

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ**

ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

«ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ

МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Кафедра молекулярной биологии и генетики

РЕФЕРАТ

по дисциплине «Методы и объекты генетического анализа»

**ТЕМА: Влияние перестроек хромосомы на расхождение гомологичных
хромосом**

Студентка гр. 301

Салова В.В.

Преподаватель

Антон Александрович
Замарин

Волгоград
2021

АННОТАЦИЯ

Цель: ознакомление с влиянием перестроек хромосомы на расхождение гомологичных хромосом.

Мы рассмотрим, основные типы перестроек хромосом, как внутри-, так и межхромосомные перестройки. Также ознакомимся с тем, на каком этапе мейоза и какие могут произойти нарушения. Изучим тему на конкретных примерах: «деление в тетрадах» у ржи, нарушение конъюгации гомологичных хромосом у дрозофил, Робертсоновские транслокации у мышей.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	4
1. Основные типы хромосомных перестроек.	5
2. Нарушение нормального расхождения хромосом в результате мейотических мутаций	7
3. Нарушения мейоза на этапе вступления клеток в деление	10
4. Нарушение нормальной конъюгации гомологичных хромосом и негомологичное спаривание	11
Заключение	16
Список использованных источников	17

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность.

Живые организмы постоянно испытывают разнообразные воздействия генетически активных факторов, которые нарушают стабильность генома. Дестабилизация генетического материала является причиной возникновения многих наследственных и онкологических заболеваний человека, а также приводит к снижению жизнеспособности организмов и ускоряет процесс старения клеток. Изучение генетических событий, лежащих в основе развития наследственных и онкологических заболеваний, является актуальной проблемой.

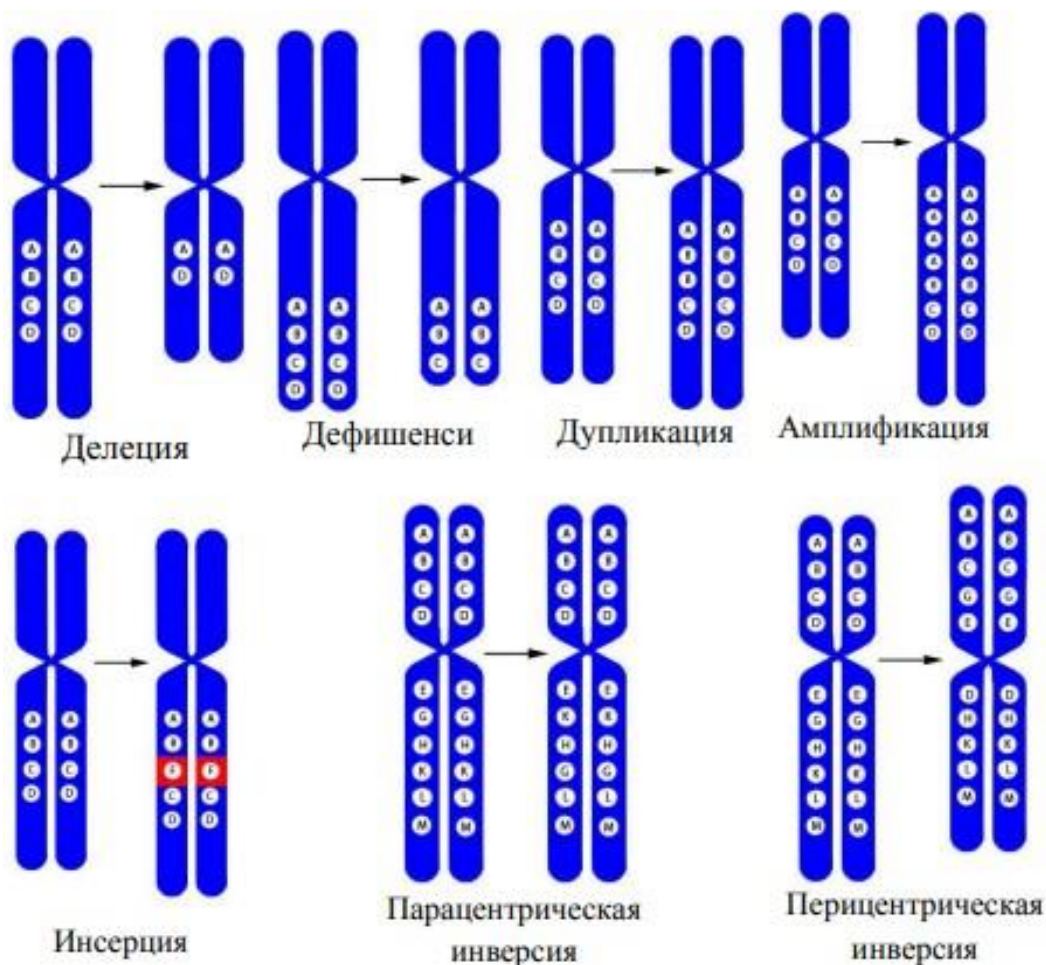
1. Основные типы хромосомных перестроек.

Хромосомные мутации - изменения структуры хромосом.

Различают внутри- и межхромосомные aberrации (приведена классификация АА. Сазанова).

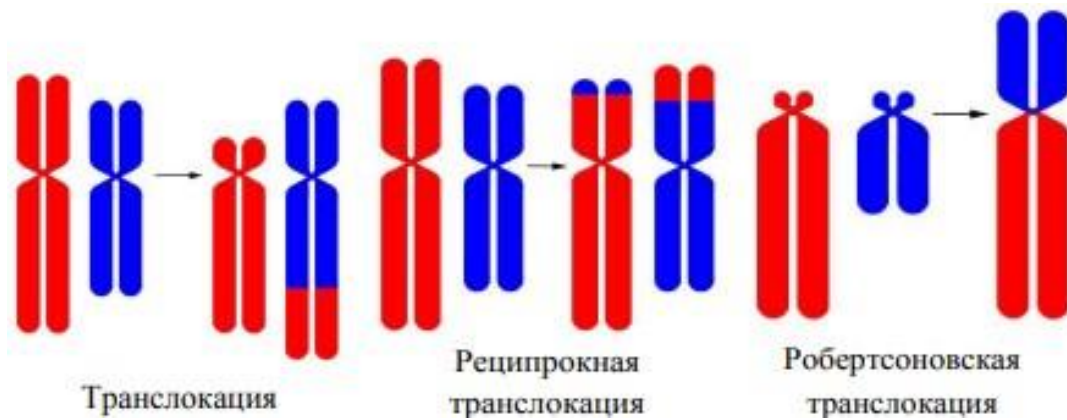
Внутрихромосомные перестройки:

1. Делеция – утрата участка хромосомы.
2. Дефишенси – концевая делеция.
3. Дупликация – удвоение участка хромосомы.
4. Амплификация – многократное повторение участка хромосомы.
5. Инсерция – вставка дополнительного хромосомного района.
6. Парацентрическая инверсия – поворот на 180° участка хромосомы, не содержащего центромеры;
7. Перицентрическая инверсия – поворот на 180° участка хромосомы, содержащего центромеру.



Межхромосомные перестройки:

1. Транслокация – перенос участка с одной хромосомы на другую;
2. Реципрокная транслокация – обмен участками между негомологичными хромосомами;
3. Робертсоновская транслокация – слияние двух акроцентрических хромосом с образованием одной субметацентрической хромосомы.



2. Нарушение нормального расхождения хромосом 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 генетическом 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.

Асинапсис и десинапсис

Синапсис, кроссинговер и десинапсис гомологичных хромосом протекают с участием уникальной структуры мейотического ядра – синаптонемного комплекса. Он открыт в 1956 г. независимо друг от друга американскими исследователями М. Мозесом и Д. Фоссетом при электронно-микроскопическом исследовании ультратонких срезов клеток яичек животных и человека. Синаптонемный комплекс представляет собой трехполосную структуру, состоящую из латеральных (боковых) и центрального элементов. Осевые элементы хромосом формируются на стадии лептотены профазы I мейоза. Далее на стадии зиготены происходят конъюгация и синапсис гомологов. Осевые элементы становятся латеральными элементами синаптонемного комплекса. Синапсис распространяется вдоль всего мейотического бивалента; между латеральными элементами встраивается центральный элемент синаптонемного комплекса, образованный поперечными фибриллами, которые соединяют латеральные элементы наподобие зубцов застёжки-«молнии»

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.

3. Нарушения мейоза на этапе вступления клеток в деление.

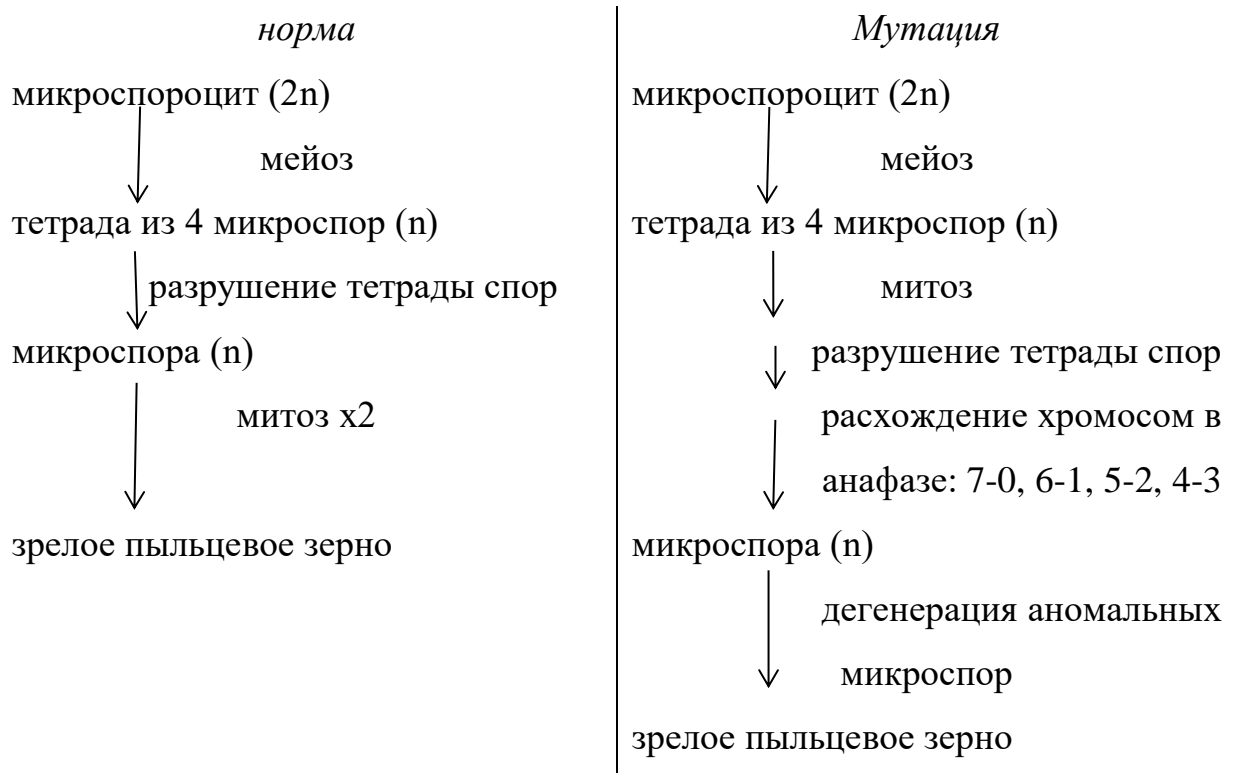
Рассмотрим данную мутации на примере ржи.

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

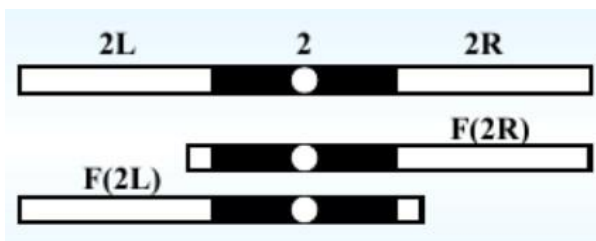


Несмотря на то, что аномалии проявляются после мейоза, ее можно считать мейотической, так как она, вероятно, связана с нарушениями последнего этапа мейотического цикла, контролируемого одним геном.

4. Нарушение нормальной конъюгации гомологичных хромосом и негомологичное спаривание

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

Частичный асинопсис 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 асинопсису прицентромерной области правого или левого акроцентрика.

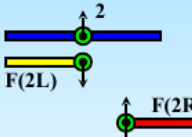
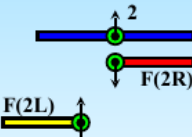
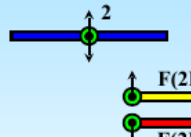
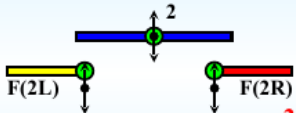
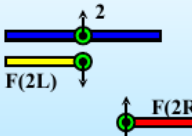
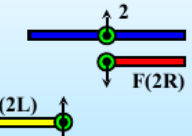
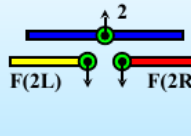
Было показано, что асинопсис прицентромерного района вызывает нерасхождение метацентрика с одним из акроцентриков (или двух акроцентриков) и образование анеуплоидных гамет.

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 летальями (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.

Для объяснения полученных данных были рассмотрены три варианта возможных расхождений хромосом 2 у самок МАК-2 при разных типах их ориентации в мейозе и определен теоретически ожидаемый процент эу- и анеуплоидных гамет.

Ориентация хромосом в I делении мейоза	Возможные варианты расхождения хромосом в анафазе I деления мейоза		
<p>Коориентация каждого двух центромёр</p> <p>Гаметы: $4/12 = 33\%$</p>	 <p>$2 / F(2L)+F(2R)$ $2+F(2R) / F(2L)$</p>	 <p>$2 / F(2L)+F(2R)$ $2+F(2L) / F(2R)$</p>	 <p>$2+F(2L) / F(2R)$ $2+F(2R) / F(2L)$</p>
<p>Независимая коориентация каждой из трех центромёр</p> <p>Гаметы: $2/8 = 25\%$</p>	 <p>$2+F(2L) / F(2R)$ $2+F(2R) / F(2L)$ $2 / F(2L)+F(2R)$ $2+F(2R)+F(2L) / 0$</p>		
<p>Ориентация при асинатисе прицентромёрного района</p> <p>Гаметы: $4/8 = 50\%$ $4/8 = 50\%$ все гаметы эуплоидные</p>	 <p>$2 / F(2L)+F(2R)$ $2+F(2R) / F(2L)$</p>	 <p>$2 / F(2L)+F(2R)$ $2+F(2L) / F(2R)$</p>	 <p>$2 / F(2L)+F(2R)$</p>

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.

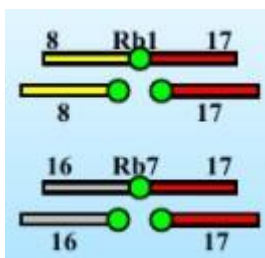
4. Влияние перестроек хромосомы на расхождение гомологичных хромосом в мейозе. Нарушение нормального расхождения гомологов у гетерозигот по Робертсоновским транслокациям вследствие действия определенных мутаций.

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.

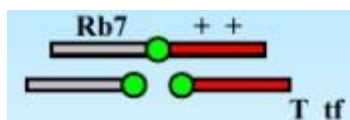
Нормальный набор хромосом у мыши 20 пар акроцентрических хромосом ($2n=40$), при наличии одной Р.т. их 39: 18 парных акроцентриков, один метацентрик и два гомологичных ему акроцентрика.



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

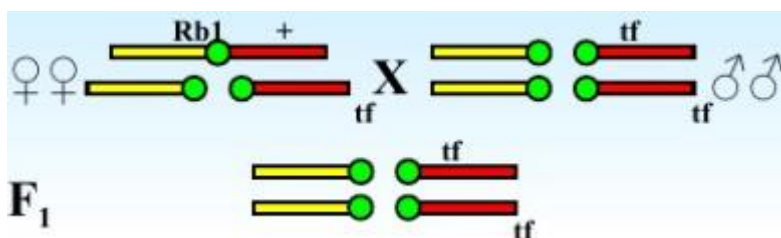
- общее уменьшение доли потомков с Rb-хромосомой (43%);
- значительное уменьшение доли потомков с Rb-хромосомой при наличии мутаций по генам T, qk, Fu, Ki, t6 в мета- и акроцентрике (30-40%).

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



Доля образовавшихся бластоцист 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; brachiury (T) – короткий хвост; t6 – нормальный хвост, проявляется в гетерозиготе T/t6 – бесхвостые мыши или мышки с очень коротким хвостом; Fused (Fu) – дефекты хвоста и позвоночника.

Действие мутантных генов T, qk, Fu, Ki, t6, приводящее к сегрегационным нарушениям, осуществляется в ходе оогенеза не позднее первого деления мейоза, результатом этих нарушений является предпочтительное попадание акроцентрической хромосомы 17 в яйце клетку, а Rb-хромосомы, соответственно, в полярное тельце

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ознакомились с влиянием перестроек хромосомы на расхождение гомологичных хромосом.

Таким образом, изучение мейотических нарушений позволяет объяснить наблюдаемые отклонения, выявить роль отдельных структур аппарата веретена деления, синапсиса и хиазмообразования и пр. в процессе мейотического деления.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. ОСНОВЫ ГЕНЕТИКИ: учебно-методическое пособие/ сост. Н.А. Курносова, М.А. Семенова; Ульяновский Государственный Университет. – Ульяновск: Изд-во Ульяновского государственного университета, 2014.
2. ФЕНОТИПИЧЕСКОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ ПОВРЕЖДЕНИЙ ГЕНЕТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА, УЧИТЫВАЕМЫХ В АЛЬФА-ТЕСТЕ У ДРОЖЖЕЙ *SACCHAROMYCES CEREVISIAE*: Диссертация/ сост. Жук Анна Сергеевна; Санкт-Петербургский Государственный Университет
3. <http://genetiku.ru/books/item/f00/s00/z0000016/st024.shtml>