

GONOSOMY

vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno
s podporou projektu OPvK



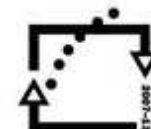
evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

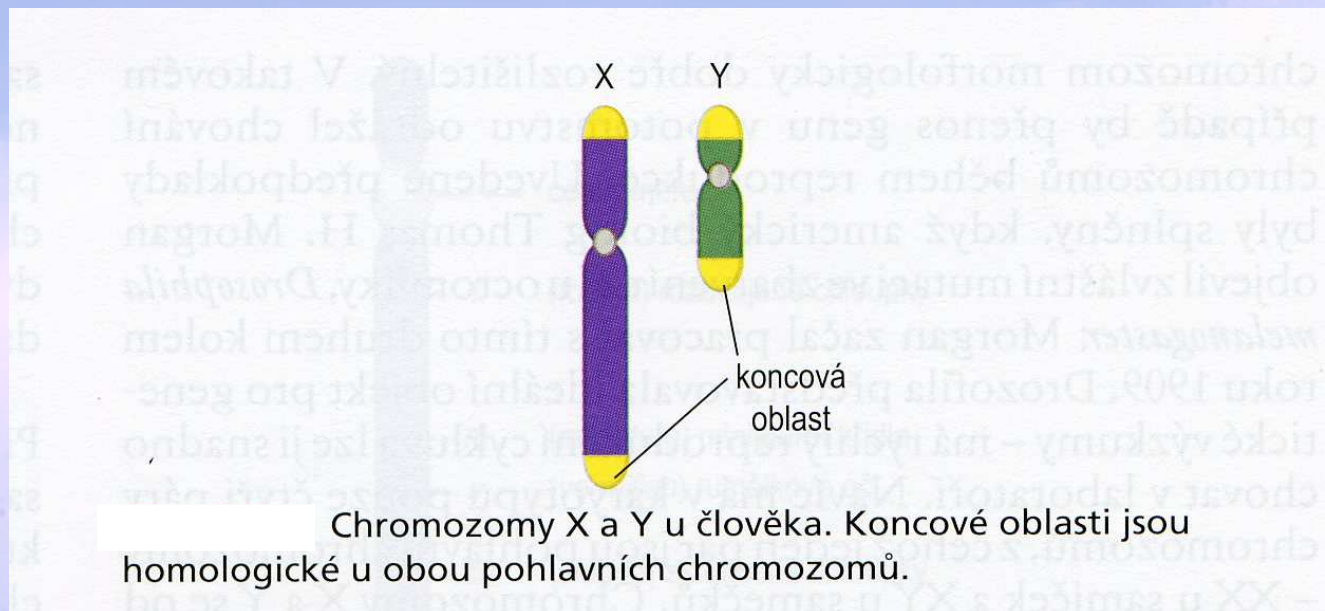
INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

zpracovala Mgr. Hanáková



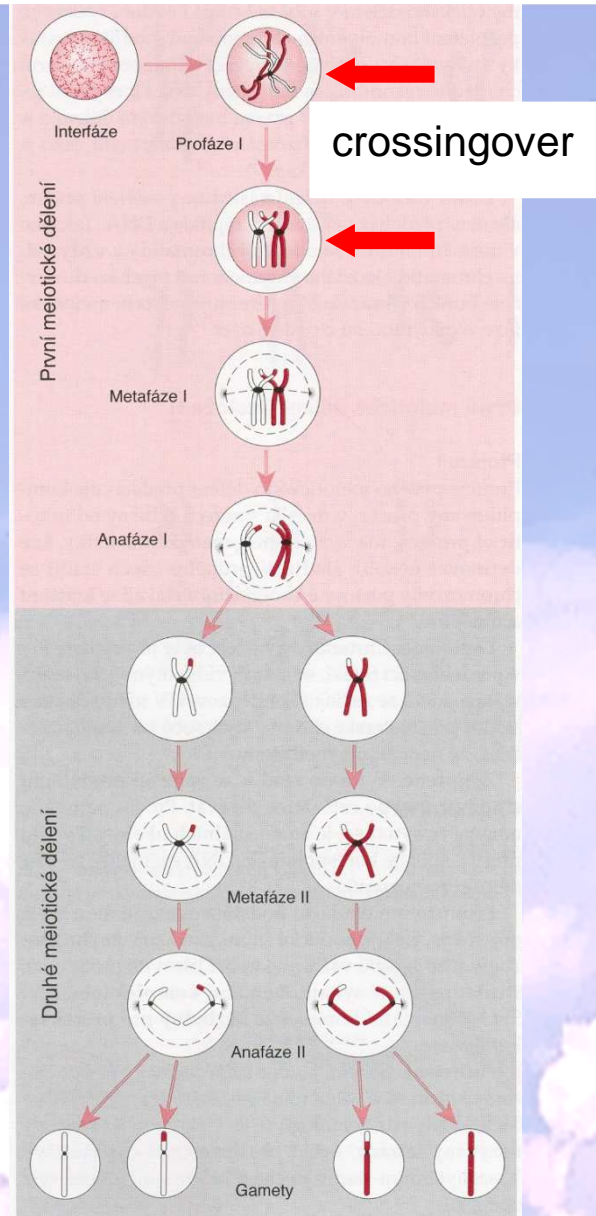
GONOSOMY – CHROMOSOMY X, Y

Obr. 1 (Nussbaum, 2004)



autosomy v chromosomovém páru – homologní po celé délce chromosomů

MEIÓZA



Obr. 2 (Nussbaum, 2004)

Schematické znázornění meiotického dělení a jeho důsledků. Je ukázán jeden chromozomální pár a jeden crossing-over vedoucí k produkci čtyř odlišných gamet.



GONOSOMY – CHROMOSOMY X, Y

ODLIŠNOSTI MEZI X A Y CHROMOSOMEM:

- odlišná morfologie (Y menší než X, u chromosomu Y centromera blíže ke konci krátkých ramének než u X)
- chromosomy X a Y obsahují jen malé množství homologního genetického materiálu (**PSEUDOAUTOSOMÁLNÍ OBLASTI** + některé geny mimo pseudoautosomální oblasti)

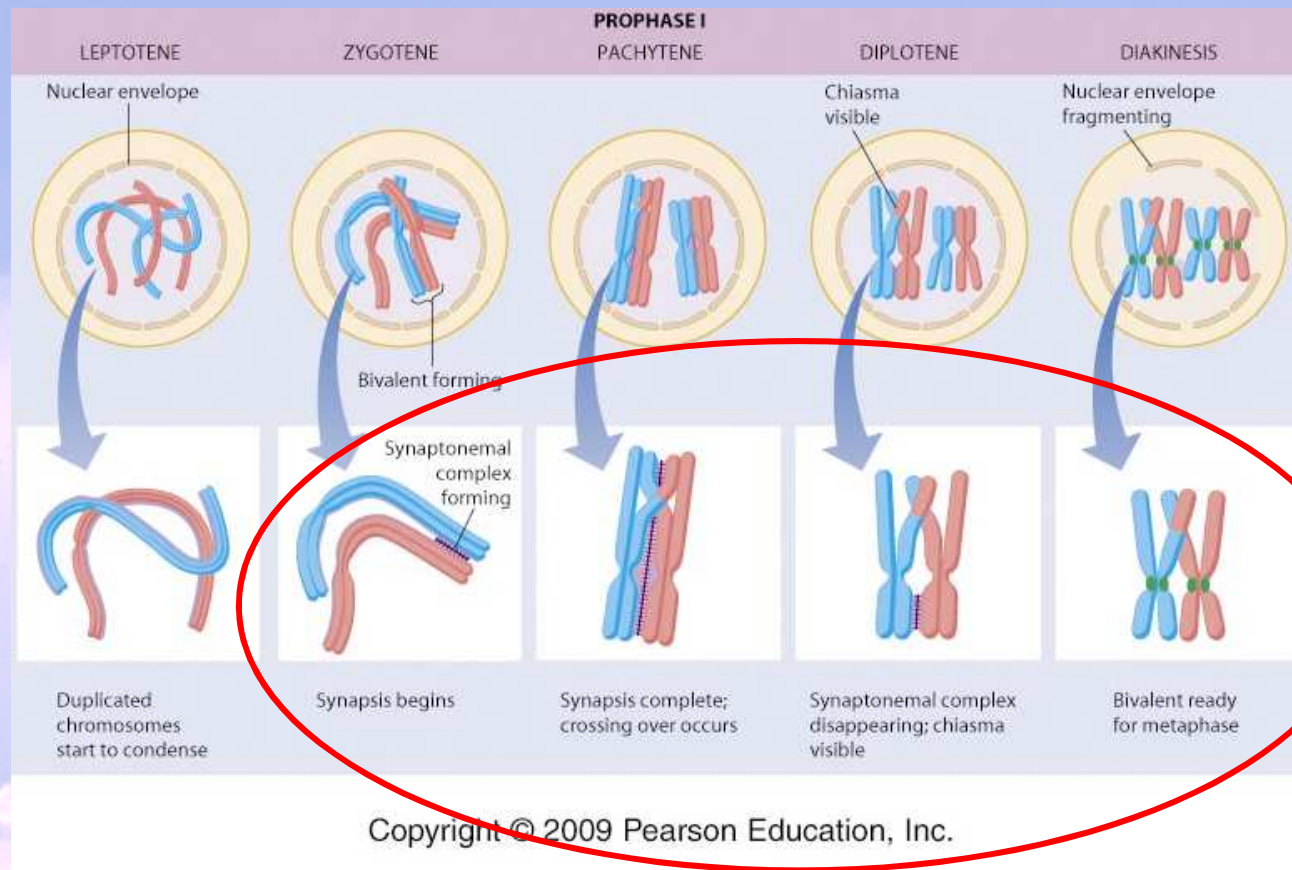
ODLIŠNOST MEZI CHROMOSOMY X A Y A AUTOSOMY:

- u autosomů dochází v profázi meiózy I k párování **homologních chromosomů po celé jejich délce** a k výměně genetického materiálu mezi chromatidami homologních chromosomů (rekombinace genetického materiálu (crossing over))
význam – zvýšení genetické variability
- u chromosomů X a Y dochází k párování pouze v **pseudoautosomálních (homologních) oblastech** (na koncích krátkých a dlouhých ramének)



AUTOSOMY – crossing over

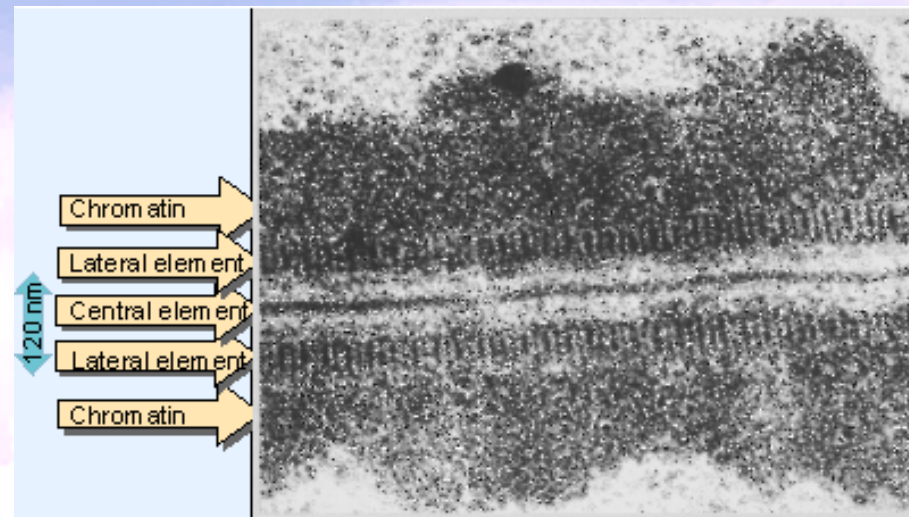
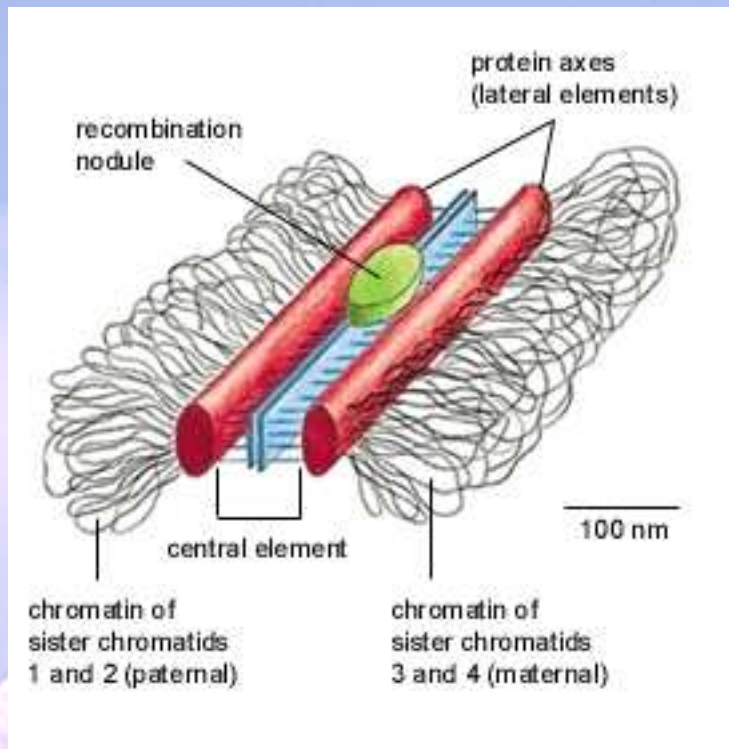
(párování po celé délce chromosomů v profázi meiózy I - proces vzniku spermií)



Obr. 3

AUTOSOMY – crossing over

(párování po celé délce chromosomů v profázi meiózy I
- párování homologních úseků)

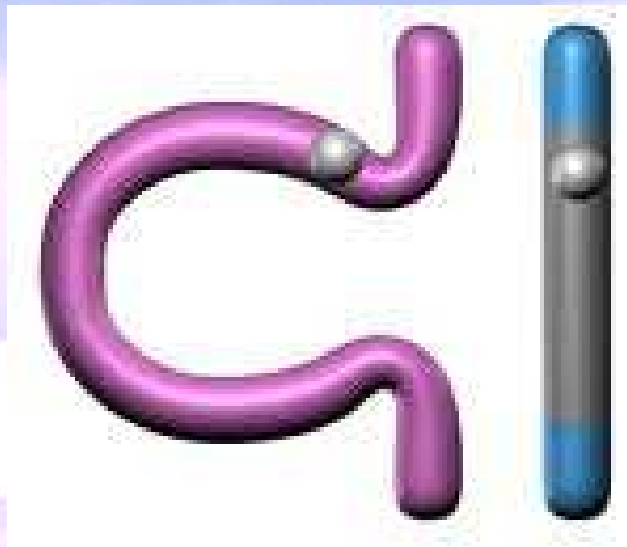


Obr. 4

CHROMOSOMY X, Y – crossing over

(párování pouze v pseudoautosomálních oblastech
v profázi meiózy I u mužů – párování homologních
úseků)

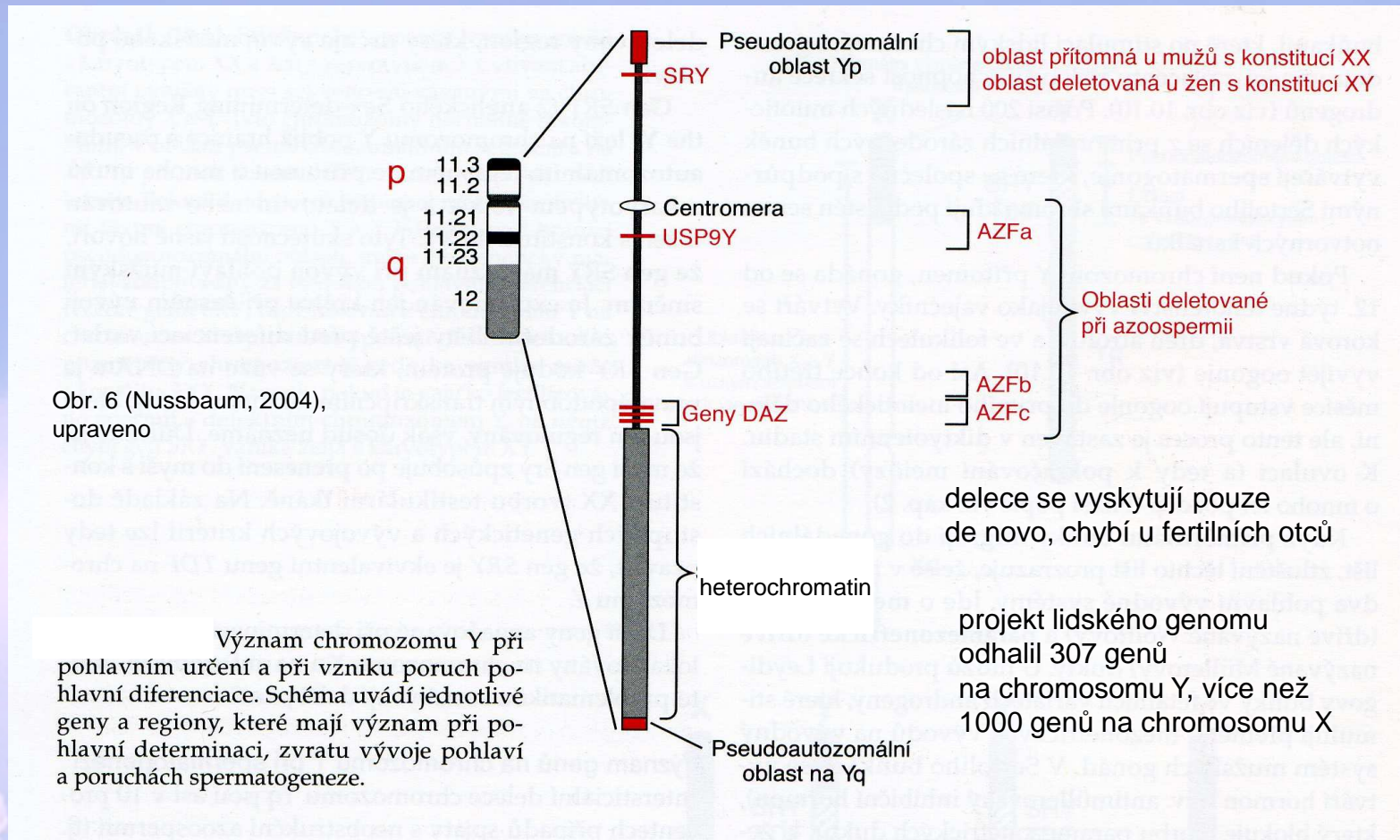
k párování v meióze I dochází pouze v pseudoautosomálních oblastech
na koncích krátkých a dlouhých ramen chromosomů X a Y



Obr. 5

dědičnost genů v pseudoautosomálních oblastech připomíná dědičnost autosomálních genů –
pseudoautosomální dědičnost

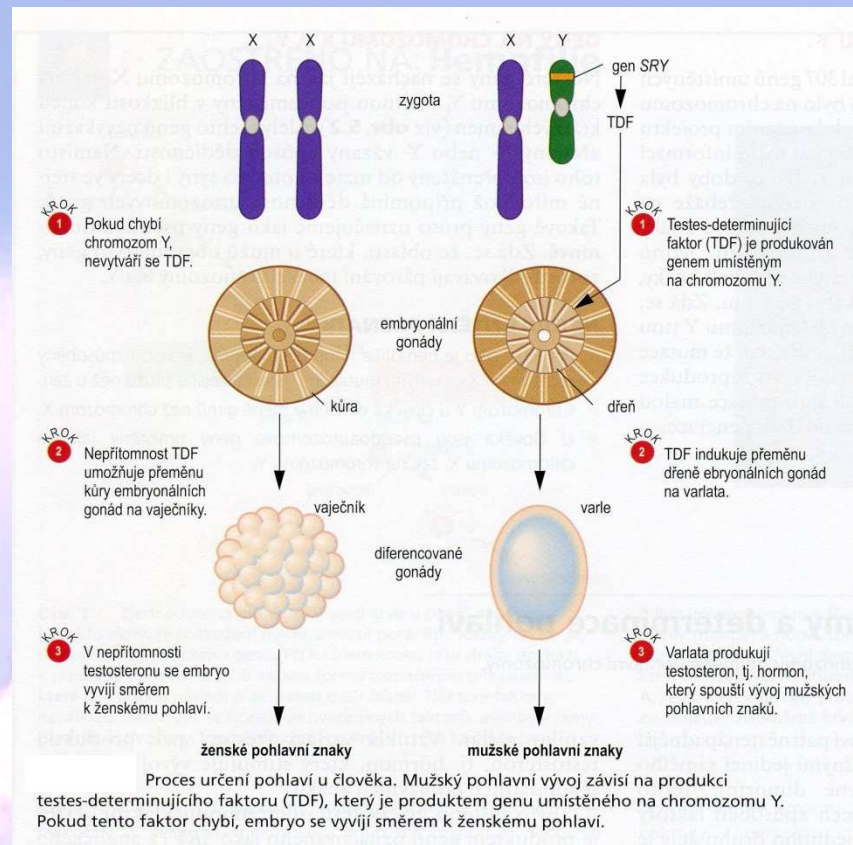
CHROMOSOM Y



gen SRY – „sex determining region Y“ – produktem je testes determinující faktor (TDF)

CHROMOSOM Y

pohlaví u člověka je určeno přítomností či absencí genu SRY, který řídí vývoj primordiálních gonád směrem ke vzniku testes



Obr. 7 (Nussbaum, 2004)



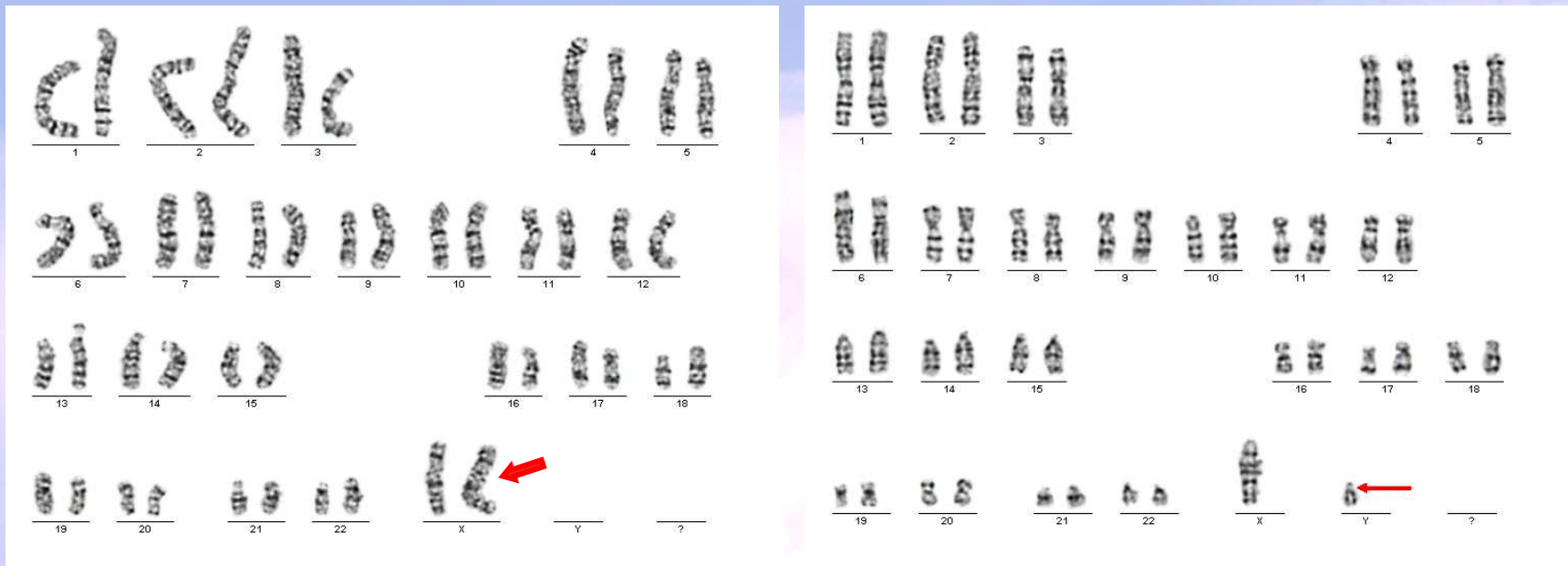
Nesoulad mezi typem pohlavních chromosomů v karyotypu a pohlavím pacienta

46,XYfemale

46,XXmale



Nesoulad mezi typem pohlavních chromosomů v karyotypu a pohlavím pacienta



46,XXmale

Obr. 8 (Dokumentace OLG FN Brno)

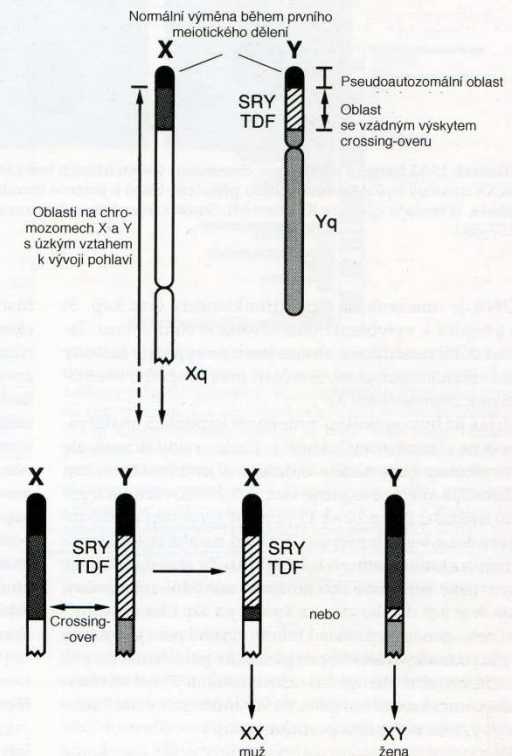
46,XYfemale

46,XY female; 46,XX male vznik fenotypů může mít spojitost

vznik v důsledku **abnormální rekombinace** mezi Xp a Yp v meióze v zárodečných buňkách otce, dochází k **přenosu genu SRY na chromosom X / ztráta genu SRY na chromosomu Y**

(gen SRY je lokalizován v blízkosti pseudoautosomální oblasti na Yp, obvykle do rekombinace zahrnován nebývá, normální rekombinace se týká pouze pseudoautosomálních oblastí)

Etologické aspekty vzniku mužů s karyotypem XX a žen s karyotypem XY vlivem abnormální výměny mezi sekvencemi vázanými na chromozomy X a Y. Tyto chromozomy normálně rekombinují v oblasti pseudoautosomálního segmentu na Xp/Yp při meiotickém dělení mužských pohlavních buněk. Pokud dojde k rekombinaci mezi specifickými částmi chromozomů X a Y ležícími pod hranicí pseudoautosomální oblasti, může být genetický materiál zodpovědný za mužskou pohlavní diferenciaci (včetně genu SRY) translokován z chromozomu Y na chromozom X. Oplození spermií obsahující takto pozměněný chromozom X vede ke vzniku muže s konstitucí XX. Naopak, pokud je vajíčko fertilizováno spermií s defektním chromozomem Y, na němž chybí gen SRY, vzniká žena s karyotypem XY.



Obr. 9 (Nussbaum, 2004)

46,XYfemale – další možnosti vzniku

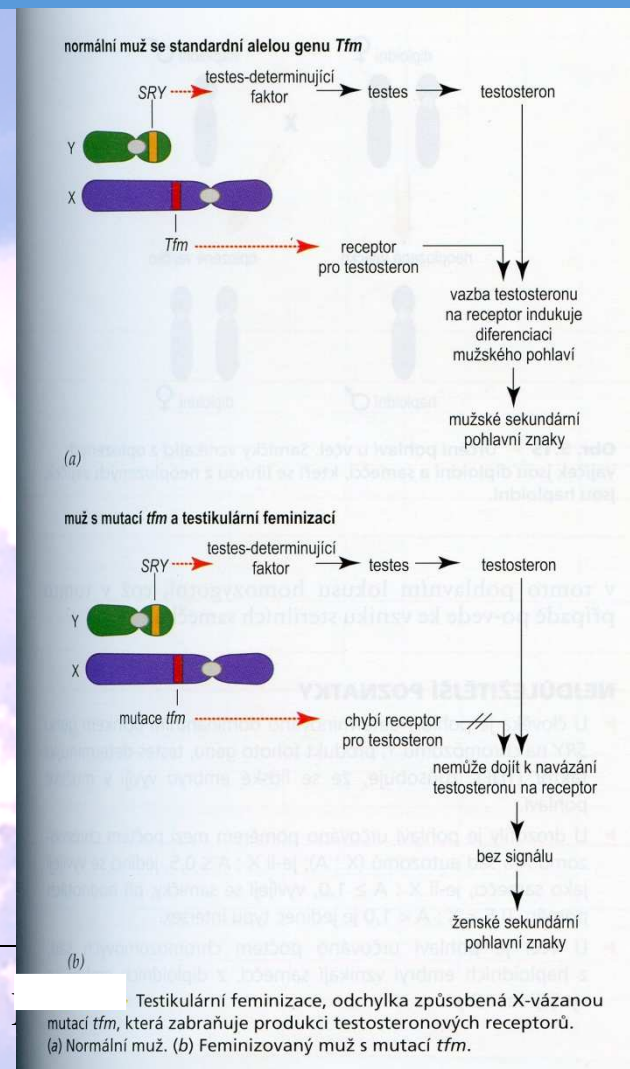
- mutace genů na jiných chromosomech nebo chromosomové změny
 - delece či mutace v genu Tfm na chromosomu X – syndrom testikulární feminizace (viz obrázek)
 - duplikace části Xp v oblasti Xp21 s lokalizací genu DAX1 – transkripční faktor, hraje roli při určení pohlaví, působení je závislé na genové dávce (nadbytek SRY produktu – tvorba varlat, nadbytek produktu DAX1 – tvorba vaječnicků)
 - mutace na autosomech
 - chromosom 17q gen SOX9, gen nezbytný pro tvorbu varlat
 - chromosom 9 pruh p24, gen DMRT1 delece – oblast nezbytná pro normální vývoj mužského pohlaví
 - chromosom 11 pruh p13 gen WT1 – dominantní mutace vede k výrazné poruše vývoje testikulární tkáně (ženský nebo obojetný genitál)
 - a další (pseudhermafroditismus...)



46,XYfemale – další možnosti vzniku

delece či mutace genu *Tfm* na chromosomu X – kóduje receptory pro testosteron – **rezistence cílových orgánů k androgenům** (SRY gen přítomen a je funkční) – **syndrom testikulární feminizace (androgen insensitivity syndrome)** – ženský fenotyp, přítomny testes v malé pánvi, predispozice k malignímu zvrhnutí

Obr. 10 (Nussbaum, 2004)



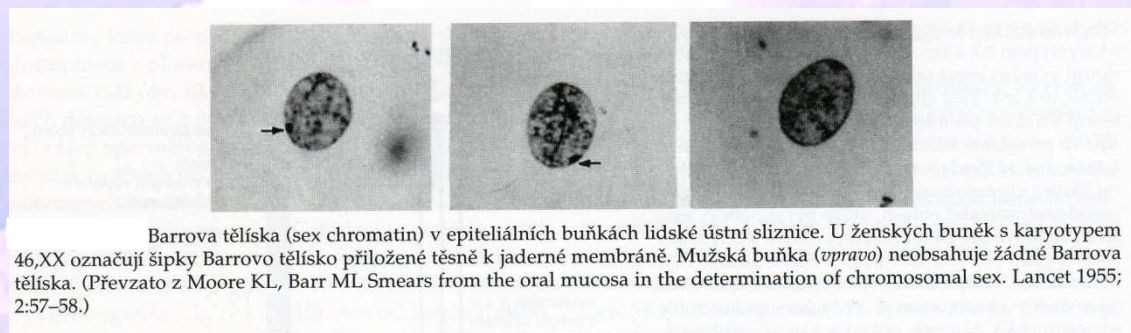
CHROMOSOM X

- normální ženský karyotyp – 2 chromosomy X
- normální mužský karyotyp – 1 chromosom X

autosomy – každý gen přítomen ve 2 kopiích, odchylky mohou vést k abnormálnímu fenotypu, v některých případech ke smrti jedince

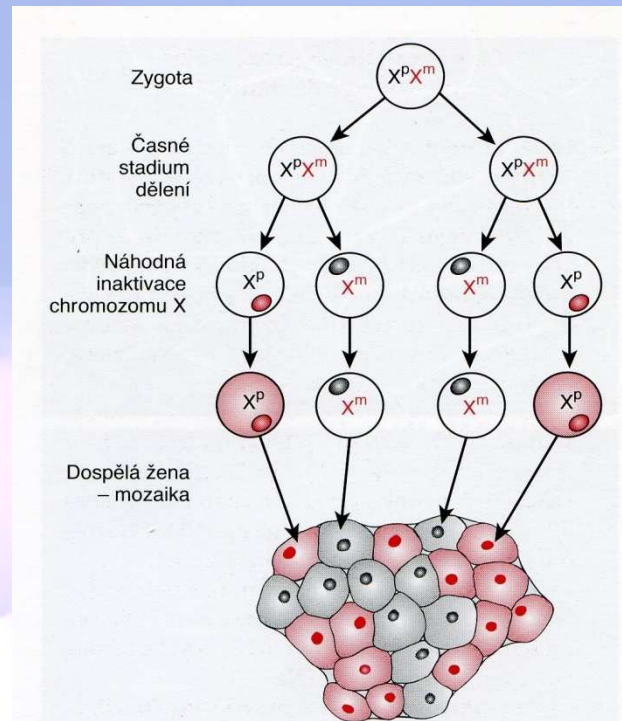
kompence rozdílu v počtu kopií X vázaných genů (**dávky genových produktů**)
u žen – **náhodná inaktivace jednoho X chromosomu (lyonizace)**
(Mary Lyonová 1961)

- jeden chromosom X se stává transkripčně inaktivním, v interfázních jádrech je viditelný v podobě Barrova tělíska (heterochromatin, sex chromatin) (Murray Barr)



Obr. 11 (Nussbaum, 2004)

CHROMOSOM X



Hypotéza Lyonové o náhodné inaktivaci X chromozomu v ženských somatických buňkách. X^p = paternálně zděděný chromozom X, X^m = maternálně zděděný chromozom X. Šedé nebo červené ovály představují tělíčka Barrové, vytvořená z inaktivovaného paternálního, respektive maternálního chromozomu. Dospělé tkáně (dole) jsou mozaikou populací klonů, exprimujících alely buď z X^p , nebo z X^m . (Upraveno podle Rosenberga LE Inborn errors of metabolism, z Bondy PK, Rosenberg LE (ed.) Metabolic control and disease, 8. vyd., WB Saunders 1980, Philadelphia, s. 73-102.)

Obr. 12 (Nussbaum, 2004)

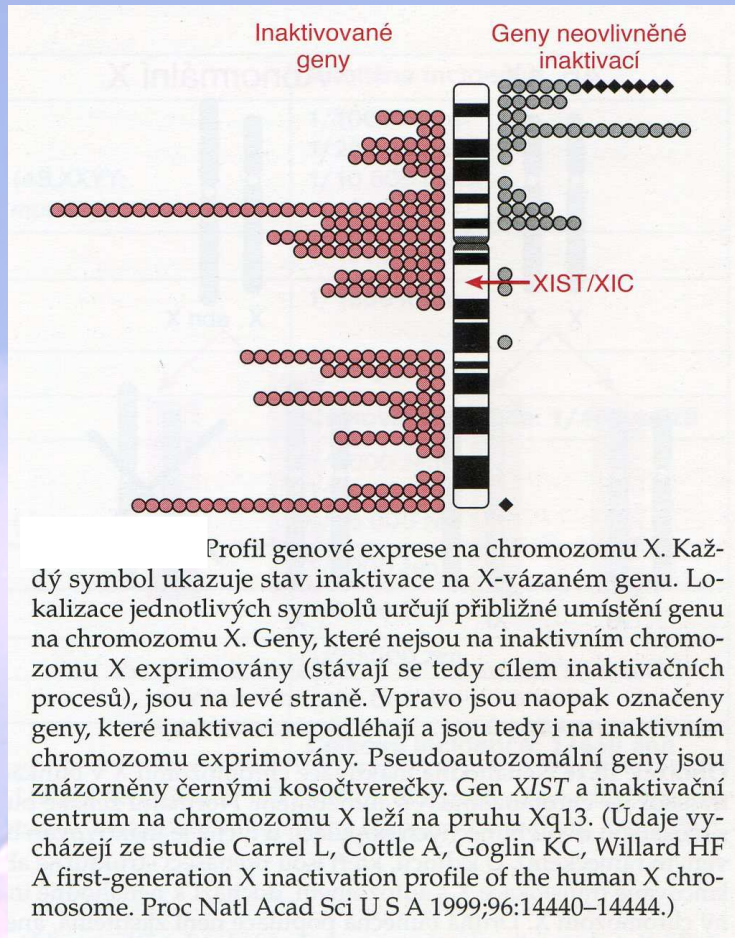


CHROMOSOM X

- k inaktivaci jednoho X chromosomu dochází v časném stádiu vývoje embrya
- inaktivace chromosomu maternálního či paternálního původu je náhodná (tkáně – mozaika populací klonů, které exprimují alely genů buď z paternálního nebo maternálního chromosomu X)
- jakmile k inaktivaci dojde, jedná se o jev trvalý (v somatických buňkách) a všechny buňky, které vzniknou dělením buňky mateřské, mají inaktivovaný stejný chromosom X
- v zárodečné linii je inaktivovaný X chromosom reaktivován (pravděpodobně důležité pro úspěšné dokončení oogeneze)
- u karyotypů s početními změnami – nadbytečnými chromosomy X – jsou vždy všechny X chromosomy, kromě jednoho, inaktivovány, každý X chromosom může tvořit samostatné Baarovo tělísko nebo mohou vytvářet jen 1



CHROMOSOM X



Obr. 13 (Nussbaum, 2004)

na inaktivovaném X chromozomu je inaktivována většina **genů**, ale **některé zůstávají aktivní** (10 – 15% genů), k jejich přepisu dochází na inaktivovaném i neinaktivovaném chromozomu, více je jich lokalizováno na **Xp** význam – kompenzace genové dávky (geny, které mají kopii na chromozomu Y (v pseudoautosomálních oblastech i mimo ně), které jsou u žen exprimovány ve vyšší míře než u mužů)

- **klinický význam – vysvětlení fenotypu Turnerova syndromu (a dalších abnormalit vedoucích k podobnému fenotypu – delece Xp) – nesprávná dávka genů**

X inaktivační centrum (**XIC**) – oblast, která zahrnuje **gen XIST** (lokalizace Xq13) – klíčový regulační lokus X inaktivace

CHROMOSOM X

náhodná inaktivace chromosomu X

nenáhodná inaktivace chromosomu X – speciální případy

- nebalancovaná strukturní aberace chromosomu X (delece, duplikace, izochromosomy) – **preferenční inaktivace strukturně abnormálního chromosomu**
- balancovaná translokace chromosomu X s autosome – **normální X chromosom je preferenčně inaktivován** (při inaktivaci X s translokací by došlo k inaktivaci autosomálního úseku a k projevu abnormálního fenotypu jako u nebalancovaného karyotypu)
- **nebalancovaný karyotyp** (část chromosomu X zahrnující oblast XIC, na němž je translokována část autosomu) – potomci přenašeče balancované translokace X chromosomu s autosome – **postižený chromosom vždy inaktivován**

klinický význam – minimalizace následků chromosomové poruchy



Doporučená literatura

- 1) Nussbaum R.L., McInnes R.R., Willard H.F.: Klinická genetika, Triton, 6. vydání, 2004, ISBN 80-7254-475-6

