

GONOSOMY

vytvořilo CMBG FN Brno
zpracovala Mgr. Navaříková



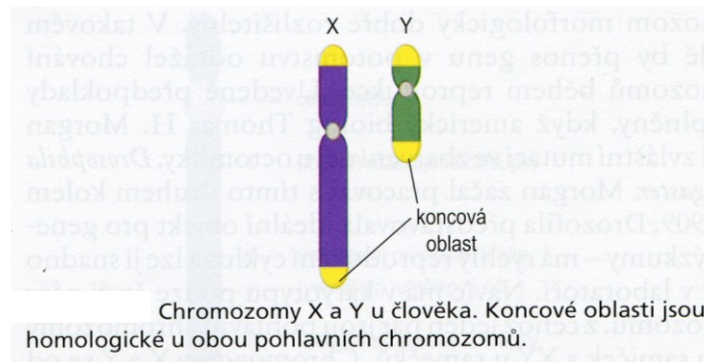
GONOSOMY – CHROMOSOMY X, Y

ODLIŠNOSTI MEZI X A Y CHROMOSOMEM:

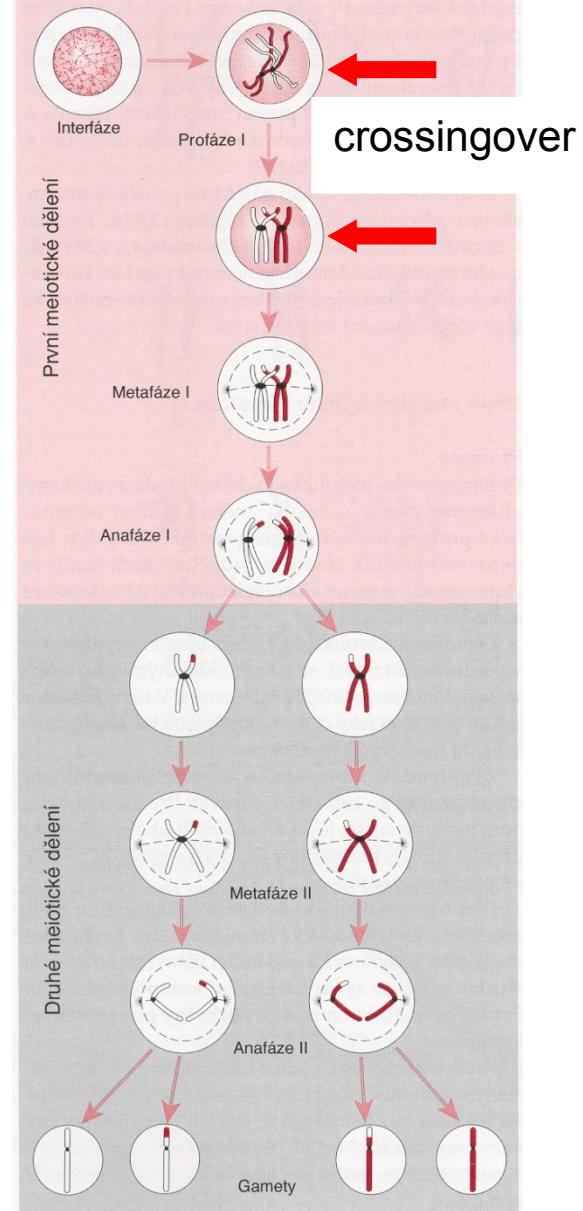
- odlišná morfologie (Y menší než X, u chromosomu Y centromera blíže ke konci krátkých ramének než u X)
- chromosomy X a Y obsahují jen malé množství homologního genetického materiálu (**PSEUDOAUTOSOMÁLNÍ OBLASTI** + některé geny mimo pseudoautosomální oblasti)

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)



MEIÓZA



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

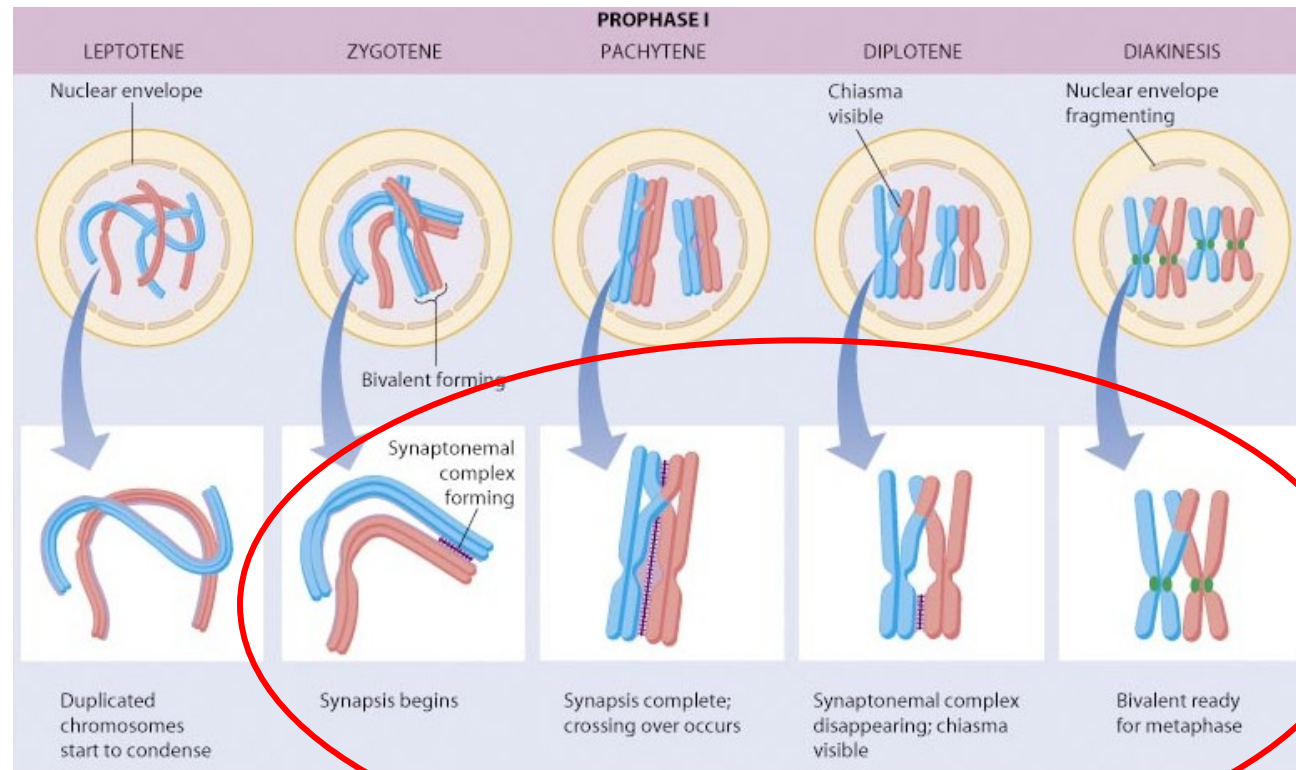


NI
D

FAKULTNÍ
NEMOCNICE
BRNO

AUTOSOMY – crossing over

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

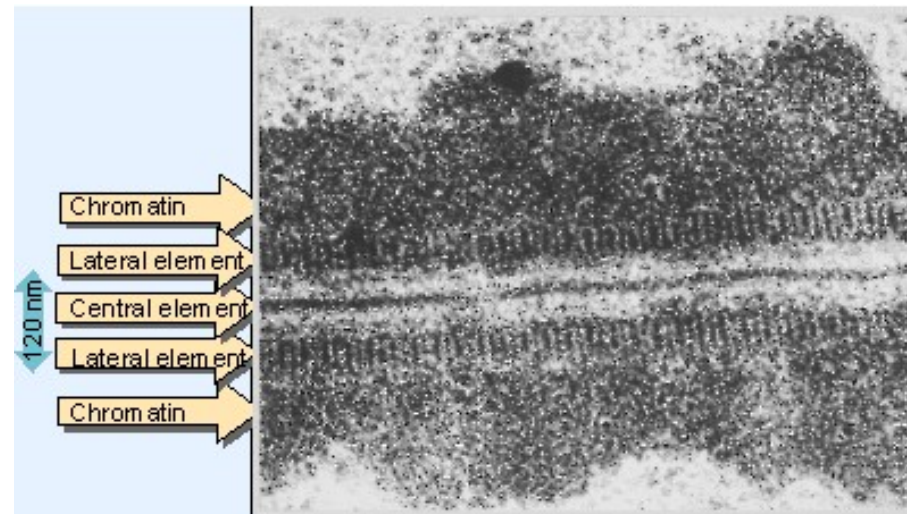
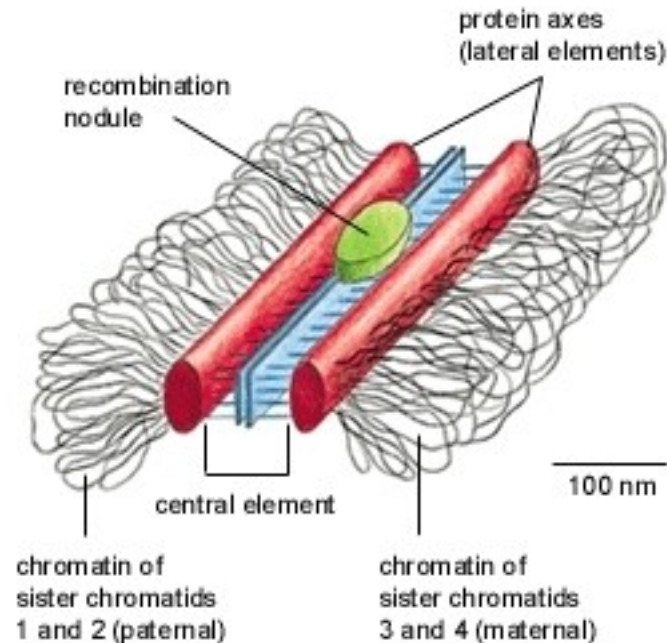


Copyright © 2009 Pearson Education, Inc.

Autosomy v chromosomovém páru – homologní po celé délce chromosomů

AUTOSOMY – crossing over

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



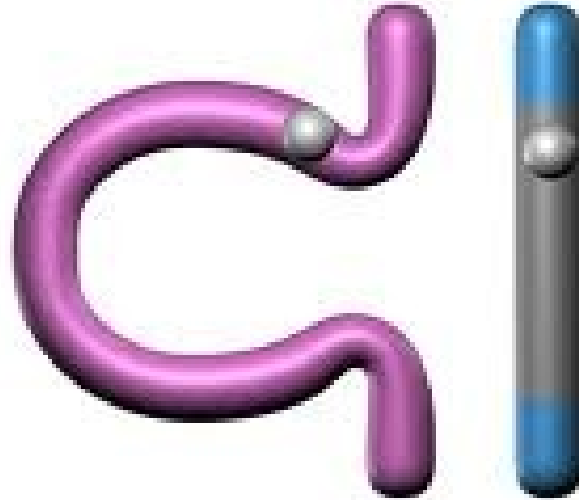
Synaptonemální komplex



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



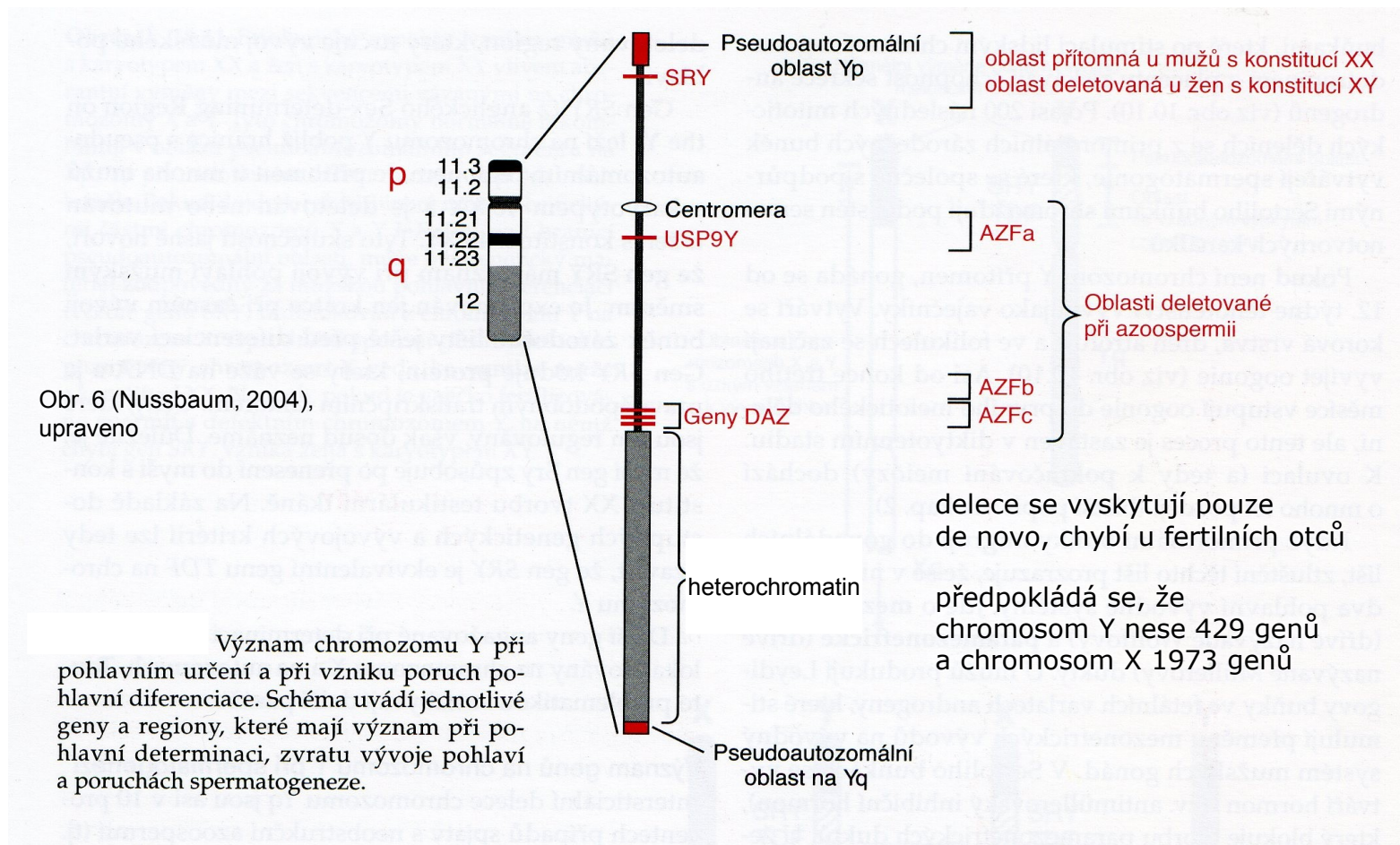
Dědičnost genů v pseudoautosomálních oblastech připomíná dědičnost autosomálních genů –
pseudoautosomální dědičnost



NI
D

FAKULTNÍ
NEMOCNICE
BRNO

CHROMOSOM Y



Gen *SRY* – „Sex determining region Y“, lokalizace Yp11.2 – produktem je protein TDF (Testis determining factor)

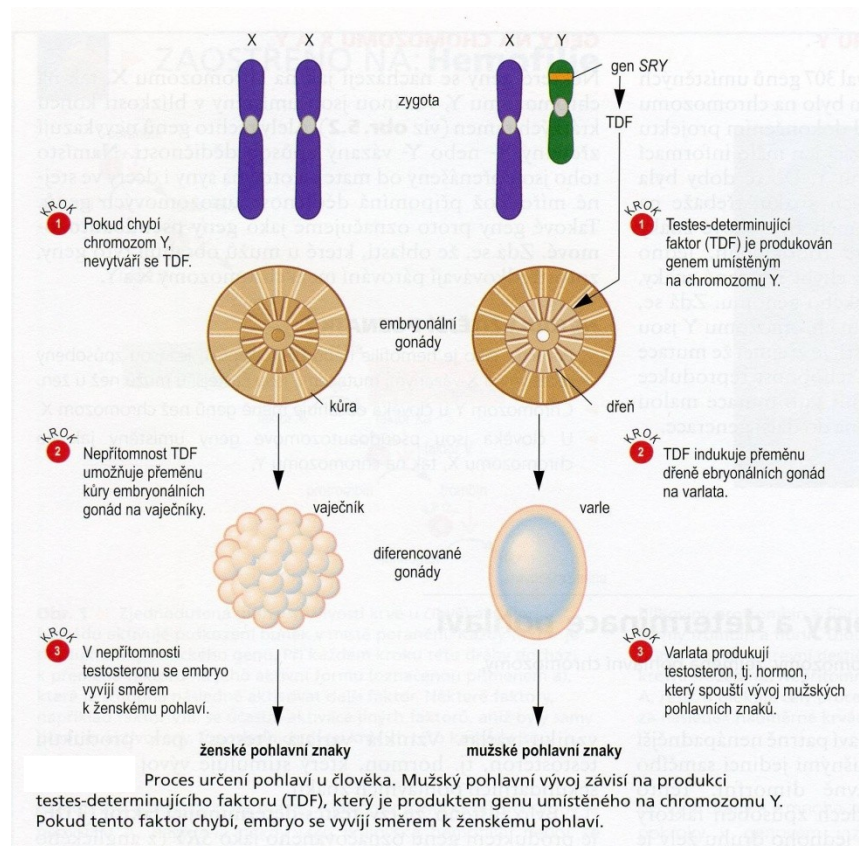


NI
D

FAKULTNÍ
NEMOCNICE
BRNO

CHROMOSOM Y

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



NI
D

FAKULTNÍ
NEMOCNICE
BRNO

PORUCHY POHLAVNÍHO VÝVOJE (DISORDERS OF SEX DEVELOPMENT – DSD)

- Odhad frekvence výskytu všech anomálií pohlavního vývoje je 1:4500 živě narozených dětí.
- Poruchy pohlavního vývoje definujeme jako komplexní vrozené vady, kde chromosomové, gonadální a anatomické pohlaví není ve vzájemném souladu. Problematika je široká, zahrnuje poruchy na úrovni genů, které hrají roli ve vývoji ovaríí a testes (SRY, NR0B1, SOX3, SOX9, NR5A1, WNT4, AR, CYP21A2), na úrovni karyotypu můžeme detekovat nesoulad chromosomového a fenotypového pohlaví.

Cytogenetické nálezy v souvislosti s DSD:

1) konstituční karyotyp jedince není v souladu s fenotypovým pohlavím jedince –

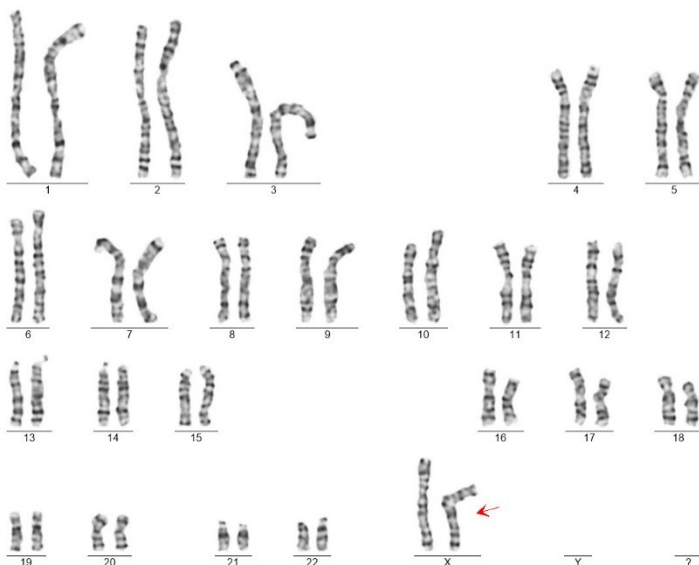
- 46,XY – 1) zdánlivě normální ženský fenotyp (kratší pochva, chybí děloha a vejcovody, varlata v pánvi), mužský karyotyp, identifikují se jako ženy
- 2) varlata a nekompletně maskulinizovaný nebo ženský genitál
- 46,XX – 1) mužský fenotyp (menší varlata, gynekomastie, infertilita, u některých hypospadiie, kryptorchismus), ženský karyotyp, identifikují se jako muži
- 2) obojetné gonády
- 3) vaječníky, ale neurčitý nebo mužský genitál

2) v konstitučním karyotypu jedince je detekována chromosomová abnormalita pohlavních chromosomů - sex chromosome DSDs:

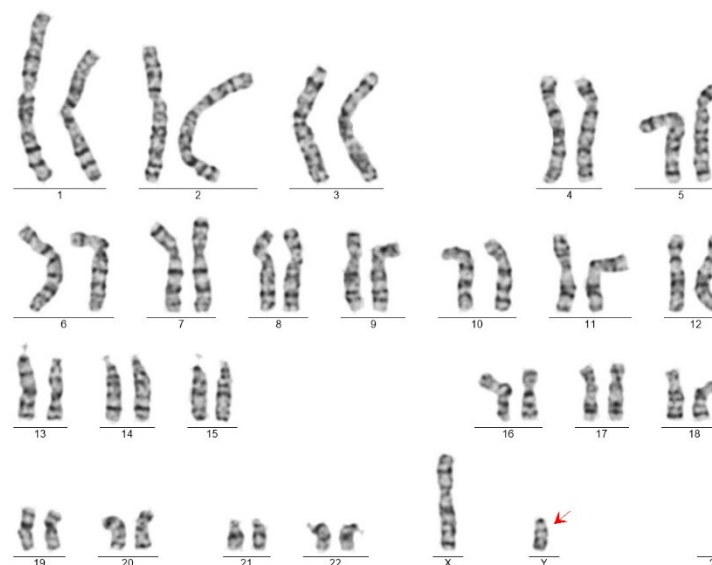
- karyotyp 45,X (ztráta germinálních buněk, degenerace oocytů, ovariální dysgeneze)
- karyotyp 47,XXY (selhání vývoje pohlavních buněk – azoospermie, infertilita)
- 45,X/46,XY – smíšená gonadální dysgeneze



Nesoulad mezi typem pohlavních chromosomů v karyotypu a pohlavím pacienta



46,XX u pacienta s mužským fenotypem



46,XY u pacientky s ženským fenotypem



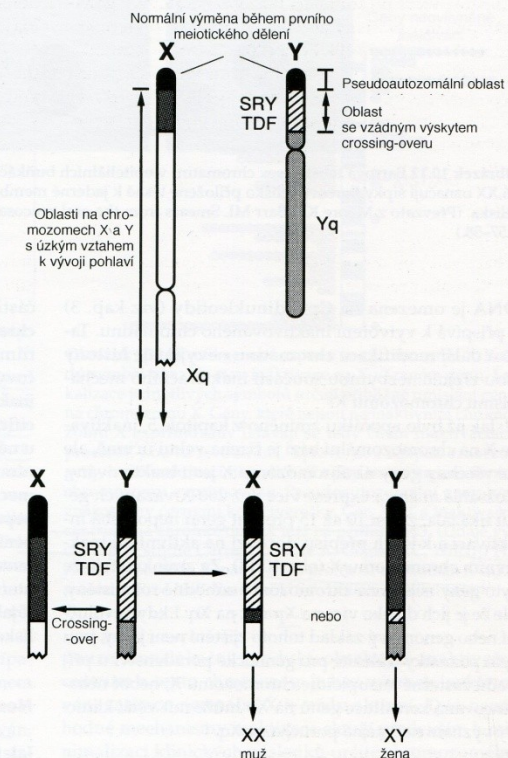
46,XX u jedinců s mužským fenotypem

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)

Fenotyp: normální mužský fenotyp, malý vzrůst, malá testes, gynekomastie, sterilita související s azoospermií. Cítí se být muži.

Etiologické aspekty vzniku mužů s karyotypem XX a žen s karyotypem XY vlivem aberrantní 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 chromosom X. Oplození spermií obsahující takto pozměněný chromosom 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.



46,XY u jedinců s ženským fenotypem (+ další fenotypové varianty)

Syndrom androgenní insensitivity (AIS) (dříve Syndrom testikulární feminizace)

Nejčastější mužský pseudohermafroditismus. Jedinec s tímto syndromem má **mužský karyotyp**, oboustranně založená varlata, ale organismu chybí androgenní receptory (AR). Příčinou receptorového deficitu je porucha genu AR, lokalizovaného na chromosomu X v pozici Xq11-12. Dosud bylo popsáno více než 1000 mutací AR genu. Mutace způsobí neschopnost cílové tkáně odpovědět úplně nebo částečně na androgenní podnět. Dochází k narušení sexuálního vývoje, klinický obraz je velmi variabilní, od fenotypických žen až po téměř normální muže s nedostatečnou virilizací a infertilitou.

Syndrom úplné (kompletní) androgenní insensitivity (CAIS) – zevní genitál ženský, krátká, slepě zakončená vagina, karyotyp mužský, infertilita, cítí se být ženami

Pacientky jsou vyšetřovány pro primární amenoreu, výjimečně pro potíže při pohlavním styku. Jsou přítomna varlata v pánevní dutině, tříselném kanálu nebo velkých labiích. Hrozí malignizace varlat, riziko vzrůstá v pubertě. Odstranění gonád je indikováno co nejdříve po stanovení diagnózy.

Syndrom částečné (parciální) androgenní insensitivity (PAIS) – různě vyjádřený obojetný zevní genitál, karyotyp mužský

Syndrom mírné (mild) androgenní insensitivity (MAIS) – fenotyp mužský, hypospadie, gynekomastie, infertilita

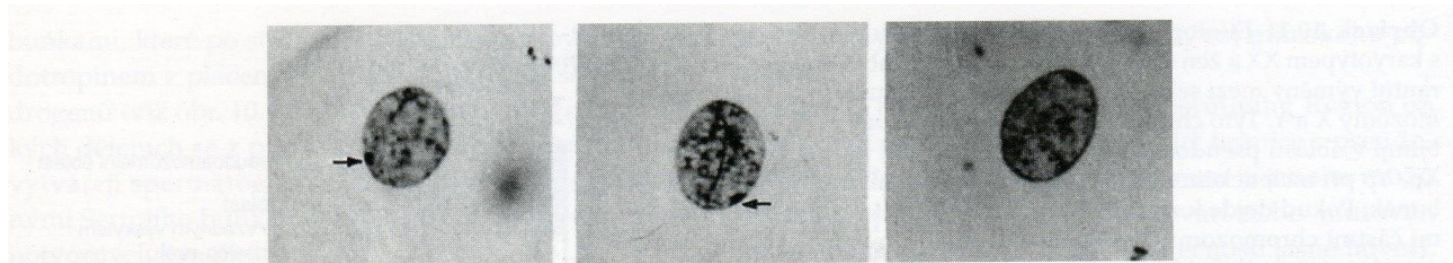


CHROMOSOM X

- 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

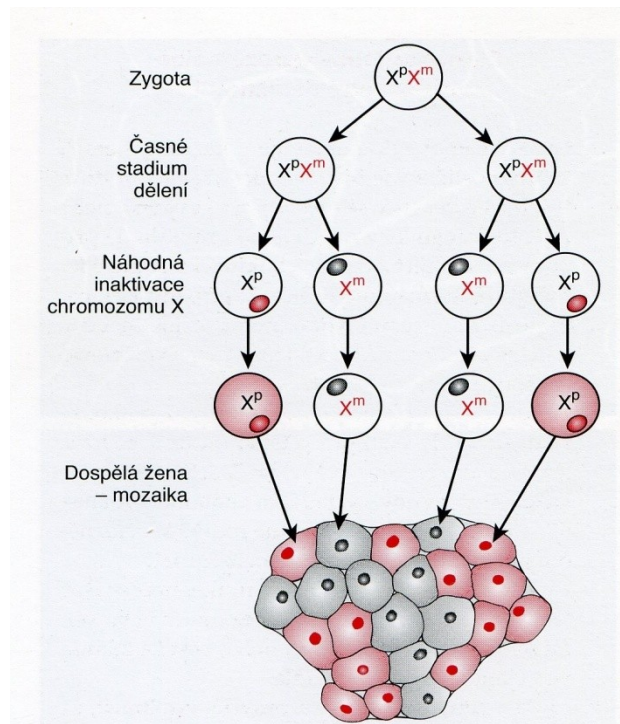
kompence rozdílu v počtu kopií X vázaných genů (**dávky genových produktů**)
u žen – **náhodná inaktivace jednoho X chromosomu (lyonizace)** (Mary Lyonová 1961)
- jeden chromosom X se stává transkripčně inaktivním, v interfázních jádrech je viditelný v podobě Barrova tělíska (heterochromatin, sex chromatin) (Murray Barr)



Barrova tělíska (sex chromatin) v epiteliálních buňkách lidské ústní sliznice. U ženských buněk s karyotypem 46,XX označují šipky Barrovo tělísko přiložené těsně k jaderné membráně. Mužská buňka (vpravo) neobsahuje žádné Barrova tělíska. (Převzato z Moore KL, Barr ML Smears from the oral mucosa in the determination of chromosomal sex. Lancet 1955; 2:57–58.)



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.)



NI
D

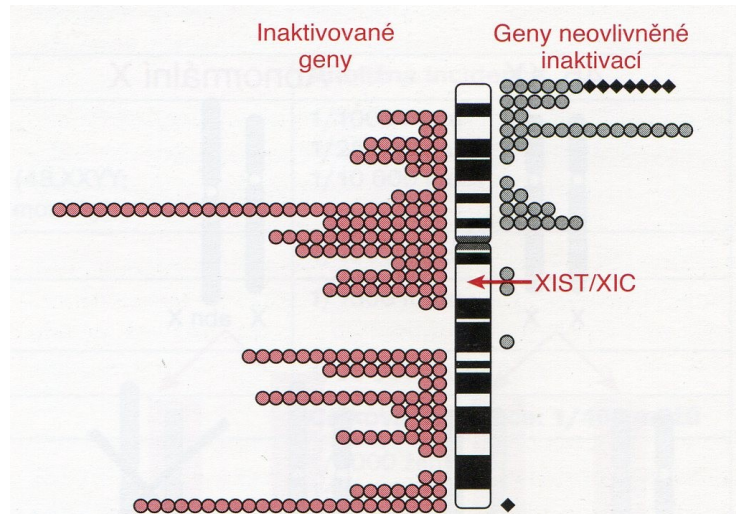
FAKULTNÍ
NEMOCNICE
BRNO

CHROMOSOM X

- K inaktivaci jednoho X chromosomu dochází v časném stádiu vývoje embrya
- Inaktivace chromosomu maternálního či paternálního původu je náhodná (tkáň – 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. Inaktivovaný X chromosom tvoří ložisko vysoce kondenzovaného chromatinu - Barrovo tělísko.
- V zárodečné linii je inaktivovaný X chromosom reaktivován (pravděpodobně důležité pro úspěšné dokončení oogeneze)
- U karyotypů s početnými změnami – nadbytečnými chromosomy X – jsou vždy všechny X chromosomy, kromě jednoho, inaktivovány, každý X chromosom může tvořit samostatné Barrovo tělísko nebo mohou vytvářet jen 1



CHROMOSOM X



Profil genové exprese na chromozomu X. Každý symbol ukazuje stav inaktivace na X-vázaném genu. Lokalizace jednotlivých symbolů určují přibližné umístění genu na chromozomu X. Geny, které nejsou na inaktivním chromozomu X exprimovány (stávají se tedy cílem inaktivačních procesů), jsou na levé straně. Vpravo jsou naopak označeny geny, které inaktivaci nepodléhají a jsou tedy i na inaktivním chromozomu exprimovány. Pseudoautozomální geny jsou znázorněny černými kosočtverečky. Gen *XIST* a inaktivační centrum na chromozomu X leží na pruhu Xq13. (Údaje vycházejí ze studie Carrel L, Cottle A, Goglin KC, Willard HF A first-generation X inactivation profile of the human X chromosome. Proc Natl Acad Sci U S A 1999;96:14440–14444.)

Na inaktivovaném X chromosomu je inaktivována většina genů, ale některé zůstávají aktivní (15% genů), k jejich přepisu dochází na inaktivovaném i neaktivovaném chromosomu, více je jich lokalizováno na **Xp**. Některé unikají inaktivaci ve většině buněk a tkání, u jiných genů je tento jev specifický pro určité typy buněk či tkání.

Význam – kompenzace genové dávky (geny, které mají kopii na chromosomu 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, normální X zůstává aktivní**

Klinický význam – minimalizace následků chromosomové poruchy



NI
D

FAKULTNÍ
NEMOCNICE
BRNO

Kontakt pro dotazy: Navarikova.Marta@fnbrno.cz