

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ

УНИВЕРСИТЕТ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

ИМЕНИ МОСКОВСКОГО ГОСУДАРСТВА

МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНИЕНИЯ

РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

по дисциплине «Методы и объекты генетики»

Тема: Отклонения в расщеплениях в ряду поколений при

наследственности

Семинар, гр. 301

Преподаватель: 



# Нарушение нормальности мейоза в результате мейотических мутаций

## Этапы нарушения мейоза:

- вступление клеток в деление – мейотическое или митотическое, в течение которого работают одни и те же гены. Такие мутации могут вызывать митоз вместо мейоза – как следствие деление без редукции.
- этап конъюгации гомологичных хромосом:
  - асинаптические мутации – приводят к полному или частичному подавлению конъюгации хромосом;
  - десинаптические мутации – влияют на процессы хиазмообразования и терминализацию хиазм, уменьшают частоты рекомбинационных процессов.
- этап расхождения гомологов.

## Проявление мейотических мутаций

О нарушении правильного расхождения хромосом в мейозе может свидетельствовать частичная или полная мужская либо женская стерильность, появление анеуплоидов, а также отклонения в расщеплениях по каким-либо генам.

## Использование мейотических мутаций в ген. анализе

Изучение мейотических мутантов позволяет объяснить наблюдаемые отклонения, выявить роль отдельных структур аппарата веретена деления, синапсиса и хиазмообразования и пр. в процессе мейотического деления. Тест на аллелизм позволяет выявить число генов, контролирующих мейоз, влияние каждого из них и их совместные эффекты.

## Нарушение нормального расхождения хромосом в результате мейотических мутаций

Асинапсис (асиндез) – явление, при котором конъюгация хромосом в мейозе либо отсутствует полностью, либо протекает с пониженной активностью. О том, что имел место асинапсис свидетельствует появление в метафазе I мейоза унивалентов (число которых может варьировать), что приводит к появлению анеуплоидных гамет.

Причинами асинапсиса могут выступать следующие факторы:

- влияние одного или большего числа определенных (асинаптических) генов;
- утрата одного из конъюгантов;
- апомиксис;
- механические хромосомные различия (в структуре и числе хромосом, слишком ранняя или поздняя спирализация);
- влияние внешних условий (температура, излучение и др.);
- межвидовые скрещивания с недостаточной гомологичностью всех или части хромосом.

При асинапсисе распределение хромосом по зародышевым клеткам будет случайным, в результате чего возникают гипер- и гипоплоидные гаметы. В крайних случаях асинапсис ведет к полной стерильности.

Десинапсис – явление, наблюдаемое в диплотене профазы I мейоза, заключающееся в нерасхождении гомологичных хромосом, конъюгировавших в пахитене. Основной причиной десинапсиса является отсутствие хиазм и(или) их преждевременное исчезновение.

# Нарушение нормального течения мейоза в результате мейотических мутаций

Нарушения мейоза на этапе вступления клеток в деление

Мутация обнаружена у ржи.

Обычно митотическое деление ядра микроспоры происходит после разрушения тетрады и ведет к формированию зрелого пыльцевого зерна.

В мутантной линии митоз в микроспорах часто наступает сразу после мейоза, при этом в каждой микроспоре видны по 7 хромосом с центромерами, микроспоры остаются в общей оболочке и составляют «тетраду». После распада тетрад происходит расхождение хромосом в анафазе, причем к полюсам отходят целые хромосомы. Обнаружены разные варианты расхождения. В дальнейшем, аномальные микроспоры дегенерируют, нормальные

## «Деление в тетрадах» у ржи

*норма*

микроспороцит ( $2n$ )

↓ мейоз

тетрада из 4  
микроспор ( $n$ )

↓ разрушение  
тетрады спор  
микроспора ( $n$ )

↓ митоз  $\times 2$   
зрелое пыльцевое  
зерно

*мутация*

микроспороцит ( $2n$ )

↓ мейоз

тетрада из 4  
микроспор ( $n$ )

↓ митоз  
↓ разрушение  
тетрады спор

↓ расхождение  
хромосом в  
анафазе:  
7-0, 6-1, 5-2, 4-3

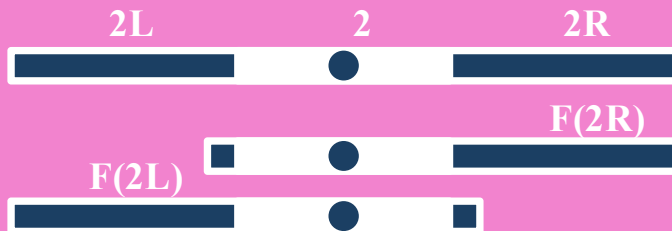
микроспора ( $n$ )

↓ дегенерация  
аномальных  
микроспор  
зрелое пыльцевое  
зерно

Несмотря на то, что аномалии проявляются после мейоза, ее можно считать мейотической, так как она, вероятно, связана с нарушениями последнего этапа мейотического цикла, контролируемого одним геном.

Нарушения мейоза на этапе  
конъюгации гомологичных хромосом  
(Чадов и др. 1981-1986)

- частичный асинапсис гомологов приводит к спариванию и нерасхождению негомологичных хромосом,
- это свидетельствует о независимости расхождения хромосом от кроссинговера.



*Структура линий МАК-2 у дрозофилы. Черным цветом обозначен центромерный гетерохроматин. Левое плечо F(2L) терминировано теломерным участком 2L, правое F(2R) - 2R. В гетерозиготе – 2/F(2L);F(2R) – центромера с окружающим ее гетерохроматином представлена трижды.*

В опытах использовали самок дрозофилы, имевших нормальную метацентрическую хромосому 2 и два акроцентрика, каждый из которых содержал одно из структурно-нормальных плеч второй аутосомы – левое – F(2L) или правое F(2R), центромеру и участок прицентромерного гетерохроматина противоположного плеча (линия МАК-2).

Поскольку спариваться могут только две хромосомы, наличие трех центромер приводит к асинапсису прицентромерной области правого или левого акроцентрика. Было показано, что асинапсис прицентромерного района вызывает нерасхождение метацентрика с одним из акроцентриков (или двух акроцентриков) и образование анеуплоидных гамет.

Для оценки частоты возникновения анеуплоидных гамет у самок МАК-2 была осуществлена серия анализирующих скрещиваний. Результаты которых позволяют сделать следующие выводы:

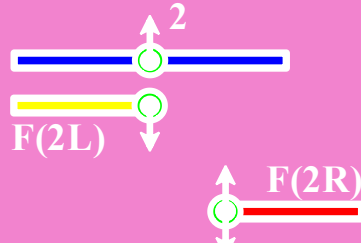
- у самок МАК-2 могут образовываться гаметы, анеуплоидные по второй хромосоме, большинство из которых оказывается зиготическими летелями (летальная мутация, эффект которой проявляется у эмбриона, личинки или взрослой особи, но не отражается на жизнеспособности несущей ее гаметы);
- общая частота жизнеспособных гамет у самок МАК-2 составляла около 90%, из них – 66,1% эуплоидные, и 24,2% - анеуплоидные (анеуплоидных потомков практически не было – они погибали, не достигая стадии имаго, часть яйцеклеток погибала из-за дистрофических явлений); частоту оценивали по отношению числа эу- и анеуплоидных гамет разного типа к общему числу яиц, отложенных самкой в данном скрещивании.

# Нарушение нормального хромосомного и негомологичное спаривание

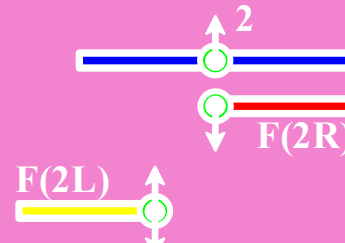
Ориентация хромосом в I делении мейоза

Возможные варианты расхождения хромосом в анафазе I деления мейоза

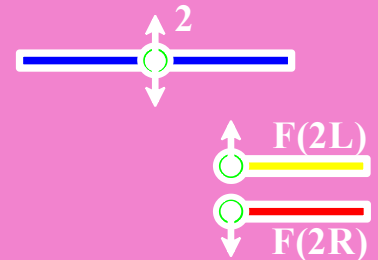
Коориентация каких-либо двух центромер



Гаметы:  
 $2 / F(2L)+F(2R)$   
 $2+F(2R) / F(2L)$

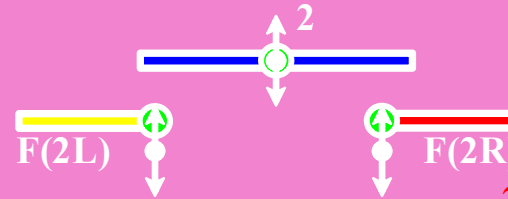


Гаметы:  
 $2 / F(2L)+F(2R)$   
 $2+F(2L) / F(2R)$



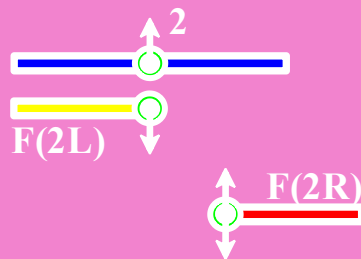
Гаметы:  
 $2+F(2L) / F(2R)$   
 $2+F(2R) / F(2L)$

Независимая коориентация каждой из трех центромер

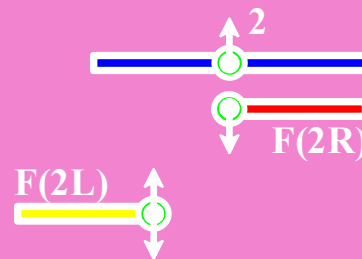


Гаметы:  
 $2+F(2L) / F(2R)$      $2+F(2R) / F(2L)$      $2 / F(2L)+F(2R)$   
 $2+F(2R)+F(2L) / 0$

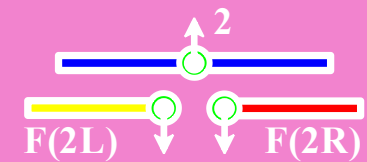
Ориентация при асинapsисе прицентромерного района



Гаметы:  
 $2 / F(2L)+F(2R)$   
 $2+F(2R) / F(2L)$



Гаметы:  
 $2 / F(2L)+F(2R)$   
 $2+F(2L) / F(2R)$



Гаметы:  
 $2 / F(2L)+F(2R)$

Гаметы:  
 $4/8 = 50\%$   
 $4/8 = 50\%$   
 все гаметы зуплодонные



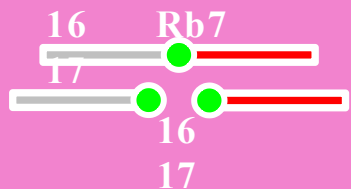
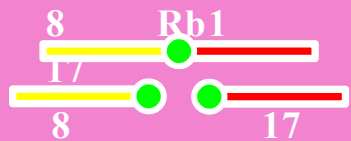
При рассмотрении этих вариантов становится очевидным, что:

1. частота эуплоидных гамет, полученная в опыте (66,2%), не может быть объяснена коориентацией двух центромер или независимой коориентацией каждой из трех центромер, так как в этих случаях ожидается возникновение 33% или 25% эуплоидных гамет соответственно.
2. в основе возникновения эуплоидных гамет у самок МАК-2 лежит асинапсис прицентромерного района, приводящий к образованию либо равных количеств эу- и анеуплоидных гамет, либо только эуплоидных гамет.
3. можно определить частоту эуплоидных гамет у самок МАК-2 по доле анеуплоидных гамет.
4. асинапсис прицентромерного района ведет к нерасхождению хромосом и отбору на уровне гамет; анеуплоидные гаметы лишь частично принимают участие в оплодотворении.

## Типы перестроек и их фенотипическое проявление

Парацентрические инверсии – не включают центромеру, т.е. инверсии хромосомного плеча – в хромосомах у самок дрозофилы увеличивают нерасхождение хромосом, несущих такие инверсии. На самках МАК-2, содержащих парацентрические инверсии в одном или обоих плечах, было показано резкое уменьшение доли эуплоидных гамет до 20-40%, причем увеличивалось нерасхождение акроцентрика, оппозитного инверсии; причина нерасхождения заложена в десинапсисе проксимальных районов хромосом, вызываемом инверсией.

Робертсоновские транслокации – центрические слияния негомологичных хромосом, при которых из двух акроцентрических хромосом образуется одна метацентрическая (Rb-хромосома). Р.т. приводят к уменьшению числа хромосом в наборе без заметной утраты или избытка хроматина, так как число плеч остается неизменным; практически не изменяют структуру групп сцепления генов.

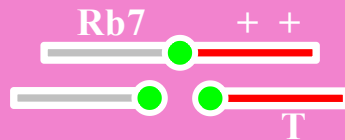


*Анализ скрещиваний самок, гетерозиготных по Rb-транслокации (Rb1 и Rb7) позволил выявить в ряде случаев значительное отклонение от ожидаемого расщепления:*

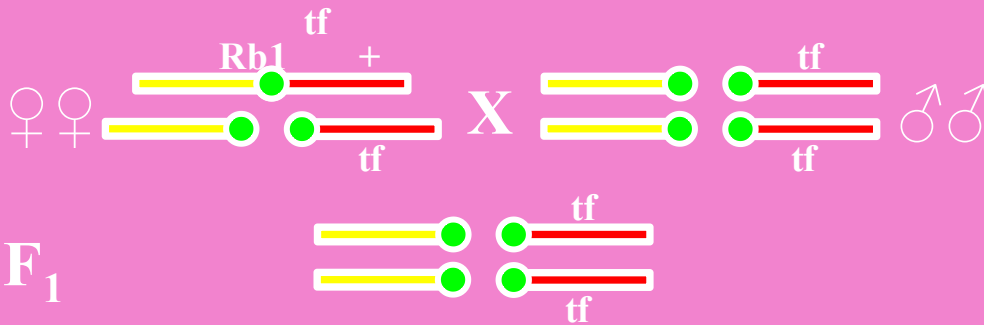
- общее уменьшение доли потомков с Rb-хромосомой (43%);
- значительное уменьшение доли потомков с Rb-хромосомой при наличии мутаций по генам *T*, *qk*, *Fu*, *Ki*, *t<sup>6</sup>* в мета- и акроцентрике (30-40%).

*Возможные причины: эмбриональная смертность особей с Rb или предпочтительное попадание Rb-хромосомы в направительное тельце.*

Оценка эмбриональной смертности показала, что она практически одинакова у потомков всех типов.



доля эуплоидных клеток без Rb-хромосомы – 69,4%.  
(анализ мейоза на стадии метафазы II)



Доля образовавшихся blastоцист не содержащих Rb-хромосомы в скрещивании составляет 67%.  
Доля родившихся мышат с генотипом без Rb-хромосомы в скрещивании составляет – 65,5%.

Название мутаций и их фенотипическое проявление: *tufted* (*tf*) – потеря волос и возобновление их роста волнами от переднего конца тела к заднему; *quaking* (*qk*) – тремор, острая нехватка миелина в ЦНС; *brachiu* (*T*) – короткий хвост; *t<sup>6</sup>* – нормальный хвост, проявляется в гетерозиготе *T/t<sup>6</sup>* – бесхвостые мыши или мышки с очень коротким хвостом; *Fused* (*Fu*) – дефекты хвоста и позвоночника.

Действие мутантных генов *T*, *qk*, *Fu*, *Ki*, *t<sup>6</sup>*, приводящее к сегрегационным нарушениям, осуществляется в ходе оогенеза не позднее первого деления мейоза, результатом этих нарушений является предпочтительное попадание акроцентрической хромосомы 17 в яйцеклетку, а Rb-хромосомы, соответственно, в полярное тельце.

Отклонения в расщеплениях по причине «предпочтительного» расхождения гомологов могут быть связаны с особенностями строения хромосом и формирования гаметофита у гетерозигот.

Родс, 1942

$P:$  ♀ **RR** × ♂ **rr**  
(аномальная линия) (нормальная линия)

$F_1$

♂ белые × ♀ **Rr** (синие) ♂ × ♀ белые

$F_a:$  синие 0,7  
          белые 0,3

синие 0,5  
          белые 0,5

$P:$  ♀ **rr** × ♂ **RR**  
(аномальная линия) (нормальная линия)

$F_1$

♂ белые × ♀ **Rr** (синие) ♂ × ♀ белые

$F_a:$  синие 0,3  
          белые 0,7

синие 0,5  
          белые 0,5

В расщеплениях преобладают потомки с фенотипом исходного родителя (матери) из аномальной линии.

- Отклонения в расщеплениях могут быть связаны с нарушением процесса образования гамет у гетерозиготных материнских растений.

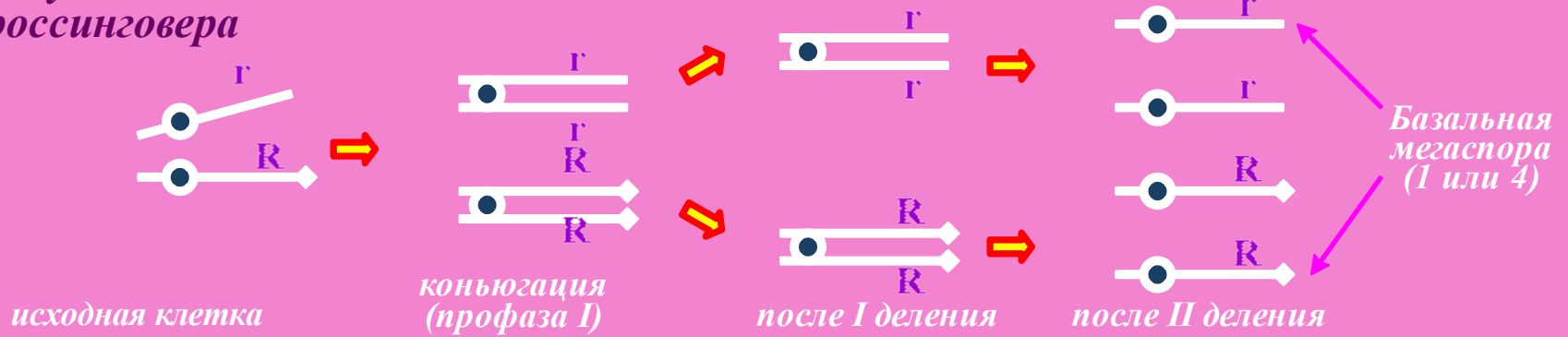
В аномальной линии на конце длинного плеча 10 хромосомы присутствует небольшое гетерохроматиновое вздутие. Мейоз у гетерозиготных женских растений протекает нормально, однако гетерохроматиновое вздутие ведет себя в первом делении как «неоцентромера» - и оно отходит к полюсу раньше чем основная центромера. Во втором делении мейоза сохраняется ориентация хромосом на веретене, поэтому мегаспоры располагаются линейно. Зародышевый мешок развивается из наиболее удаленной от микропиле базальной мегаспоры.

Если ген локализован вблизи «неоцентромеры» и на участке между геном и «неоцентромерой» не происходит кроссинговер, то вероятность попадания аллелей R и r в базальную мегаспору одинакова, и гаметы азного генотипа должны образовываться с одинаковой вероятностью – 50%. Если между геном и центромерой идет кроссинговер, то в базальную мегаспору обязательно попадет аномальная хромосома. Это увеличивает долю гамет с аномальной хромосомой.

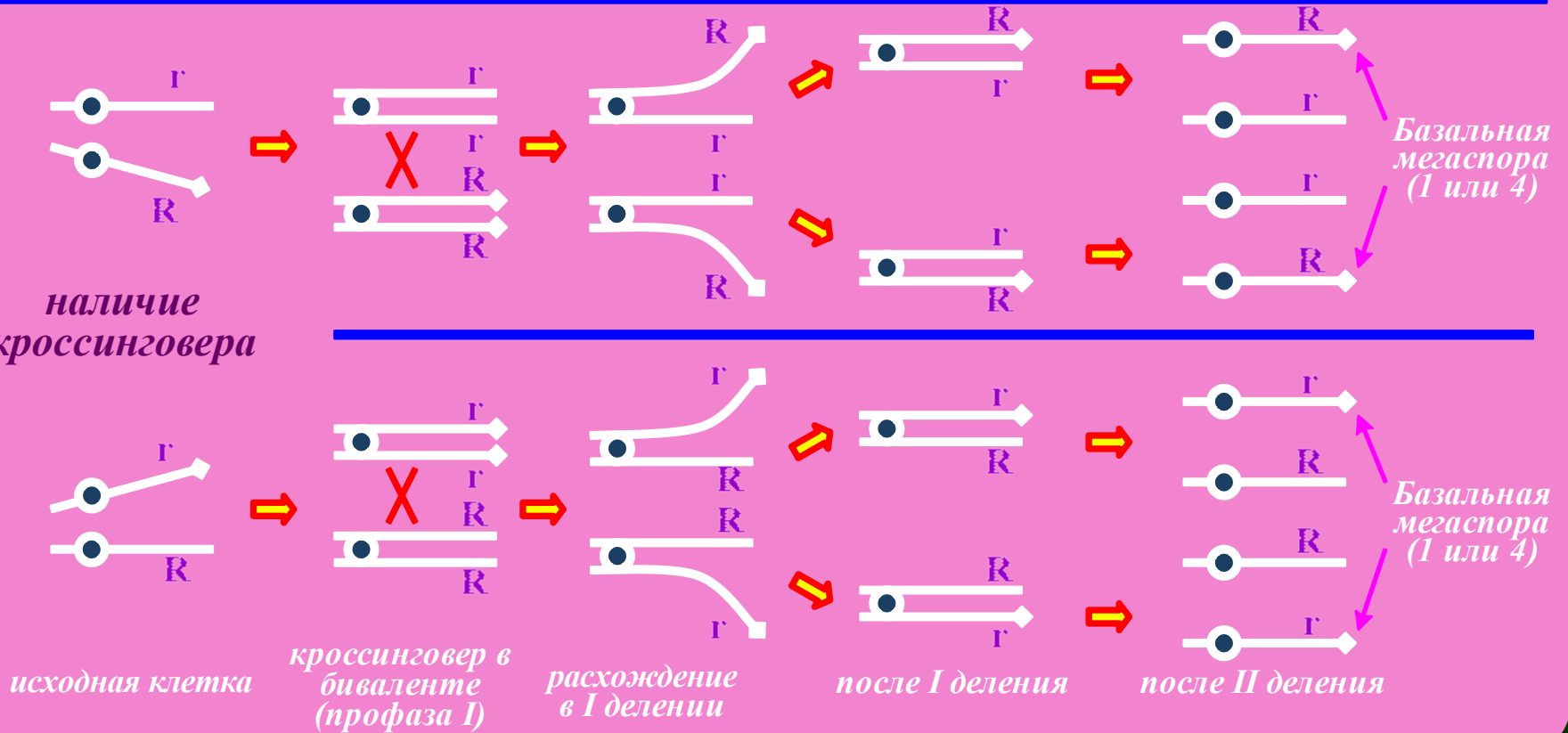
Избыток потомков определенного генотипа в  $F_a$  в этих скрещиваниях связан с наличием аномальной хромосомы в гетерозиготе и ее предпочтительным попаданием в мегаспору,

Предпочтительное расхождение  
(нарушение в наследовании гена R у кукурузы)

*отсутствие  
кроссинговера*



*наличие  
кроссинговера*



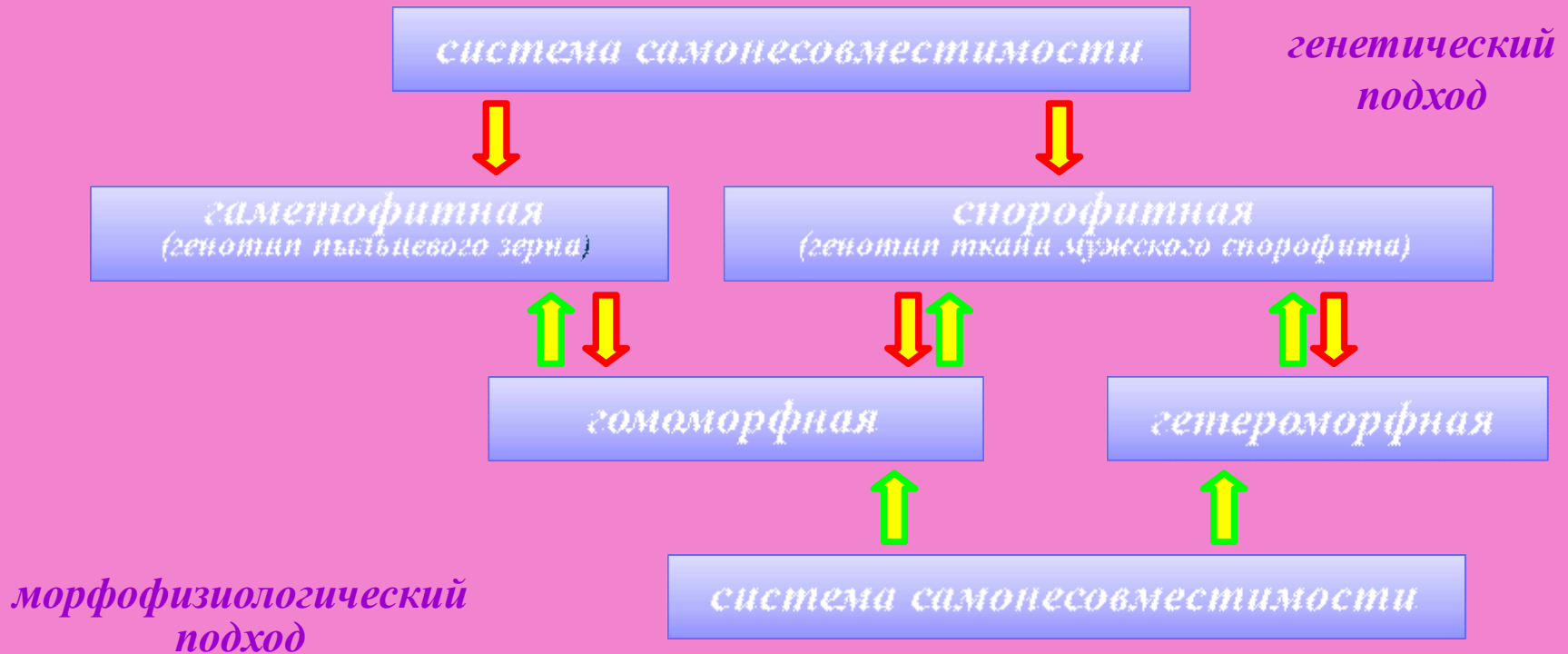




Несовместимость – неспособность нормальных гамет двух особей образовать гамету. Несовместимость не связана с нарушениями процессов споро- и гаметогенеза и эмбриогенеза. Несовместимость у растений – явление неспособности пыльцы попадать и(или) прорасти на рыльцах пестиков растений с определенными генотипами. Реакция несовместимости проявляется в пестике, диплоидная ткань которого контролируется генотипом материнского растения (спорофита).

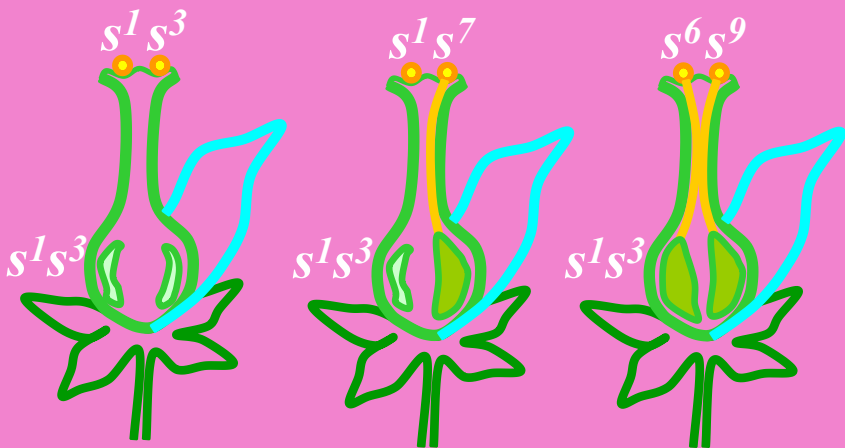
Классификация самонесовместимости у растений:

1. генетическая (по типу генетических систем контроля): гаметофитная и спорофитная;
2. морфофизиологическая (по наличию/отсутствию морфофизиологических различий в строении цветков {гетеростелии}): гетеро- и гомоморфная.





**Гаметофитная самонесовместимость определяется генотипом пыльцевого зерна.**



- Контролируется одним геном  $S_3$ , представленным в популяциях серией множественных аллелей, число которых до нескольких сотен.
- Клетки диплоидного пестика всегда имеют два аллеля.
- В каждом пыльцевом зерне представлен лишь один из множества этих аллелей.
- Если в генотипе пестика есть тот же аллель, что и в генотипе пыльцевого зерна, то развитие пыльцевой трубки подавляется.

**Уровни перекрестной совместимости в популяции при гаметофитной системе самонесовместимости**

Тип скрещивания	генотип		Пыльцевые зерна		Генотип потомства
	♀	♂	функц-ные	нефункц-ные	
Оба растения с одним и тем же генотипом (самоопыление)	$S^1S^3$	$S^1S^3$	нет	все	нет
Растения различаются по одному аллелю: прорастает половина пыльцы	$S^1S^3$ $S^1S^7$	$S^1S^7$ $S^1S^3$	$S^7$ $S^3$	$S^1$ $S^1$	$S^1S^7$ , $S^3S^7$ $S^1S^3$ , $S^3S^7$
Растения различаются по обоим аллелям: прорастает вся пыльца	$S^1S^3$ $S^6S^9$	$S^6S^9$ $S^1S^3$	$S^6$ , $S^9$ $S^1$ , $S^3$	нет	$S^1S^6$ , $S^1S^9$ , $S^3S^6$ , $S^3S^9$ $S^1S^6$ , $S^1S^9$ , $S^3S^6$ , $S^3S^9$

В популяции встречается полная несовместимость при самоопылении; совместимость половины пыльцевых зерен и полная совместимость, при которой все пыльцевые зерна одного растения способны опылить другое. **Все потомки в скрещиваниях являются гетерозиготными по генам самонесовместимости.** Гаметофитная самонесовместимость существует более чем у 10 тыс. видов покрытосеменных растений, характерна для Leguminosae, Solanaceae, Rosaceae, *Liliaceae* и др.

Спорофитная самонесовместимость определяется генотипом ткани мужского спорофита, в котором развивается пыльца, контролируется, как правило серией множественных аллелей одного гена.

Гетероморфная самонесовместимость характерна для видов, растения которых имеют цветки различного строения (гетеростелия). Например, у гречихи, примулы наблюдается дистилия – два типа цветков, различающихся по длине столбика и тычинок.

Опыление и прорастание пыльцы осуществляется при скрещивании растений с цветками разных типове – легитимное опыление.

Переопыление растений с разным типом цветка – иллегитимное происходит редко и дает небольшой выход семян. При изучении результатов легитимного и иллегитимного опыления было установлено, что гетероморфность цветка контролируется одним геном, причем короткостолбчатость – доминантный признак.

Гомоморфная спорофитная самонесовместимость широко распространена в природе, она встречается у ряда семейств цветковых растений (Compositae, Sterculiaceae, Crucifera и др. Этот тип самонесовместимости не связан с различиями в строении цветков. При гомоморфной спорофитной самонесовместимости встречаются различные взаимодействия между аллелями, например, доминирование.

В отсутствие доминирования пыльца, сформированная на гетерозиготном растении –  $S^1S^2$ , не прорастает ни на рыльце гомозиготных  $S^1S^1$  и  $S^2S^2$ , ни на рыльце гетерозиготных растений  $S^1S^2$ .

При доминировании пыльца с гетерозиготных растений не прорастает на рыльцах растений, содержащих в генотипе доминантный аллель, если доминирование проявляется в пыльнике и пестике. Пыльца с гомозиготных рецессивных растений прорастает на рыльцах гомозиготных доминантных и на рыльцах гетерозиготных растений. Например, пыльца с растения с генотипом  $S^1S^1$  прорастает на рыльцах  $S^2S^2$  и  $S^1S^2$  если  $S^2$  доминирует над  $S^1$ .

При спорофитном контроле и наличии доминирования возможно образование в популяции гомозигот по аллелям самонесовместимости.

## Зависимость расщепления от выживаемости зигот разного генотипа

Неодинаковая жизнеспособность зигот разного генотипа может быть связана с доминантным или рецессивным летальными мутациями, возникающими в гаметах родительских особей. Они могут реализовываться на разных стадиях эмбриогенеза или в постэмбриональный период. Естественно, что гибель части зигот влияет на характер расщепления.

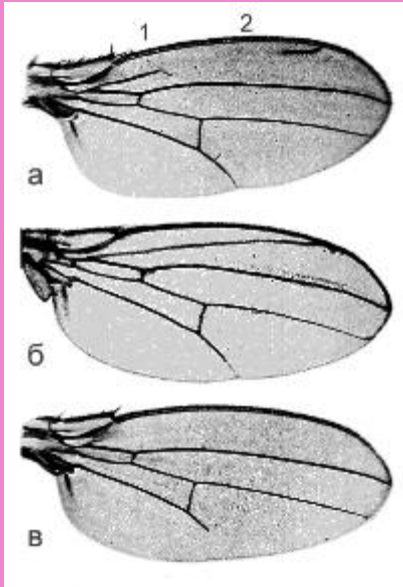
### Влияние на расщепление доминантных генов с рецессивным летальным действием

Доминантные гены с рецессивным летальным действием обладают плеiotропным эффектом: с одной стороны, они определяют доминантный характер проявления какого-либо признака в гетерозиготе, с другой – вызывают гибель особей в гомозиготе, т.е. проявляют свое летальное действие как рецессив. Такие гены известны у многих животных – желтая окраска мышей, коротконогость у кур, линейная чешуйчатость у карпов, платиновая окраска у лис, окраска ширази у овец и др. Они вызывают отклонение от расщепления 3:1, превращая его в расщепление 2:1. Анализ расщеплений с участием доминантных генов с рецессивным летальным действием осложняется тем, что на сравнительно небольших выборках расщепление 3:1 и 2:1 не всегда можно различить, а статистический метод проверки по методу  $\chi^2$  не позволяет делать выбора из гипотез.

# Неполная пенетрантность и экспрессивность – условия при отклонениях в расщеплениях

*Полное проявление гена – одно из условий осуществления менделевских расщеплений.*

*Установлено, что некоторые гены проявляют свое действие не у всех особей, в генотипе которых они присутствуют. Впервые это явление было обнаружено Н.В. Тимофеевым-Ресовским на дрозофиле при изучении наследования рецессивной мутации, вызывающей прерывание второй жилки крыла (*ri* – *radius incompletus*), локализованной на хромосоме 3.*



*У разных высокоинбредных линий, гомозиготных по данному гену, доля особей, проявляющих мутантный фенотип, варьировала от 60 до 100%. Способность гена проявляться фенотипически была названа пенетрантностью.*

*Также было показано, что фенотипическое выражение этого признака изменчиво, т.е. размер радиальной жилки крыла у дрозофилы является количественным признаком (В.А. Ратнер) и степень нехватки этой жилки может варьировать.*

*Степень выраженности признака была названа экспрессивностью.*

*Крыло *D. melanogaster* с различной экспрессией гена *radius incompletus*, *ri*: а – крыло в контрольной линии. *ri* С (1- проксимальный фрагмент. 2 – дистальный фрагмент радиальной жилки крыла. L2); б – крыло в линии позитивной селекции (*s*<sup>+</sup>); в – крыло в линии негативной селекции (*s*<sup>-</sup>).*

**Выводы:**

- некоторые признаки хорошо проявляются только при определенных условиях среды (влажности, температуры, и др.) или в определенных генотипах;*
- неполно пенетрировать и по разному экспрессироваться могут как рецессивные, так и доминантные мутации в гомо – и в гетерозиготном состоянии;*
- процент пенетрантности может быть неодинаков в разных скрещиваниях, вызывая нарушения нормального расщепления;*
- высшим показателем пенетрантности признака считают пенетрантность, проявляемую в потомстве гомозигот, где все особи должны иметь одинаковый генотип.*

# *Неполная пенетрантность и экстремальность – основные причины отклонений в расщеплениях*

*Пенетрантность – частота или вероятность фенотипического проявления гена (аллеля) в группе родственных организмов при соответствующих средовых условиях. Определяется долей особей (в %) – носителей изучаемого гена (аллеля), у которых он фенотипически проявился, из числа всех особей в популяции, у которых он должен был проявиться. У раздельнополых организмов пенетрантность может быть одинаковой, различаться у разных полов или ограничиваться одним полом.*



## *Пенетрантность неполная*

*Фенотипическое проявление аллеля у части особей, частота которого выражается в процентах.*

*Часто связана с более или менее значительной вариацией действия генов и может явиться результатом действия генов-ингибиторов (эпистатических генов) или некоторых внешних воздействий.*

## *Пенетрантность полная*

*Проявление полного, т.е. 100%-ного, фенотипического эффекта доминантным геном. Рецессивный ген всегда проявляет видимый эффект в гомозиготном состоянии.*

**Партеногенез** – форма полового размножения, при которой зародыш развивается из неоплодотворенной яйцеклетки. Обеспечивает воспроизводство и резкое увеличение численности популяции, когда контакт разнополых особей крайне редок.

**Гиногенез** – форма полового размножения, при которой зародыш развивается из неоплодотворенной яйцеклетки, является частным случаем партеногенеза. Происходит с участием обоих родителей, но без оплодотворения: сперматозоиды лишь стимулируют развитие яйцеклеток (активацию могут вызвать сперматозоиды других видов).

**Андрогенез** – форма полового размножения, при которой зародыш развивается за счет слияния пронуклеусов двух сперматозоидов. Может происходить у видов, для которых характерна полиспермия – проникновение в клетку нескольких сперматозоидов (иглокожие, моллюски, насекомые). Описан у табака, кукурузы, наездников. Андрогенез идет, если яйцеклетка по каким-либо причинам неспособна к оплодотворению.

**Аррентокиа** – форма полового размножения, частный случай партеногенеза, при котором из оплодотворенных яйцеклеток развиваются диплоидные самки, а из неоплодотворенных – гаплоидные самцы, причем пloidность сохраняется только в клетках зародышевого пути, в соматических клетках число хромосом вторично удваивается. Характерна для организмов с гапло- диплоидным определением пола (пчелы, осы, наездники, муравьи).