

ВАРИАЦИИ СИНАПСИСА ХРОМОСОМ В ПРОФАЗЕ I МЕЙОЗА У СЛЕПУШОНОК *Ellobius tancrei* ГЕТЕРОЗИГОТНЫХ ПО РОБЕРТСОНОВСКИМ ТРАНСЛОКАЦИЯМ

© 2023 г. С. Н. Матвеевский¹, *, Ю. Ф. Богданов¹, Е. А. Ляпунова²,
И. Ю. Баклушинская², О. Л. Коломиец¹, **

¹Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук, Москва, 119991 Россия

²Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова Российской академии наук, Москва, 119334 Россия

*e-mail: sergey8585@mail.ru

**e-mail: olkolomiets@mail.ru

Поступила в редакцию 16.07.2023 г.

После доработки 20.07.2023 г.

Принята к публикации 25.07.2023 г.

Установлено, что у гетерозигот по робертсоновским перестройкам в профазе мейоза I могут формироваться различные варианты сочетаний мейотических конфигураций (различное количество тривалентов и разные по структуре цепочки хромосом) у одной и той же особи. В работе были исследованы два типа экспериментальных гибридов восточной слепушонки *Ellobius tancrei*, гетерозиготных по четырем робертсоновским транслокациям. Вместо ожидаемых четырех тривалентов были выявлены разные типы мейотических конфигураций на стадии пахитены, вплоть до цепочек из десяти элементов. Мы предполагаем, что вероятность прохождения мейоза в разных клетках зависит от структуры сформировавшихся цепочек и возможности их коррекции. Такие вариации могут приводить к снижению продукции гамет, но не к полной остановке гаметогенеза, что является основой для сохранения робертсоновских транслокаций в популяции.

Ключевые слова: синаптонемный комплекс, мейоз, тривалент, хромосомные перестройки.

DOI: 10.31857/S0016675823120044, **EDN:** QDPBWW

Крупные хромосомные мутации, такие как парацентрические и перичцентрические инверсии, реципрокные и робертсоновские (Rb) транслокации, ведут к трансформации геномов, участвуя в формо- и видообразовании. В этом контексте хромосомные перестройки имеют важные эволюционные последствия, поскольку могут реорганизовывать архитектуру ядер, изменять рекомбинационные паттерны и вести к снижению плодовитости.

Возникновение *de novo* Rb-транслокаций [1] у человека может служить причиной генетических заболеваний и нарушения фертильности [2–4], тогда как у представителей различных отрядов млекопитающих наблюдается полиморфизм и, в ряде случаев, формирование кариоморф, например у обыкновенной бурозубки, домового мыши, некоторых видов летучих мышей, слепышей, слепушонок и других видов [5]. Многообразие таких природных феноменов вступает в противоречие со сложившимися представлениями о том, что нарушения синапсиса хромосом и формирование сложных фигур в профазе мейоза I ведут к стерильности и препятствуют наследованию Rb-

хромосом. Однако накапливаются данные о том, что абсолютная стерильность наблюдается достаточно редко даже в случае гибридов между формами с частичной (монобрахимальной) гомологией Rb-метацентриков, например, у обыкновенной бурозубки [6, 7], домового мыши [8, 9], лемуров [10], слепушонок [11] и межвидовых гибридов валлаби [12]. Одним из объяснений этого феномена может быть формирование не одного, четко детерминированного паттерна синапсиса в профазе мейоза I, а некоего спектра вариантов, часть из которых обеспечивает прохождение профазы I и следующих стадий мейоза, вплоть до формирования эуплоидных по числу плеч гамет, которые могут иметь разный набор хромосом и, соответственно, разное гаплоидное число. Ранее нами была высказана гипотеза о том, что формирование цепочек, состоящих из открытых тривалентов, в результате коррекции синапсиса — распада на отдельные триваленты и их последующее закрытие в результате синаптической пригонки [13] — возможно только при условии позднего кроссинговера [14]. При этом не рассматривалась возможность формирования различных типов

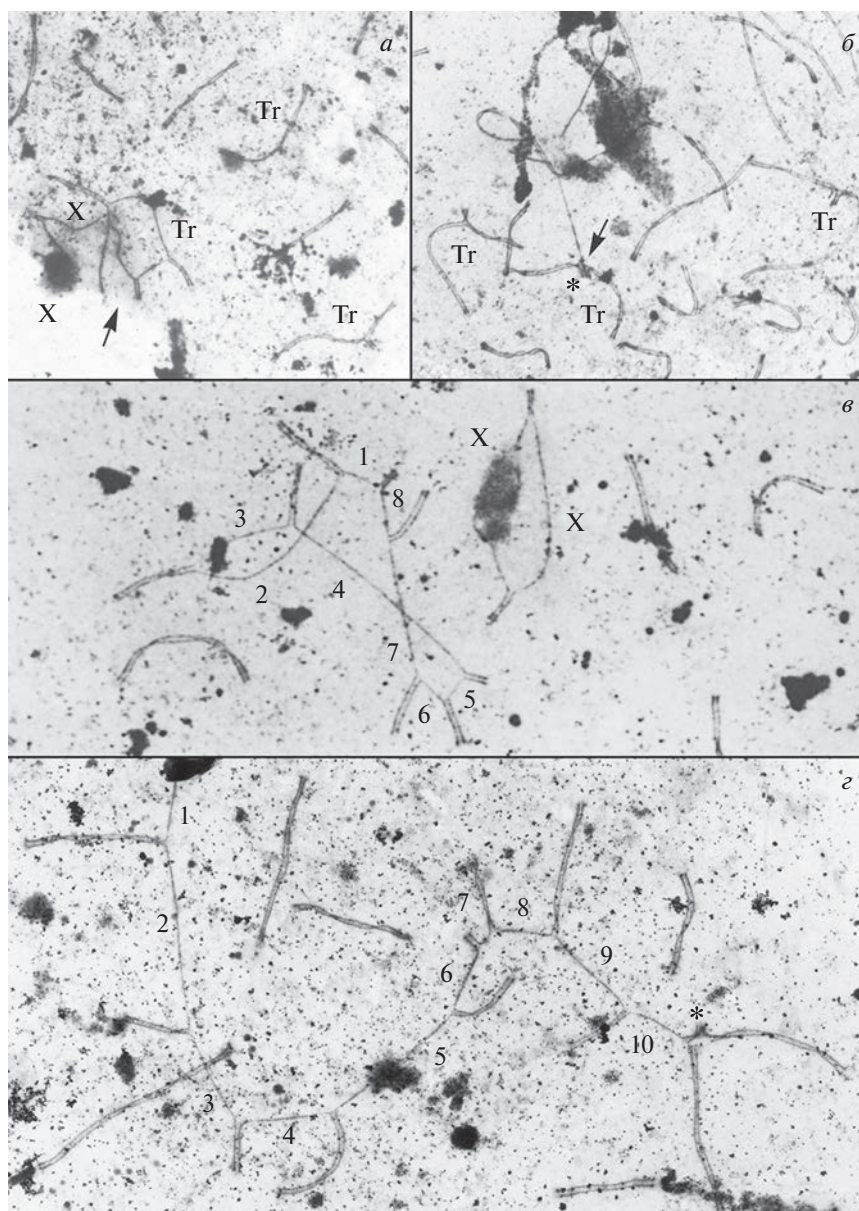


Рис. 1. Хромосомный синapsис в сперматocyтах первого порядка на стадии ранней–средней пахитены у экспериментальных гибридов восточной слепушонки *E. tancrei*. а–в – гибрид с $2n = 50$, г – гибрид с $2n = 48$; Tr – СК-тривалент, X – X-хромосома, * – тройной синapsис, стрелка – ассоциации тривалента с XX; цифры обозначают количество осей в СК-цепочке.

мультивалентов у одной и той же особи в разных клетках.

Для проверки этой гипотезы мы проанализировали особенности организации и поведения синаптонемных комплексов (СК) – нуклеопротеидных скелетов, формирующихся между гомологичными хромосомами в профазе I мейоза [15, 16], – у двух разнохромосомных полужерильных гибридов восточной слепушонки *Ellobius tancrei* (Blasius, 1884) (Rodentia, Mammalia). Следует подчеркнуть, что для *E. tancrei* характерна вариабельность диплоидного числа от 54 до 30 при постоянном числе

хромосомных плеч $NF = 56$, обусловленная различиями в количестве Rb-метацентриков [17, 18]. Другой удивительной особенностью этого вида является изоморфизм половых (XX) хромосом не только у самок, но и у самцов [19].

Гибриды были получены нами в серии прямых и возвратных скрещиваний низкохромосомных ($2n = 36$) и стандартной формы $2n = 54$ особей восточной слепушонки *E. tancrei*. В кариотипе самца № 20703 ($2n = 50$) были выявлены четыре Rb-метацентрика – 1Rb(5.9), 1Rb(6.12), 1Rb(10.19), 1Rb(15.22). В кариотипе самца № 20643 ($2n = 48$)

были идентифицированы шесть Rb-метацентриков — 1Rb(1.8), 1Rb(5.9), 1Rb(4.14), 1Rb(6.12), 2(10.19) (номенклатура по [18]). Оба животных являются гетерозиготами по четырем Rb-транслокациям и, соответственно, ожидалось, что на стадии пахитены будут выявлены четыре СК-тривалента. Однако электронно-микроскопический анализ распластанных ядер сперматоцитов, полученных по методу J. Navarro с соавт. [20], показал широкую вариабельность синаптических конфигураций у этих животных (рис. 1). У гибрида № 20703 наблюдалась вариация от двух или трех сформированных СК-тривалентов, один из которых находился в ассоциации с XX-бивалентом (рис. 1,а, б) до СК-цепочки из восьми осевых элементов (рис. 1,в). У гибрида № 20643 также выявлены различные хромосомные конфигурации: СК-цепочки варьировали по количеству осевых элементов, вплоть до десяти (рис. 1,г). Отклонения от ожидаемых конфигураций вероятно обусловлены наличием прицентромерного гетерохроматина, за счет которого осуществляются негомологичные контакты коротких плеч акроцентриков [21]. Такая интерпретация была высказана нами при изучении 44-х хромосомных гибридов *E. tancrei* гетерозиготных по десяти Rbs, у которых было показано формирование СК-цепочек [22, 23]. Объединение тривалентов рассматривалось как один из путей синаптической пригонки с последующим формированием закрытых СК-тривалентов. Действительно, в районе коротких плеч хромосом у разных гетерозиготных особей был выявлен электронно-плотный гетерохроматин или H3K9me3-позитивный гетерохроматин [24, 25], благодаря которому осуществлялось формирование закрытых СК-тривалентов. Этот факт в некоторой степени пояснял, почему такие гибриды не полностью стерильны.

Мы также показали, что в другой экспериментальной линии гибридов слепушонок часть СК-тривалентов могут быть не полностью закрытыми, при этом область коротких плеч акроцентриков и асинаптированной части метацентрика оказывается транскрипционно инактивирована [26], так же как ранее было выявлено у гетерозиготных мышей [27]. В последнем случае гибриды мышей не были полностью стерильными, в связи с чем было высказано предположение, что в области инактивации нет генов, критически необходимых для прогрессии мейоза. Вероятно, особенности синапсиса, обуславливающие формирование цепочек хромосом в сперматоцитах гибридов, не всегда приводят к пахитенному аресту — феномену блокировки прогрессии мейоцитов на стадии пахитены из-за наличия дефектных паттернов в структуре и поведении хромосом [28, 29] — и, в случае прохождения мейоза, не препятствуют формированию сбалансированных гамет.

Именно разнообразие вариантов синапсиса хромосом при формировании мультивалентов приводит к снижению продукции гамет, но не к полной остановке гаметогенеза. Стоит отметить, что важную роль в упорядочивании синапсиса хромосом в цепочках играют три важных фактора: прикрепление хромосом к ядерной оболочке, формирование хиазм в только что просинаптированных участках, даже при наличии широких зон асинапсиса, и негомологичные контакты коротких плеч акроцентриков. Сохранение плодovitости у гибридов позволяет поддерживать поток генов между формами и видами, но это не означает, что виды, вступающие в гибридизацию, не могут рассматриваться как “хорошие” таксономические виды. Более того, даже небольшое снижение плодovitости гибридов может вести к видообразованию [30], а теоретические представления о “видообразовании с потоком генов” [31] находят все новые подтверждения на разных объектах [12, 32, 33], в том числе и на слепушонках.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, грант № 22-24-01163 (О.Л. Коломиец).

Все применимые международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования животных были соблюдены.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием в качестве объекта людей.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Robertson W.M.R.B. Chromosome studies. I. Taxonomic relationships shown in the chromosomes of Tettigidae and Acrididae: V-shaped chromosomes and their significance in Acrididae, Locustidae and Grillidae: Chromosomes and variations // J. of Morphology. 1916. V. 27. P. 179–331.
2. Baccetti B., Capitani S., Collodel G. et al. Infertile spermatozoa in a human carrier of Robertsonian translocation 14;22 // Fertility and Sterility. 2002. V. 78. № 5. P. 1127–1130. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(02\)03379-4](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(02)03379-4)
3. Mack H., Swisshelm K. Robertsonian translocations // Brenner's Encyclopedia of Genetics. 2013. V. 6. P. 301–305. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374984-0.01357-7>
4. Wilch E.S., Morton C.C. Historical and clinical perspectives on chromosomal translocations // Chromosome Translocation. Advances in Experimental Medicine and Biology. Singapore: Springer, 2018. P. 1–14. https://doi.org/10.1007/978-981-13-0593-1_1
5. King M. Species Evolution: The Role of Chromosome Change. Cambridge: Cambridge Univ. Press, 1993. 336 p.
6. Narain Y., Fredga K. Spermatogenesis in common shrews *Sorex araneus* from a hybrid one with extensive Robertsonian polymorphism // Cytogenetic and Cell Genetics. 1998. V. 80. P. 158–164. <https://doi.org/10.1159/000014973>

7. *Jadwiszczak K.A., Banaszek A.* Fertility in the male common shrews *Sorex araneus* from the extremely narrow hybrid zone between chromosome races // *Mammalian Biol.* 2006. V. 71. № 5. P. 257–267. <https://doi.org/10.1016/j.mambio.2006.02.004>
8. *Johannisson R., Winking H.* Synaptonemal complexes of chains and rings in mice heterozygous for multiple Robertsonian translocations // *Chromosome Res.* 1994. V. 2. P. 137–145. <https://doi.org/10.1007/BF01553492>
9. *Ribagorda M., Berriós S., Solano E. et al.* Meiotic behavior of a complex hexavalent in heterozygous mice for Robertsonian translocations: insights for synapsis dynamics // *Chromosoma*. 2019. V. 128. P. 149–163. <https://doi.org/10.1007/s00412-019-00695-8>
10. *Dutrillaux B., Rumpler Y.* Chromosomal evolution in Malagasy lemurs. // *Cytogenetic and Cell Genetics.* 1977. V. 18. № 4. P. 197–211. <https://doi.org/10.1159/000130763>
11. *Matveevsky S., Bakloushinskaya I., Tambovtseva V. et al.* Analysis of meiotic chromosome structure and behavior in Robertsonian heterozygotes of *Ellobius tancrei* (Rodentia, Cricetidae): A case of monobrachial homology // *Comparative Cytogenetics*. 2015. V. 9. № 4. P. 691–697. <https://doi.org/10.3897/CompCytogen.v9i4.5674>
12. *Potter S., Bragg J.G., Turakulov R. et al.* Limited introgression between rock-wallabies with extensive chromosomal rearrangements // *Mol. Biol. and Evol.* 2022. V. 39. № 1. <https://doi.org/10.1093/molbev/msab333>
13. *Moses M.J., Poorman P.A.* Synaptonemal complex analysis of mouse chromosomal rearrangements: II. Synaptic adjustment in a tandem duplication // *Chromosoma*. 1981. V. 81. № 4. P. 519–535. <https://doi.org/10.1007/BF00285847>
14. *Коломиец О.Л., Ляпунова Е.А., Мазурова Т.Ф. и др.* Различные пути формирования тривалентов СК у гибридов гетерозиготных по Rb-транслокациям // Молекулярные механизмы генетических процессов: молекулярная генетика, эволюция и молекулярно-генетические основы селекции. М.: Наука, 1985. С. 72–84.
15. *Fawcett D.W.* The fine structure of chromosomes in the meiotic prophase of vertebrate spermatocytes // *J. of Cell Biol.* 1956. V. 2. № 4. P. 403–406. <https://doi.org/10.1083/jcb.2.4.403>
16. *Moses M.J.* Chromosomal structures in crayfish spermatocytes // *J. of Biophys. and Biochem. Cytology.* 1956. V. 2. № 2. <https://doi.org/10.1083/jcb.2.2.215>
17. *Lyapunova E.A., Vorontsov N.N., Korobitsina K.V. et al.* A Robertsonian fan in *Ellobius talpinus* // *Genetica*. 1980. V. 52/53. P. 239–247. <https://doi.org/10.1007/BF00121833>
18. *Romanenko S.A., Lyapunova E.A., Saidov A.S. et al.* Chromosome translocations as a driver of diversification in mole voles *Ellobius* (Rodentia, Mammalia) // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. V. 20. № 18. <https://doi.org/10.3390/ijms20184466>
19. *Vorontsov N.N.* The evolution of the sex chromosomes // *Cytotaxonomy and Vertebrate Evolution* N. Y.: Acad. Press, 1973. P. 619–657.
20. *Navarro J., Vidal F., Guitart M., Egozcue J.* A method for the sequential study of synaptonemal complexes by light and electron microscopy // *Hum. Genet.* 1981. V. 59. P. 419–421. <https://doi.org/10.1007/BF00295483>
21. *Sharp P.J.* Synaptic adjustment at a C-band heterozygosity // *Cytogenetic and Genome Res.* 1986. V. 41. № 1. P. 56–57.
22. *Коломиец О.Л., Ляпунова Е.А., Мазурова Т.Ф. и др.* Участие гетерохроматина в формировании цепочек синаптомемных комплексов у животных, гетерозиготных по множественным робертсоновским транслокациям // *Генетика*. 1986. Т. 22. № 2. С. 273–280.
23. *Bogdanov Y.F., Kolomiets O.L., Lyapunova E.A. et al.* Synaptonemal complexes and chromosome chains in the rodent *Ellobius talpinus* heterozygous for ten Robertsonian translocations // *Chromosoma*. 1986. V. 94. P. 94–102. <https://doi.org/10.1007/BF00286986>
24. *Matveevsky S., Tretiakov A., Kashintsova A. et al.* Meiotic nuclear architecture in distinct mole vole hybrids with Robertsonian translocations: Chromosome chains, stretched centromeres, and distorted recombination // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. V. 21. № 20. <https://doi.org/10.3390/ijms21207630>
25. *Matveevsky S., Bakloushinskaya I., Tambovtseva V. et al.* Nonhomologous chromosome interactions in prophase I: Dynamics of bizarre meiotic contacts in the Alay mole vole *Ellobius alaicus* (Mammalia, Rodentia) // *Genes*. 2022. V. 13. № 12. <https://doi.org/10.3390/genes13122196>
26. *Kolomiets O., Bakloushinskaya I., Pankin M. et al.* Irregularities in meiotic prophase I as prerequisites for reproductive isolation in experimental hybrids carrying Robertsonian translocations // *Diversity*. 2023. V. 15. № 3. <https://doi.org/10.3390/d15030364>
27. *Manterola M., Page J., Vasco C. et al.* A high incidence of meiotic silencing of unsynapsed chromatin is not associated with substantial pachytene loss in heterozygous male mice carrying multiple simple Robertsonian translocations // *PLoS Genetics*. 2009. V. 5. № 8. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000625>
28. *Roeder G.S.* Meiotic chromosomes: It takes two to tango // *Genes & Development*. 1997. V. 11. № 20. P. 2600–2621. <https://doi.org/10.1101/gad.11.20.2600>
29. *Roeder G.S., Bailis J.M.* The pachytene checkpoint // *Trends in Genetics*. 2000. V. 16. № 9. P. 395–403. [https://doi.org/10.1016/S0168-9525\(00\)02080-1](https://doi.org/10.1016/S0168-9525(00)02080-1)
30. *Bazykin A.D.* Hypothetical mechanism of speciation // *Evolution*. 1969. V. 23. № 4. P. 684–687. <https://doi.org/10.2307/2406862>
31. *Feder J.L., Egan S.P., Nosil P.* The genomics of speciation-with-gene-flow // *Trends in Genetics*. 2012. V. 28. № 7. P. 342–350. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2012.03.009>
32. *Gimenez M.D., White T.A., Hauffe H.C. et al.* Understanding the basis of diminished gene flow between hybridizing chromosome races of the house mouse // *Evolution*. 2013. V. 67. № 5. P. 1446–1462. <https://doi.org/10.1111/evo.12054>
33. *Tigano A., Khan R., Omer A.D. et al.* Chromosome size affects sequence divergence between species through the interplay of recombination and selection // *Evolution*. 2022. V. 76. № 4. P. 782–798. <https://doi.org/10.1111/evo.14467>

Variations in Chromosome Synapsis at Meiotic Prophase I of Mole Voles *Ellobius tancrei* Heterozygous for Robertsonian Translocations

S. N. Matveevsky^{a, *}, Yu. F. Bogdanov^a, E. A. Lyapunova^b,
I. Yu. Bakloushinskaya^b, and O. L. Kolomiets^{a, **}

^aVavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119991 Russia

^bKoltzov Institute of Developmental Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119334 Russia

*e-mail: sergey8585@mail.ru

**e-mail: olkolomiets@mail.ru

We have shown that different combinations of meiotic configurations (different number of trivalents and different chromosome chain structure) in the same individual can be formed in heterozygotes with the Robertsonian translocations in the meiotic prophase I. Two types of experimental hybrids of the eastern mole vole *Ellobius tancrei* which are heterozygous for four Robertsonian translocations were studied here. Instead of the expected four trivalents, different types of meiotic configurations at the pachytena stage up to 10-element chains were identified. We suggest that the probability of passing meiosis in different cells depends on the structure of the formed chains and possibility of their correction. Such variations in chromosome synapsis during multivalent formation may lead to a decrease in gametes production but not to a complete stop of gametogenesis, which provides the background for the maintenance of Robertsonian translocations in the population.

Keywords: synaptonemal complex, meiosis, trivalent, chromosomal rearrangements.