

# GONOSOMY

vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno  
s podporou projektu OPvK



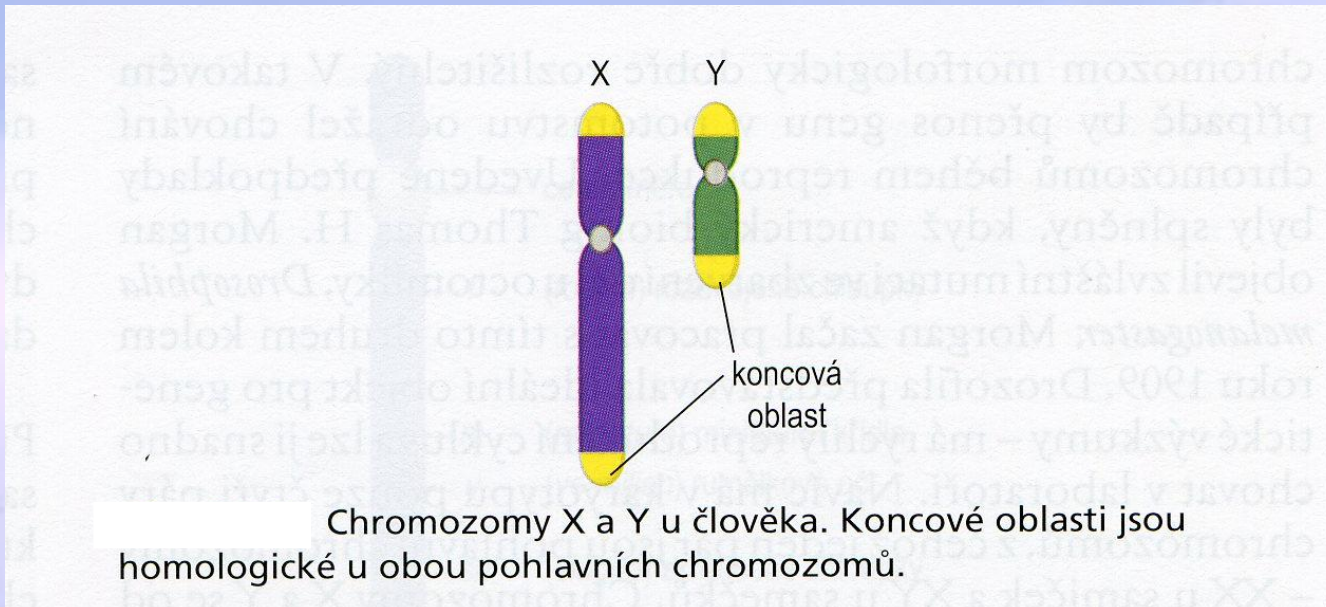
INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

zpracovala Mgr. Hanáková



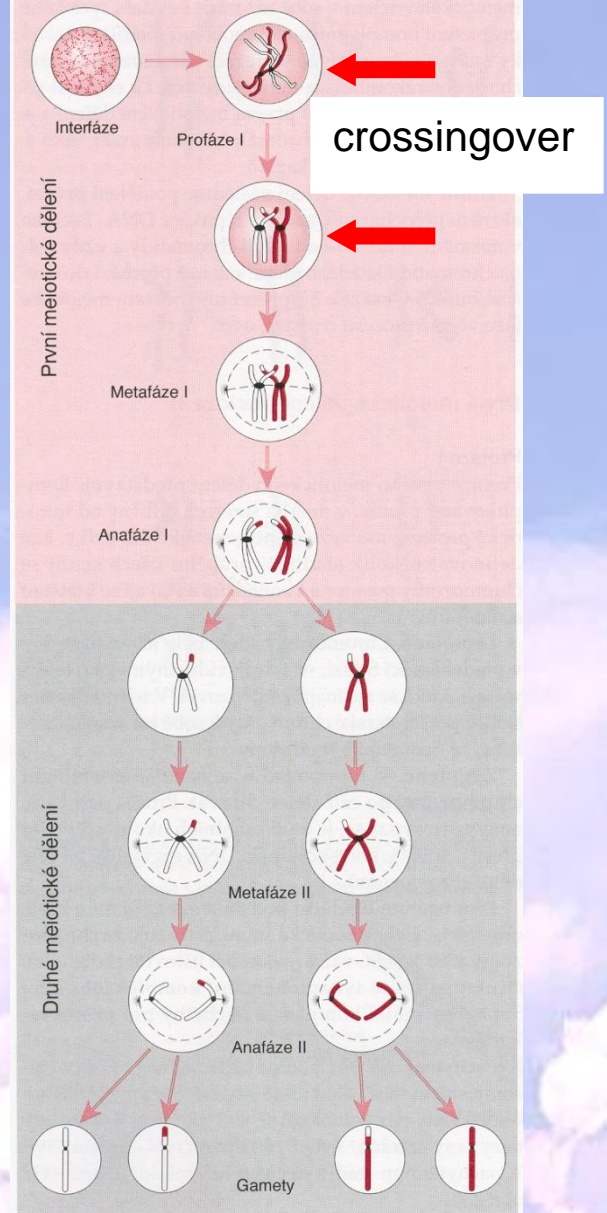
# GONOSOMY – CHROMOSOMY X, Y

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)

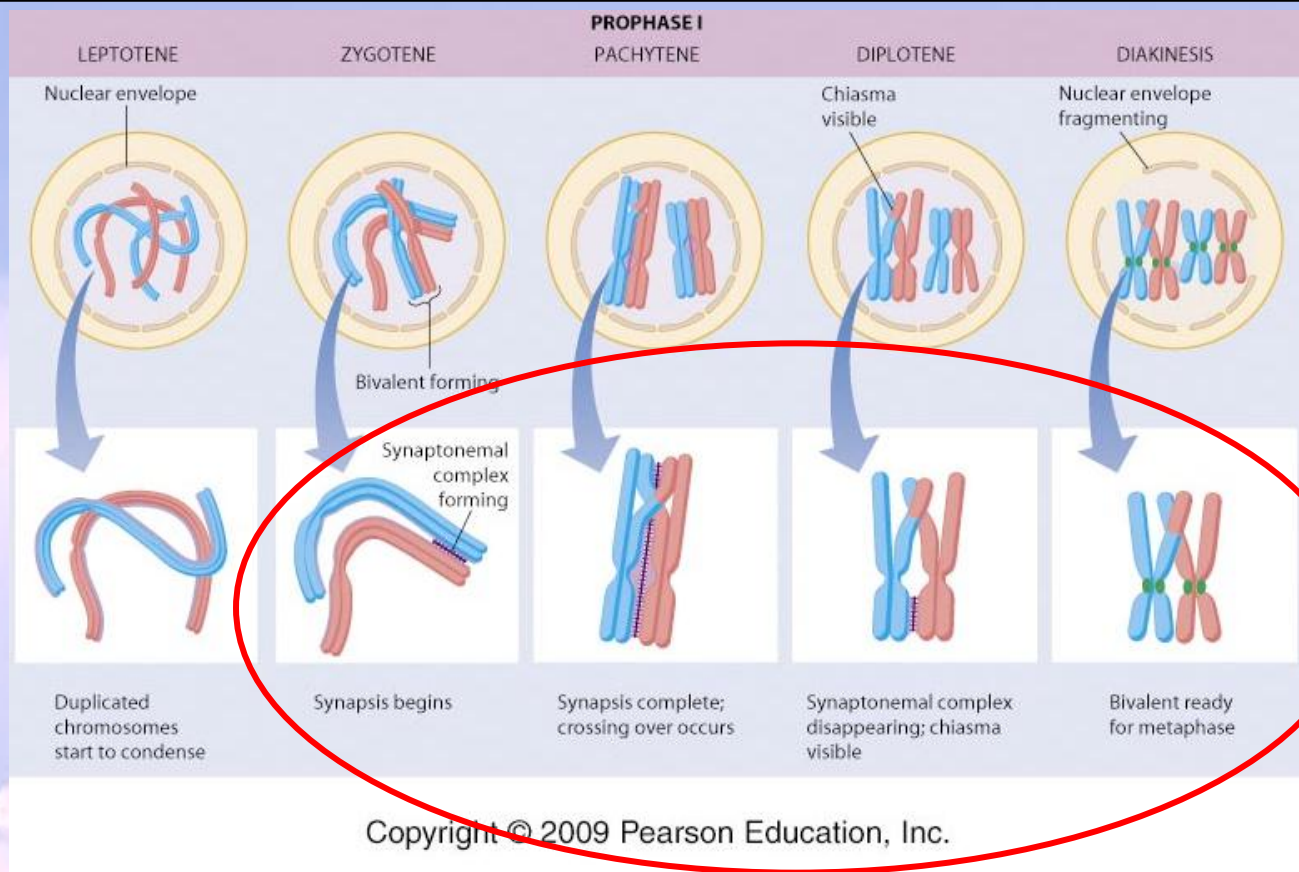
## ODLIŠNOST MEZI CHROMOSOMY X A Y A AUTOSOMY:

- 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

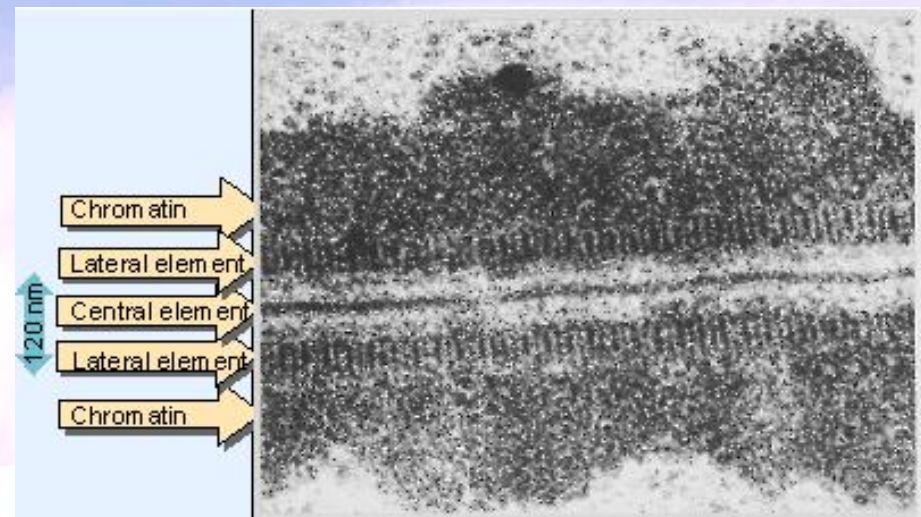
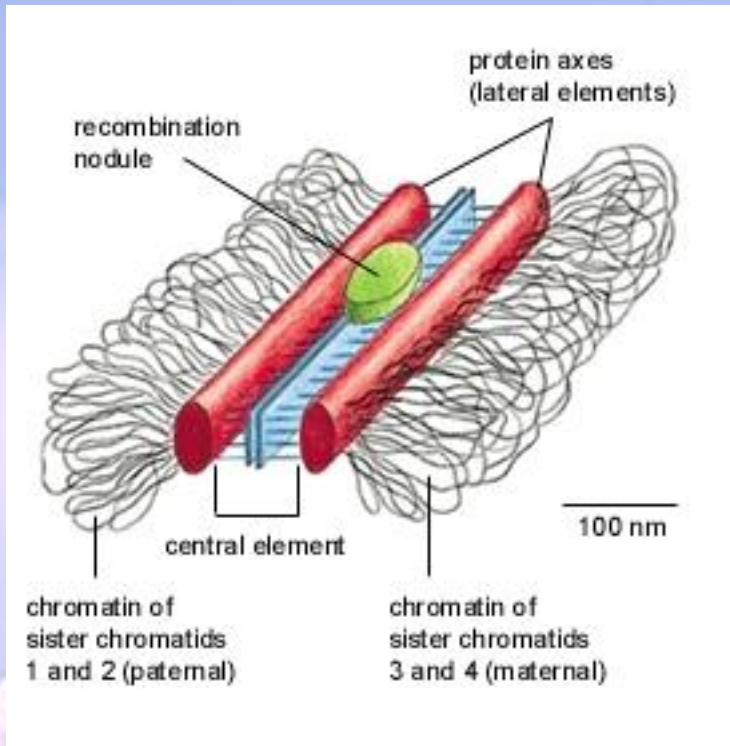
(párování po celé délce chromosomů v profázi meiózy I  
- proces vzniku spermií)



Obr. 3

# AUTOSOMY – crossing over

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

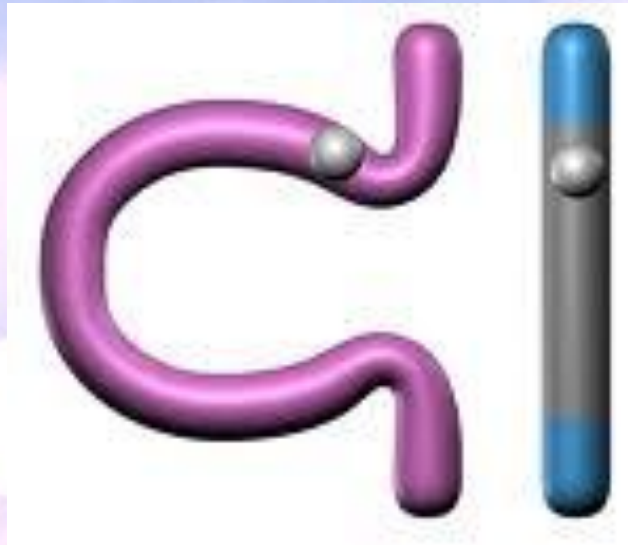


Obr. 4

# CHROMOSOMY X, Y – crossing over

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

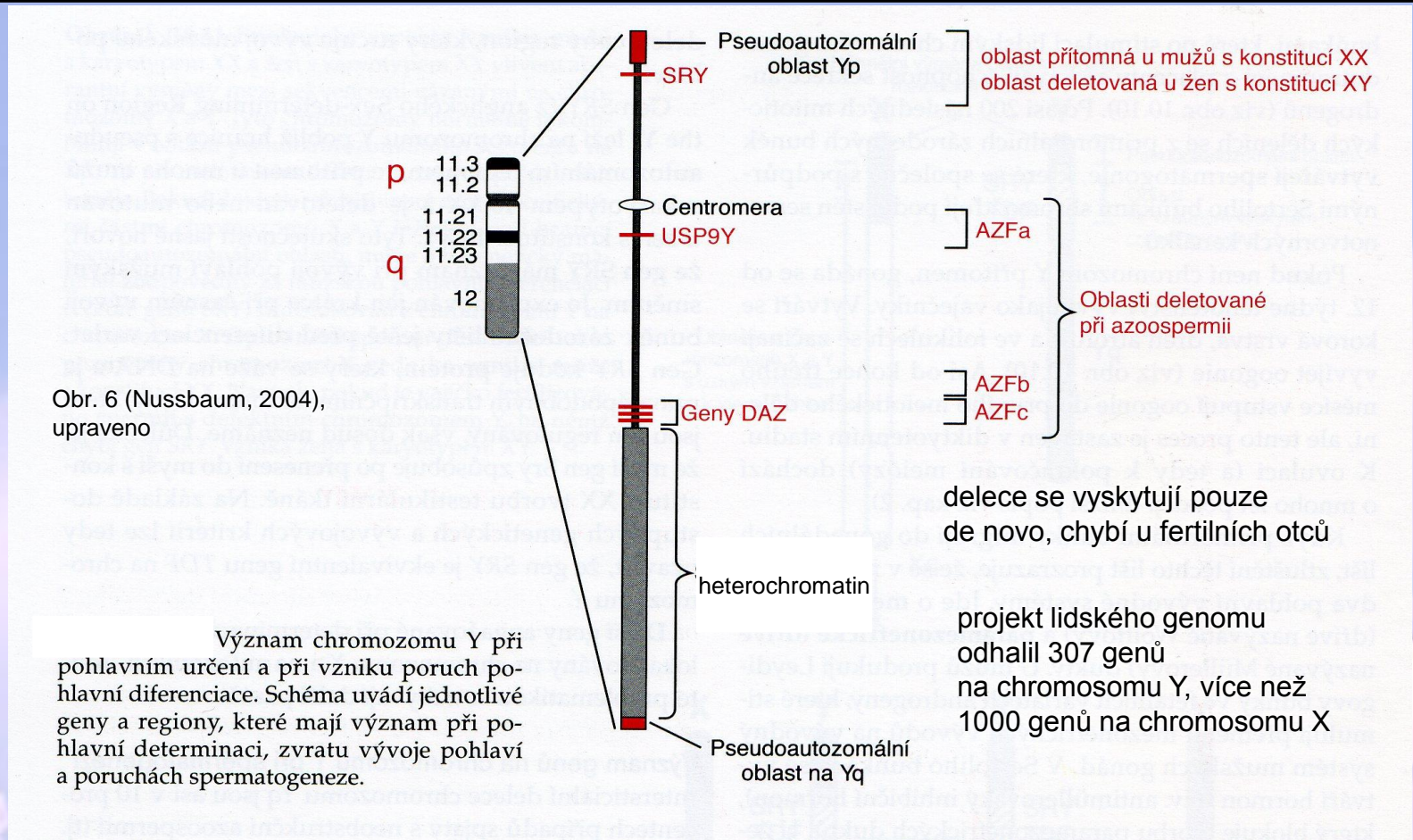
k párování v meióze I dochází pouze v pseudoautosomálních oblastech  
na koncích krátkých a dlouhých ramen chromosomů X a Y



Obr. 5

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

# CHROMOSOM Y



Obr. 6 (Nussbaum, 2004), upraveno

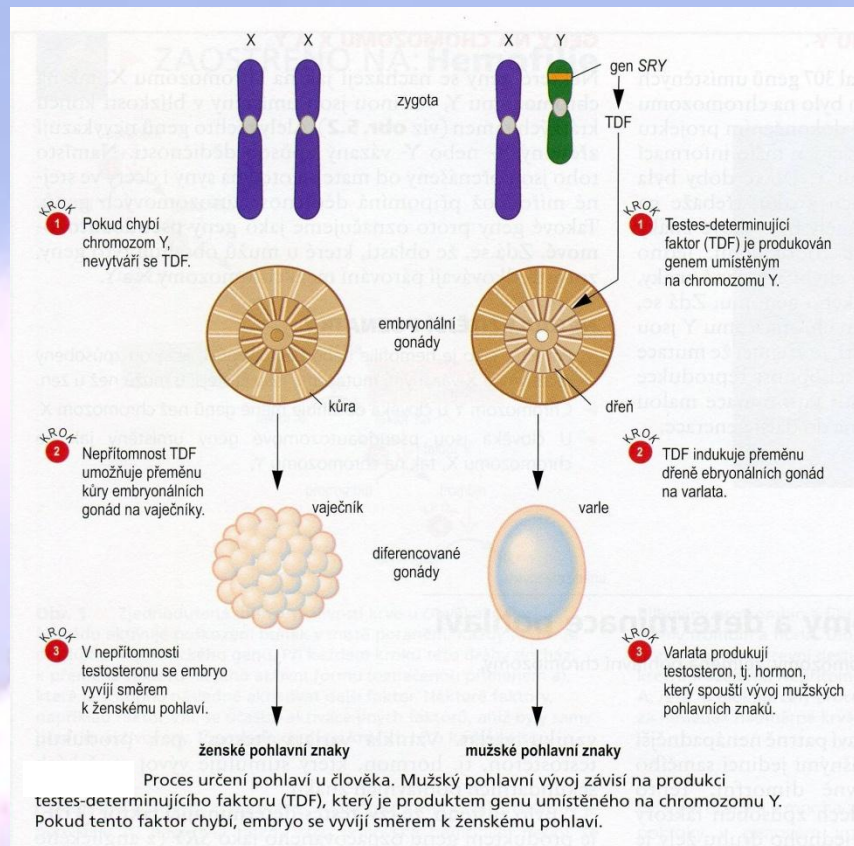
Význam chromozomu Y při pohlavním určení a při vzniku poruch pohlavní diferenciaci. Schéma uvádí jednotlivé geny a regiony, které mají význam při pohlavní determinaci, zvratu vývoje pohlaví a poruchách spermatogeneze.

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**



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



# Nesoulad mezi typem pohlavních chromosomů v karyotypu a pohlavím pacienta



46,XXmale

Obr. 8 (Dokumentace OLG FN Brno)

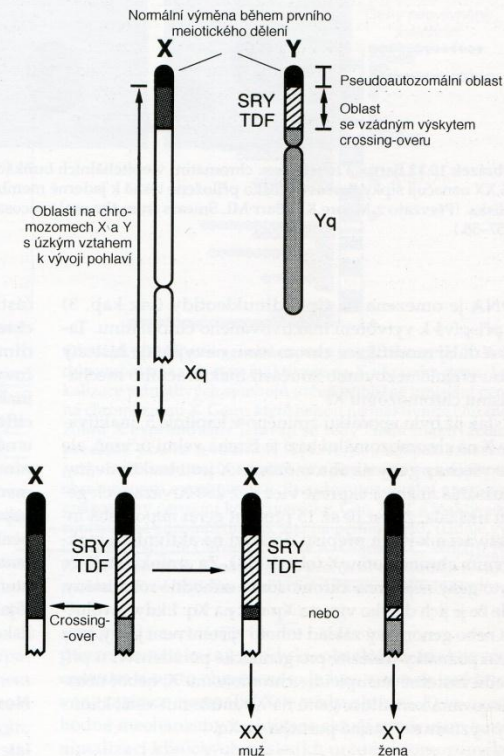
46,XYfemale

# 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)

Etiologické 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. Oplodnění 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

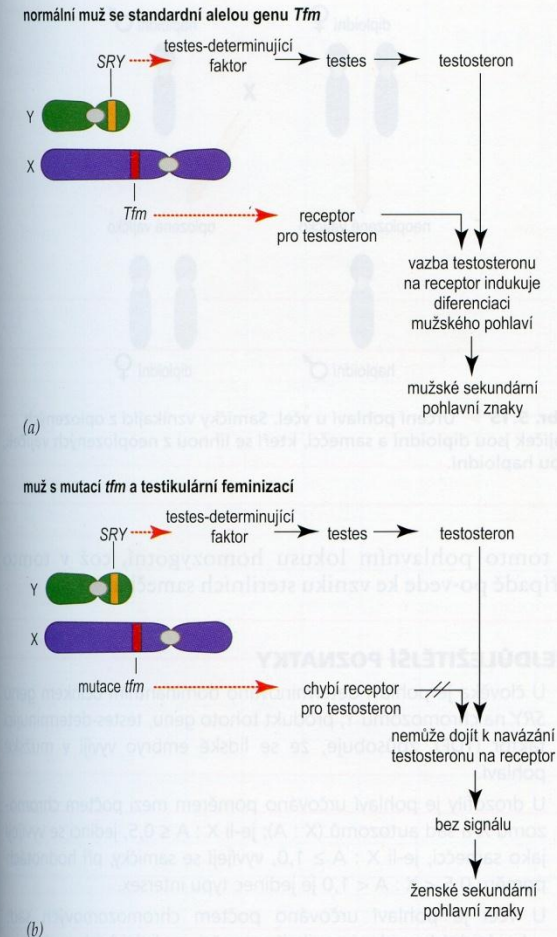
- mutace genů na jiných chromosomech nebo chromosomové změny
  - delece či mutace v genu Tfm na chromosomu X – syndrom testikulární feminizace (viz obrázek)
  - duplikace části Xp v oblasti Xp21 s lokalizací genu DAX1 – transkripční faktor, hraje roli při určení pohlaví, působení je závislé na genové dávce (nadbytek SRY produktu – tvorba varlat, nadbytek produktu DAX1 – tvorba vaječníků)
  - 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 (pseudohermafroditismus...)



# 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)



Testikulární feminizace, odchylka způsobená X-vázanou mutací *tfm*, která zabraňuje produkci testosteronových receptorů. (a) Normální muž. (b) Feminizovaný muž s mutací *tfm*.

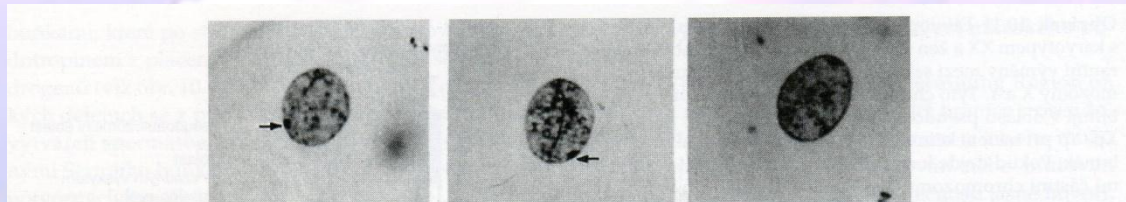
# CHROMOSOM X

- 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)

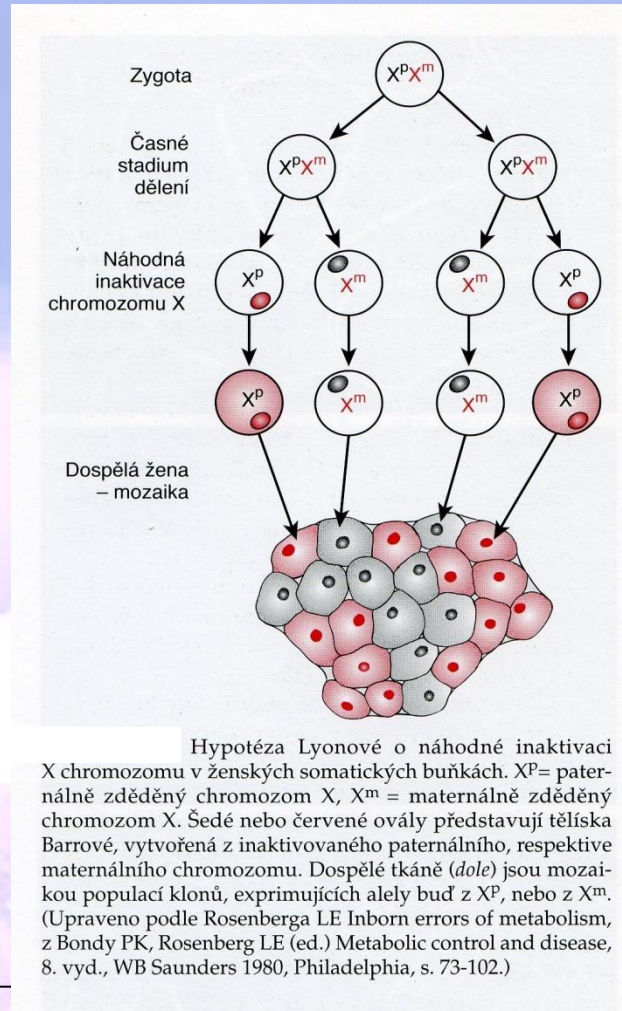
- jeden chromosom X se stává transkripčně inaktivním, v interfázních jádrech je viditelný v podobě Barrova tělíska (heterochromatin, sex chromatin) (Murray Barr)



Barrova tělíska (sex chromatin) v epiteliálních buňkách lidské ústní sliznice. U ženských buněk s karyotypem 46,XX označují šípky Barrovo tělíska 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.)

Obr. 11 (Nussbaum, 2004)

# CHROMOSOM X



Obr. 12 (Nussbaum, 2004)

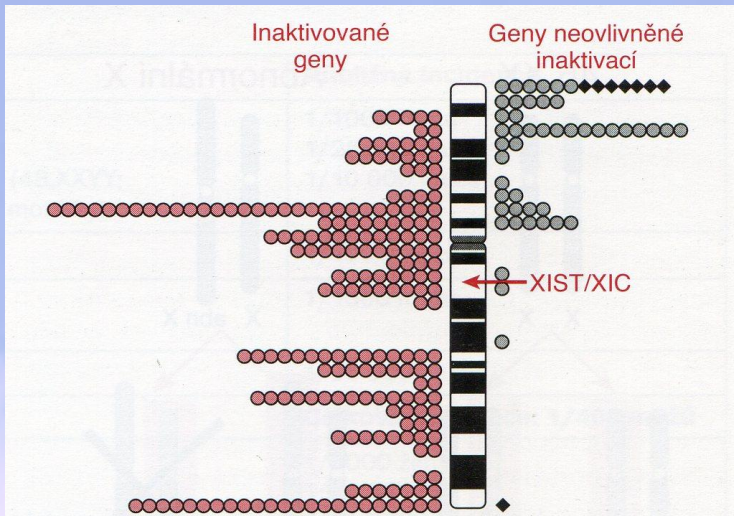


# CHROMOSOM X

- 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 aberacemi – 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



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.)

Obr. 13 (Nussbaum, 2004)

na inaktivovaném X chromosomu je inaktivována většina **genů**, ale **některé zůstávají aktivní** (10 – 15% genů), k jejich přepisu dochází na inaktivovaném i neinaktivovaném chromosomu, více je jich lokalizováno na **Xp**

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**

**klinický význam – minimalizace následků chromosomové poruchy**



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



# Doporučená literatura

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



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



# Použitá literatura

## Text:

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

## Obrázky:

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

