

Занятие 16.

Тема: Сцепленное наследование и кроссинговер.

Цель занятия: изучить молекулярные механизмы кроссинговера, его модели и виды.

Вопросы, рассматриваемые на занятии:

1. Молекулярный механизм кроссинговера.
2. Факторы, влияющие на формирование синаптонемного комплекса, формирование и разрешение структуры Холлидея.
3. Неравный и соматический кроссинговер
4. Множественный кроссинговер. Интерференция.

Формируемые понятия: кроссинговер, синаптонемный комплекс, модель Холлидея, структуры Холлидея, соматический, неравный и множественный кроссинговер, интерференция.

Ученые, работавшие (работающие) в данном направлении: Т. Морган, Ф. Янсен, А. Стёртервант, Г. Мёллер, Р. Холлидей.

Некоторые аспекты темы:

Кроссинговер – случай гомологичной рекомбинации генетического материала. Протекает в клетке после репликации в профазе первого мейотического деления.

Этапы гомологичной рекомбинации:

1. Пресинаптическая фаза: регуляторные белки Rec B, -C, -D - обладают хеликазной и эндонуклеазной активностью, участвуют в расплетании двухцепочечных участков молекулы ДНК, гидролизуют одну из цепей в направлении $5' \rightarrow 3'$;
2. Синаптическая фаза: Rec A осуществляет «поиск» гомологичных участков и обмен цепями;
3. Постсинаптическая фаза: образование структур Холлидея с помощью белков Ruv A, -B, -C, Rec G, SOS (белки системы репарации).

Молекулярные основы кроссинговера.

Во время лептонемы хромосомы конденсируются и становятся видимыми, в каждой из них после репликации дуплексная ДНК представлена двумя сестринскими хроматидами. Пара сестринских хроматид каждой хромосомы формирует единый осевой элемент (у млекопитающих состоит из белков SCP2 и SCP3).

На стадии зиготены гомологичные хромосомы соприкасаются друг с другом (конъюгируют) на отдельных коротких участках. Происходит попарное соединение осевых элементов гомологичных хромосом с помощью белка SCP1, протягивающегося поперек между ними в виде филамент.

На стадии пахитены по завершению конъюгации гомологичные хромосомы объединены по всей длине в биваленты за счет латеральных элементов (ЛЭ), в составе которого содержатся осевые элементы (ОЭ) с прикрепленными к ним петлеобразно уложенным хроматином сестринских хроматид. ЛЭ соединены между собой поперечными белковыми волокнами, формирующими в совокупности центральный элемент (ЦЭ).

Из двух латеральных и одного центрального элемента образуется **синаптонемный комплекс (СК)**, в котором гомологичные хромосомы прилегают к ЛЭ с двух сторон. Контакт происходит «точечно» - в метях прикрепления петель к синаптонемному комплексу по всей длине.

Функции СК:

- препятствует необратимому слипанию конъюгирующих хромосом;
- закрепление конъюгирующих хромосом в строго гомологичном относительно локализованных в них генах взаиморасположении.

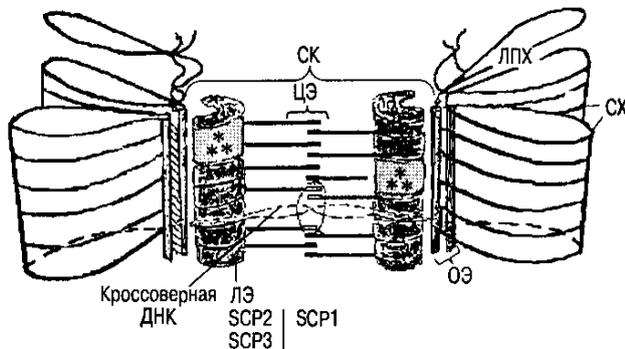


Схема строения синаптонемного комплекса млекопитающих:
СК - синаптонемный комплекс
ЦЭ - центральный элемент
ЛЭ - латеральный элемент
ОЭ - осевые элементы, входящие в состав ЛЭ
СХ - сестринские хроматиды
ЛПХ - латеральные петли хроматина
SCP1,2,3 - белки, формирующие структурные элементы СК

На стадии диплотены гомологичные хромосомы бивалентов начинают расходиться, однако несестринские хроматиды в биваленте остаются сцепленными в некоторых точках, образуя фигуру (так называемые хиазмы).

На стадии диакинеза происходит конденсация хромосом путем спирализации, хиазмы вследствие отталкивания гомологов начинают двигаться к концам хромосом.

Модель Холлидея. Модель рекомбинационных процессов у эукариот основанная на принципе «разрыв и воссоединение пар гомологичных молекул ДНК». Согласно данной модели необходимым этапом рекомбинации является конъюгация - попарное сближение сестринских хроматид гомологичных хромосом с образованием взаимостабильных структур (бивалентов), при котором может происходить обмен генетическим материалом.

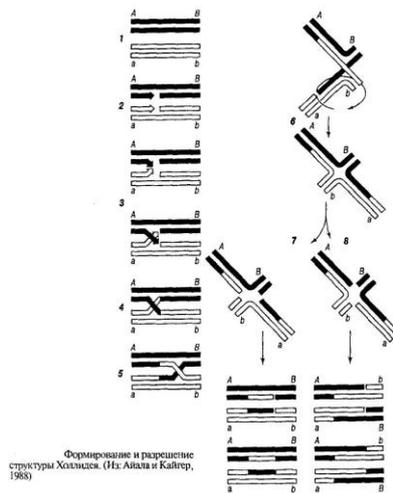
Этапы:

1. Формирование структуры Холлидея.

- а - образование бивалентов (конъюгация);
- б - образование надразов на двух сближенных гомологичных участках несестринских хроматид ферментом никазой;
- в - перебрасывание свободных концов цепей около разрывов на бреша;
- г - образование крестообразной структуры Холлидея с гибридным районом - гетеродуплексом;
- д - перемещение центра структуры Холлидея вдоль спаренных цепей ДНК - образование протяженных гетеродуплексных участков;

2. Разрешение структуры Холлидея:

- по горизонтальной оси - две образовавшиеся молекулы ДНК не являются рекомбинантными по родительским маркерам
- по вертикальной оси - образовавшиеся линейные молекулы рекомбинантны



Неравный кроссинговер.

В большинстве случаев кроссинговер - очень точный процесс за счет молекулярной гомологии участков хромосом, вступающих в кроссинговер. В результате при кроссинговере происходит обмен равными участками хромосом с равным количеством генов.

Однако могут наблюдаться разрывы не в тождественных участках - это неравный кроссинговер.

Вследствие неравного кроссинговера участок одной из гомологичных хромосом может удвоиться или утроиться, а в противоположной хромосоме обнаруживается его нехватка.

Соматический кроссинговер.

Выше рассматривался кроссинговер, происходящий в ходе мейоза. Однако кроссинговер может происходить и в соматических клетках в ходе митоза. Гомологичные хромосомы в интерфазе конъюгируют и входят в митотическое деление спаренными.

Соматический кроссинговер может быть обнаружен, если он осуществляется на стадии четырех хроматид.

Множественный кроссинговер. Интерференция.

Перекрест, происходящий в одном участке хромосомы, называют одинарным, в двух точках - двойным, в трех - тройным, т.е. кроссинговер может быть множественным.

Установлено, что в опыте процент двойных кроссоверов оказывается ниже теоретически ожидаемого. Одной из причин является подавление второго обмена участками хромосом вблизи пункта, в котором один обмен уже произошел. Особенно сильно это сказывается, если гены расположены близко друг к другу.

Интерференция - это явление, сущность которого заключается в том, что кроссинговер, произошедший в одном участке хромосомы, препятствует другому кроссинговеру в близлежащих участках.

Измеряют интерференцию отношением наблюдаемого числа двойных обменов к числу теоретически ожидаемых. Это отношение называют **коинциденцией**, т.е. величиной совпадения.

Самостоятельная работа.

Задача 1. Гомозиготная самка дрозофилы с желтыми волосками (*a*), узкими крыльями (*B*), коричневыми глазами (*c*) скрещена с самцом дикого типа. Гены *A* и *B* находятся во II, а *C* — в III хромосоме. Какими будут гибриды *F1*? Какое потомство получится от скрещивания самца *F1* с исходной гомозиготной самкой?

Задача 2. В анализирующем скрещивании дигетерозиготы $AaBb$ получено $A-B-$ - 243 особи, $A-вв$ - 762 особи, $aaB-$ - 758 особей и $aавв$ - 237 особей. Как наследуются гены? Если они сцеплены, какое расстояние между ними? Какие соотношения были бы в потомстве F_1 , если исходно скрещивались бы гомозиготные особи $AABB$ и $aавв$?

Задача 3. Какова величина кроссинговера, если доля некроссоверных особей $aавв$ в F_2 составляет 12,25 %?

Задача 4. Рecessивный ген s , обуславливающий ярко-красную окраску глаз у дрозофилы, лежит в III хромосоме на расстоянии 4 морганиды от доминантного гена D , при наличии которого у мух растопырены крылья «самолетиком», в гомозиготном состоянии этот ген ведет к гибели. Скрестили самцов с крыльями «самолетиком» с самками с ярко-красными глазами. В F_1 отобрали особей с крыльями «самолетиком» и скрестили их между собой. Сколько мух F_2 будут теоретически иметь нормальные крылья и ярко-красные глаза, если всего получено 200 особей? Учтите, что у самцов дрозофилы кроссинговер подавлен.

Задача 5. Сцепленные гены C и B лежат в I хромосоме и дают 20 % перекреста, а гены D и F находятся в III хромосоме и дают 40 % перекреста. С какой частотой и какие будут образовываться гаметы у тетрагетерозиготы?

Задача 6. Определите коэффициент коинциденции на участке $A—B—C$ хромосомы, если перекрест между генами A и B составляет 4 %, между B и C - 8 %, а частота двойного кроссинговера равна 0,2 %.

Задача 7. От скрещивания белых кур без хохла с черными хохлатыми петухами в F_1 все цыплята оказались белыми хохлатыми, а в F_2 произошло расщепление: 460 белых хохлатых, 255 белых без хохла, 245 черных хохлатых, 40 черных без хохла. Всего 1000 особей. Как наследуется признак? Если гены сцеплены, на каком расстоянии они находятся?

ЛИТЕРАТУРА

1. Жимулев И.Ф. Общая и молекулярная генетика. - Новосибирск: Сиб. унив. Изд-во, 2003.
2. Генетика. Под ред. Иванова В.И. Учебник для вузов. - М.: Академкнига, 2006. - 638 с.: ил.
3. Инге-Вечтомов С.Г. Генетика с основами селекции. — М.: Высш.шк., 1989.
4. Алиханян СИ. и др. Общая генетика. - М.: Высш. шк., 1985.
5. Айала Ф.Дж., Кайгер Дж. Современная генетика. - М.: Мир, 1987.