

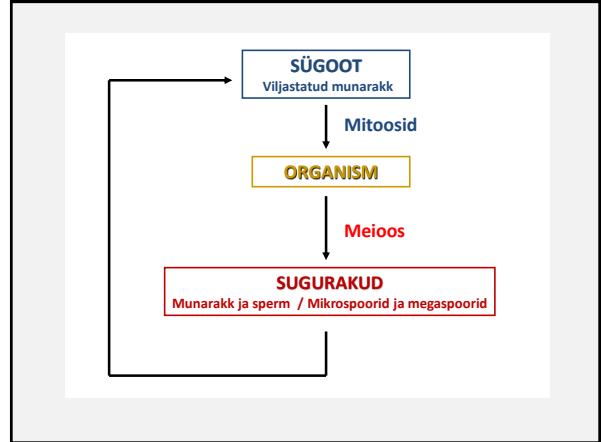
MEIOOS

"BIOLOOGIA PRAKTIKUM I" R. Masso, A. Saag, M. Masso. Tartu, 2023
 Moodle: [õppeaine BIOLOOGIA](#) [Bioloogia PRAKTIKUM I.pdf](#)

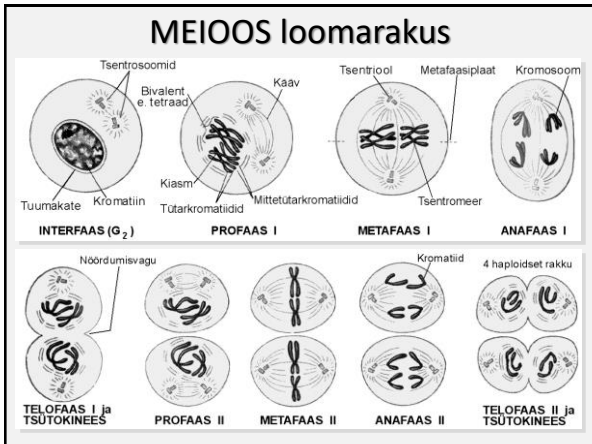
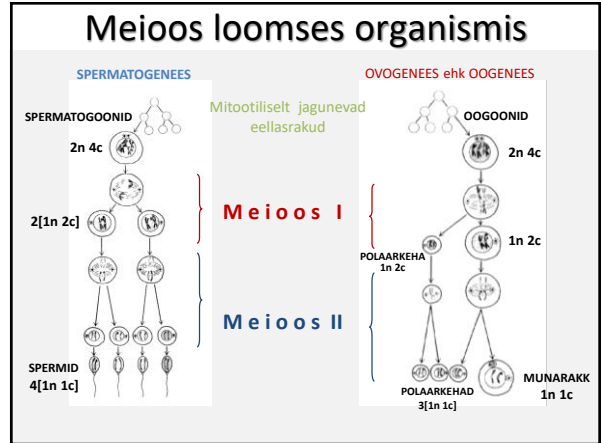
ANIMATSIOONID <https://lepo.it.da.ut.ee/~dyyna/Meioos>
[Meioos loomarakus](#) (põhjalik)
[Meioos. Alleelide sõltumatu lahkumine](#)

LISAMATERJALE:
 Meiosis, Genetic Recombination, and Sexual Reproduction. Nature Education
<https://www.nature.com/scitable/topicpage/meiosis-genetic-recombination-and-sexual-reproduction-210>
 2018 Bolcun-Filas & Handel Meiosis: the chromosomal foundation of reproduction.
<https://academic.oup.com/biolreprod/article/99/1/112/4828314>
 2017 Potapova & Garbisky Chromosome Segregation ERRORS in Mitosis and Meiosis.
<https://www.mdpi.com/2079-7737/6/1/12/html>

Pildimaterjali praktilise töö juurde:
 • Meioos - mikrosporogenees taimel.
<https://www.iaspr.org/old/iaspr-px/illy/male.shtml>



MITOOS	MEIOOS
Keharakude paljunemine	Sugurakkude moodustumine
Ühe raku jagunemise tulemusel tekib 2 tütarraku	Kahe järjestikuse jagunemise tulemusel moodustub 4 raku
Kromosomide arv tuuma kohta jääb samaks	Kromosomide arv väheneb poole võrra
Enne mitoosi toimub üks S-periood (DNA replikatsioon)	Enne meioosi toimub üks S-periood; meiotiliste jagunemiste vahel S-perioodi ei ole
Homoloogilised kromosomid ei moodusta paare	Homoloogiliste kromosomide täielik sünapis I profaasis
Ristsiire e. krossingoverit ei toimu	Bivalentide tetraadi kohta toimub vähemalt 1 krossingover
Anafaasis lahknevad tütarchromatiidid	I anafaasis lahknevad homoloogilised kromosomid, II anafaasis lahknevad tütarchromatiidid
Konservatiivne protsess: tütarakkude ja emaraku genotüüp on identsed	Tagab suguliselt sigivate organismide geneetilise mitmekesisuse tänu krossingoverile ja sõltumatutele lahkumistele anafaasis



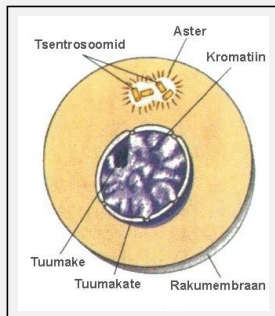
Suguliselt paljunevate organismide geneetilise mitmekesisuse tagavad järgmised protsessid:

- Ristsiire ehk krossingover**
 - geneereib geneetilist mitmekesisust
 - kindlustab kromosomide õige lahkumise
 - Moodustunud kiasmid tagavad bivalentide õige orientatsiooni I metafasis ja see omakorda kromosomide korrektse lahkumise I anafaasis
- Juhuslik ning sõltumatu lahkumine**
 - I anafaasis kromosomide lahkumine
 - Kui n on kromosomide arv, siis I anafaasi ja II anafaasi "juhuslikkuse" tõttu võib tekkida erinevaid kromosoomikomplekte arvu 2ⁿ.
 - Inimesel n=23, seega 2²³ ≈ 8 x 10⁶
 - II anafaasis kromatiidide lahkumine
- Juhuslik viljastumine**
 - s. t. munaraku viljastab n-õ juhulikult üks paljudest seemnerakkudest.

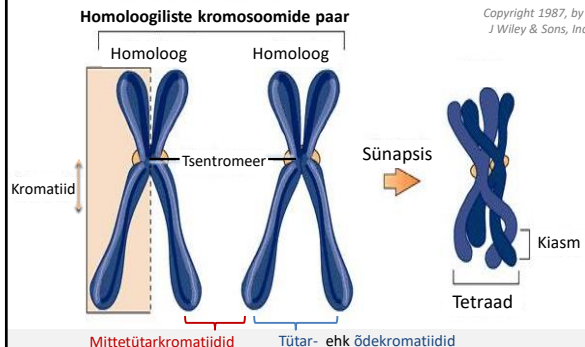
Interfaas enne meioosi

Meioosile eelneb normaalne interfaas koos DNA replikatsiooniga (S-periood).

Inimese suguraku eellasraku tuumas on 46 kromosoomi ja neist igaüks koosneb 2 tütar-kromatidist **2n 4c**

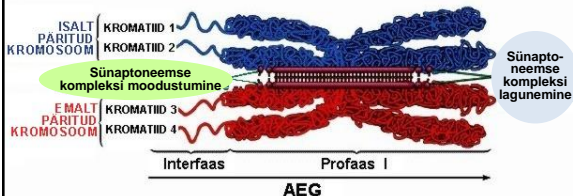


Homoloogiliste kromosoomide paar ehk bivalent ehk tetraad



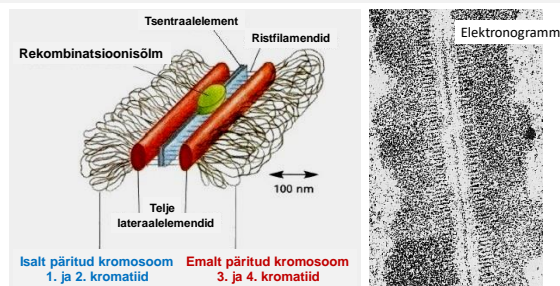
Sünaptoneemse kompleksi moodustumine ja lagunemine ühel bivalentil ehk tetradil

PROFAAS I



Kromosoomide sünapsis ja desünapsis

Sünaptoneemse kompleksi ehitus

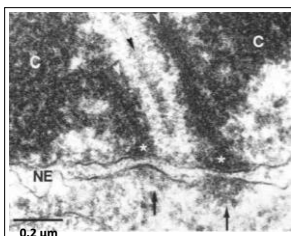


- Tsentraalse osa teljed koosnevad peamiselt valkudest.
- Lateraalsed elektrontihedad struktuurid sisaldavad DNA-d, RNA-d ja valke (s.h histoonid).
- Tütar-kromatidid on omavahel seotud kohesiinidega.

Bivalenti kinnitumine tuuma sisemembraanile

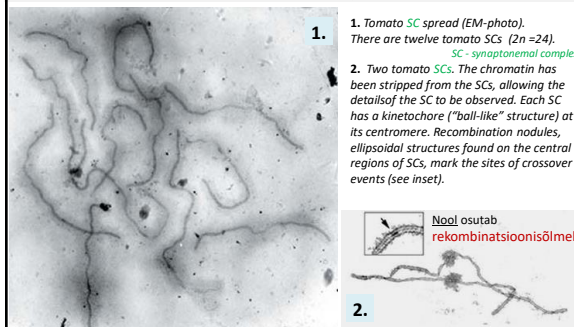
Homoloogiliste kromosoomide paardumine toimub sügoteenis. Sellele eelneb leptoteeni lõpus telomeeride koondumine tuumamembraanile, nn bouquet moodustumine.

- C - kromatiin;
- NE - tuumakate;
- sünaptoneemse kompleksi lateraalsed elemendid
- ↑ - tsentraalne element;
- ☆ - kinnitusplakidikesed;
- ↑ - tsütoskeleti fibrillid.



Elektronogramm roti primaarse spermatotsüüdi tuumast pähhüteenis

Kromosoomid pähhüteenis. Täielik sünapsis



What's So Hot about Recombination Hotspots? <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC423158/>

Sünapsis. Crossingover. DNA süntees

Leptotene **Zygotene** **Pachytene** **Mid** **Late**

DSB Naacent interaction Stable strand invasion Strand extension by DNA synthesis Double Holliday junction

Alignment Axes formation; pairing Bridge formation Synapsis; SC formation SC stabilization

Increasing degrees of homologue interaction

- Leptoteen** – homologiliste kromosoomide lähenemine ja kondenseerumine,
- sügoteen** – kromosoomide vahele moodustub täielik sünaptooneerne kompleks,
- pahhüteen** – homologiliste segmentide „vahetus” ja uute sidemete teke mittetütarkromatiidide vahel.

Meioosi õnnestumiseks peab ühes bivalentis toimuma vähemalt 1 crossingover, tavaliselt toimub 3 ristsiiret, v.a akrotsentrikutel - neil 1 või 2.

Väga head selgitused, joonised ja animatsioon: <https://www.biology-pages.info/M/Meiosis.html>

Rekombinatsioonide sagedus ja paiknemine

Hotspots – DNA kitsad alad (inimesel ~25 000), kus meiotilisi rekombinatsioone toimub tunduvalt sagedamini kui mujal genoomis. **Hotspots**-ide paiknemine on liigiti unikaalne.

Rekombinatsioonide sagedus on liigiti, indiviiditi, kromosoomiti, sooti erinev!

Pärast crossingoverit hakkavad homologilised kromosomid üksteisest kaugenema - sünaptooneerne kompleks laguneb - **bivalente stabiliseerivad 1. anafaasini kiasmid.**

Toimunud on 3 ristsiiret, mille tulemusena tekkinud **3 kiasmi** eri kromatiidide vahel

Lihtsustatud skeem

kromatiidid 2 ja 3
kromatiidid 2 ja 4
kromatiidid 1 ja 3
tsentromeerid

bivalent ehk tetraad

Sugukromosoomide sünapsis

X-kromosoom – keskmise suurusega submetatsentrik

Y-kromosoom – väike, väljumisel akrotsentriiline kromosoom

X ja Y kromosoomide otstes asetsevad **homoloogilised PAR1 ja PAR2 piirkonnad** (pseudoaautosomaalsed piirkonnad: 1 and 2)

Sünapsis ja rekombinatsioon X- ja Y-kromosoomide vahel leiab aset PAR1 (2,6 Mb) piirkonnas

Esmakirjeldus: Koller, Darlington, 1934

Meioosi I profaas spermatotsüütides. XY-bivalenti teke ja inaktiveerumine

Meioosi I profaasis, pahhüteenis, toimub paardunud X / Y kromosoomi **inaktiveerumine** (ingl *Meiotic Sex Chromosome Inactivation - MSCI*), moodustub valgusmikroskoobis nähtav **XY-kehake** (ingl *sex body- SB*).

MSCI on tingimuseks, et spermatogeneesi kulgeks normaalselt. Need spermatotsüüdid, kus sugukromosoomide inaktiveerimine ebaõnnestub, likvideeritakse – suunatakse pahhüteenist APOPTOOSI.

Turner, 2006, 2007

Leptotene **Zygotene** **Pachytene** **Diplotene**

Marcan, 2008

X-Y kromosoomide paardumine ehk sünapsise teke PAR-de vahel toimub hiljem kui autosoomidel; DSB-de teket suunavad teised geenid kui autosoomidel.

Geen- ja kromosoommutatsioonid

DNA-kaajustuse kontrollpunkt – DNA sünteesil tekkivate vigade leidmine ja parandamine (analoogiline interfaasis esinevaga):

- DNA replikatsiooni vead** – ainult **spermatogeneesis**, kuna spermatogoonid on mitootiliselt aktiivsed kogu eluea;
- sünaptooneemsete kompleksite moodustumine ja crossingover** (protsess sarnaneb DNA reparatsioonile).

Kontrollpunkti töö efektiivsus on otseselt seotud vanusega.

Kontrollpunkti töö häirimine põhjustab gameetidel kromosoom-aberratsioone ja/või geenide **de novo mutatsioone**, viimaste sageduse tõus seotud otseselt **isa vanusega** – oluliselt suureneb.

<https://novator.err.ee/631569/eokad-vanemad-parandavad-lastele-kumneid-geenimutatsioone>

Vigade leidmisel peaks meiosis seiskuma ja rakud suunatama APOPTOOSI.

Differences between male and female gametogenesis

Spermatogenesis

Primordial germ cell

30 mitotic divisions

10-15y

4 mitotic divisions

2 meiotic divisions

Stem cell division Every 16 days

Spermatogonia

Spermatocytes

Sperm

Oogenesis

Primordial germ cell

22 mitotic divisions

5m

10-15y

Long Arrest

Oogonia

Oocyte

1st polar body

Fertilization

Sperm

Zygote

2nd polar body

Male **Female**

2012, Kurahashi

Genoommutatsioonid

Käävi kontrollpunkt (*SAC - spindle assembly checkpoint*) – kontrollib metafaasides kääviniitide õiget kinnitumist kinetohooridele ja kromosoomide joondumist.

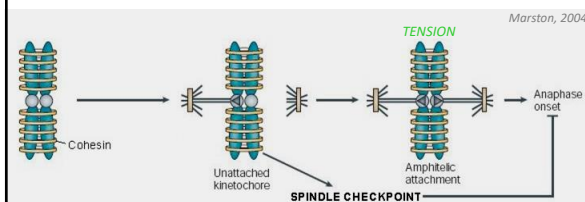
Käävi kontrollpunkt on efektiivne spermatogeneesis, oogeneesis laseb kergesti läbi kromosoomide mittekinnitumisi ja/või joondumisi.

Kontrollpunkti efektiivsus väheneb vanuse kasvades, eriti oogeneesis.

Kontrollpunkti töö häirumine ongi peamine põhjus **ANEUPLOIDSETE** ehk kromosoomide vale arvuga gameetide / sügootide tekkeks.

ANEUPLOIDIA esineb 1-2% spermatoosidest, 20-30% ootsüütidest ning 25-40% kõigist moodustunud sügootidest.

VÕRDLEME: MITOOS. Käävi (end metafaasi) kontrollpunkt (*SAC*)



Kohesiin seob tütarchromatiide S-faasist (replikatsioon) kuni anafaasini ning tagab tütarchromatiide vahelise **pingsuse** (*TENSION*), mis on vajalik kääviniitide õigeks kinnitumiseks kinetohooridele ja kromosoomide õigeks orientatsiooniks metafaasis.

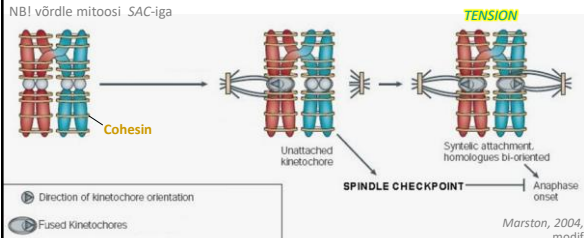
SAC kontrollpunkt - oluline nii mitoosis kui meioosis, et ära hoida **aneuploidiat**.

* SAC ehk käävi kontrollpunkt monitorib, et kõik kinetohoorid oleksid seotud kääviniitidega. Kui kõik kinetohoorid on seotud, lülitub SAC välja ja rakk liigub anafaasi. Kui aga ei, siis SAC-kontrollpunkt jääb tööle ning rakk suunatakse apoptoosi teele.

2012 Kops & Shah. Connecting up and clearing out: how kinetochore attachment silences the spindle assembly checkpoint. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22782189>

MEIOOS. Käävi kontrollpunkt – *SAC* (spindle assembly checkpoint)

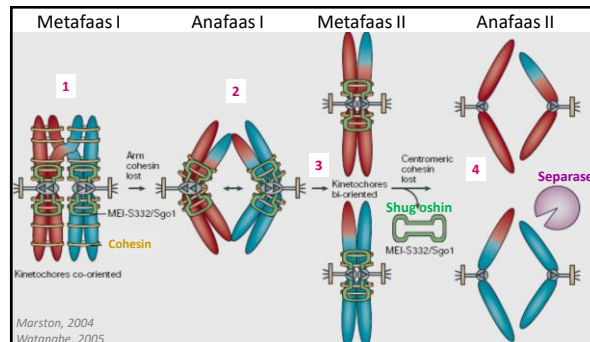
NB! võrdle mitoosi SAC-iga



- Homoloogiliste kromosoomide paar ehk bivalent moodustub tänu kiasmidel.
- **Kiasmid** koos sügosiinidega tagavad homoloogiliste kromosoomide vahelise **pingsuse** (*TENSION*), mis on vajalik bivalentide joondumisel 1. metafaasis.
- **1. anafaasis katkevad kiasmid ja lahknevad homoloogilised kromosoomid.**
- Tütarchromatiide tsentromeeri piirkondi kaitsevad / hoiavad koos **sügosiinid***.

* Sügosiinid on multiproteiinid kompleksid (imetajatel *SGO1* ja *SGO2*).

2012 Watanabe Y. Geometry and force behind kinetochore orientation: lessons from meiosis. NATURE Reviews: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22589362>



4 peamist protsessi, mis iseloomustavad kromosoomide lahknemist meioosis:

- 1) ristiire → kiasmid → homoloogilised kromosoomid on **BIVALENTIDENA**;
- 2) tütarchromatiide **koos**lahknemine meioosis 1. anafaasis;
- 3) ja 4) tütarchromatiide tsentromeerialade kohesiooni säilitamine kuni 2. anafaasini; ning DNA replikatsiooni puudumine kahe meiootilise jagunemise vahel.

Sugurakkude **aneuploidia** allikaks on peamiselt **vead meioosi I profaasis**

Krossing-overi ebaõnnestumine → kiasmide tekke ebaõnnestumine → häired I metafaasis → häired I ana- / II anafaasis → meioosi lahknemishäired → kromosoomide ebavõrdne jaotumine tütarakkude vahel → **ANEUPLOIDSETE** sugurakkude teke.

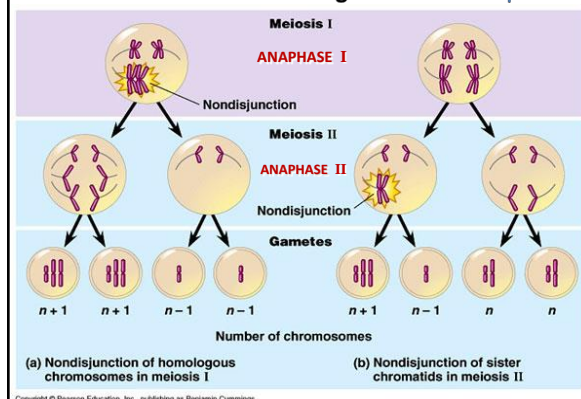
- Eeltoodu on peamine trisoomiate allikas inimesel.
- Vigade esinemissagedus on kromosoomspetsiifiline, seotud kromosoomide suuruse ja kujuga: 21., 22., X/Y sagedamini.

Aneuploidseid gameete annab **peamiselt ovogeneesis**:

I profaasis tekivad vead sagedamini emapoolsel meioosil + SAC-kontrollpunkti efektiivsus väheneb naise vanusega.

NB! Meioosi I profaas kestab: meestel ~21 päeva; naistel 10-50 aastat.

Meioosi lahknemishäired → sugurakkude aneuploidia



Copyright © Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

NÄITEID sagedasemate aneuploidiate kohta

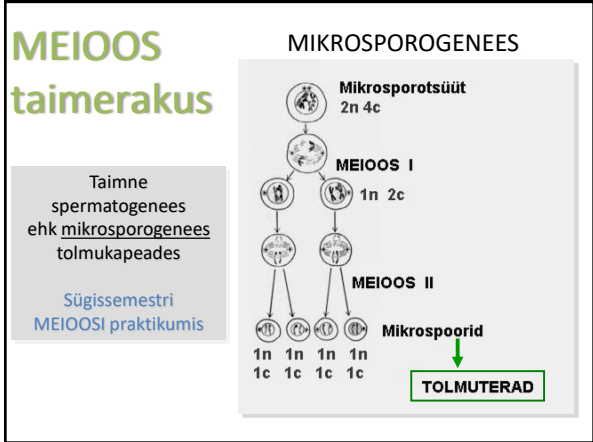
21. kromosoomi trisoomia
 ~85% emapoolse meioosi viga (~65% I poole, ~20% II poole)
 ~10% isapoolse meioosi viga
 ~5% sügodi esimese mitoosi viga

47, XXY – põhjuseks võib olla võrdselt nii isa- kui emapoolse meioosi I poole viga
 47, XYY isapoolne meioosi II poole viga
 45, XO (monosoomia) Turneri sündroom tekib 80% isapoolse meioosi häiretest

2. ja 4. kromosoomi trisoomia – isapoolsed meioosi I poole vead
 16. kromosoomi trisoomia – emapoolse meioosi I poole viga
 18. kromosoomi trisoomia – peamiselt emapoolse meioosi II poole viga
 13. kromosoomi trisoomia – emapoolse meioosi nii I poole kui II poole viga

LISALUGEMIST: **Kui meioos ebaõnnestub!** NATURE EDUCATION
<https://www.nature.com/scitable/topicpage/chromosomal-abnormalities-aneuploidies-290/>

Spermatogeneesi ja oogeneesi võrdlus. Mutatsioonid gametogeneesil.
 Gender effects on the incidence of aneuploidy in mammalian germ cells.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001393510600257X?via=ihub>
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013935106002283?via%3Dihub>



Mikrosporoogenees

I Profaas

Leptoteen **Sügoteen** **Pahhüteen** **Diploteen** **Diakinees**

Bivalentide teke Ristsire ehk krossingover Kiasmide teke ja kromosoomide maksimaalne kondenseerumine

Meioos I ehk reduktsioonjagunemine

I Profaas **I Metafaas** **I Anafaas** **I Telofaas**

Meioos II ehk ekvatsioonjagunemine

II Profaas **II Metafaas** **II Anafaas** **II Telofaas**

Meioos taimerakus - mikrosporoogenees. Sibula tolmukapea preparaat.

Väike suurendus Suurendus 400x