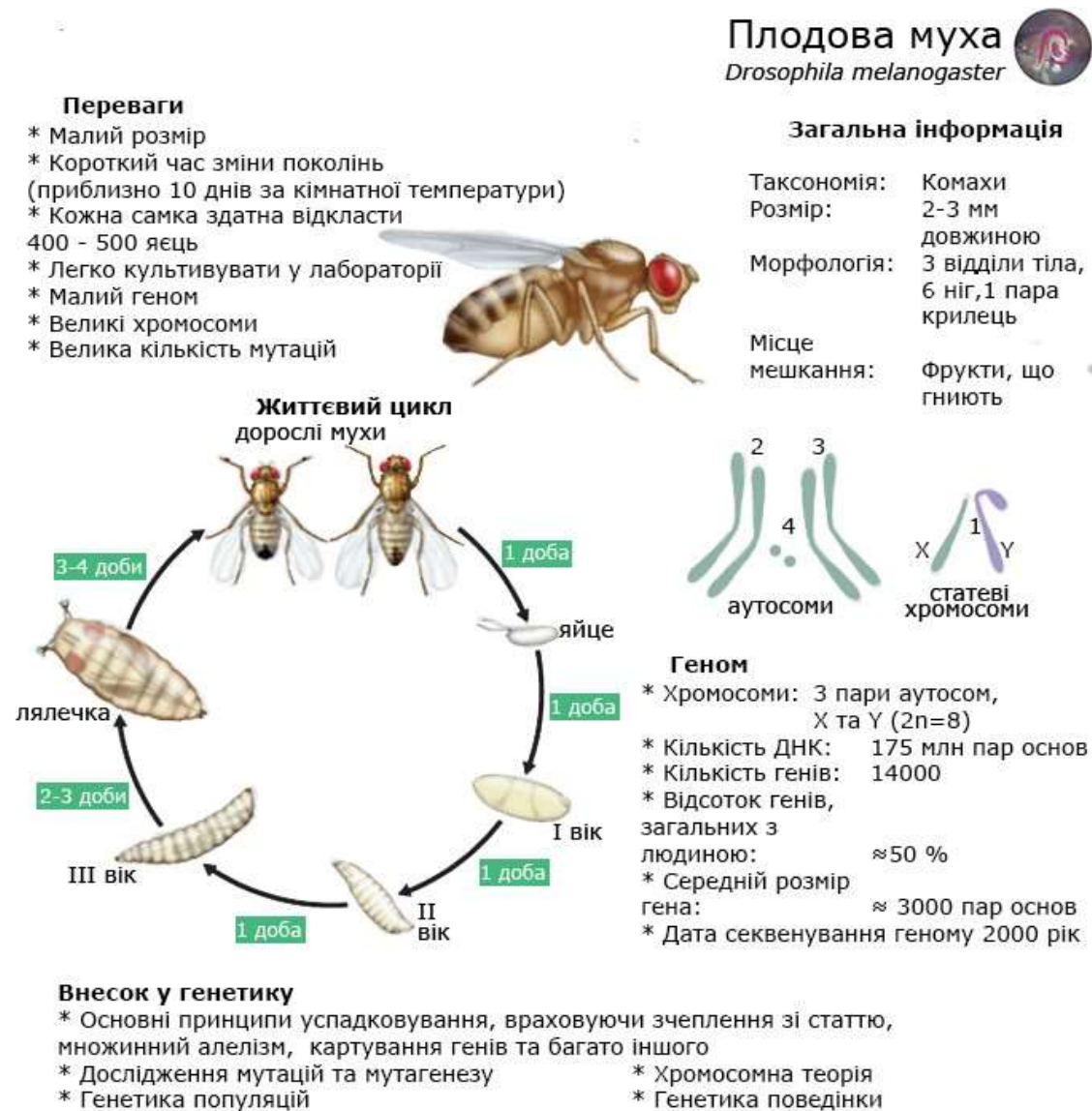


Рис. 1. Властивості дрозофіли, що забезпечили її використання як модельного об'єкту № 1 у генетиці (цит. за Pierce В. «Genetics: a conceptual approach», 2017, з модифікаціями [1])

При постановці схрещувань та підтриманні спеціальних ліній мух необхідно використовувати віргінних (незайманих) самок. Усі маніпуляції треба проводити над наркотизованими мухами, для чого використовують пари CO_2 , також допустиме нетривале знаходження комах у морозильній камері. Знерухомлених мух переглядають під біноклем або лупою, використовуючи тонкі пензлики або підрізане пір'я з махових крил птахів. Після перегляду мух висаджують у пробірки із свіжим поживним середовищем для

проведення тесткросу. Маніпуляцію висаджування комах слід проводити обережно, не допускаючи їх прилипання до свіжого середовища.

Усі пробірки з мухами повинні бути позначені (марковані), щоб не виникало плутанини між різними лініями або тесткросами. Для цього необхідно використовувати загально прийняту генетичну символіку.

2.2. Постановка дигібридного тесткросу

Під час даного заняття студенти повинні ознайомитися зі зразками Колекції мутантів *D. melanogaster* кафедри генетики і молекулярної біології Одеського національного університету імені І. І. Мечникова, особливу увагу приділяючи мутантним лініям, обраним для проведення дигібридного тесткросу та лінії дикого типу [3].

Моногенна ознака недорозвинених крил контролюється рецесивним геном – *vestigial*, який позначають як *vg* і який знаходиться у II хромосомі. Друга ознака, успадковування якої досліджують у запропонованому тесткросі, – чорне тіло – залежить від рецесивного гену *ebony*, який позначають літерою *e*. Даний ген локалізований у III хромосомі; вибір таких ознак забезпечує незалежне їх успадковування та перекомбінування у другому поколінні тесткросу [2].

Завдання 1. Зробити короткий опис об'єкту дослідження – плодової мухи *D. melanogaster*.

Завдання 2. Зробити короткий опис досліджуваних мутацій.

Завдання 3. Провести дигібридний тесткрос.

3.1. Ознайомитися з зовнішнім видом самців і самок, навчитися їх розрізняти. Відібрати віргінних самок ліній *vestigial* та *ebony* дикого типу, відібрати відповідних самців, звернути увагу на ознаки дикого типу. Так, якщо у мухи лінії *vestigial* крильця недорозвинені, то у мухи лінії *ebony* крильця будуть нормальні. У комах *ebony* тіло темне, майже чорне, у той час як у мух *vestigial* тіло світло-сірого кольору.

Підготувати пробірки з живильним середовищем для тесткросу, підготувати етикетки з зазначенням напряму схрещування та прізвищем студента, що проводить дослід.

3.2. Поставити систему реципрокних схрещувань:

$$P_1 \quad \text{♀} \frac{vg}{vg} \times \text{♂} \frac{+}{+} \frac{e}{e}$$

$$P_2 \quad \text{♀} \frac{+}{+} \frac{e}{e} \times \text{♂} \frac{vg}{vg} \frac{+}{+}$$

Для прямого кросу P_1 відбирають по 2-3 віргінні самки *vestigial* і поміщують їх у пробірку зі свіжим середовищем. До цих самок додають 3-5 самців *ebony*. Для зворотного кросу, відповідно, P_2 відбирають самок *ebony* та самців *vestigial*. Необхідно впевнитися, що мухи не прилипли до середовища і є життєздатними. Перевірені пробірки етикетують та у боксі ставлять у термостат для розмноження комах.

3.3. Через 10-14 діб після поставленого тесткросу починається масовий виліт комах, їх необхідно знерухомити і проаналізувати. Студентам необхідно звернути увагу на колір тіла мух першого покоління та стан їх крилець. Усі спостереження і підрахунки необхідно занести в таблицю 2.1. Кожен студент заповнює таблицю самостійно, вносячи в неї результати власного експерименту. Після заповнення індивідуальних таблиць необхідно об'єднати результати, отримані усіма студентами академічної групи.

Таблиця 2.1

Аналіз гібридів F_1

№ про- бірки	Фенотип батьків	Перше покоління	
		Фенотип	Кількість
1	♀		
	♂		
2	♀		
	♂		

3.4. Для отримання нащадків другого покоління необхідно провести інтеркрос – схрещування самок і самців F_1 друг з другом, пересадивши мух на свіже поживне середовище.

3.5. Через 10-14 діб після аналізу та пересадження мух першого покоління необхідно проводити аналіз комах F_2 . Коли почнеться масовий виліт комах, їх необхідно знерухомити і проаналізувати, уважно розглядаючи ознаки, успадковування яких аналізують. Результати заносять у табл. 2.2, визначаючи загальну кількість мух у певних фенотипових класах, окремо записуючи самців і самок. Після отримання результатів індивідуальних схрещувань дані сумують і отримують зведену таблицю з результатами усієї академічної групи

Таблиця 2.2

Аналіз гібридів F_2

№ про- бірки	Напрямок схрещування	Фенотип батьків (F_1)	Кількість і стать нащадків у фенотипових класах (F_2)	
	Пряме	♀	++	+e
		♂	vg+	vge
	Зворотне	♀	++	+e
		♂	vg+	vge

3.6. Згідно з отриманими результатами зробити висновок про успадковування та тип контролю досліджуваних ознак та відповідність результатів законам Менделя, а також о причинах можливих відхилень практичних результатів від теоретично очікуваних.

2.3. Постановка тесткросу на зчеплення зі статтю

Для проведення тесткросу на зчеплення зі статтю використовують мутантні лінії, гомозиготні за генами, що знаходяться у Х-хромосомі, наприклад, чисту лінію «white». Це носії моногенної ознаки білого кольору очей (ген позначають як *w*). Даний алель є рецесивним, алель дикого типу кодує червоне забарвлення очей. Для визначення успадковування даної ознаки для схрещування

беруть мух класичної лінії дикого типу, наприклад Canton-S або Oregon.

Завдання 1. Зробити короткий опис досліджуваної у тесткросі мутації.

Завдання 2. Провести тесткрос для визначення типу успадковування мутації білого кольору очей у дрізофіли.

2.1. Поставити систему реципрокних схрещувань, пряме – червоноокі самки та білоокі самці і зворотне – білоокі самки та червоноокі самці.

$$P_1 \quad \text{♀} \frac{+}{+} \times \text{♂} \frac{w}{w}$$

$$P_2 \quad \text{♀} \frac{w}{w} \times \text{♂} \frac{+}{+}$$

Як і у дигібридному схрещуванні, відбирають по 2-3 віргінні самки та 5-6 самців від зазначених ліній і поміщують їх у пробірку зі свіжим середовищем.

2.2. Через 10-14 діб після поставленого тесткросу починається масовий виліт комах, їх необхідно знерухомити і проаналізувати. Студентам необхідно звернути увагу на колір очей мух першого покоління у прямому і зворотному схрещуванні. Усі спостереження і підрахунки необхідно занести у таблицю 2.3. Кожен студент заповнює таблицю самостійно, вносячи в неї результати власного експерименту. Після заповнення індивідуальних таблиць необхідно об'єднати результати, отримані усіма студентами академічної групи.

Таблиця 2.3

Аналіз гібридів F₁

№ про- бірки	Фенотип батьків	Перше покоління	
		Фенотип, стать	Кількість
Пряме схрещування			
1	♀		
	♂		
Зворотне схрещування			
2	♀		
	♂		

2.3. Для отримання нащадків другого покоління необхідно провести інтеркрос – схрещування самок і самців F_1 друг з другом, пересадивши мух на свіже поживне середовище. Необхідно робити два інтеркроси – по одному з напряму схрещування.

2.4. Через 10-14 діб після аналізу та пересадження мух першого покоління необхідно проводити аналіз комах F_2 . Коли почнеться масовий виліт комах, їх необхідно знерухомити і уважно проаналізувати, звертаючи увагу на стать білооких та червонооких комах. Результати заносять у табл. 2.4. Після отримання результатів індивідуальних схрещувань дані сумують і отримують зведену таблицю з результатами усієї академічної групи

Таблиця 2.4

Аналіз гібридів F_2

№ про- бірки	Напрям схрещування	Фенотип батьків (F_1)	Кількість і стать нащадків у фенотипових класах (F_2)	
	Пряме	♀	♀ +	♀ w
		♂	♂ +	♂ w
	Зворотне	♀	♀ +	♀ w
		♂	♂ +	♂ w

2.5. Згідно з отриманими результатами зробити висновок про успадковування та тип контролю досліджуваної ознаки та відповідність результатів законам Менделя, а також о причинах можливих відхилень практичних результатів від теоретично очікуваних.

Перелік контрольних запитань

1. Опишіть життєвий цикл *D. melanogaster*.
2. Перелічіть правила утримання плодової мухи у лабораторних умовах.
3. Принципи постановки реципрокного тесткросу на *D. melanogaster*.

4. Яким законам Менделя повинні відповідати результати моногібридного та дигібридного схрещувань?
5. Чим можна пояснити можливі відхилення від очікуваних закономірностей при проведенні індивідуальних тесткросів?
6. Які свідчення про локалізацію гена досліджуваної ознаки у статевих хромосомах можна отримати за допомогою реципрокних тесткросів?
7. Що таке явище «псевдодомінування»?
8. Поясніть зв'язок між величиною вибірки досліджуваних організмів і вірогідністю отриманих даних.
9. Що таке кріс-крос успадковування?

Перелік використаної літератури

1. Pierce B. Genetics: a conceptual approach. 6-th Edition. — W. H. Freeman, 2017. — 928 (2785) p.
2. Генетика дрозопіли. Великий практикум / І. А. Козерецька, О. В. Проценко, О. В. Жук, С. В. Серга, С. В. Демидов — К.: Видавничо-поліграфічний центр «Київський університет», 2013. — 95 с.
3. Атлас *Drosophila melanogaster* (колекція кафедри генетики і молекулярної біології ОНУ імені І. І. Мечникова : атлас / Н. Д. Хаустова, Н. А. Стрельцова, О. М. Благодарова, С. В. Білоконь, С. В. Чеботар // Одеса: ОНУ імені І. І. Мечникова, 2016. — 47 с.

Тема 3

3.1. Неалельна взаємодія генів

Мета: формування розуміння механізмів експресії генів при дигенному і полігенному контролі ознак на прикладах генетичного модельного об'єкту *D. melanogaster* та людини.

Питання для підготовки

1. Поняття про кількісні і якісні ознаки.
2. Шляхи реалізації фенотипових ознак.
3. Дигенний і полігенний контроль ознаки.
4. Неалельна взаємодія генів при дигенному контролі – модифікації розщеплення 9 : 3 : 3 : 1.

При реалізації генетичної інформації жоден ген не функціонує незалежно від інших генів – будь-то його власні алелі або інші гени, які можуть впливати на ту ж саму ознаку. Типові прояви взаємодії різнолокусних алелів, направленої на формування однієї фенотипової ознаки досить добре вивчені для дигенних ознак. Таким чином, при аналізі того, як успадковуються різні алелі таких локусів, залишаються чинними менделівські принципи і менделівські закони, з поправкою на те, що комбінація цих алелів призводить до формування єдиної ознаки.

До типів взаємодії алелів дигенних ознак відносяться:

Комплементарія – взаємно-доповнюючий вплив двох неалельних генів. Комплементарія може мати декілька проявів, які виражаються у розщепленні нащадків другого покоління на фенотипові класи у співвідношеннях 9 : 3 : 3 : 1; 9 : 6 : 1 або 9 : 7.

Епістаз – тип взаємодії алелів, коли домінантний ген пригнічує неалельний до нього інший домінантний ген, внаслідок чого останній ген може проявити свою дію лише у відсутності домінантного інгібітора. Фенотипове розщеплення серед нащадків другого покоління при епістазі може мати вигляд 13 : 3 (супресія), або 12 : 3 : 1 (домінантний епістаз) або 9 : 3 : 4 (рецесивний епістаз)

Полімерія – явище, коли прояв однієї ознаки залежить від двох або більшої кількості генів різних локусів. Полімерія буває двох типів: кумулятивна (у цьому випадку кожен домінантний алель вносить рівний вклад у прояв ознаки), і некумулятивна (ознака кодується декількома генами і має два фенотипові прояви – повний рецесив та домінантний фенотип, для появи якого необхідно і достатньо наявності лише одного домінантного алелю).

Ще один варіант неалельної взаємодії генів – **плейотропія** – це ситуація, коли один ген впливає на декілька ознак. Прикладом може слугувати ген *vestigial* у дрозоді. Рецесивні гомозиготи мають редуковані крила, а також дещо змінені репродуктивні органи, дзизкальця та знижені плодючість та життєздатність.

До **генів-модифікаторів** відносять гени, що не мають власного фенотипового прояву, але здатні змінювати (модифікувати) – посилювати або послаблювати експресивність та пенетрантність іншої ознаки різними шляхами. Фенотиповий прояв дигенних ознак під впливом генів-модифікаторів також може бути віднесений до того чи іншого випадку неалельної взаємодії.

Так, іноді у поодиноких випадках у шлюбі людей, які мають групу крові, яка фенотипово визначається генотипом ii , народжується дитина з групою крові А ($I^A i$) або В (генотип $I^B i$). Цей феномен пояснюють наявністю у людини (чий фенотип – група крові 0) дуже рідкісного стану – так званого бомбейського фенотипу. Бомбейський фенотип розвивається у гомозигот за рецесивним геном (hh) і призводить до маскуванню генотипового прояву алелів I^A чи I^B , внаслідок чого, людина, гомо- чи гетерозиготна за вказаними алелями, буде генотипована як ii . На молекулярному рівні це маскування забезпечується відсутністю на поверхні еритроцитів цукрового полімеру Н (речовини Н чи субстанції Н).

У людей з групою крові А є фермент, який приєднує до цього полімеру полісахарид А (формує аглютиноген А), у людей з групою крові В – інший фермент, що приєднує до полімеру Н полісахарид В (формує аглютиноген В), а вже наявність цих полісахаридів на поверхні еритроцитів визначає групу крові. У

гомозигот hh за рецесивним алелем гена субстанції Н цей полімер не утворюється і відповідно немає до чого прикріплювати полісахариди А чи В, навіть якщо вони присутні у організмів завдяки наявності домінантних алелів групи крові I^A або I^B . Внаслідок цього, така людина за групою крові ідентифікується як 0, хоча її генотип не є ii .

Цей фенотип був вперше виявлений доктором Бхенде у 1952 році в індійському місті Бомбей, від чого і отримав свою назву. Хоча кількість людей з даним фенотипом, за різними оцінками, складає приблизно 0,0004 % від загальної чисельності населення, у деяких локаціях (зокрема у Мумбаї (колишній Бомбей), їх чисельність може досягати до 0,01 %.

Задачі для самостійного розв'язання

№ 3.1. У людини одна із форм спадкової глухоти визначається двома рецесивними незчепленими алелями c і e . Для нормального слуху необхідна наявність домінантних алелей C і E , один з яких визначає розвиток завитку, а інший¹ – слухового нерва. У родині обоє батьків глухі, а двоє дітей мають нормальний слух. Визначте генотипи членів родини. Як взаємодіють у цій родині два домінантні неалельні гени? [1]

№ 3.2. Для створення моделі успадковування кольору шкіри можна припустити, що різниця у кольорі шкіри людини детермінована двома парами генів, які незалежно розщеплюються, причому $A_1A_1A_2A_2$ зумовлюють чорний колір шкіри, а $a_1a_1a_2a_2$ – білий. Будь-які три домінантні алелі дають темно-шоколадний колір шкіри, будь-які два – коричневий, один домінантний алель – смаглявий. Від шлюбу чоловіка з коричневою шкірою зі смаглявою жінкою народилося вісім дітей, три з яких мали коричневу шкіру, один – темно-шоколадну, один – білу, ще три – смагляву. Визначити генотипи батьків і дітей. [1]

№ 3.3. Від схрещування двох генетично різних ліній дрозофіли з яскраво-червоними очима у F_1 усі особини виявилися з червоними

очима (дикий тип), а у F_2 спостерігали розщеплення: 100 мух з нормальними очима та 75 з яскраво-червоними. Скільки генів бере участь у розщепленні? Що буде, якщо схрестити мух з нормальними очима (особини з першого покоління) з дрозofiлами батьківських ліній? [2]

№ 3.4. Від схрещування мух з яскраво червоними очима (ген *scarlet*, *st*) та мух з коричневими очима (*brown*, *bw*) мухи першого покоління виявилися з нормальними червоними очима. У другому поколінні серед нащадків відбулося розщеплення: 288 червоних, 97 коричневих, 94 яскраво-червоних, 35 білих. Поясніть результати схрещування, наведіть генотипи батьків та нащадків. [2]

№ 3.5. У дрозofiли є ген *pr*, який у рецесивному стані зумовлює пурпурове забарвлення очей. Проведено два схрещування мух гомозиготної лінії *prpr* з представниками двох інших чистих ліній, I1 та I2. При схрещуванні мух *prpr* з лінією I1 (нормальні темно-червоні очі) у першому поколінні усі нащадки мали темно-червоні очі, а у F_2 спостерігали розщеплення: 108 мух з пурпуровими очима та 305 з темно-червоними. При схрещуванні мух лінії *prpr* з представниками іншої лінії, I2, перше покоління також мало нормальні темно-червоні очі, проте у другому поколінні відбулося розщеплення у співвідношенні 1312 мух з темно-червоними очима і 299 мух з пурпуровими очима. Поясніть отримані результати. [2]

№ 3.6. Домінантний ген *S* дрозofiли контролює розвиток особливого генотипового стану очей, який називають «star». Рецесивний алель цього гена *s* забезпечує розвиток очей нормального фенотипу. Експресія гену *S* супресується домінантним алелем іншого локусу, *Su-S*. Рецесивний алель цього локусу *su-s*, не має жодного впливу на *S*. Який тип неалельної взаємодії має місце у даному схрещуванні? Коли самець з нормальними очима і генотипом *Su-S Su-S S S* схрещується з гомозиготною самкою з нормальним фенотипом та генотипом *su-s su-s s s*, які фенотипи можна очікувати

серед нащадків F_1 та F_2 ?. Який відсоток нащадків у F_2 дикого типу буде нести домінантний ген S ? [2]

№ 3.7. Яких нащадків та в яких пропорціях слід очікувати у шлюбі між жінкою з групою крові 0 через бомбейський фенотип та чоловіком з групою крові 0 та генотипом ii ? [2]

№ 3.8. Якщо припустити, що нащадки від шлюбів, де батьки мали генотипи $hhI^A I^A$ та $HHii$, утворили між собою шлюби, яких онуків та у яких пропорціях слід очікувати у сукупності від таких шлюбів? [2]

№ 3.9. Скільки класів з фенотипом можна виявити в F_2 тригетерозиготи, якщо всі гени напівдомінантні, а взаємодія між генами – кумулятивна полімерія? [2]

№ 3.10. Три гени дрозофіли впливають на певну ознаку і домінантний алель за кожним з цих генів необхідний для розвитку фенотипу дикого типу. (а) Які фенотипові співвідношення будуть серед нащадків від схрещування три гетерозиготи дрозофіли? (б) Схрещено самця дикого типу послідовно з трьома тестерними лініями. Від схрещування з тестером $AAbbcc$ тільки чверть нащадків була дикого типу. Від схрещування з тестерами генотипів як $aaBBcc$, так і $aabbCC$ серед нащадків отримали половину особин дикого типу. Вкажіть генотип самця дикого типу. [2]

№ 3.11. Схрещені дві особини дрозофіли – з чорним тілом і нормальними крилами та чорним тілом і зачатковими крилами. У F_1 усі мухи мали сіре тіло і нормальні крила, а нащадки другого покоління розподілилися на чотири фенотипових класи: 425 з сірим тілом і нормальними крилами, 350 з чорним тілом і нормальними крилами, 135 з сірим тілом і зачатковими крилами, 105 з чорним тілом і зачатковими крилами. Як успадковуються ознаки? Визначте генотипи вказаних особин. [3]

№ 3.12. Домінантний алель H зумовлює зменшення кількості щетинок на тілі дрозоді (появу так званих «лисих» мух). Гомозиготи за алелем H гинуть. За наявності домінантного алелю іншого гена S вказаний фенотип не виявляється і мухи мають нормальну кількість щетинок. Гомозиготи SS також гинуть. Якими будуть нащадки від схрещування дигетерозигот $HhSs$? Яких нащадків очікують від схрещування лисих нащадків з батьківськими особинами? [3]

№ 3.13. Зріст людини контролюють декілька незчеплених генів, які взаємодіють за типом полімерії. Якщо не враховувати дію чинників середовища та умовно обмежитися трьома парами алелів, то можна припустити, що в певній популяції найнижчі люди мають усі рецесивні алелі і зріст 150 см, а найвищі – усі домінантні алелі і зріст 180 см. (а) Визначте зріст людей, гетерозиготних за трьома парами алельних генів. (б) Низькоросла жінка одружилася з чоловіком середнього зросту. Четверо їх дітей мали зріст: 165, 160, 155 і 150 см. Визначити генотипи дітей і зріст батьків [3].

Перелік контрольних запитань

1. Поясніть взаємодію алелів генів, яка у нащадків другого покоління призводить до розщеплення 9 : 3 : 3 : 1 (комплементарна взаємодія).

2. Поясніть взаємодію алелів генів, яка у нащадків другого покоління призводить до розщеплення 9 : 7 (міжгенна комплементарність).

3. Поясніть взаємодію алелів генів, яка у нащадків другого покоління призводить до розщеплення 9 : 6 : 1 (комплементарність).

4. Поясніть взаємодію алелів генів, яка у нащадків другого покоління призводить до розщеплення 13 : 3 (супресія).

5. Поясніть взаємодію алелів генів, яка у нащадків другого покоління призводить до розщеплення 9 : 3 : 4 (рецесивний епістаз).

6. Поясніть взаємодію алелів генів, яка у нащадків другого покоління призводить до розщеплення 12 : 3 : 1 (домінантний епістаз).

7. Поясніть взаємодію алелів генів, яка у нащадків другого покоління призводить до розщеплення 15 : 1 (некумулятивна полімерія).

8. Поясніть взаємодію алелів генів, яка у нащадків другого покоління призводить до розщеплення 1 : 4 : 6 : 4 : 1 (кумулятивна полімерія).

Перелік використаної літератури

1. Генетика людини з основами медичної генетики: навчально-методичний посібник для вчителя / Л. І. Даниленко, Т. В. Громова, Н. В. Підгора, І. П. Носаєва, І. Р. Куриленко, К. І. Хижняк, Л. Я. Шевченко – Черкаси : КНЗ «ЧОПОРП», 2017. – 185 с.
2. Терновська Т. К. Генетичний аналіз. Навчальний посібник з курсу «Загальна генетика». – К. : Вид. дім. «Києво-Могилянська Академія», 2010 – 335 с.
3. Задачі та вправи з генетики : навч. посібник / В. О. Федоренко, Я. І. Черник, Д. В. Максимів, Л. С. Боднар. – Львів: Оріяна-Нова, 2008. – 598 с.

Тема 4

Картування та локалізація генів

Мета: формування розуміння механізмів експресії генів при дигенному і полігенному контролі ознак на прикладах генетичного модельного об'єкту *D. melanogaster* та людини.

Питання для підготовки

1. Хромосомна теорія Т. Х. Моргана.
2. Зчеплене успадковування генів.
3. Комбінаційна мінливість у процесі гаметогенезу.
4. Явище кросинговеру.
5. Картування зчеплених генів за результатами фенотипового розщеплення.
6. Генетичні, цитологічні, фізичні карти хромосом.

Фізичним носієм генів у еукаріотів є лінійна хромосома, у якій гени розташовані послідовно. Таким чином, важливо пам'ятати, що закони незалежного розподілу і перекомібінування генів пов'язані не з перерозподілом самих генів, а з перерозподілом власне хромосом.

Якщо певні гени, *A* та *B*, розташовані в одній хромосомі, то при формуванні гамет вони потраплять до одної гамети і будуть успадковуватися разом, як один ген, а не за принципом незалежного успадковування. Відповідно, гібриди другого покоління будуть мати батьківські фенотипи, а перекомібінування цих ознак спостерігатися не буде. Усі гени, що знаходяться в одній хромосомі, утворюють так звану **групу зчеплення** і успадковуються разом. Кількість груп зчеплення диплоїдного організму, відповідно, дорівнює кількості пар хромосом.

Явище зчепленого успадковування було вперше виявлено В. Бетсоном і Р. Пеннетом у дослідях на духм'яному горошку у 1906 році, проте пояснення причин зчеплення стало можливим лише після досліджень, проведених Т. Морганом та його школою. Постулати хромосомної теорії вказують на особливості

успадковування зчеплених генів і пояснюють факти неповної рекомбінації ознак, що спостерігаються при успадковуванні генів, явищем перехресту гомологічних хромосом – кросинговером, який відбувається у профазі I мейозу. Частота кросинговеру свідчить про локалізацію генів у хромосомі, і, відповідно, слугує мірою відстані між генами. Хроматиди (хромосоми), які утворюються в процесі кросинговеру завдяки реципрокним обмінам генетичним матеріалом мають назву рекомбінантні або кросоверні. У кросинговері можуть бути задіяні дві, три або чотири хроматиди одного біваленту.

Про частоту кросинговеру у певних ділянках гомологічних хромосом можна судити за кількістю кросоверних (таких, що відрізняються від батьківських) фенотипів нащадків. Загальна формула для визначення відстані між двома генами (A і B), розташованими в одній хромосомі, визначається відношенням кросоверних форм до загальної кількості нащадків у даному тесткросі.

$$rf_{AB} = \frac{(n_1 + n_2)}{N} \times 100,$$

де n_1 , n_2 – кількість особин у кросоверних класах, N – загальна кількість особин.

Відстань між генами, на якій відбувається кросинговер з імовірністю у 1 %, була прийнята за одиницю вимірювання та названа **морганідом** (у літературі можна зустріти ще назви – сантиморган, морганіда тощо).

При визначенні зчеплення між трьома генами (A , B і C) **то** необхідно враховувати, що на ділянках AB і BC незалежні кросинговери можуть проходити одночасно, і тоді визначення долі подвійних кросинговерних форм проводять за формулою:

$$rf_{ABC} = \frac{a}{100} \times \frac{b}{100} \times 100$$

де a – відстань між генами AB , b – відстань між генами BC .

Задача: провести генетичний аналіз результатів аналізуючого тесткросу тригетерозиготи $AaBbCc$. Визначити відстань між генами у випадку зчепленого успадковування та побудувати генетичну карту.

<i>ABC</i>	127	<i>aBC</i>	68
<i>ABc</i>	9	<i>aBc</i>	69
<i>AbC</i>	64	<i>abC</i>	10
<i>Abc</i>	62	<i>abc</i>	133
		542	

За умови незалежного успадковування генів у аналізуючому тесткросі повинні утворюватися 8 генотипів зигот у рівних співвідношеннях. Неоднакова кількість нащадків свідчить про те, що гени можуть знаходитися в одній групі зчеплення.

Для визначення характеру успадковування генів необхідно виписати всі варіанти комбінацій генів *A* і *B* та кількість особин у відповідних фенотипових класах:

<i>AB</i>	<i>Ab</i>	<i>aB</i>	<i>ab</i>
127	64	68	133
9	62	69	10
138	126	137	143

При порівнянні кількості нащадків у чотирьох фенотипових класах очевидно, що співвідношення близьке до 1 : 1 : 1 : 1. Перевірка за методом χ -квадрату це підтверджує: $\chi^2_{\text{табл}0,05} = 7,815 > \chi^2_{\text{експ}} = 1,1323$; незалежне успадковування вважається доведеним і можливо зробити висновок про те, що досліджувані гени *A* і *B* знаходяться або у різних хромосомах або в одній хромосомі на великій відстані (більш ніж 50 %).

Наступна комбінація: гени *B* і *C*

<i>BC</i>	<i>Bc</i>	<i>bC</i>	<i>bc</i>
127	9	64	133
68	69	10	62
193	78	74	195

Співвідношення нащадків у фенотипових класах відрізняється від 1 : 1 : 1 : 1, тому можна вважати, що гени *B* і *C* є зчепленими.

Некросоверними у цьому випадку є класи *BC* (193 нащадків) та *bc* (195), а кросоверними – класи *Bc* (78) та *bC* (74 нащадків). Відстані між генами вимірюється у

$$rf_{BC} = \frac{(78+74)}{542} \times 100 = 28,04 \%$$

Розщеплення за генами A і C :

AC	Ac	aC	ac
127	62	10	133
64	9	68	69
191	71	78	202

Співвідношення нащадків у фенотипових класах відрізняється від $1 : 1 : 1 : 1$, тому можна вважати, що гени A і C є зчепленими.

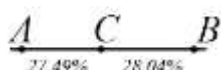
Некросоверними у цьому випадку є класи AC (191 нащадків) та ac (202), а кросоверними – класи Ac (71) та aC (78 нащадків). Відстані між генами вимірюється як:

$$rf_{AC} = \frac{(71+78)}{542} \times 100 = 27,49 \%$$

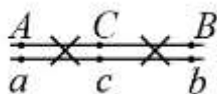
Так як ген A зчеплений з геном C і ген B зчеплений з геном C , то гени A і C знаходяться у одній хромосомі, просто на значній відстані. Фенотип кросоверів у цьому випадку буде Ab і aB . Тоді відстань між вказаними генами буде дорівнювати

$$rf_{AB} = \frac{(126+137)}{542} \times 100 = 48,52 \%$$

Для визначення порядку розташування генів у хромосомі знаходять гени з найбільшим відсотком відстані між ними (у даному випадку гени A й B). Таким чином, гени A й B лежать на кінцях досліджуваної ділянки хромосоми, а ген C – між ними, і судячи по відстані, трохи ближче до A .



Просте підсумовування відстаней між AC та CB дає більший результат, ніж спроба встановити відстань між генами AB з використанням кросоверних нащадків. Це пов'язане з тим, що при цьому розрахунку не були враховані подвійні кросовери, чий фенотип у даному випадку є AcB та aCb :



Розрахунок частоти подвійних кросоверів здійснюють, виходячи з кількості нащадків у відповідних фенотипових класах:

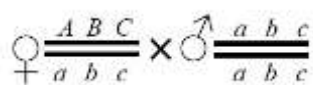
$$rf_{AB} = \frac{(126+137)}{542} \times 100 = 48,52 \%$$

Відстань між генами AB дорівнює $48,52+7,01=55,53\%$

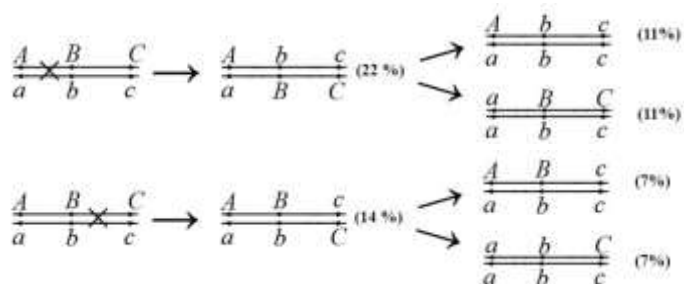
Теоретичною базою для побудови генетичної карти за результатами розрахунку частоти кросинговеру є сталість відсотка кросинговеру, що не завжди має місце у реальному житті, тому що кросинговер не завжди відбувається з однаковою вірогідністю у різних ділянках хромосом. Тому сучасні методи генетичного картування використовують молекулярно-біологічні методи і вимірюють відстань між генами у тисячах пар нуклеотидів. Такі хромосомні карти називають фізичними.

Задача: Гени A , B і C входять до однієї групи зчеплення. Кросинговер між A і B відбувається з частотою 22% , а між B і C – 14% . Яких нащадків можна очікувати від аналізуючого тесткросу цього тригібриду?

Відомо, що відстань між A і B дорівнює 22 сМ , а між B і C – 14 . Генотипи батьківської пари наступні:

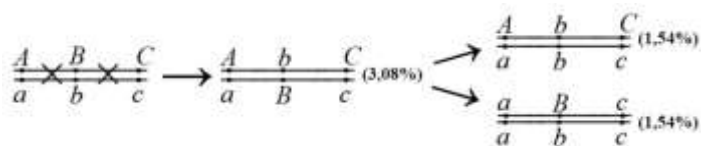


З урахуванням відомої відстані між генами, можна визначити, з якою частотою можуть утворюватися рекомбінантні хромосоми у тригібриду:

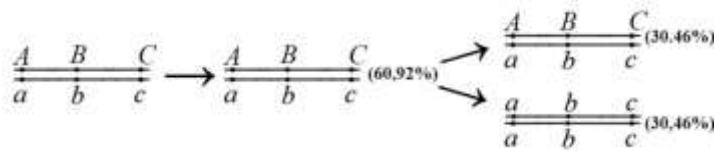


Частоту подвійних кросоверів визначають за формулою:

$$rf_{AB} = \frac{22}{100} \times \frac{14}{100} \times 100 = 3,08\%$$



Таким чином, загальна частота кросоверних нащадків складає $39,08\%$, а некросоверних нащадків $60,92\%$. Генотипи некросоверних нащадків наступні:



Задачі для самостійного розв'язання

№ 4.1. У людини рецесивний алель гемофілії (h) і рецесивний алель дальтонізму (d) міститься у X-хромосомі на відстані 9,8 сМ. Які типи гамет і в якому відсотковому співвідношенні утворюють особи з генотипом (а) $X^{DH}X^{dh}$; (б) $X^{Dh}Y$ [1].

№ 4.2. У дрозофіли вигнуті крила і безокість – рецесивні ознаки. Ген безокості розташований у локусі 0,0 IV хромосоми (аутосоми). Схрещено безоку нормальнокрилу самку з самцем, який мав рецесивну ознаку – вигнуті крила. Гібридну самку з першого покоління було схрещено з самцем, який мав обидві ознаки. Серед нащадків було отримано 4 нормальні мухи, 1633 мухи з нормальними очами і вигнутими крилами, 1669 безоких мух з нормальними крилами і 3 безоки мухи з вигнутими крилами. Встановити, в якій хромосомі і в якому локусі перебуває ген вигнутих крил [1].

№ 4.3. У дрозофіли ознаки білих очей (w), зменшених крил (m) і вільчастих щетинок (f) рецесивні по відношенню до ознак червоних очей, довгих крил та прямих щетинок. Тригібридну за цими генами самку схрещують з рецесивним самцем генотипу $mtwwff$. Серед нащадків другого покоління відбулося таке розщеплення:

- 26,8 % білі, вільчасті, зменшені
- 26,8 % червоні, прямі, довгі
- 13,2 % білі, прямі, довгі
- 13,2 % червоні, вільчасті, зменшені
- 6,7 % білі, прямі, зменшені
- 6,7 % червоні, вільчасті, довгі
- 3,3 % білі, вільчасті, довгі
- 3,3 % червоні, прямі, зменшені

Які класи є кросоверними, некросоверними, подвійними кросоверами? Визначте відсоток кросинговеру між генами, які визначають ознаки і порядок їх розміщення у хромосомі [1].

№ 4.4. Гени *N*, *L* і *M* локалізовані в одній хромосомі в указаному порядку. Відсоток перехресту між *N-L* дорівнює 20, а між *L-M* – дорівнює 30. Які нащадки будуть отримані при схрещуванні гомозиготної самиці дрозофіли *NNLLMM* з гомозиготним рецесивним самцем та при схрещування гібридних самок першого покоління з самцем з чистої лінії *nnllmm*.

№ 4.5. Проведіть генетичний аналіз результатів аналізуючого схрещування тригетерозиготи *AaBbCc*:

<i>ABC</i>	181	<i>aBC</i>	67
<i>ABc</i>	8	<i>aBc</i>	73
<i>AbC</i>	64	<i>abC</i>	5
<i>Abc</i>	71	<i>abc</i>	179
		648	

№ 4.6. Відомо, що у дрозофіли рецесивний ген, який зумовлює жовте забарвлення тіла мухи *yellow* (*y*), і рецесивний ген білих очей *white eyes* (*w*), є зчепленими зі статтю. Вкажіть, яке схрещування необхідно поставити для визначення відстані між цими генами, напишіть формулу схрещування та генотипи і фенотипи батьків.

№ 4.7. У дрозофіли рецесивні гени чорного тіла *black body* (*b*) і редукованих щетинок *reduced bristles* (*rb*) знаходяться на II хромосомі. Гомозиготну самицю з чорним тілом та редукованими щетинками схрестили з нормальним самцем. Який фенотип будуть мати мухи першого покоління і якими будуть нащадки аналізуючого схрещування самки з першого покоління з гомозиготним самцем лінії *bb rbcrb*? Які фенотипи та у якій кількості будуть отримані від цього схрещування, якщо відстань між генами дорівнює 2,5 сМ?

№ 4.8. Проведіть генетичний аналіз результатів аналізуючого схрещування тригетерозиготи $AaBbCc$:

	Схрещування 1	Схрещування 2
ABC	2	84
ABc	7	79
AbC	94	69
Abc	135	86
aBC	141	74
aBc	99	81
abC	5	92
abc	-	77
	483	642

№ 4.9. Локуси A та d зчеплені настільки щільно, що між ними не відбувається жодних рекомбінаційних подій. Якщо схрестити

генотипи $\frac{a}{a} \frac{D}{D}$ і $\frac{A}{A} \frac{d}{d}$ та отримані гібриди першого покоління використати для отримання нащадків вже другого покоління, яке співвідношення генотипових класів буде спостерігатися? [3]

№ 4.10. Чистолінійних самок дрозофіли з мутантним генотипом за трьома генами (ca – пурпурові очі, cu – загнуті крильця, fl – крильця з жолобками) схрестили з чистолінійними самцями дикого типу. З самками F_1 виконали аналізуючі схрещування, отримавши такі результати (вказано лише мутантні рецесивні фенотипи):

Дикого типу	302	З жолобками, пурпурові	24
З жолобками	4	З жолобками, загнуті	167
Пурпурові	173	Пурпурові, загнуті	6
Загнуті	26	З жолобками, пурпурові, загнуті	298

(а) Чи зчеплені гени? (б) Якщо зчеплені, побудуйте генетичну карту [3].

№ 4.11. Гени L , M і N розміщені в одній групі зчеплення. Між генами L і M частота кросинговеру дорівнює 5 %, між генами M і N 3 %. Визначте відстань між генами L і N [2].

№ 4.12. Від схрещування нормальної за фенотипом самки дрозофіли з самцем *cut vermilion* (обрізані крила та яскраво-червоні очі) серед нащадків одержали таких самок і самців: *vermilion* – 336; нормальних – 52; *cut* – 340; *cut vermilion* – 49. Встановіть генотип самки [4].

№ 4.13. Самку дрозофіли, гомозиготну за генами *black cinnabar vestigial* схрестили з нормальним самцем. В аналізуючому схрещуванні з віргінними гібридними самками першого покоління одержано:

нормальних мух	1270	$b\ cn\ vg$	1275
$cn\ vg$	58	b	55
$b\ cn$	60	vg	70
cn	42	$b\ vg$	42.

Визначте відстань між цими генами та побудуйте фрагмент генетичної карти [4].

№ 4.14. Самку дрозофіли, гетерозиготну за трьома зчепленими зі статтю генами A , B і C , схрестили з гомозиготним рецесивним самцем. Одержано таких нащадків: ABC – 390, abc – 360, aBC – 42, Abc – 32, abC – 30, ABc – 34, aBc – 2, AbC – 3. Якщо ген A займає на карті локус 0, то де розміщені локуси B і C ? [4]

№ 4.15. Жовтий колір тіла у дрозофіли (y), кіноварні очі (v) й обрізані крила (ct) – рецесивні ознаки, зчеплені з X-хромосомою. Самку з жовтим тілом, кіноварними очима та обрізаними крилами схрестили з самцем дикого типу. Від схрещування гібридних самок першого покоління з рецесивними за трьома ознаками самцями одержано:

$y^+ct^+v^+$	1781	yct^+v^+	442
y^+ct^+v	296	y^+ctv^+	53
$yctv$	1712	y^+ctv	470
$yctv^+$	256	yct^+v	48

На підставі цих даних побудуйте генетичну карту і вкажіть відстань між генами, якщо відомо, що ген, який зумовлює колір тіла, розміщений у локусі 0,0 X-хромосоми [4].

№ 4.16. У людини ген резус-фактора зчеплений з геном, який визначає форму еритроцитів. Відстань між генами становить 3 % або 3 сМ. Резус-позитивний фактор домінує над резус-негативним, а еліптоцитоз (змінена форма еритроцитів) над нормальними еритроцитами. Жінка гетерозиготна за двома ознаками, причому резус-позитивний фактор успадкувала від батька, а еліптоцитоз – від матері. Чоловік – з негативним резусом і нормальними еритроцитами. Визначте фенотипи і генотипи дітей у цій родині та їх кількісне співвідношення [2].

Перелік контрольних запитань

1. Охарактеризуйте явище гомологічної і негомологічної рекомбінації.
2. Вкажіть біологічну роль кросинговеру.
3. Опишіть цитологічні докази кросинговеру.
4. Поясніть, що таке група зчеплення?
5. Під час якого клітинного процесу відбувається кросинговер?
6. Дайте визначення поняттю інтерференції при кросинговері.
7. Хто був автором методу картування генів за допомогою визначення відсотків кросоверних нащадків?
8. В яких одиницях будують генетичні карти еукаріотичних хромосом?
9. Дайте пояснення, що таке цис- і транс-положення генів у гетерозиготі.
10. Наведіть принципи побудови генетичних карт.

11. Які типи схрещування придатні для побудови генетичної карти хромосоми.

12. Що можна встановити, досліджуючи результати аналізуючого схрещування дигетерозиготи?

13. Що можна встановити, досліджуючи результати аналізуючого схрещування тригетерозиготи?

Перелік використаної літератури

1. Ніколайчук В. І., Надь Б. Б. Збірник задач з генетики: навчальний посібник з дисципліни «Генетика». – Ужгород, 2001. – 177 с.
2. Саляк Н. О., Панкевич М. С. Навчальний посібник з медичної генетики / за ред. М. Б. Шегедин. – 2-е вид., випр. – К. : ВСВ «Медицина», 2015. – 144 с.
3. Терновська Т. К. Генетичний аналіз. Навчальний посібник з курсу «Загальна генетика». – К. : Вид. дім. «Києво-Могилянська Академія», 2010 – 335 с.
4. Задачі та вправи з генетики : навч. посібник / В. О. Федоренко, Я. І. Черник, Д. В. Максимів, Л. С. Боднар. – Львів: Оріяна-Нова, 2008. – 598 с.

Тема 5

Окремі методи дослідження генетики людини

Мета: створення уявлень про ретроспективні методи дослідження успадковування ознак у людини як біологічного виду, а також оволодіння статистичним методом дослідження стану людських популяцій

Питання для підготовки

1. Складнощі застосування методів класичної генетики до людини як біологічного виду.
2. Історичні аспекти розвитку генетики людини.
3. Антропогенетика і медична генетика.
4. Методи дослідження генетики людини.
5. Медична служба генетичної консультації населення.
6. Можливості сучасної молекулярної діагностики.
7. Популяційна генетика людини.
8. Еволюційні процеси становлення людини як біологічного виду.
9. Типи популяцій людини.
10. Генетична структура популяцій.
11. Динаміка генетичної структури популяції.

Педігрі-аналіз

На відміну від інших біологічних видів, особливо таких, які можна використовувати в якості модельних об'єктів, як розглянута нами плодова муха *D. melanogaster*, людина як вид, має цілий ряд особливостей, котрі роблять його складним об'єктом для досліджень у галузі генетики. До людини неможливо застосувати основний метод класичної генетики – гібридологічний аналіз, перш за все тому, що у цьому випадку неможливо проводити направлені та примусові схрещування, окрім того, низька плодючість людини унеможливорює статистичний підхід при оцінці нащадків однієї пари батьків. Ще однією складністю є нечаста зміна поколінь (у середньому – 25 років), що не дозволяє одному досліднику спостерігати більше 3-

4 послідовних поколінь. І нарешті, велика кількість груп зчеплення – 23 групи зчеплення у жінок та 24 у чоловіків – також є серйозною перешкодою при дослідженні спадковості людини методами класичної генетики.

З іншого боку, завдяки наявності у людства можливості спостереження за вже народженими людьми та їх нащадками і фіксації результатів цих спостережень накопичено великий масив даних про успадковування тих чи інших ознак. Спостереження за фенотипами нащадків від певних шлюбів у кількох поколіннях є методом генеалогічного аналізу або педігрі-аналізу.

Виконання такого аналізу передбачає створення схеми родоводу (педігрі-схеми або родинного дерева). У такій схемі вказують фенотип та стать кожного індивідуума, простежують усі родинні зв'язки протягом тих поколінь, про які наявна інформація.

Створення педігрі-схем відбувається згідно з загально-прийнятими правилами. Особу, для якої складають родовід, називають **пробандом**. Частіше за все, це хворий або носій досліджуваної ознаки, хоча іноді за медико-генетичною консультацією звертаються здорові люди. На схемі пробанда завжди позначають стрілкою. Дітей однієї батьківської пари називають **сибсами**. У випадку, коли брати і сестри мають лише одного спільного батька, їх називають **напівсибсами** (якщо діти мають одну матір, їх називають єдиноутробними, якщо батька – єдинокровними).

Усі учасники у родоводі розташовуються за поколіннями – кожне покоління в окремому рядку. Покоління позначаються римськими цифрами зліва (рис. 2), усі особи певного покоління позначаються арабськими цифрами, діти однієї родини повинні на схемі розташовуватися зліва направо, у порядку народження.

У залежності від мети дослідження родовід може бути повним або обмеженим і відображати генетичний статус членів родини або наявність/відсутність клінічних ознак. Якість та інформативність педігрі-аналізу повністю залежить від надійності та повноти генеалогічних даних, використаних для її побудови.

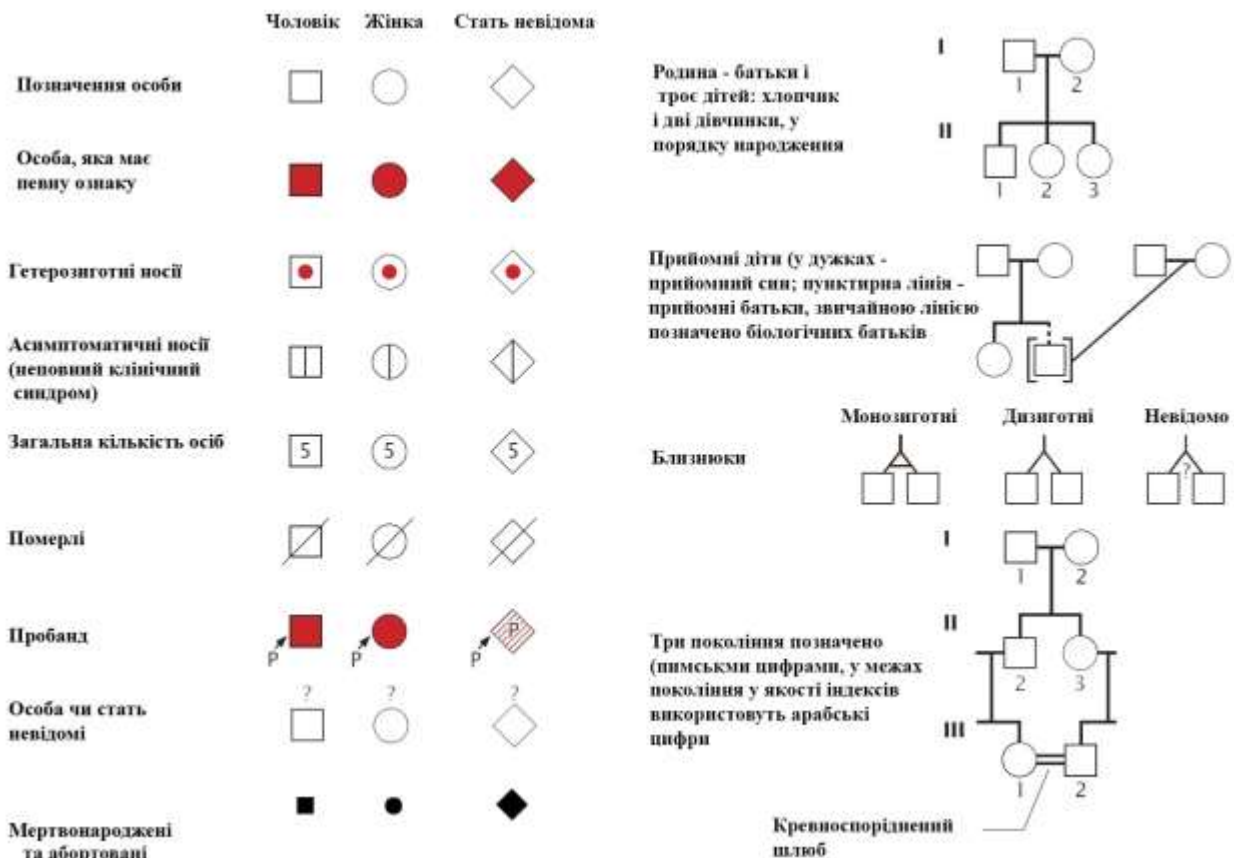
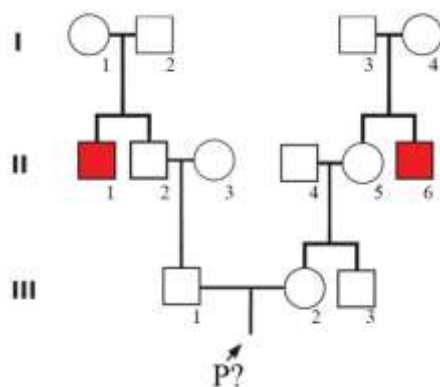


Рис. 2. Стандартні символи, що використовуються для складання родоводів (цит. за Pierce B. «Genetics: a conceptual approach», 2017, з модифікаціями [1])

Задача: У родині здорових чоловіка і жінки, які хочуть заключити шлюб, є випадки галактоземії, контрольованої рецесивним аутосомним геном. Майбутнє подружжя звернулося до генетичної консультації з метою дізнатися, яка вірогідність народження у їх шлюбі дитини, хворої на цю спадкову патологію? За їх розповідями було складено педігрі-схему. Визначити ймовірність народження гомозиготного рецесивного за цією ознакою пробанда.



Розгляд родоводів починаємо з першої пари прабабків. У випадку, коли фенотипово здорові батьки мають хворого нащадка, ознака контролюється рецесивним геном, а батьки є гетерозиготами за цим геном. Таким чином, дід потенційного пробанда (II-2, батьківська лінія) не був хворим на галактоземію, але міг бути гетерозиготним, тобто мати відповідний рецесивний алель, а його генотип може бути або Aa або AA . У першому випадку він міг продукувати гамети двох типів A та a , у другому – лише A . Дід (II-2) є сином двох гетерозигот; серед нащадків такого шлюбу очікується розщеплення у співвідношенні $\frac{1}{4} AA$, $\frac{2}{4} Aa$ та $\frac{1}{4} aa$. Поява фенотипово неураженого нащадка дорівнює $\frac{3}{4}$ – ця кількість має бути прийнята за одиницю, тому що $\frac{1}{4} aa$ сюди не входить, це уражений фенотип). У вихідному менделівському співвідношенні генотип Aa складає $\frac{1}{2}$; його частка (x) у новому співвідношенні, коли за одиницю береться $\frac{3}{4}$, може бути вирахована таким чином:

$$\frac{\frac{3}{4} \text{це } 1}{\frac{1}{2} \text{це } x}, \text{ звідси } \frac{\frac{1}{2} \times 1}{\frac{3}{4}} = \frac{2}{3} \quad - \text{ вірогідність для діда пробанда II-2 мати алель } a.$$

Батько пробанда III-1 отримує алель a від свого батька з вірогідністю $\frac{2}{3} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{3}$. Точно така ж ситуація у родині матері III-2 потенційного пробанда. Проведення розрахунків покаже, що вірогідність того, що від своєї матері II-5 вона отримала рецесивний алель a галактоземії, складає $\frac{1}{3}$. Таким чином, вірогідність того, що обидва батьки потенційного пробанда мають рецесивні алелі a (є гетерозиготами за геном галактоземії), складає $\frac{1}{3} \times \frac{1}{3} = \frac{1}{9}$.

Згідно з менделівськими закономірностями успадковування, вірогідність отримання рецесивної гомозиготи від схрещування двох гетерозигот дорівнює $1/4$.

Таким чином, вірогідність того, що у даній родині дитина буде рецесивною гомозиготою *aa*, хворою на галактоземію, складає:

$$1/4 \times 1/9 = 1/36.$$

Близнюковий метод

Близнюковий метод дослідження спадковості людини був запропонований ще у 1865 році Френсісом Гальтоном, проте остаточно його розробка тривала до середини минулого сторіччя. У 1924 році Герман Сименс розробив основи методики полісимптомного порівняння, який враховує подібність та відмінність близнюків за цілою низкою параметрів і таким чином дозволяє продіагностувати їх зиготність. Зрозуміло, що кожен параметр окремо не є достатнім для діагностики, проте їх комплекс дозволяє отримати цілком надійні результати. Близнюковий метод базується на припущеннях про рівність умов навколишнього середовища для обох представників кожної пари монозиготних і дизиготних близнюків. Другою важливою умовою є відсутність систематичних розходжень у прояві ознак між близнюками і поодинокими народженими особами.

Класичний близнюковий метод зводиться до оцінки рівня внутрішньопарної подібності близнюків і включає наступні етапи:

1. Підбір груп дизиготних та монозиготних близнюків.
2. Обчислення ступеню подібності близнюків у межах кожної групи окремо.
3. Врахування вкладу спадковості та вкладу середовища у розвиток досліджуваної ознаки.

Зазвичай найскладнішим завданням при використанні близнюкового методу є підбір достатньої кількості пар монозиготних і дизиготних близнюків. Ще однією умовою є те, що до обліку беруть лише ті пари, де хоча б у одного з близнюків є досліджувана ознака.

Наступним етапом є вирахування кількості пар близнюків, у яких ознака інтересу зустрічається у обох близнюків. Такі розрахунки проводять окремо для монозиготних і дизиготних близнюків, визначаючи величину коефіцієнта конкордатності. Конкордатність (подібність) оцінюють по відсотку прояву досліджуваної ознаки у обох близнюків однієї пари. Так, наприклад, якщо серед 50 пар монозиготних близнюків ознака інтересу у обох близнюків зустрічається у 31 випадку, то коефіцієнт конкордатності монозиготних близнюків (K_{MB}) за досліджуваною ознакою дорівнює:

$$K_{MB} = \frac{31}{50} = 62 \%$$

Зазвичай за рахунок однаковості генотипу коефіцієнт конкордатності монозиготних близнюків вищий, за відповідний у дизиготних. Визначені коефіцієнти конкордатності для монозиготних і дизиготних близнюків використовують для розрахунку впливу спадковості та зовнішнього середовища («nature and nurture»), наприклад, за допомогою формули Хольцингера:

$$H = \frac{K_{MB} - K_{DB}}{100 - K_{DB}};$$

$$C = 1 - H$$

де H – коефіцієнт успадковуваності, частка впливу спадковості у фенотиповому прояві досліджуваної ознаки;

K_{MB} – коефіцієнт конкордатності монозиготних близнюків за досліджуваною ознакою;

K_{DB} – коефіцієнт конкордатності дизиготних близнюків за досліджуваною ознакою;

C – вплив середовища у формуванні досліджуваної ознаки.

Отримані значення інтерпретують наступним чином: якщо значення H близькі до 0, можна вважати, що розвиток і прояв ознаки зумовлений факторами навколишнього середовища. Показник H від 0,3 до 0,7 свідчить про розвиток ознаки під впливом навколишнього середовища при наявності генетичної схильності. Показник H від 0,7 до 1 інтерпретують як зумовленість розвитку ознаки спадковими генетичними факторами.

Близнюковий метод відіграв досить важливу роль у розумінні успадковування деяких патологій людини та визначенні ролі спадковості і середовища, проте у практиці сучасної медичної генетики він вже не знаходить широкого застосування завдяки появі молекулярно-генетичних методів діагностики, що значно точніше визначають генетичну схильність до конкретних захворювань.

Задача: Конкордантність дизиготних близнюків за захворюванням на шизофренію складає 12,5 %, а монозиготних близнюків – 68 %. Визначте частку спадковості і частку середовища у розвитку шизофренії.

Відомо, що $K_{\text{МБ}} = 68 \%$, а $K_{\text{ДБ}} = 12,5\%$.

$$H = \frac{68 - 12,5}{100 - 12,5} = 0,634$$

$$C = 1 - 0,634 = 0,366$$

Таким чином, вплив спадковості у розвитку шизофренії дорівнює 0,634 або 63,4 %, а частка спадковості у розвитку цього захворювання складає 36,6 %.

Генетичний аналіз популяцій людини

Популяційно-статистичний метод дозволяє визначити розповсюдження спадкових ознак (найчастіше – спадкових моногенних захворювань) у людських популяціях. Як і для популяцій інших біологічних видів, серед характеристик людських популяцій частоти генів, генотипів і фенотипів є найважливішими параметрами, які дозволяють з'ясувати стан генофонду певних людських груп та поширення окремих хвороб і ознак.

Генофондом популяції називають загальну сукупність генів усіх її особин. Таким чином, для людської популяції із N особин генофонд буде складатися із $2N$ гаплоїдних геномів; відповідно, люди цієї популяції містять N пар гомологічних хромосом і $2N$ генів кожного локусу (за виключенням лише зчеплених зі статтю генів,

тому що у гетерогаметної статі ХУ вони представлені однією копією).

Дослідження мінливості генофонду людської популяції зводиться до визначення частоти генів або частоти генотипів. **Частотою алелю** називають відношення його кількості у всіх особин популяції до загальної суми генів, що є у даному локусі цих особин. **Частота генотипу** – це його доля у загальній сукупності особин популяції. Важливо пам'ятати, що безпосередньо можна спостерігати лише фенотипи, а не генотипи чи гени. Проте за частотою спостережуваних генотипів можна розрахувати частоти генотипів, а з них вже – частоти алелів певного гену (за умови, що відповідність між генотипами і відповідними фенотипами не викликає сумнівів).

У 1908 році незалежно один від одного німецький лікар В. Вайнберг та англійський математик Х. Харді на підставі математичного аналізу встановили, що у **ідеальній панміктичній популяції частоти алелів і, відповідно, генотипів, залишаються незмінними від покоління до покоління**. Зміни генетичного стану популяції не залежать від власне процесу успадковування, а є наслідком інших причин. Сформульований вище закон Харді-Вайнберга є основним знаряддям для аналізу генетичних процесів, які мають місце у популяціях, а підґрунтям для нього слугували закони Г. Менделя, праці Т. Моргана, дослідників його школи та інших науковців.

Математично закон Харді-Вайнберга записують так:

$$p + q = 1 \quad \text{або} \quad p^2 + 2pq + q^2 = 1,$$

де p – частота стривальності домінантного алелю гену A ; q – частота стривальності рецесивного алелю гена a ; p^2 – частота стривальності домінантних гомозигот AA ; $2pq$ – частота стривальності гетерозигот Aa ; q^2 – частота стривальності рецесивних гомозигот aa .

Задача: Оцінити кількість носіїв рецесивного алелю фенілкетонурії у популяції, у якій частота стривальності хворих на це захворювання складає 1 : 10000.

Відомо, що фенілкетонурія є аутосомно-рецесивним захворюванням, а хворі на нього мають генотип aa , таким чином, можна оцінити $q^2 = 0,0001$.

$$q = \sqrt{q^2} = 0,01, \text{ відповідно, } p = 1 - 0,01 = 0,99$$

Завданням є оцінити кількість носіїв рецесивного алелю a , тобто гетерозигот Aa .

Частота їх народження дорівнює:

$$2pq = 2 \times 0,99 \times 0,01 \approx 0,02$$

Відповідно, частота стривальності домінантних гомозигот дорівнює $p^2 = 0,99^2 = 0,9801$

Таким чином, у даній популяції носіями рецесивного алелю фенілкетонурії є приблизно 2 %.

Задача: У певній популяції люди з карими очима складають 51 % (або 0,51), а блакитноокі – 49 % (0,49). Виходячи з домінування карого кольору очей над блакитним, визначте, яку частку карооких складають гомозиготні індивідууми.

Згідно з законом Харді-Вайнберга, частота блакитнооких (рецесивних гомозигот aa) дорівнює q^2 , тоді частота алелю a у популяції складе $q = \sqrt{q^2} = \sqrt{0,49} = 0,7$. Тоді, знаючи, що сума частот алелів ($p + q = 1$) дорівнює 1, можна визначити частоту домінантного алелю A : $1 - 0,7 = 0,3$.

Отже, частота карооких індивідуумів – домінантних гомозигот складе $p^2 = 0,3^2 = 0,09$ або 9 %.

Визначення частоти карооких гетерозигот проводять таким чином: $2pq = 2 \times 0,3 \times 0,7 = 0,42$ або 42 %.

Таким чином, серед 51 % карооких людей у даній популяції лише 9 % є гомозиготами, а 42 % – гетерозиготами за домінантним алелем A .

Задача: У популяції Європи частота хвороби Тея-Сакса, яка розвивається у рецесивних гомозигот за вказаним геном становить 4×10^{-6} . На яку кількість людей у популяції припадає один хворий? Встановіть частоту гетерозиготних носіїв гена хвороби Тея-Сакса.

Якщо частота стривальності хвороби складає 4×10^{-6} , це означає, що на 1 000 000 осіб у популяції припадає 4 хворих індивідууми, відповідно, один рецесивний гомозиготний індивідуум припадає на 250 000 фенотипово неуражених осіб. Частота стривальності хворих людей складає 0,000004.

З огляду на те, що частота рецесивного алелю у популяції складає $q = \sqrt{q^2} = \sqrt{0,000004} = 0,002$. Тоді за формулою $p + q = 1$, частота домінантного алелю буде $p = 1 - q = 1 - 0,002 = 0,998$.

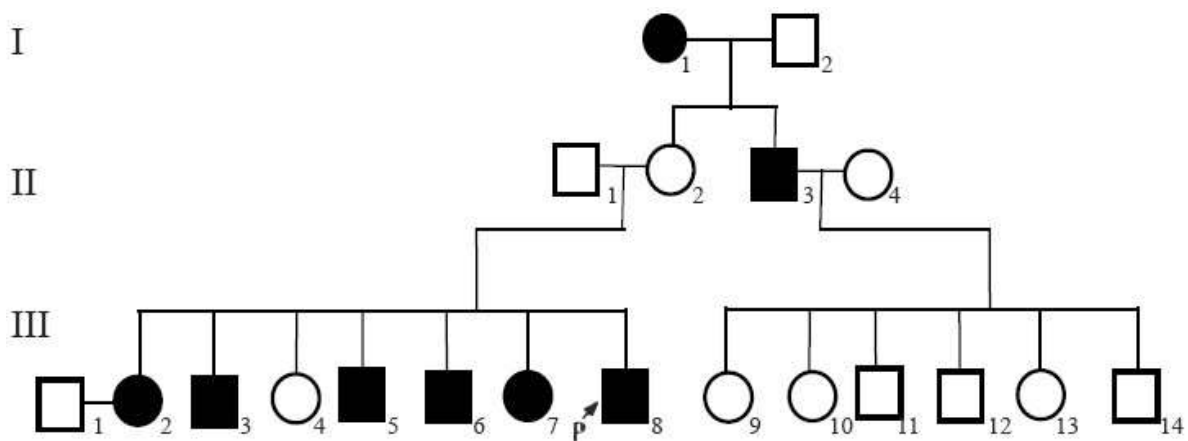
Згідно з рівнянням Харді-Вайнберга частота гетерозигот визначається як $2pq$ і дорівнює $2 \times 0,998 \times 0,002 = 0,004 = 0,4 \%$

Таким чином, одна хвора людина у популяції припадає на 250 тисяч фенотипово здорових людей; частота гетерозиготних носіїв складає 0,4 % від усієї популяції.

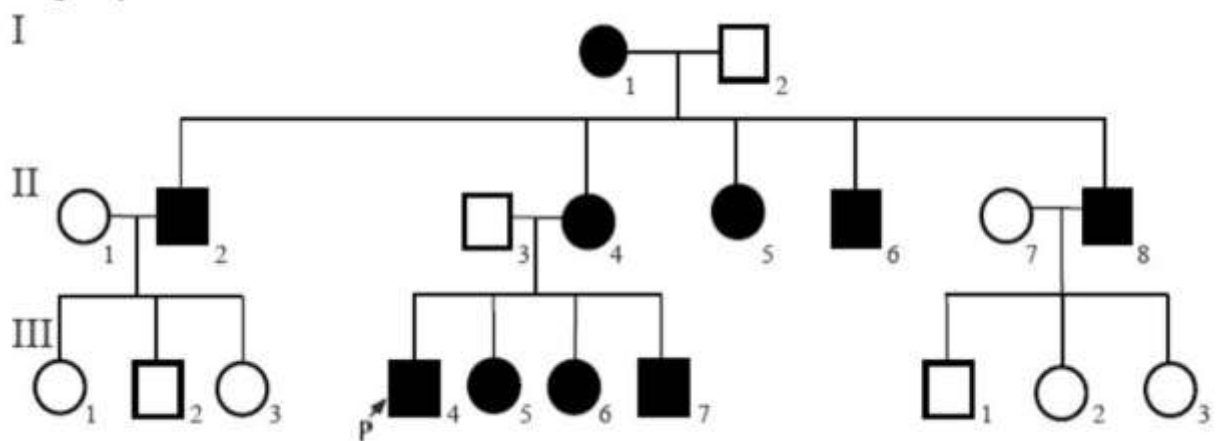
Задачі для самостійного розв'язання

№ 5.1. Хвороба Тея-Сакса зумовлена нагромадженням токсичних сполук у нервових клітинах. Її визначає рецесивний алель, поширений у популяціях євреїв-ашкеназі Східної Європи. Хворі діти помирають у віці 2-5 років. Жінка має намір вийти заміж за двоюрідного брата. Сестра їх бабці померла від хвороби Тея-Сакса у дитячому віці. Інші особи у родині не мали згаданої хвороби. Зобразіть родовід та визначте генотипи осіб. Яка ймовірність народження у шлюбі двоюрідних брата і сестри хворої дитини? [5]

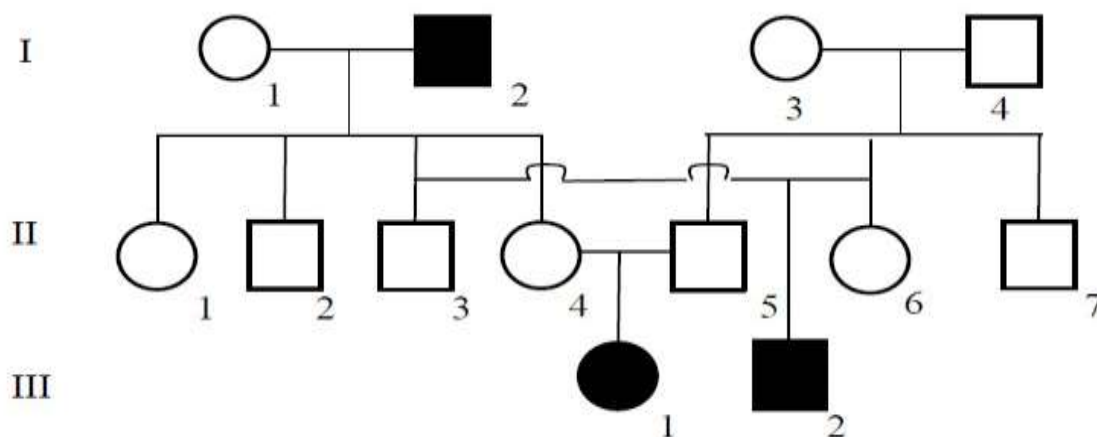
№ 5.2. Нижче наведена схема родоводу, складеного для родини з проявами рідкісного ураження зору. Чи можна цей випадок пояснити успадкуванням (а) ядерної мутації? (б) мітохондріальної мутації? [5]



№ 5.3. Проаналізуйте схему родоводу, наведену нижче. Зафарбованими символами позначені особи з міопатією. Яке припущення про успадковування мутації, що зумовлює згадану хворобу та її локалізацію ви можете зробити? [5]



№ 5.4. Альбінізм – рідкісна патологія амінокислотного обміну, при якій порушений синтез пігменту меланіну. Альбіноси мають білу шкіру і волосся, а також безбарвну радужну оболонку ока. Нижче на рисунку подано схему родоводу, в якому народилися альбіноси (позначені чорними символами). Як успадковується ознака? Визначте генотипи членів родини. Яка ймовірність того, що і друга дитина осіб II-4 і II-5 буде альбіносом? Яка ймовірність народження дітей-альбіносів у шлюбі чоловіка II-7 зі здоровою жінкою? Яка ймовірність того, що діти жінки II-1 від шлюбу зі здоровим чоловіком будуть носіями гена альбінізму? [5]



№ 5.5. Чоловік і жінка у щойно одруженій парі нормально володіють правою рукою. У родині жінки було дві сестри правші і троє братів лівші. Мати жінки – правша, батько – лівша. У батька є сестра і брат лівші, а також сестра і двоє братів – правші. Дід по лінії батька – правша, бабка – лівша. У матері жінки є два брати і сестра – усі правші. Мати чоловіка – правша, батько – лівша. Бабки і діди зі сторони матері і батька чоловіка нормально володіють правою рукою. Визначте ймовірність народження у родині дітей, які володіють лівою рукою. [2]

№ 5.6. Пробанд – нормальна жінка – має п'ять сестер, дві з яких однойцеві близнюки, дві – двояйцеві близнюки. Всі сестри мають шість пальців на руці. Мати пробанда нормальна, батько – шестипалий. З боку матері усі предки нормальні. У батька два брати і чотири сестри – усі п'ятипалі. Бабуся по лінії батька шестипала. У неї було дві шестипалі сестри і одна п'ятипала. Дідусь по лінії батька і всі його родичі нормальні п'ятипалі. Визначте можливість народження у родині пробанда шестипалих дітей, за умови, якщо вона вийде заміж за нормального чоловіка. [2]

№ 5.7. Пробанд і п'ять його братів здорові. Мати і батько пробанда глухонімі. Два дядьки і тітка з боку батька також глухонімі, з боку матері чотири тітки і дядько здорові і одна тітка і один дядько глухонімі. Бабуся і дідусь за матір'ю здорові. Бабуся і дідусь за батьком глухонімі. Бабуся за батьком має глухонімого брата і двох

глухонімих сестер. Дідусь за батьком має двох братів, один із яких – здоровий, інший – глухонімих, і п'ять сестер, дві з яких глухонімі. Мати і батько дідуса з боку батька здорові, мати і батько бабусі з боку батька глухонімі. Визначте можливість народження дітей глухонімими у родині пробанда, якщо він одружиться з нормальною у відношенні глухонімоти жінкою, яка походить з благополучної за цим захворюванням родини. [2]

№ 5.8. Пробанд нормального росту має сестру з ахондроплазією. Мати пробанда нормальна, а батько страждає ахондроплазією. По лінії батька пробанд має двох нормальних тіток, одну тітку з ахондроплазією і одного дядька з ахондроплазією. Тітка, що має ахондроплазію, заміжня за здоровим чоловіком. У них є син карлик. Здорові тітка від здорового чоловіка має двох хлопчиків і двох дівчинок – вони усі здорові. Дядько карлик одружений на здоровій жінці. У нього дві нормальні дівчинки і син карлик. Дідусь по лінії батька карлик, а бабуса нормальна. Визначте можливість появи карликів у родині пробанда, якщо його дружина буде мати такий же генотип, як він самий. Яка можливість появи карликів у родині сестри пробанда, якщо вона одружиться зі здоровим чоловіком? [2]

№ 5.9. Мати 10 дітей має кров із позитивним резус-фактором (Rh^+), а також алель, який забезпечує дуже рідкісний фенотип E – еліпсоцитоз, за якого еритроцити набувають овальної форми, хоча клінічного прояву цей стан немає. Батько є резус негативним (Rh^-) з нормальною формою еритроцитів (e). Діти за фенотипом: один – Rh^+e , четверо Rh^+E , п'ятеро – Rh^-e . Наявна інформація про фенотипи батьків матері, вони були Rh^+E і Rh^-e . Один з десяти дітей, з фенотипом Rh^+E , одружився з жінкою з фенотипом Rh^+e . У них народилася дитина Rh^+E . Намалюйте педігрі цієї родини. (б) Який механізм успадковування еліпсоцитозу? (в) Чи можуть гени, що контролюють E -фенотип і резус фактор крові, локалізуватися в одній і тій самій хромосомі? [4]

№ 5.10. Хвороба Хантінгтона – рідкісна фатальна, нервово-дегенеративна хвороба, її симптоми у середньому проявляються після 45 років. Зумовлюється домінантним алелем. Чоловік 20 років дізнається, що його батько має цю хворобу. Молодик збирається взяти шлюб із жінкою, у родині якої цієї хвороби ніколи не було. Яка ймовірність того, що в них народиться дитина, в якої з віком ніколи не розів'ється ця хвороба? Складіть родовід для описаного випадку. [4]

№ 5.11. Ангідрозна ектодермальна дисплазія (відсутність потовиділення, порушення терморегуляції) передається у людини як рецесивна ознака, зчеплена з Х-хромосомою. Юнак, який не страждає на цю хворобу, одружився з дівчиною, батько якої не мав потових залоз, а мати та її предки були здоровими. Яка ймовірність того, що діти від цього шлюбу страждатимуть на відсутність потових залоз? Складіть родовід для описаного випадку. [4]

№ 5.12. Пробанд має нормальні за кольором зуби. У його сестри зуби коричневі. У матері пробанда зуби коричневі, у батька – нормального кольору. Сім сестер матері пробанда з коричневими зубами, а чотири брати – із нормальними. Одна тітка пробанда по лінії матері, що має коричневі зуби, заміжня за чоловіком із нормальними зубами. Вони мають трьох дітей: донька і син з коричневими зубами і донька з нормальними. Два дядьки пробанда за лінією матері одружені з жінками без аномалій за кольором зубів. У одного з них два сини і донька, у іншого – дві доньки і син. Всі вони з нормальними зубами. Коричневі зуби мав дідусь пробанда по лінії матері, а в бабусі по лінії матері були нормальні зуби. Два брати дідуса по лінії матері з нормальним кольором зубів. Прабабка (мати діда по лінії матері) і прапрабабка (мати цієї прабабки) мали коричневі зуби, а їх чоловіки були з нормальним кольором зубів. Визначте, як успадковується ознака. Які діти можуть бути у пробанда, якщо від одружиться з жінкою, гетерозиготною за цією ознакою. [4]

№ 5.13. Конкордантність монозиготних близнюків по ознаці косолапість складає 22,9, а дизиготних близнюків – 2,3. Визначте, що має більший вплив на розвиток цієї особливості – генетичні фактори або навколишнє оточення?¹

№ 5.14. Дослідженням схильності людини до екстремальних видів спорту було виявлено, що коефіцієнт конкордантності за цією ознакою у дизиготних близнюків складав 29,8 %, а серед монозиготних близнюків – 68,7 %. Визначте внесок спадкових факторів і навколишнього середовища у формування такої схильності.

№ 5.15. У популяції досліджено 38 пар монозиготних близнюків. Серед них 22 пари дітей почали перші спроби ходіння в одному й тому ж віці, одночасно. Визначте коефіцієнт конкордантності для цієї ознаки.

№ 5.16. Коефіцієнт конкордантності для подібності миміки серед дизиготних близнюків складає 3,7 %, а для монозиготних близнюків цей показник складає 89,6 %. Визначте коефіцієнт успадковування даної ознаки.

№ 5.17. Для популяції певної країни дослідили 54 пари монозиготних і 97 пар дизиготних близнюків. У 11 парах монозиготних близнюків і 37 парах дизиготних близнюків хоча б один близнюк з пари мав гіперфункцію щитоподібної залози. Серед цих 11 пар монозиготних близнюків лише у двох парах гіперфункцію щитоподібної залози мали обидва близнюки. Аналіз частоти стривальності цієї патології серед дизиготних близнюків показав, що лише у трьох парах її мали обидва близнюки. Визначте коефіцієнти конкордантності даної ознаки і розрахуйте внески середовища та спадковості у розвиток цієї ознаки.

1 Тут і далі для задач використовують дані, наведені у Vogel F., Motulsky A. G. Human Genetics: Problems and Approaches, 1982, с модифікаціями [7].

№ 5.18. Коефіцієнт конкордантності монозиготних близнюків на псоріаз дорівнює 61,0 %, а коефіцієнт конкордантності дизиготних близнюків – 8,5 %. Визначте частку спадковості у розвитку даного захворювання.

№ 5.19. Для острівної популяції досліджували успадковування схильності до ожиріння. Було досліджено і відібрано 44 пари дизиготних та 9 пар монозиготних близнюків, у кожній парі хоча б один із близнюків мав ожиріння. У 21 парі дизиготних близнюків та 7 парах дизиготних близнюків ожиріння мали обидва представники. Визначте коефіцієнт успадковування для ожиріння.

№ 5.20. Групи крові системи MN у монозиготних близнюків співпадають у 100 % випадків, тоді як у дизиготних близнюків – у 45 %. Визначте коефіцієнт успадкованості та вплив середовища для даної ознаки.

5.21. Для дизиготних близнюків конкордантність за розвитком маніакально-депресивного психозу складає 15,2 %, а для монозиготних – 73,1 %. Яке співвідношення між середовищними і спадковими факторами у розвитку даного захворювання?

5.22. У популяції серед 12 пар монозиготних близнюків 11 пар виявилися конкордантними за косоокістю, а з 27 пар дизиготних близнюків – лише 7 пар. Визначте коефіцієнт успадкованості даної ознаки. [3]

№ 5.23. Фосфоглюкомутаза-1 (*PGM-1*) людини визначають два алелі (1 та 2) одного генетичного локусу. У вибірці виявлено таку кількість осіб з різними генотипами: 1/1 – 951, 1/2 – 587, 2/2 – 128. Обчисліть частоти генотипів й алелів. [5]

№ 5.24. У певній популяції на 100 чоловіків припадає 10 дальтоніків (ген дальтонізму локалізовано у X-хромосомі). Який

відсоток жінок у цій популяції є гетерозиготними носіями гена дальтонізму? В іншій популяції на 100 осіб припадає 6 дальтоніків. Який відсоток жінок-дальтоніків у цій популяції? [5]

№ 5.25. Найбільш поширену форму гемофілії у людини визначає рецесивний, зчеплений з X-хромосомою ген, частота якого у популяції становить 0,0001. Які очікувані частоти усіх можливих генотипів у чоловіків і жінок? [5]

№ 5.26. Глухонімота пов'язана з вродженою глухотою, яка перешкоджає нормальному засвоєнню мови. Успадковування аутосомно-рецесивне. Середня частота захворювання неоднакова у різних країнах. Для європейських країн вона приблизно становить 2 : 10 000. Визначте можливе число гетерозиготних за глухонімотою особин у районі, де мешкають 8 000 000 людей. [2]

№ 5.27. Система груп крові Лютеран визначається двома генами: Lu^a (лютеран-позитивні) і Lu^b (лютеран-негативні). Гетерозиготи Lu^aLu^b є лютеран-позитивними. На заході Європи лютеран-позитивні складають 8 % населення, в центральних районах – 11,5 %. Визначте частоти генів Lu^a і Lu^b в двох популяціях. [2]

№ 5.28. Система груп крові Даффі визначається трьома алелями одного локуса: Fy^a , Fy^b , Fy^c . Однак Fy^c виявлений лише у негрів. Fy^a домінує над Fy^b , а люди, які мають Fy^a , є даффі-позитивними. За деякими даними ген Fy^a у гомо- або гетерозиготному стані зустрічається у 74,53 % росіян, 66,46 % італійців і 69,9% поляків. Визначте частоту генів Fy^a і Fy^b у трьох вказаних групах. [2]

№ 5.29. Система груп крові Кідд визначається двома генами: Ik^a й Ik^b . Ik^a – домінантний ген по відношенню до Ik^b . Особи, що його мають, є кідд-позитивними. Частота алелю Ik^a серед певної частини європейців рівна 0,458. Частота кідд-позитивних людей серед негрів

складає 80 %. Визначте генетичну структуру європейської та африканської популяцій за системою Кідд. [2]

№ 5.30. У мегаполісі протягом року народилося 43284 дитини; серед них 29 дітей мали певну спадкову фенотипову аномалію, зумовлену рецесивним геном у гомозиготному стані. Визначте частоти алелів у популяції і встановіть, на яку кількість новонароджених приходить один носій захворювання.

№ 5.31. У популяції стривальність фенотипової аномалії, пов'язаної з гомозиготністю по рецесивному алелю двоалельного гену, складає 2 на 600 осіб. Визначте долю носіїв даної спадкової фенотипової аномалії і частоти різних генотипів у цій популяції.

№ 5.32. GM1-гангліозидоз, що успадковується за аутосомно-рецесивним типом, зустрічається у популяції з частотою 1 : 23000. Визначте частоти алелів і генотипів у цій популяції та на яку кількість особин популяції припадає один носій захворювання.

Перелік контрольних запитань

1. Охарактеризуйте завдання антропогенетики.
2. Охарактеризуйте завдання медичної генетики.
3. Назвіть основні постулати медичної генетики.
4. Назвіть основні розділи медичної генетики.
5. Охарактеризуйте використання біохімічних методів для діагностики і дослідження спадкових патологій людини.
6. Окресліть принципи застосування цитогенетичного методу для дослідження спадковості людини.
7. Що досліджує імуногенетика людини?
8. Охарактеризуйте прямі і непрямі методи ДНК-діагностики.
9. Назвіть перспективи використання геномних технологій у медицині.
10. Опишіть сутність генеалогічного методу.
11. Назвіть правила складання педігрі-схеми.

12. Які варіанти успадковування ознак можна прослідкувати за допомогою складання родоводу?

13. Сформулюйте сутність близнюкового методу дослідження генетики людини.

14. Причини появи монозиготних і дизиготних близнюків.

15. Дайте визначення поняттям «конкордантність» і «дискордантність».

16. Як визначити внесок навколишнього середовища та внесок спадкової компоненти у розвитку мультифакторіальної ознаки?

17. Перелічіть показники біологічної популяції і дайте характеристику «ідеальної популяції».

18. Назвіть типи популяцій людини та дайте їх характеристику.

19. Що розуміють під генетичною структурою популяції?

20. Дайте визначення поняттю «генофонд» популяції.

21. Що таке «генетичний тягар»?

22. Перелічіть особливості генофонду людини як біологічного виду.

23. Дайте визначення таким факторам впливу на генофонд популяції людини як «дрейф генів», «міграції», «ефект засновника», «тиск добору» та «інтенсивність утворення нових мутацій».

24. Наведіть формулювання закону Харді-Вайнберга.

25. Практичне застосування закону Харді-Вайнберга для людських популяцій.

26. Охарактеризуйте принципи популяційно-статистичного методу дослідження генетики людини.

Перелік використаної літератури

1. Pierce B. Genetics: a conceptual approach. 6-th Edition. — W. H. Freeman, 2017. — 928 (2785) p.
2. Ніколайчук В. І., Надь Б. Б. Збірник задач з генетики: навчальний посібник з дисципліни «Генетика». — Ужгород, 2001. — 177 с.
3. Саляк Н. О., Панкевич М. С. Навчальний посібник з медичної генетики / за ред. М. Б. Шегедин. — 2-е вид., випр. — К. : ВСВ «Медицина», 2015. — 144 с.
4. Терновська Т. К. Генетичний аналіз. Навчальний посібник з курсу «Загальна генетика». — К. : Вид. дім. «Києво-Могилянська Академія», 2010 — 335 с.
5. Задачі та вправи з генетики : навч. посібник / В. О. Федоренко, Я. І. Черник, Д. В. Максимів, Л. С. Боднар. — Львів: Оріяна-Нова, 2008. — 598 с.
6. Vogel F., Motulsky A. G. Human Genetics: Problems and Approaches. - Berlin, Springer, 1982. - 700 p.

Перелік рекомендованої літератури

1. Griffiths A. J. F., Gelbart W. M., Lewontin R. C., Suzuki D. T., Miller J. H. An Introduction to Genetic Analysis. 8th Revised Edition. — N.Y.: W. H. Freeman & Co Ltd, 2004. — 711 p.
2. Pierce B. Genetics: a conceptual approach. 6-th Edition. — W. H. Freeman, 2017. — 928 (2785) p.
3. Тоцький В. М. Генетика: підручник / 3-тє вид., випр. та доп. — Одеса : Астропринт, 2008. — 712 с.
4. Генетика дрозоділи. Практикум : навч. посібник / І. А. Козерецька, О. В. Проценко, О. В. Жук, С. В. Серга, С. В. Демидов. — К. : Видавничо-поліграфічний центр «Київський університет», 2013. — 95 с.

Навчальне видання

Алексєєва Тетяна Григорівна

ПРИКЛАДНА ГЕНЕТИКА
Змістовий модуль І
ГЕНЕТИЧНИЙ АНАЛІЗ ЕУКАРІОТ

Методичні рекомендації
до семінарських занять та самостійної роботи
для студентів спеціальності 226 – «Фармація, промислова фармація»,
І рівень навчання – бакалавр

В авторській редакції

Підп. до друку 17.09.2022. Формат 60х84/16.
Ум.-друк. арк. 4,62. Тираж 10.
Зам. № 2486.

Видавець і виготовлювач
Одеський національний університет
імені І. І. Мечникова

Україна, 65982, м. Одеса, вул. Єлісаветинська, 12
Тел.: (048)723 28 39, E-mail: druk@onu.edu.ua
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 4215 від 22.11.2011 р.