

Cytogenetika 07

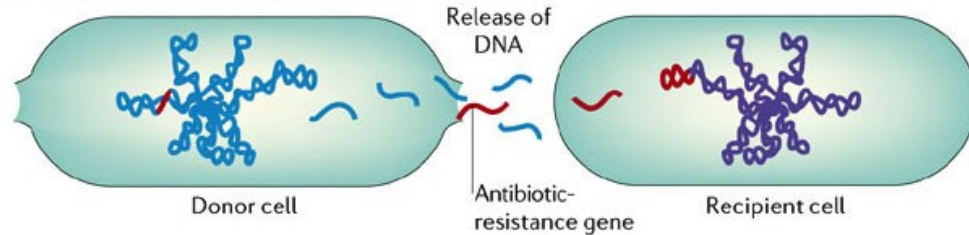
Pohlavní rozmnožování a Pohlavní chromozomy

Výměna genetické informace u živých organizmů

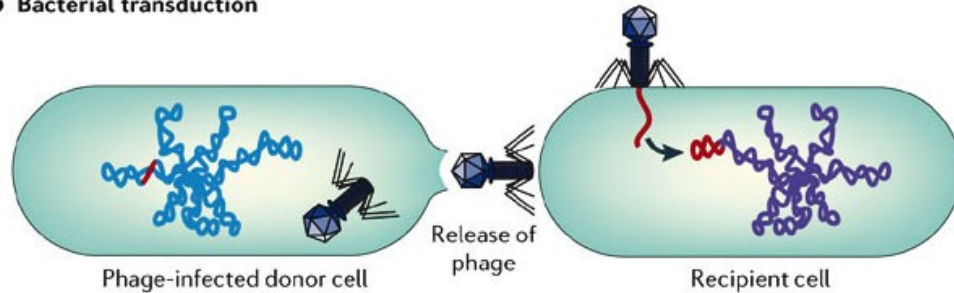
Mikrobi (Eubacteria, Archea): sporadicky a neorganizovaně, následkem stresu (nedostatek živin...), napadení virem, není zde meioza

Eubacteria

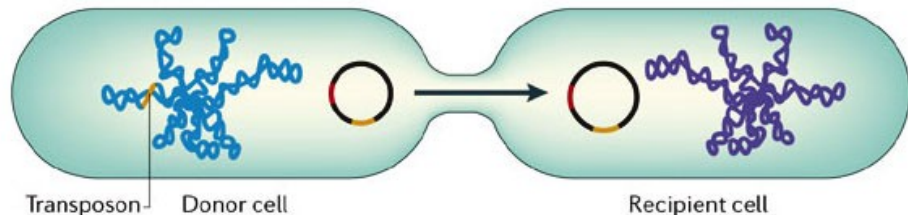
a Bacterial transformation



b Bacterial transduction

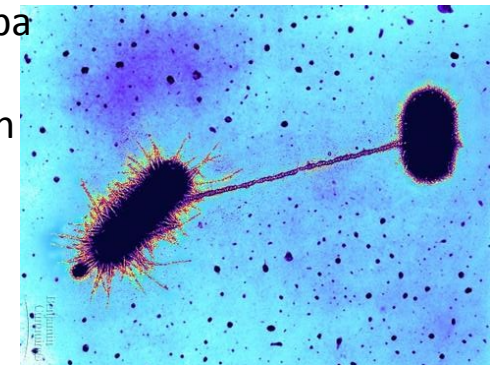


c Bacterial conjugation



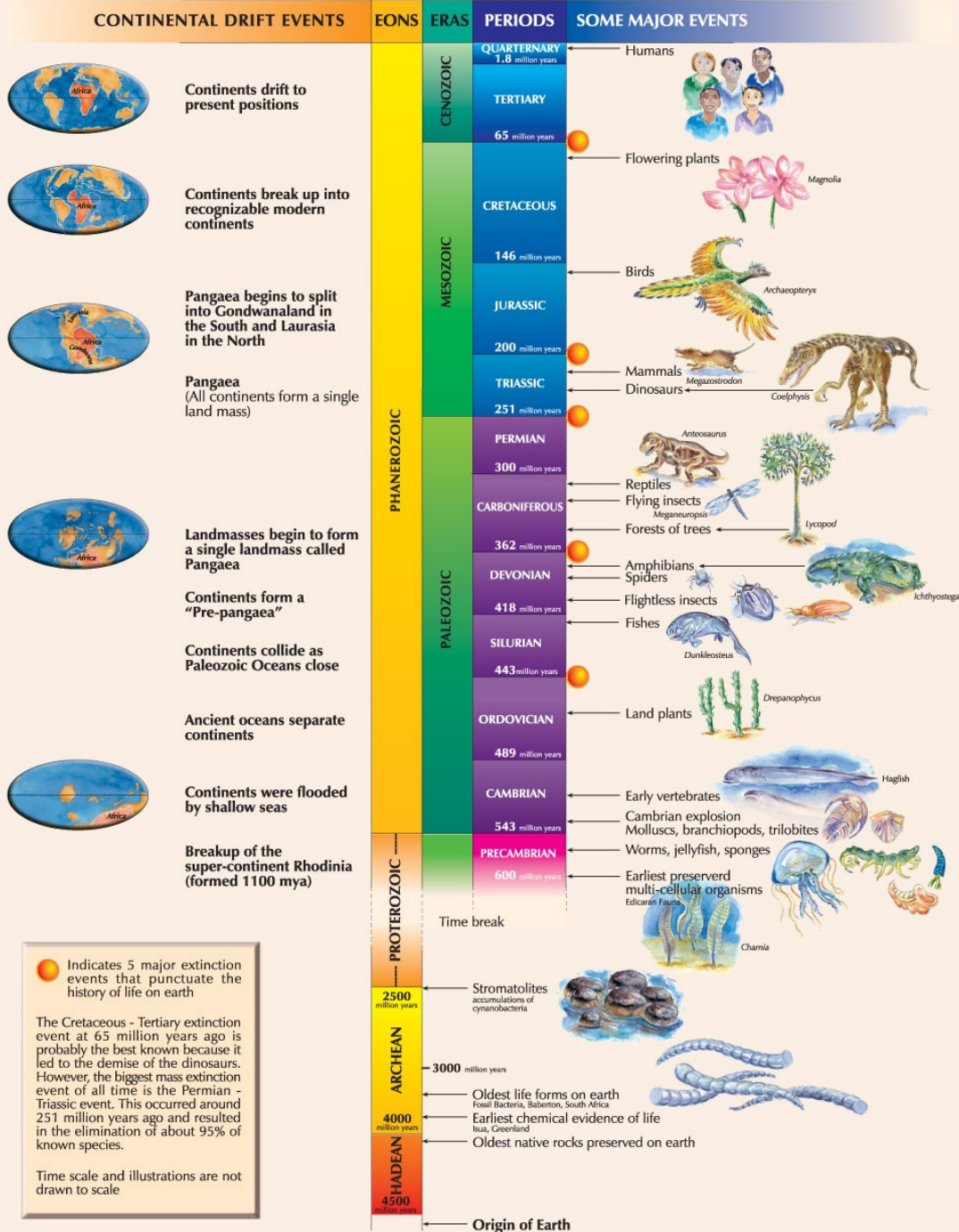
Archea

Výměna plasmidů ve stresových podmínkách, Zvláštní typ konjugace = tvorba shluků jako reakce na faktory ničící DNA – následuje výměna DNA a oprava DNA pomocí homologní rekombinace (=primitivní sex), tvorba geneticky podobných kolonií více podobných biologickému druhu než u bakterií.



Archea obývají různá prostředí, extrémní i běžná, ale špatně se kultivují

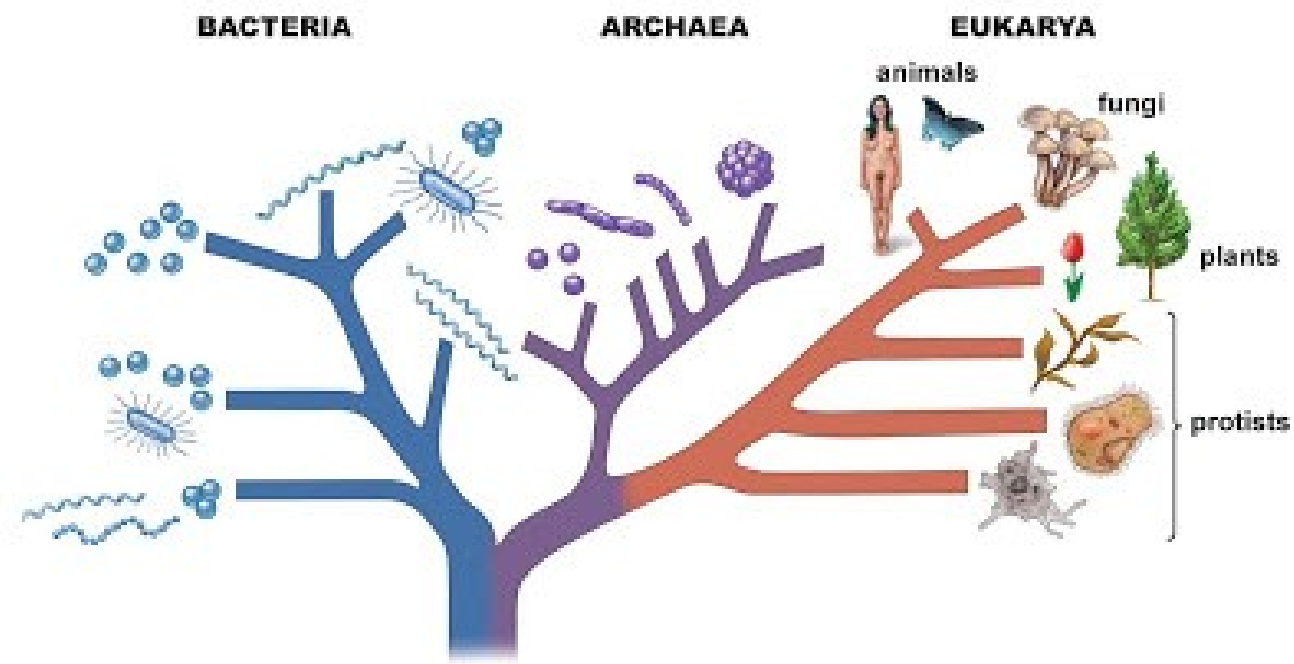




Indicates 5 major extinction events that punctuate the history of life on earth

The Cretaceous - Tertiary extinction event at 65 million years ago is probably the best known because it led to the demise of the dinosaurs. However, the biggest mass extinction event of all time is the Permian - Triassic event. This occurred around 251 million years ago and resulted in the elimination of about 95% of known species.

Time scale and illustrations are not drawn to scale



FIRST CELLS

© 2011 Pearson Education, Inc.

Výměna genetické informace u živých organizmů

Eukaryota (prvoci, houby, rostliny, živočichové): velice organizovaně v určitých fázích života, meióza = redukční dělení

Až na výjimky se všechna eukaryota pravidelně dopouštějí pohlavního rozmnožování!

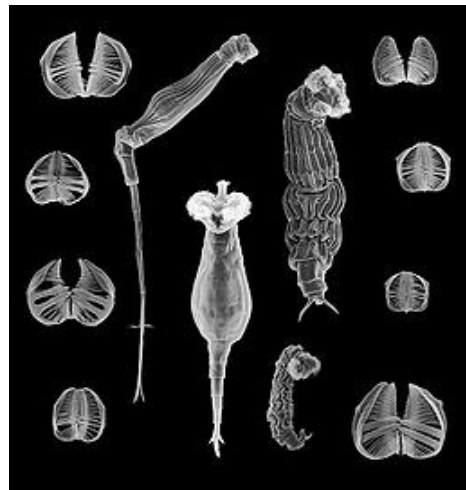
Výjimky: vždy jde o organismy na koncových větvích fylogenetického stromu a vždy jsou to evolučně mladé druhy (rody) maximálně stovky tisíc let staré = pravděpodobně dříve nebo později kvůli změně podmínek vyhynou.

např.: Lasturnatky Darwinulidae

Roztoči Oribatida (obývají hluboké vrstvy půdy)

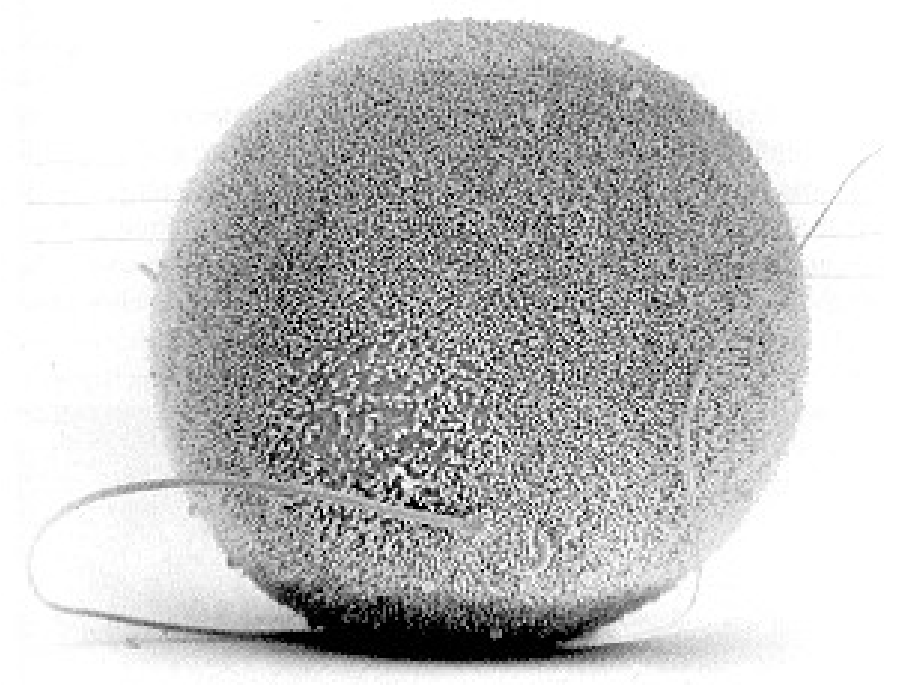
Pijavenky (vířníci rodu Bdelloidea) – 40 milionů let stará linie, 18 rodů, 360 druhů.

Partenogenetické samičky. Klidová stadia na přežití nepříznivých podmínek. Unikátní způsob získávání genetické informace od bakterií, hub, prvoků, řas – vypůjčují si jejich geny (horizontální genový transfer) - náhrada sexu?



Anisogamie

Jak definovat, kdo je samička a kdo sameček?



V podstatě jediné obecné pravidlo týkající se pohlavního rozmnožování je, že pohlaví s většími gametami je samičí

Pohlavní rozmnožování má mnoho nevýhod

- Dvojnásobná cena sexu (ekologická cena samců) = poloviční rychlost růstu populace oproti populaci složené jen z partenogenetických samic.
- Dvojnásobná genetická cena samců (meiózy) = pohlavní cestou se předává potomstvu jen $\frac{1}{2}$ genetické informace oproti celé informaci u nepohlavních organizmů.
- Složitost meiotického aparátu náchylného k poruchám a snížení plodnosti.
- Sebelépe namíchaná genetická informace se v potomcích znovu promíchá a ti tak s vysokou pravděpodobností nebudou stejně dobře adaptovaní jako rodič.
- Riziko vymření druhu, když je osídlení řídké a těžce se hledá partner.
- Energeticky náročné hledání partnera spojené s rizikem, že budu sežrán nebo napaden parazitem.

Neštěstí nechodí po horách v kompletní sestavě a málokdy je pohlavní druh ohrožován vším naráz: Hermafroditismus, vnější oplození nebo společná péče o potomky řeší dvojnásobnou cenu sexu.

I při umělém oplození dochází k narušení procesu imprintingu

6x vyšší výskyt Beckwithova-Wiedemannova syndromu
Nadměrný růst a zvýšený výskyt různých typů rakoviny



Souvisí se špatnou regulací genu pro růstový faktor **IGF2** –
Střet zájmů otec x matka

Pohlavní rozmnožování má ale i své výhody

Genetické teorie:

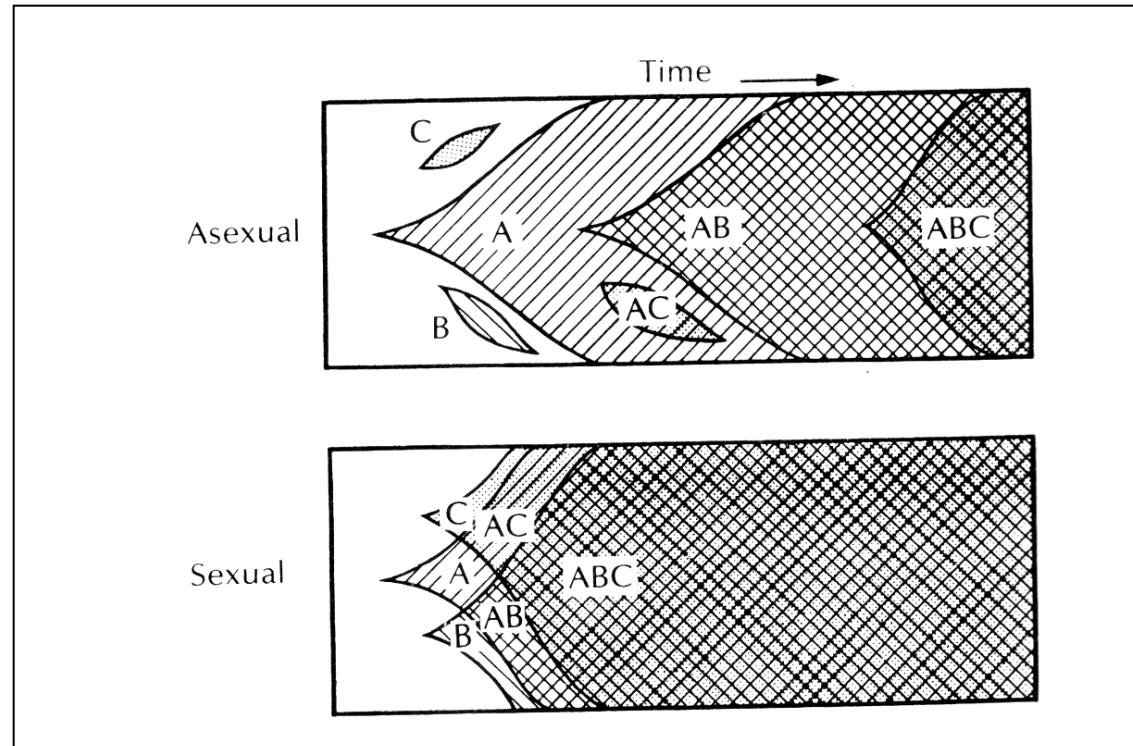
- **August Weismann** (konec 19. stol.) – míchání diploidní genetické informace urychluje evoluci → **Fisher-Mullerova hypotéza**.
- Spojování výhodných mutací vzniklých v různých liniích a možnost zbavit se sousední nevýhodné mutace díky rekombinaci.
- Snadnější obrana proti genomovým parazitům (mobilním elementům).
- Nutnost zachování diploidního stavu – možnost opravit mutace, přežití díky rezervě ve funkční alele, urychlení evoluce alel, udržení polymorfismu v populaci.
- **Mullerova rohatka** (dlouhodobé hromadění mírně škodlivých mutací) – nepohlavní druh přežije jen, pokud je populace obrovská a přírodní výběr má vždy možnost zvolit jedince bez mutací (bakterie). Ale reálné mnohobuněčné organismy tvoří malé populace, kde by se mírně škodlivé mutace hromadily, jelikož nemají vliv na fitness jedince a jejich osud řídí náhoda – genetický drift. Díky rekombinaci se mírně škodlivé mutace mohou dostat do některých potomků, kteří se nereprodukuje, a populace zůstane zachována.

Ekologické teorie:

- **Červená královna** (negativní dědičnost vlastností) – neustálá nutnost přizpůsobovat se okolí abiotickému i biotickému (parazitům, predátorům, konkurentům, vnitrodruhovým strategiím přežití...). Je dobré být jiný než rodiče, protože na ty už se protivník adaptoval. Pohlavní druh vždy tvoří velice variabilní potomstvo s množstvím kombinací alel, takže se vždy najde potomek schopný přežít. + Fluktuující selekce = možnost vydat se zpět díky genet. polymorfismu.
- **Hypotéza loterie vlastního pokoje** – každý potomek si najde vhodné místo podle své GI.
- **Hypotéza genetické elity** (sisyfovské genotypy) – v každé generaci je malý počet ideálně přizpůsobených momentálním podmínkám.
- **Hypotéza životem kypícího břehu** – potomci dovedou kombinovat zdroje a rozšiřovat niku druhu (frekvenčně závislá selekce)

Evoluční past: nelze jít zpět, např. u savců se složitými maternálními a paternálními epigenetickými a jinými procesy (imprinting), bez nichž nevznikne funkční zygota.

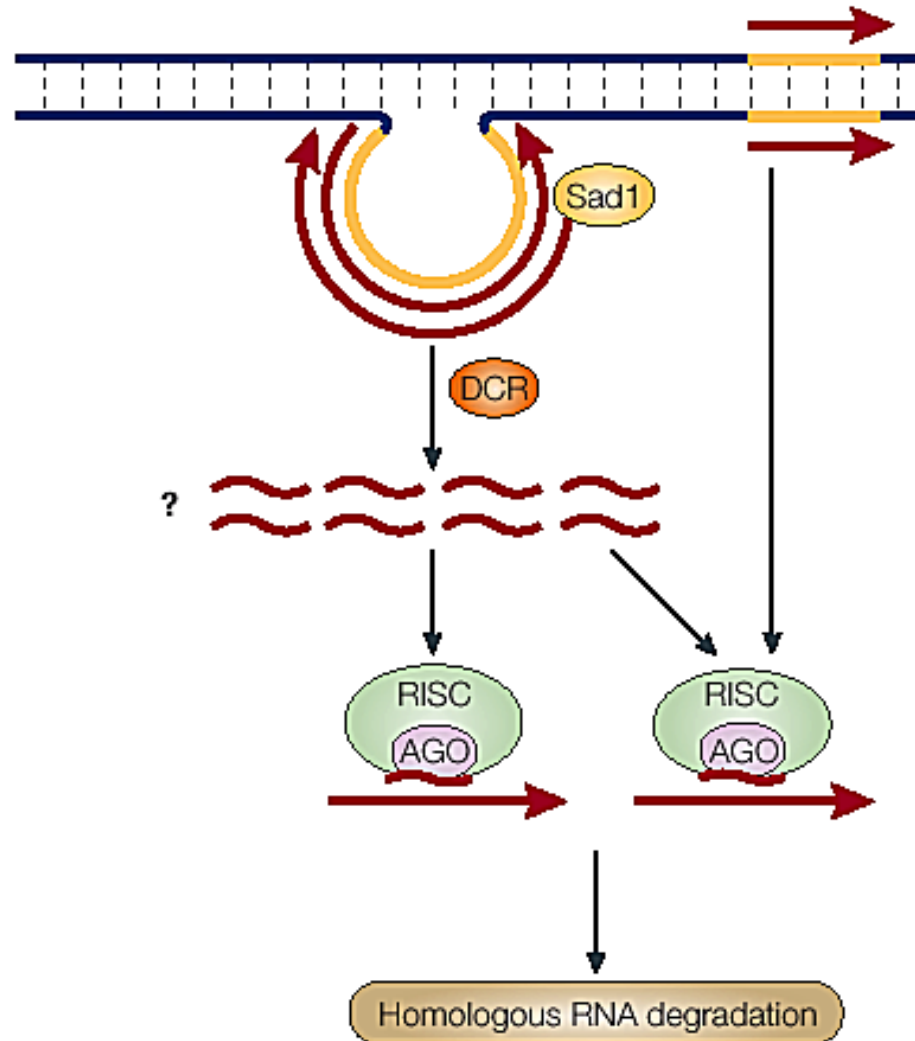
Fisherova-Mullerova hypotéza



S pohlavním rozmnožováním může být výhodná mutace zkombinována s ostatními výhodnými mutacemi rychle (rychlejší adaptace)

U nepohlavního rozmnožování se výhodné mutace fixují postupně

RNAi degraduje nespárovanou DNA během meiozy (eliminace transpozicí)



→ odstranění inzercí TE

Fenomény spojené s odděleným pohlavím

Batesmanovo pravidlo

- Když jedno pohlaví investuje do rozmnožování výrazně více, příslušníci druhého pohlaví bojují mezi sebou navzájem o jeho přízeň.

Hypotéza sexy-synů

- Pro samici je výhodnější vybírat si sexuálního partnera, který se o potomstvo sice nestará, ale je atraktivní pro ostatní samice – její geny se lépe uplatní v další generaci

Ale! Každá strategie nebo kombinace strategií musí být evolučně stabilní, jinak dojde k zániku populace

Mechanismy determinace pohlaví

Environmentální – primárním spouštěčem je vnější stimul: teplota, pH, přítomnost opačného pohlaví, ...



Genotypické – o pohlaví rozhodují geny v zygotě/maternální determinanty (většina pohlavně se množících organismů)



Genotypické určení pohlaví

- primární stimul je genetický
- **Pohlavní chromosomy** - většina zvířat
- **Haplodiploidie** (samice $2n$, samci $1n$)
 - např. blanokřídlý hmyz (Hymenoptera) - např. včela
- **Polyfaktoriální** (kombinace faktorů na různých chromosomech)
 - např. mečovka *Xiphophorus maculatus*
- **Genotypem matky prostřednictvím maternálního faktoru**
 - např. vosička *Nasonia*

+ tyto mechanismy spolu často spolupracují

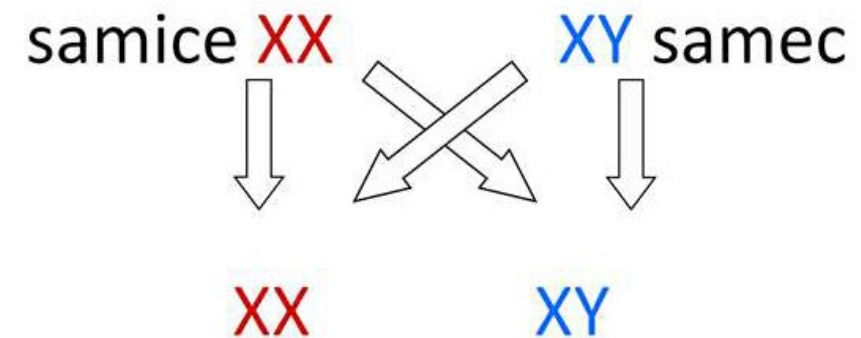
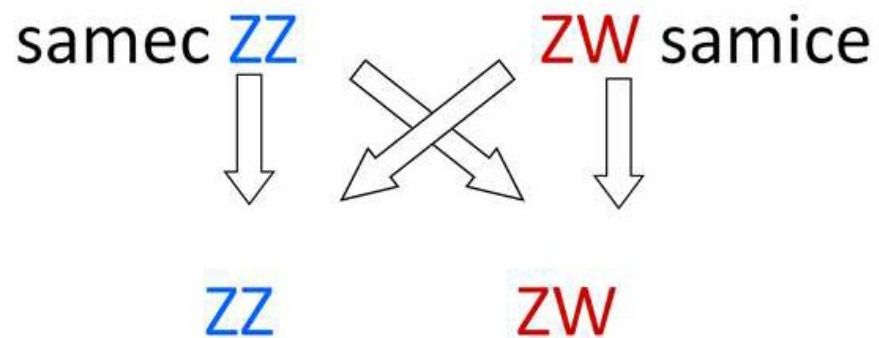


Typy chromosomálního určení pohlaví

Samice heterogametická
(např. ptáci, hadi, motýli)



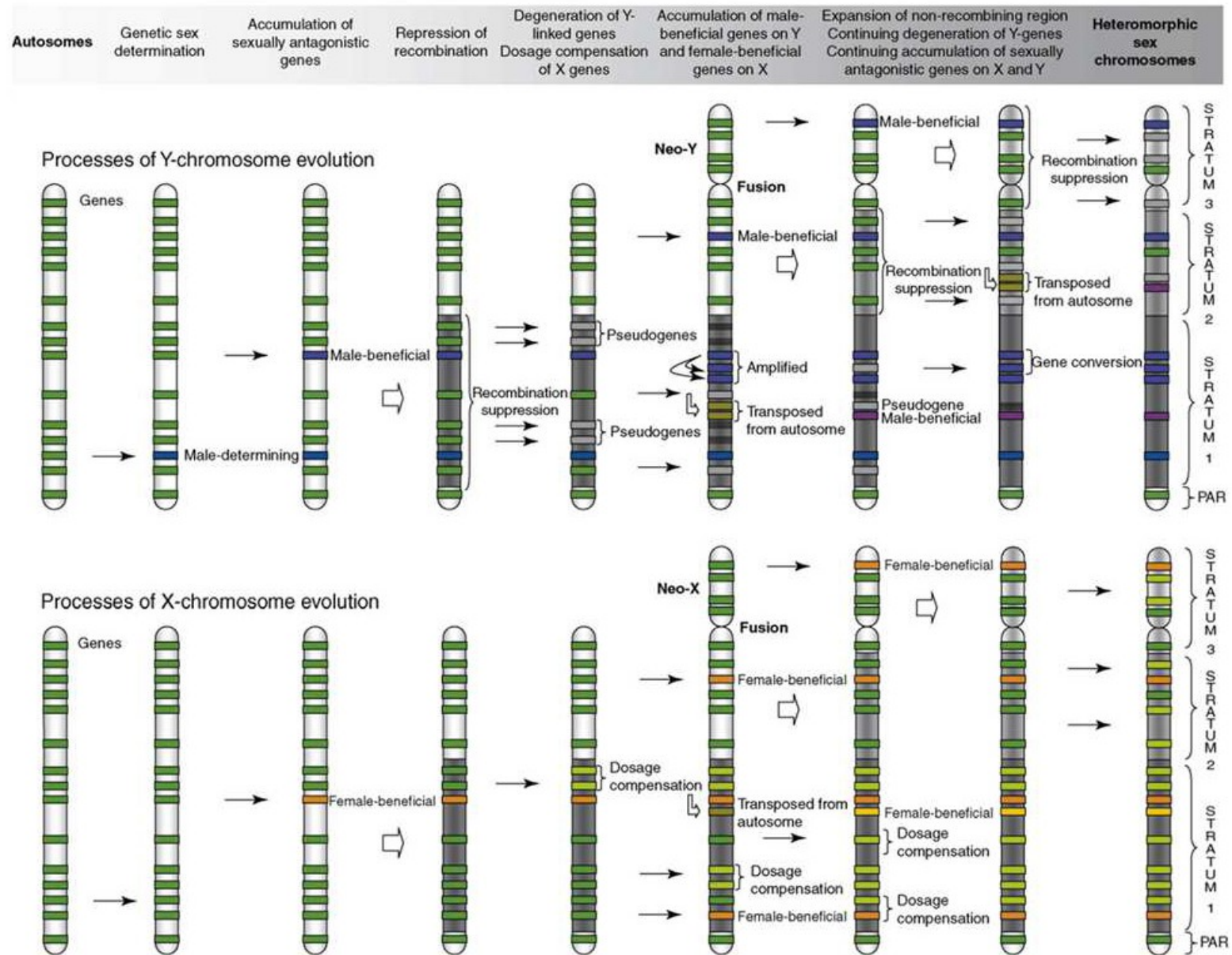
Samec heterogametický
(např. savci, většina hmyzu)



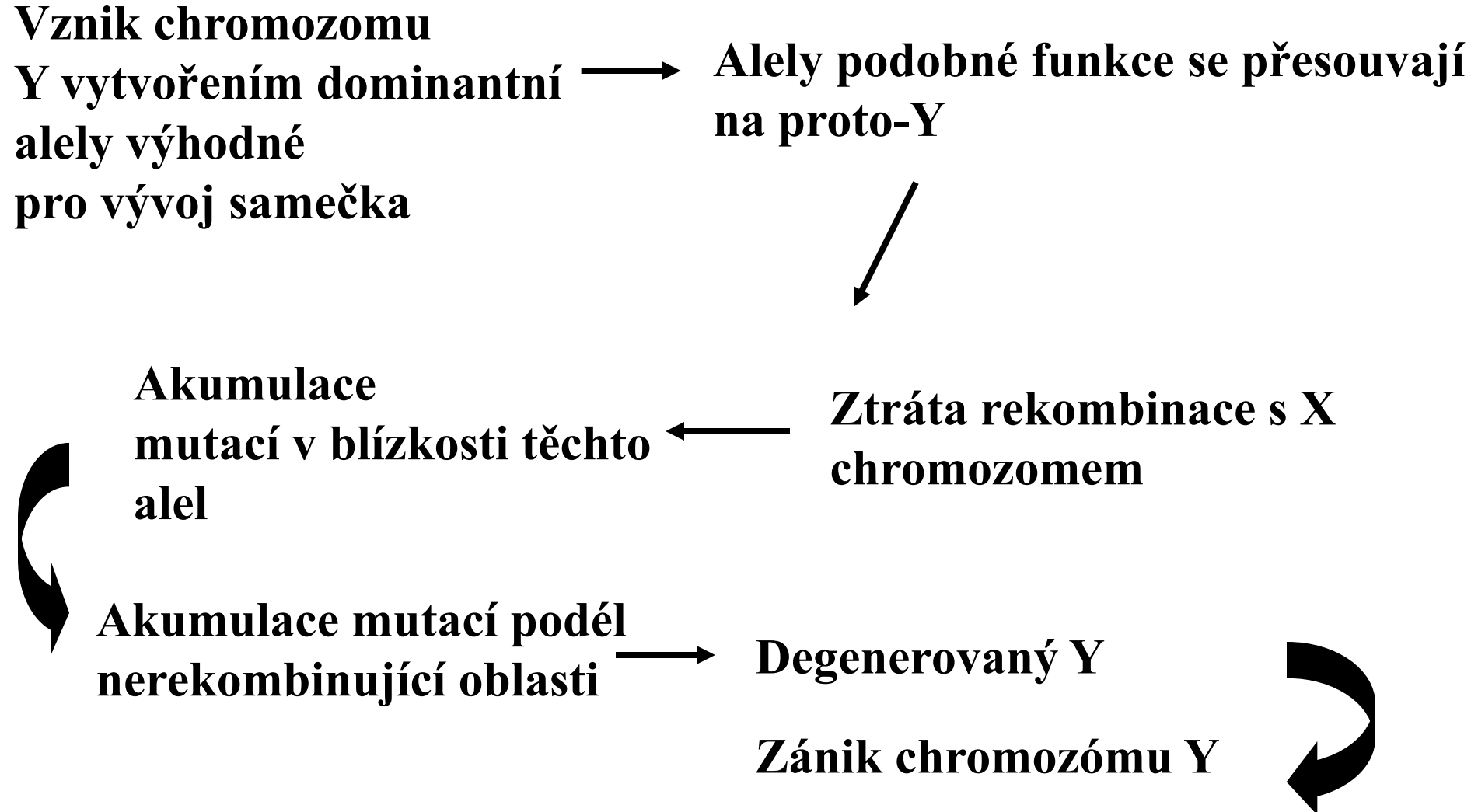
+ jejich varianty, např. XX/X0, ZZ/Z0, $X_1X_1X_2X_2X_3X_3X_4X_4X_5X_5/X_1Y_1X_2Y_2X_3Y_3X_4Y_4X_5Y_5$

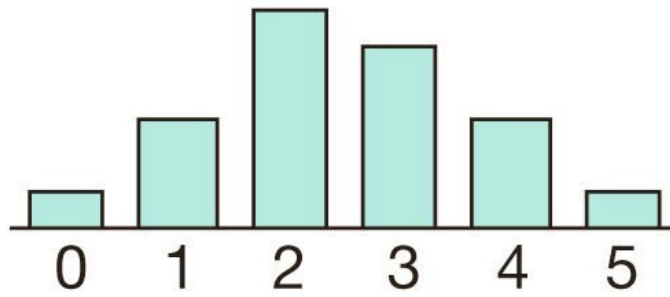
Jak probíhá evoluce pohlavních chromosomů

Pohlavní chromozomy se vyvinuly:
z páru autozomů, nezávisle,
během evoluce opakovaně
a to jak u rostlin, tak u živočichů



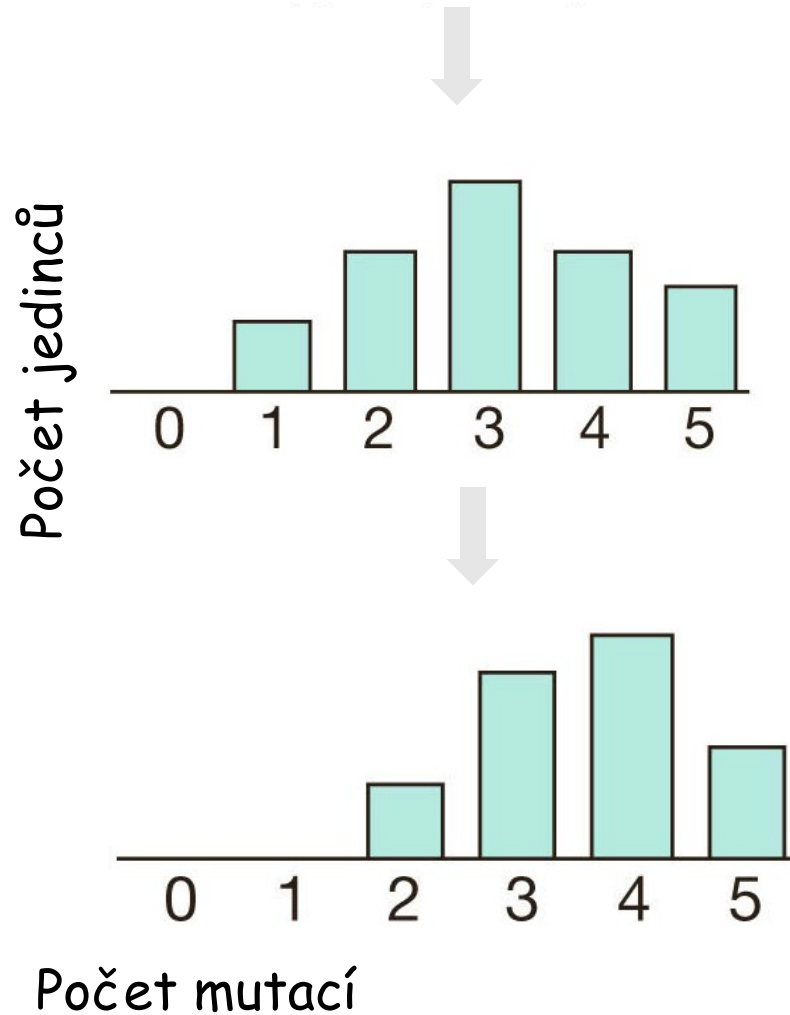
Vzestup a pád chromozomu Y





Müllerova rohatka

Muller's ratchet



Mírně škodlivé a neutrální mutace nejsou rekombinací odstraňovány a jsou na Y chromozómu kumulovány. Genetickým driftem je potom v populaci nejpravděpodobněji fixován chromozóm s nejčastěji se vyskytující mutační zátěží.

Genetic Hitchhiking (Genetické svezení se)

- Neutrální nebo slabě negativní mutace se přenáší do další generace v případě vazby na pozitivně selektovanou alelu

Pohlavní chromosomy u rostlin

- U dvoudomých rostlin

Dioecy among multicellular eukaryotic plants.

Phylogenetic group	Total number of species described	Dioecious species		
		Total number	%	Known to possess morphological or molecularly polymorphic sex chromosomes ^a
Bryophytes (liverworts and mosses)	22,500	13,500	62	8
Lycophytes	1,200	0	0	0
Monilophytes	12,000	0	0	0
Gymnosperms	1,021	370	36	8
Angiosperms	2,82,000	14,600	5	76
Total	3,18,721	28,106	8.8	92

XX/XY např. u *Cycas revoluta* a *Silene latifolia*

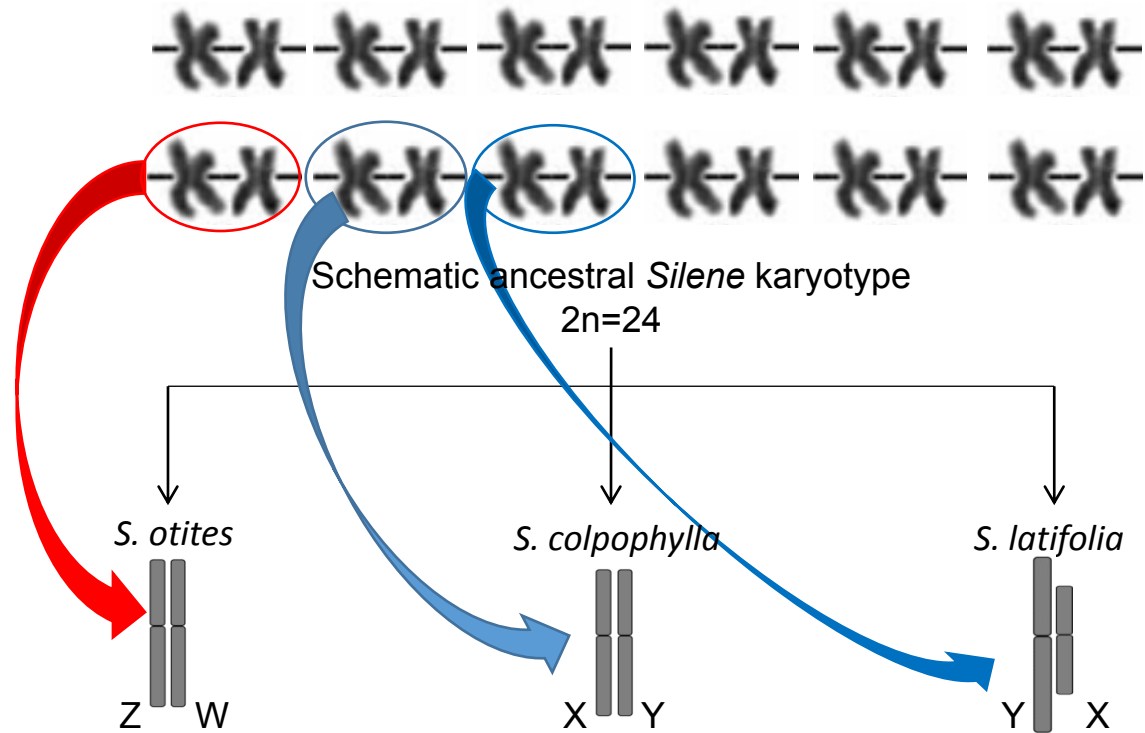
XX/XY + X:A poměr – rod *Humulus*

ZZ/ZW např. u *Ginkgo biloba* a *Populus trichocarpa*

Přehled všech vyšších rostlin s pohlavními chromosomy v review Kumar et al. 2014 (Journal of Genetics)



O původu pohlavních chromozomů u druhů rodu *Silene*

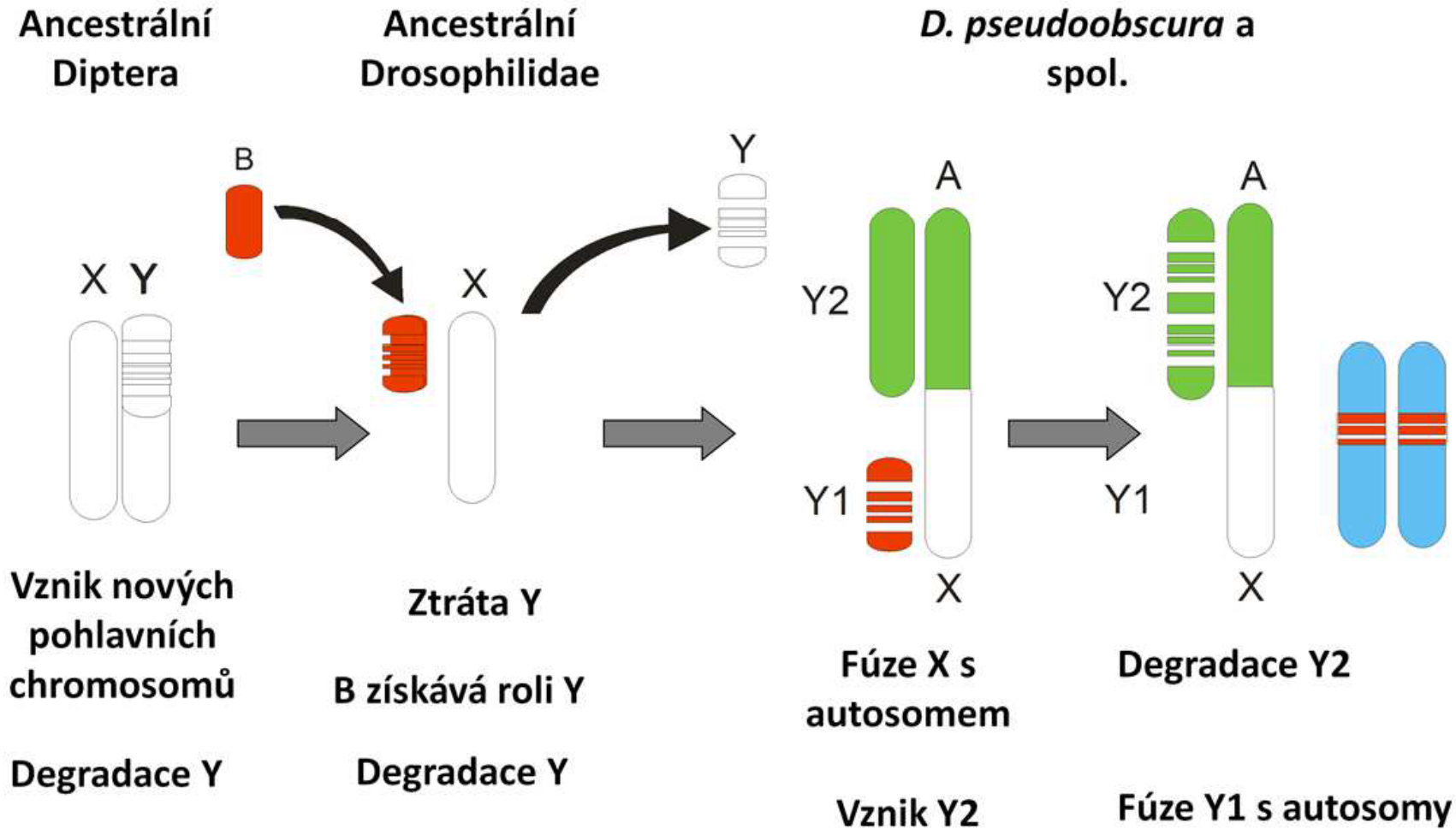


Pohlavní chromozomy v rodu *Silene* vznikly nezávisle na sobě nejméně třikrát!

Typy chromosomálního určení pohlaví u hmyzu

	♀ ♀	♂ ♂		♀ ♀	♂ ♂
Collembola	XX	X	Phasmatodea	XX	X
	XX	XY		XX	XY
Ephemeroptera	XX	XY	Embioptera	XX	X
	XX	X	Psocoptera	XX	X
Odonata	XX	X	Hemiptera	XX	XY
	XX	XY		XX	X
Plecoptera	XX	X		multiple sex chromosomes	
	$X_1X_1X_2X_2$	X_1X_2	Colleoptera	XX	XY
	$X_1X_1X_2X_2X_3X_3$	$X_1X_2X_3$		XX	X
Blattodea	XX	X		multiple sex chromosomes	
Isoptera	XX	XY	Megaloptera	XX	XY
	XX	X	Raphidioptera	XX	XY
	multiple sex chromosomes		Neuroptera	XX	XY
Mantodea	XX	X	Trichoptera	Z	ZZ
	$X_1X_1X_2X_2$	X_1X_2Y	Lepidoptera	WZ	ZZ
Dermaptera	XX	XY		Z	ZZ
	XX	X		W_1W_2Z	ZZ
	multiple sex chromosomes			WZ_1Z_2	$Z_1Z_1Z_2Z_2$
Grylloblattodea	XX	XY	Mecoptera	$\wedge\wedge$	\wedge
Orthoptera	XX	X		$X_1X_1X_2X_2$	X_1X_2Y
	XX	XY	Siphonaptera	XX	XY
	$X_1X_1X_2X_2$	X_1X_2Y		multiple sex chromosomes	
			Diptera	XX	XY
				XX	X
				$X_1X_1X_2X_2$	X_1X_2

Vznik nového pohlavního chromosomu u *Drosophila pseudoobscura*



O původu pohlavních chromozomů obratlovců

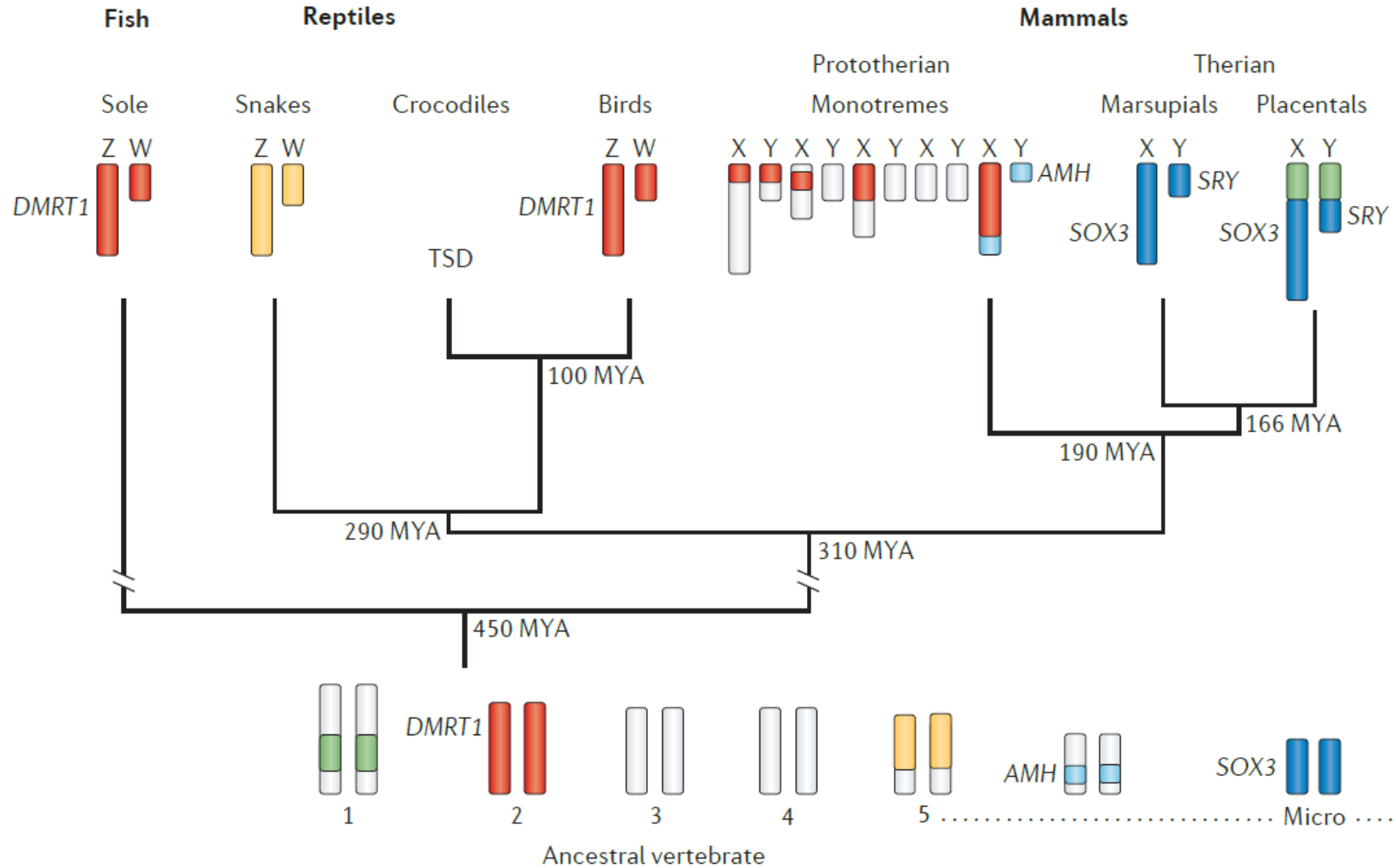


Figure 1 | **Non-homologous vertebrate sex chromosomes and vertebrate phylogeny.** The phylogeny of higher vertebrates is shown, with divergence dates at nodes²⁵. The karyotype of the ancestral mammal was inferred from extremely conserved genomes of mammals, birds and reptiles. The five coloured genome regions became sex chromosomes in different lineages and contain sex-determining genes. *AMH*, anti-Mullerian hormone; *DMRT1*, doublesex *Mab3*-related transcription factor 1; *Micro*, microchromosomes; *MYA*, million years ago; *SOX3*, *SRY*-like HMG-box containing gene 3; *SRY*, sex determining region Y; *TSD*, temperature sex determination.

Stupně diferenciace pohlavních chromosomů

- Homomorfní

- morfologicky nerozlišitelné
- nediferencované ani na úrovni sekvencí DNA
 - např. moucha *Megaselia scalaris* ($2n=6$)

- Heteromorfní

- částečně až úplně odlišné, omezena rekombinace
 - X (Z) zpravidla euchromatin, bohatý na geny
 - Y (W) částečně až úplně tvořen konstitutivním heterochromatinem - pouze geny, které buď určují pohlaví nebo se podílejí na jeho funkci

Pohlavní chromozomy obratlovců

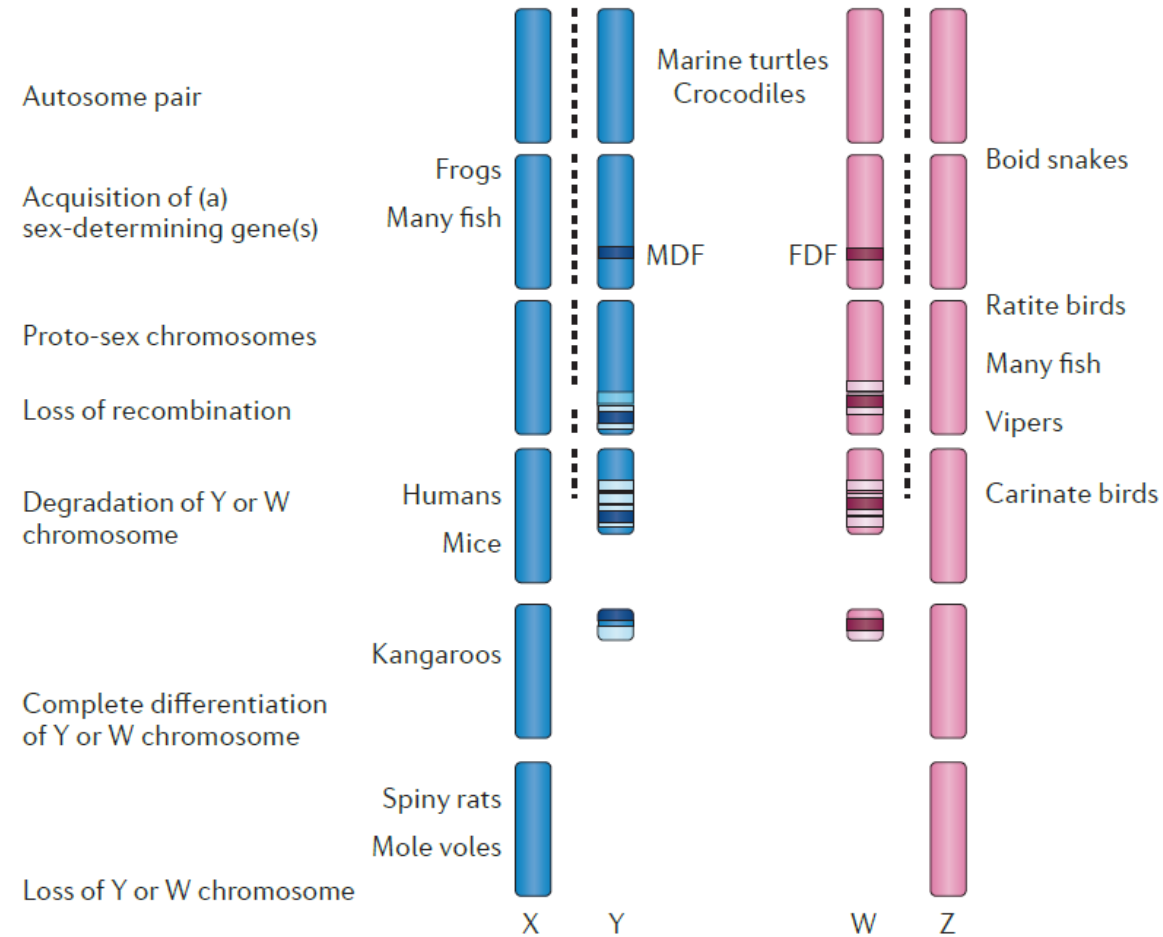


Figure 2 | **Differentiation of sex chromosomes from an original autosome as the sex-specific element (Y or W chromosome) degenerates, with examples of animal species that exhibit different extents of sex chromosome differentiation.** An autosome pair first acquires a sex-determining allele on one member of the pair (a male determining factor (MDF) or a female determining factor (FDF)). Degeneration of the neighbouring region occurs as sex-specific alleles accrue and crossing over is suppressed. Dashes between the chromosomes represent exchange between X and Y or between Z and W chromosomes.

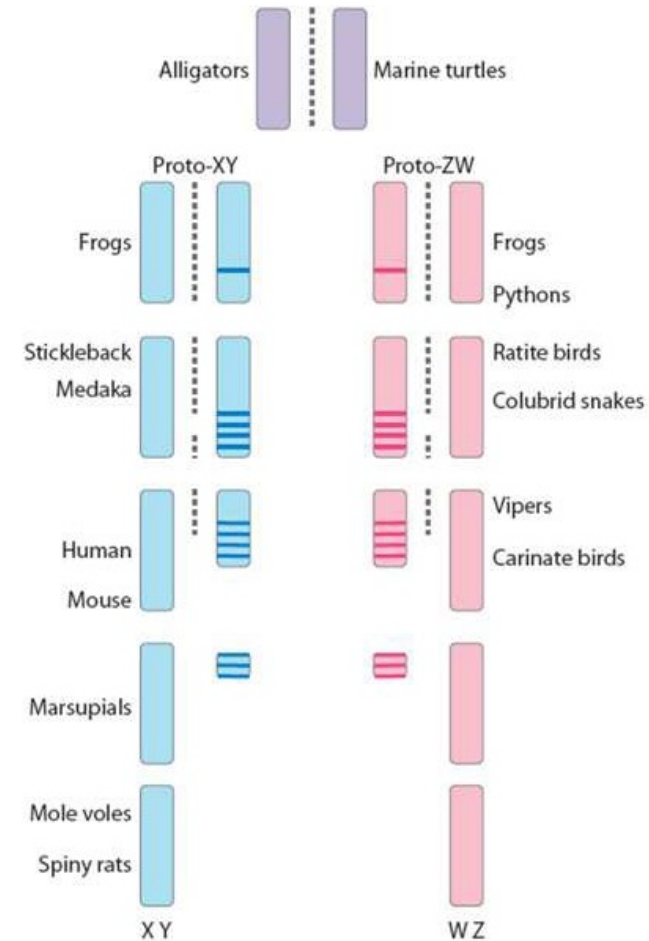
W obratlovců v různých fázích vývoje (= degenerace)

Hadi

- hroznýšovité - homomorfní chromosomy
vs. zmijovité – rozdílná velikost,
diferencované chromosomy



Ptáci: běžci - homomorfní chromosomy
vs. letci - diferencované



Y obratlovců v různých fázích vývoje (= degenerace)

Savci

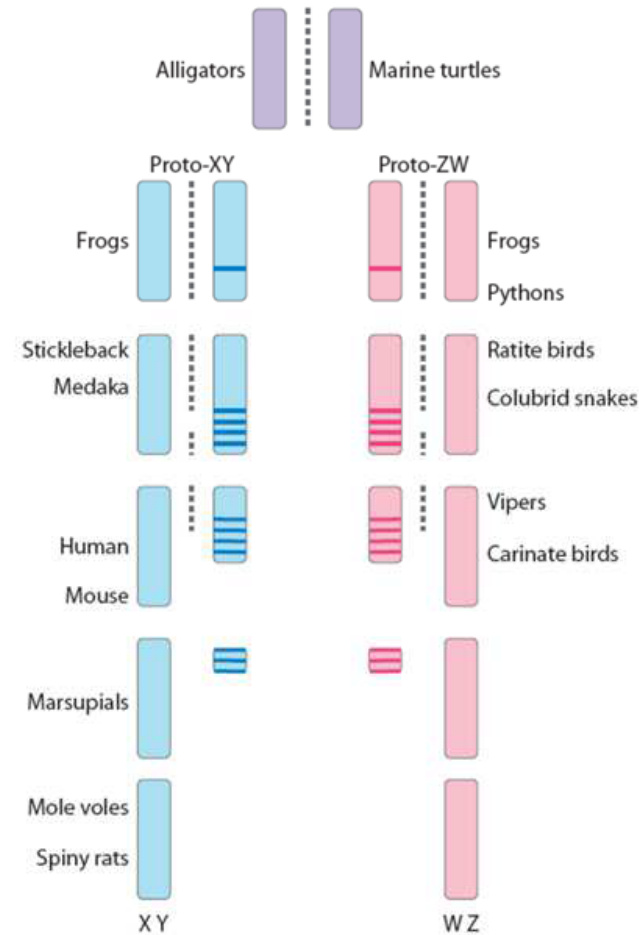
- diferencovaný Y
- ztráta Y (včetně Sry) u některých hlodavců:
- dva druhy rodu *Ellobius* (slepuška)(Cricetidae)
- krysa japonská (*Tokudaia osimensis*) - skupina genů důležitých pro spermatogenezi přenesena na X.



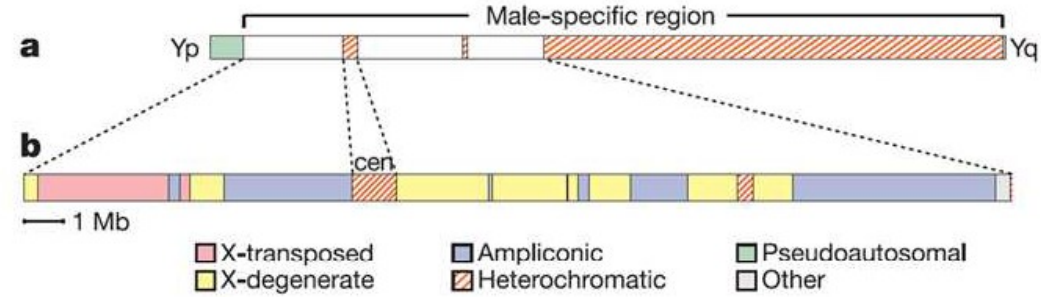
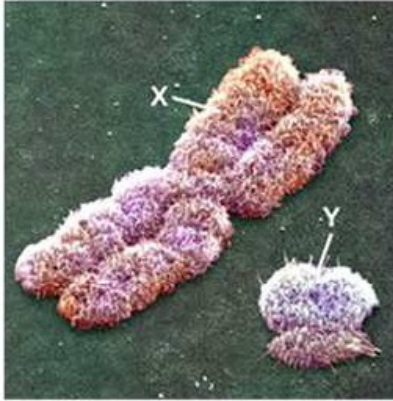
slepuška



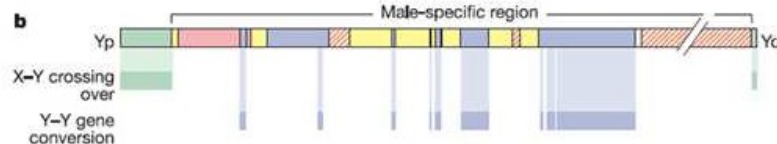
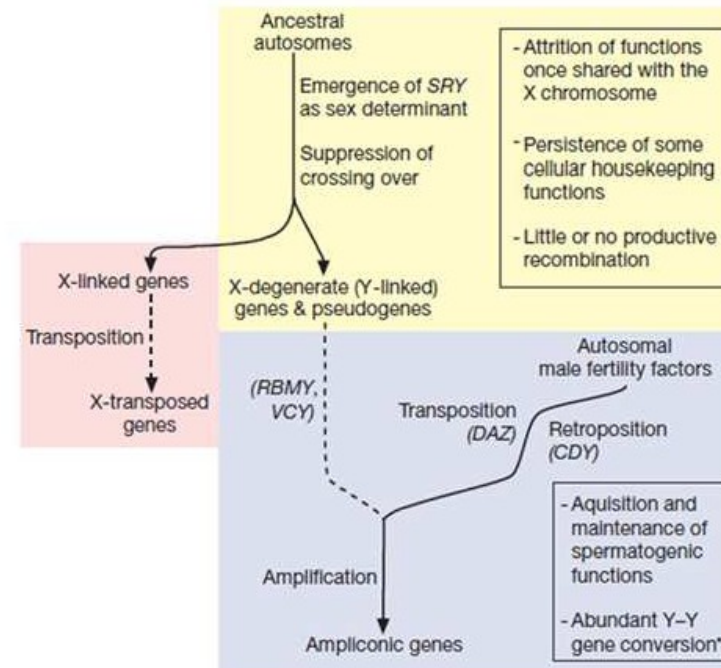
krysa japonská



Evoluce lidského chromosomu Y



- 2 pseudoautosomální oblasti (PAR)
- Většina DNA heterochromatinovaná
- 3 typy euchromatinových sekvencí:
 - pozůstatek bývalé homologie s X (16 genů)
 - translokace z X (2 geny)
 - amplikony (60 genů v 8 palindromech)

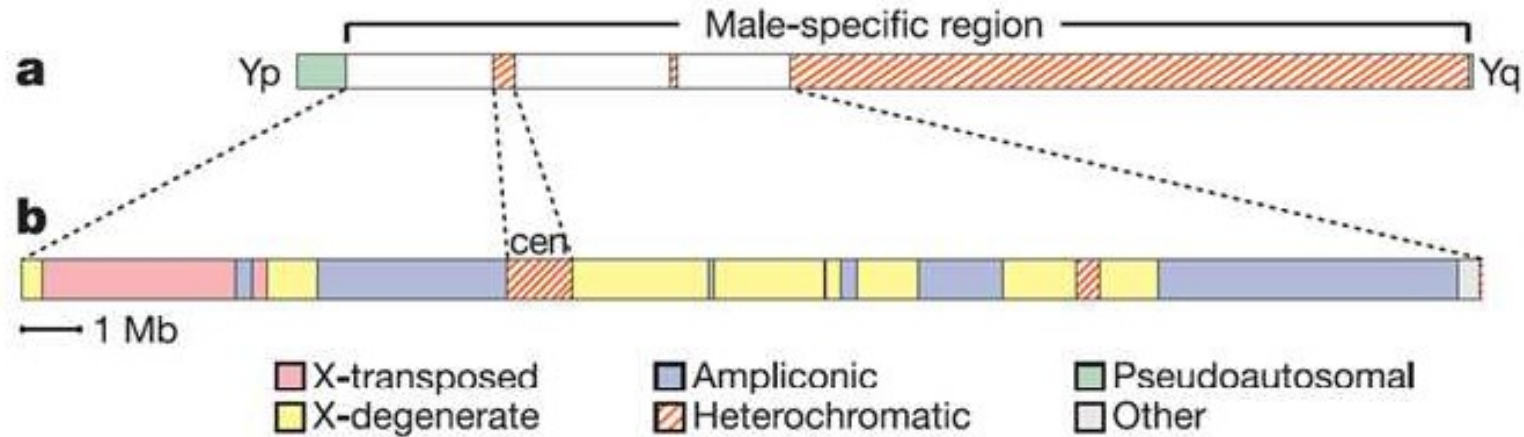


Evolve lidského chromosomu Y

Table 2 **MSY genes and gene families demonstrated or hypothesized to encode proteins**

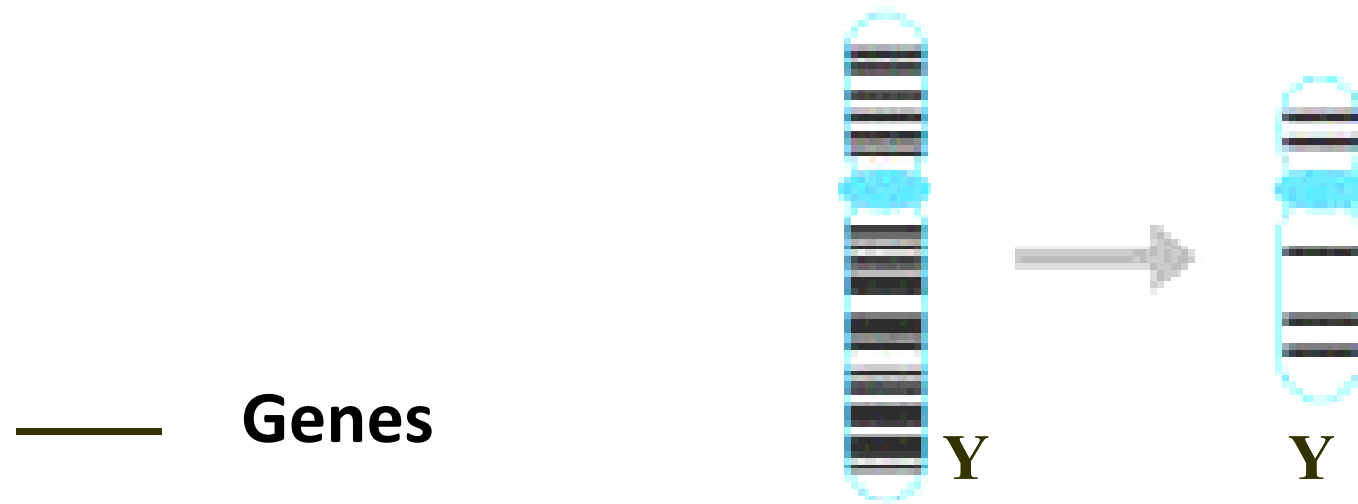
MSY sequence class	Gene symbol	Gene name	Number of copies†	Tissue expression	X-linked homologue	Autosomal homologue	
X-transposed	<i>TGIF2LY*</i>	TGF (beta)-induced transcription factor 2-like Y	1	Testis	<i>TGIF2LX</i>	-	
	<i>PCDH11Y</i>	Protocadherin 11 Y	1	Fetal brain, brain	<i>PCDH11X</i>	-	
Total			2				
X-degenerate	<i>SRY</i>	Sex determining region Y	1	Predominantly testis	<i>SOX3</i>	-	
	<i>RPS4Y1</i>	Ribosomal protein S4 Y isoform 1	1	Ubiquitous	<i>RPS4X</i>	-	
	<i>ZFY</i>	Zinc finger Y	1	Ubiquitous	<i>ZFX</i>	-	
	<i>AMELY</i>	Amelogenin Y	1	Teeth	<i>AMELX</i>	-	
	<i>TBL1Y*</i>	Transducin (beta)-like 1 protein Y	1	Fetal brain, prostate	<i>TBL1X</i>	-	
	<i>PRKY</i>	Protein kinase Y	1	Ubiquitous	<i>PRKX</i>	-	
	<i>USP9Y</i>	Ubiquitin-specific protease 9 Y	1	Ubiquitous	<i>USP9X</i>	-	
	<i>DBY</i>	Dead box Y	1	Ubiquitous	<i>DBX</i>	-	
	<i>UTY</i>	Ubiquitous TPR motif Y	1	Ubiquitous	<i>UTX</i>	-	
	<i>TMSB4Y</i>	Thymosin (beta)-4 Y	1	Ubiquitous	<i>TMSB4X</i>	-	
	<i>NLGN4Y</i>	Neurologin 4 isoform Y	1	Fetal brain, brain, prostate, testis	<i>NLGN4X</i>	-	
	<i>CYorf15A*</i>	Chromosome Y open reading frame 15A	1	Ubiquitous	<i>CXorf15</i>	-	
	<i>CYorf15B*</i>	Chromosome Y open reading frame 15B	1	Ubiquitous	<i>CXorf15</i>	-	
	<i>SMCY</i>	SMC (mouse) homologue, Y	1	Ubiquitous	<i>SMCX</i>	-	
	<i>EIF1AY</i>	Translation initiation factor 1A Y	1	Ubiquitous	<i>EIF1AX</i>	-	
	<i>RPS4Y2*</i>	Ribosomal protein S4 Y isoform 2	1	Ubiquitous	<i>RPS4X</i>	-	
	Total			16			
	Amplificonic	<i>TSPY</i>	Testis-specific protein Y	~35	Testis	-	-
		<i>VCY</i>	Variable charge Y	2	Testis	<i>VCX</i>	-
		<i>XKRY</i>	XK related Y	2	Testis	-	-
<i>CDY</i>		Chromodomain Y	4	Testis	-	<i>CDYL</i>	
<i>HSFY*</i>		Heat shock transcription factor Y	2	Testis	-	-	
<i>RBMV</i>		RNA-binding motif Y	6	Testis	<i>RBMX</i>	-	
<i>PRV</i>		PTP-BL related Y	2	Testis	-	-	
<i>BPY2</i>		Basic protein Y 2	3	Testis	-	-	
<i>DAZ</i>		Deleted in azoospermia	4	Testis	-	<i>DAZL</i>	
Total				~60			
Grand total			~78				

Dva způsoby rekombinace na chromozomu Y

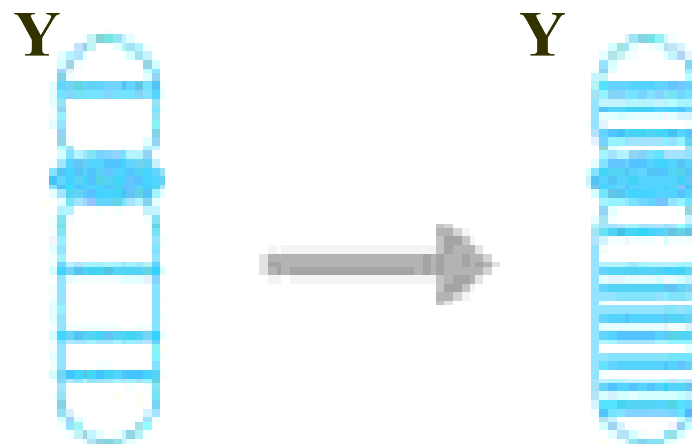


1. X-Y crossing-over v PAR oblasti
2. Y-Y genová konverze v palindromech (amplikonech)

Asexuální degenerace (Asexual decay) Y chromosomu

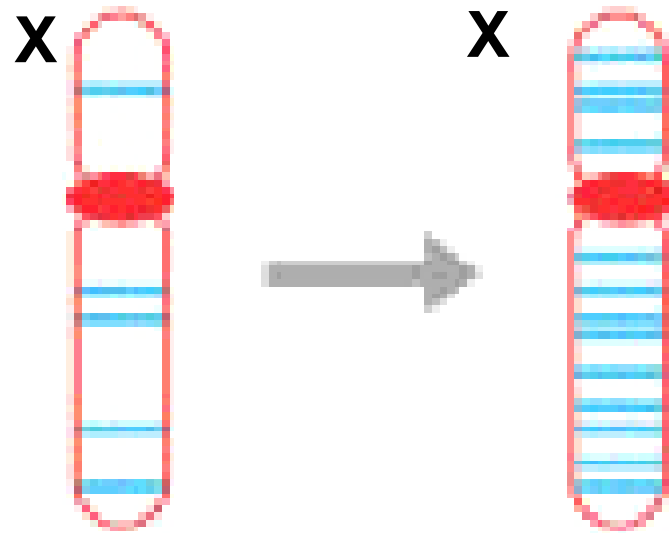


Stálá selekce



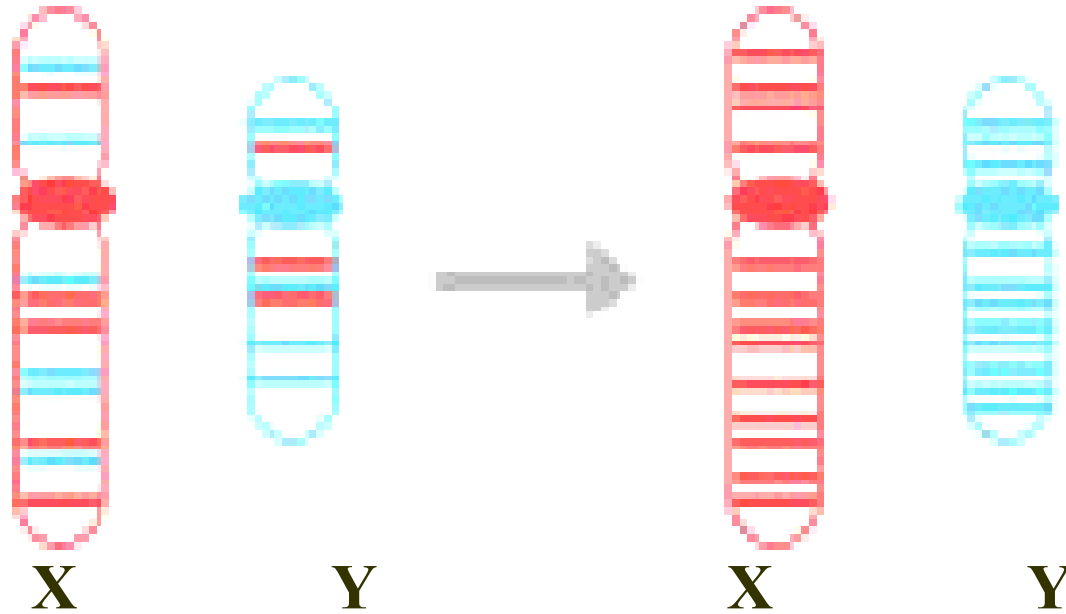
— Genes beneficial to males

Hemizygotní expozice genů



— Genes beneficial to males

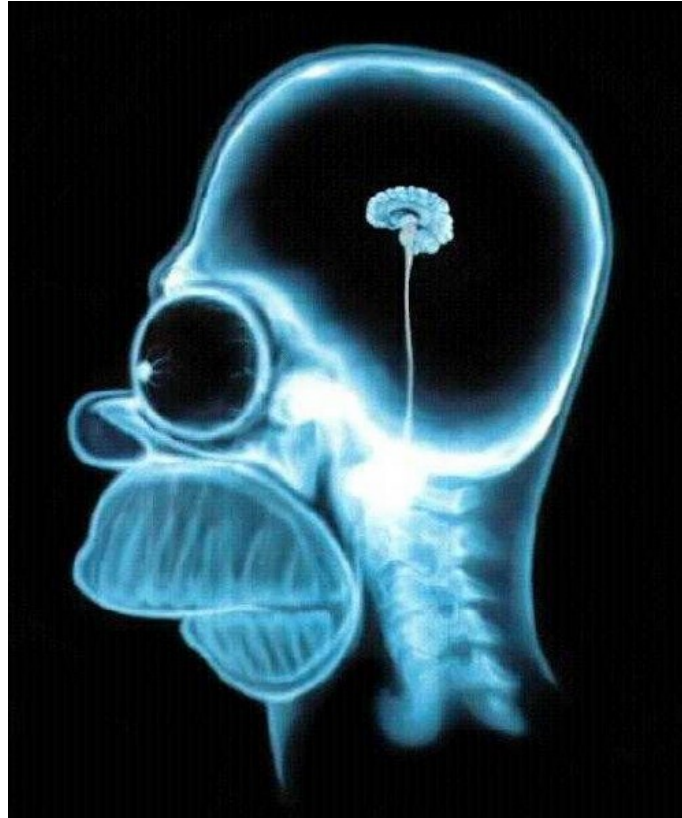
Pohlavní antagonismus



— Genes beneficial to females but harmful to males

— Genes beneficial to males but harmful to females

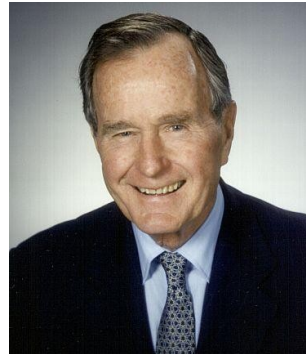
Akumulace „mozkově-specifických“ genů Na X chromosomu



The presence of genes on the X chromosome that get expressed in the brain may allow more rapid selection for favorable genetic variations which enhance cognitive function

Consequences for father-son relation

- Intelligence of male offsprings is not influenced by genotype of a father



- In case of exception remember:
"Mother's baby. Father's maybe."

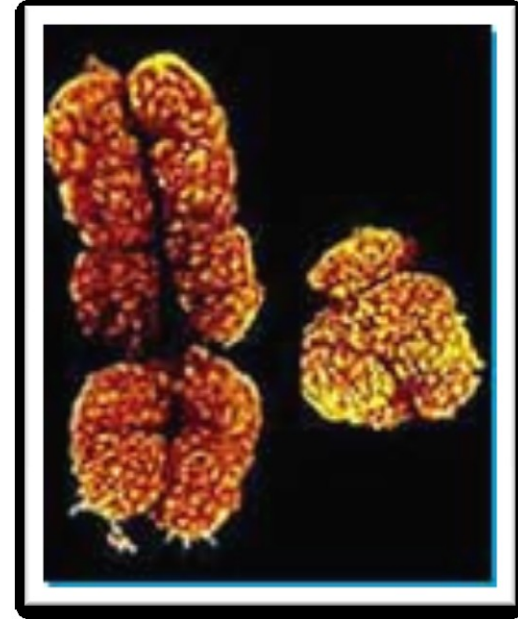
Human X chromosome and cancer genes



- Human X chromosome is almost depleted of cancer genes due to selection

Budoucnost lidských pohlavních chromozomů

Geny z chromozomu Y postupně mizí díky degenerativním procesům



Původně bylo na Y chromozomu 1500 genů, ale během evoluce dlouhé cca. 300 milionů let zbylo posledních několik desítek

Pokud budou pokračovat degenerativní procesy stejnou rychlostí, lidský chromozom Y zmizí za 10 mil. let

The day after Y chromosome disappears

SRY has been lost in some rare rodents
and replaced by a new sex determining gene



So as the human Y runs out of options, new sex determining genes may evolve, leading to evolution of different hominid species.

Molekulární podstata genetického určení pohlaví

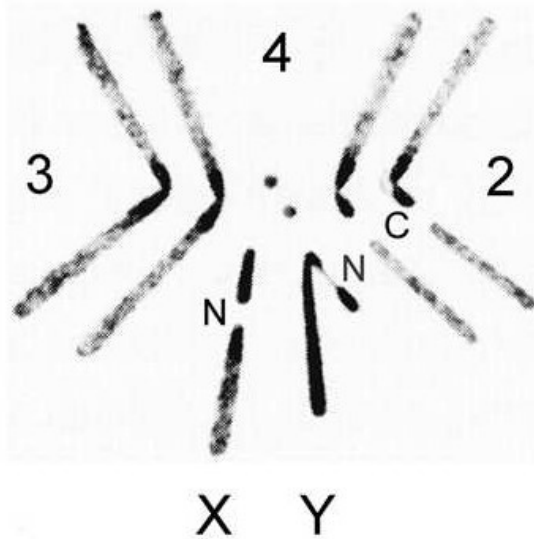


Drosophila melanogaster



Chromosom Y:

- žádná role v determinaci pohlaví
- několik genů samčí fertility
- rozsáhlá heterochromatinizace
- totální absence rekombinace u samců (achiasmatická meióza)



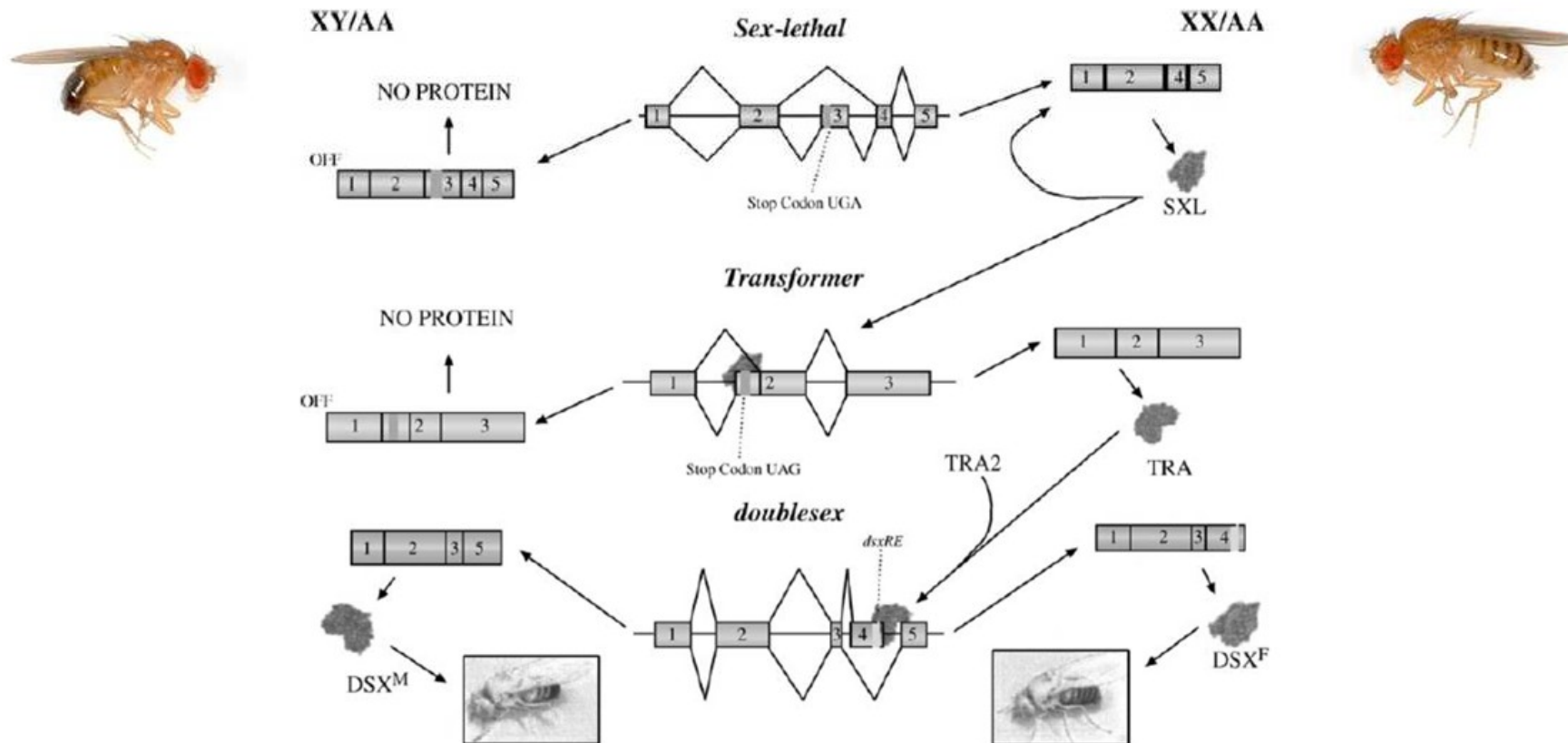
Chromosom X:

- determinace pohlaví spolu s geny na autosomech
- kompenzace dávky genů hyperaktivací X u samců (hyperacetylací histonu H4)

Určení pohlaví u drozofily

Geny na X a na autosomech – vyhodnocení poměru X a sad autosomů:

- $X:A = 0,5 \rightarrow Sxl$ nefunkční \rightarrow samec
- $X:A = 1 \rightarrow Sxl$ funkční \rightarrow samice



„Upstream“ geny jsou variabilní

Sx/ hledán u dalších druhů hmyzu:

Diptera (*Drosophila erecta*, *Drosophila pseudoobscura*, *Drosophila subobscura*, *Bactrocera oleae*, *Ceratitis capitata*, *Chrysomya rufifacies*, *Lucilia cuprina*, *Musca domestica*, *Megaselia scalaris*, *Bradysia coprophila*, *Rhynchosciara americana*, *Sciara ocellaris*, *Trichomegalosphys pubescens*,

Anopheles gambiae, *Aedes aegypti*)

Hymenoptera (*Apis mellifera*)

Lepidoptera (*Bombyx mori*)

Coleoptera (*Tribolium castaneum*)

Hemiptera (*Acyrtosiphon pisum*)

„Upstream“ geny jsou variabilní

Sxl hledán u dalších druhů hmyzu:

Diptera (*Drosophila erecta*, *Drosophila pseudoobscura*, *Drosophila subobscura*, *Bactrocera oleae*, *Ceratitis capitata*, *Chrysomya rufifacies*, *Lucilia cuprina*, *Musca domestica*, *Megaselia scalaris*, *Bradysia coprophila*, *Rhynchosciara americana*, *Sciara ocellaris*, *Trichomegalosphys pubescens*,

Anopheles gambiae, *Aedes aegypti*)

Hymenoptera (*Apis mellifera*)

Lepidoptera (*Bombyx mori*)

Coleoptera (*Tribolium castaneum*)

Hemiptera (*Acyrtosiphon pisum*)

Sxl jen u rodu *Drosophila*

„Downstream“ geny jsou konzervativní

tra

Tra řídí samičí variantu sestřihu genu *dsx*

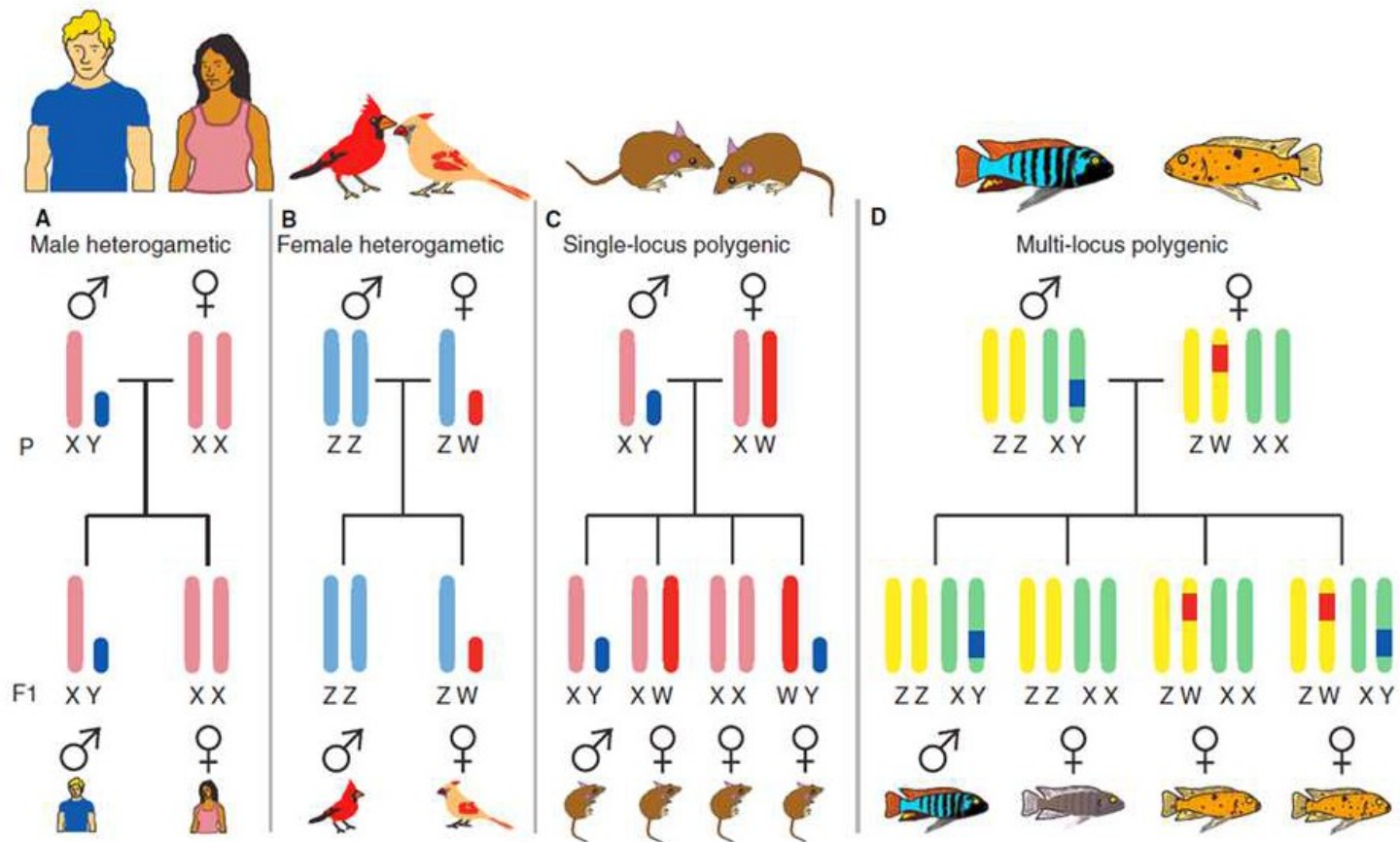
- pokud chybí, *dsx* je sestřihován do samčí podoby
- *tra* nalezen u všech zkoumaných druhů Diptera a Hymenoptera

dsx

- nalezen u zástupců Diptera, Hymenoptera a Lepidoptera
- u všech pohlavně specifický sestřih *dsx*
- jeho homology (*mab-3* a *Dmrt1*) jsou klíčové pro determinaci pohlaví u háďátka a obratlovců

Polygenní určení pohlaví

= koexistence/kompetice různých genů/alel určujících pohlaví na stejných/různých chromosomech



Kompenzace genové dávky

Homogametické pohlaví (XX a ZZ) by mělo mít 2x víc transkriptů z genů na chromosomech Z a X než heterogametické (XY a ZW)

ALE

regulace mnoha genů citlivá na genovou dávku

+ geny na X a Z ovlivňují i geny na A → ovlivnění celého transkriptomu

+ mnoho genů na Z a X stejně důležitých pro obě pohlaví

→ Kompenzace genové dávky (KGD) = vyrovnání úrovně transkripce $X:A = 1$

Je KGD jen u systému XX/XY?

Nejprve studována u drozofily, háďátka, myši a člověka → všichni mají KGD

+ nezávislý vznik jejich pohlavních chromosomů → i KGD (+ na různých principech) → nezbytná součást evoluce pohlavních chromosomů?

U ptáků a motýlů je KGD lokální u několika genů, zbytek Z nekompensován.



Mechanismy KGD

Placentálové + vačnatci

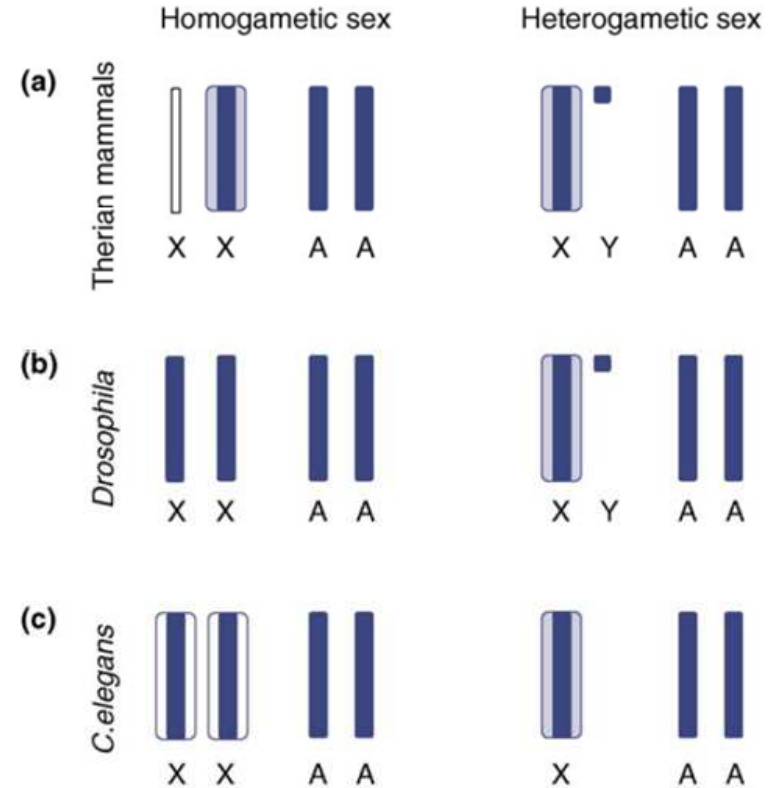
Inaktivace X u samice →
hypertranskripce druhého X u obou
pohlaví - X:A=1

Drozofila

X vázané geny u samce
hypertranskribovány

Hád'átko

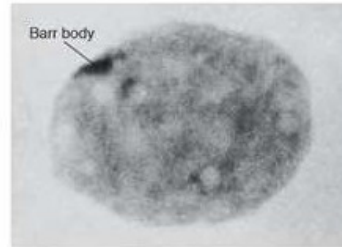
Hypertranskripce genů na X → samec
X:A=1, hermafrodit X:A>1



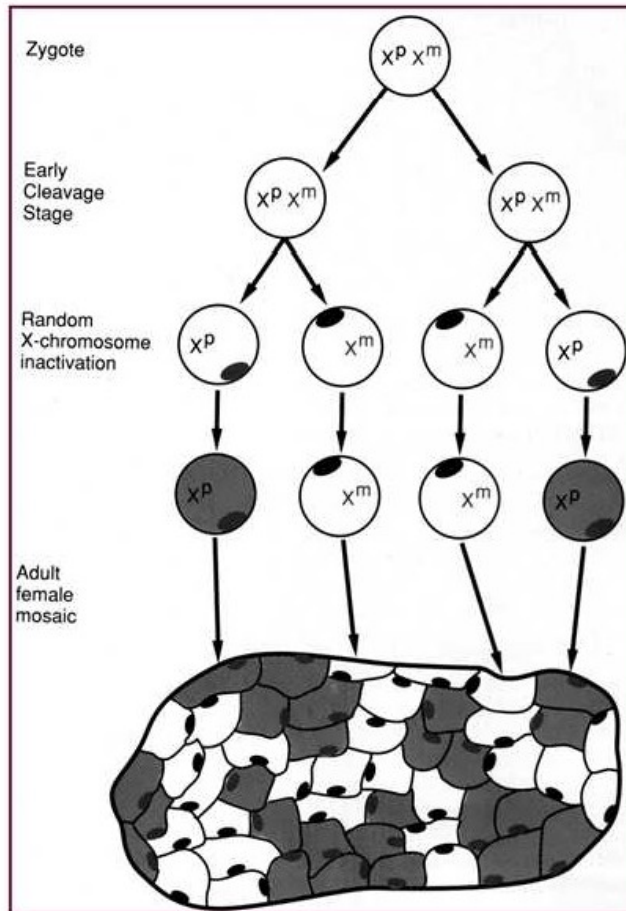
Lyonizace – inaktivace X u savců



Mary Lyon



Barrovo tělísko



Barr-Körper	Frauen	Männer
	Turner XO	XY normal (fertil) XYY $XYYY$ $XYYYY$
	XX normal	Klinefelter XXY $XXYY$ $XXYYY$
	XXX (fertil)	$XXXYY$ $XXXYYY$
	XXXX	$XXXXXY$
	XXXXX	$XXXXXY$ geistig behindert

→ samice savců – genetické mozaiky pro X
např. zbarvení srsti u koček na X – skvrnité samice

Inaktivace pohlavního chromosomu X

Inaktivační centrum

- proximální část X (Xq13)
- chromosomy X spolu během inaktivace komunikují

Inaktivace řízena genem *Xist*

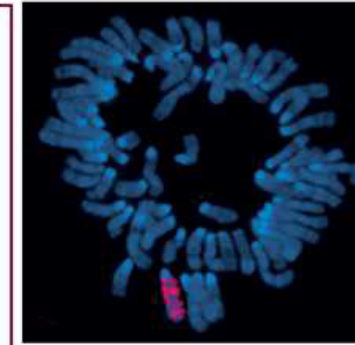
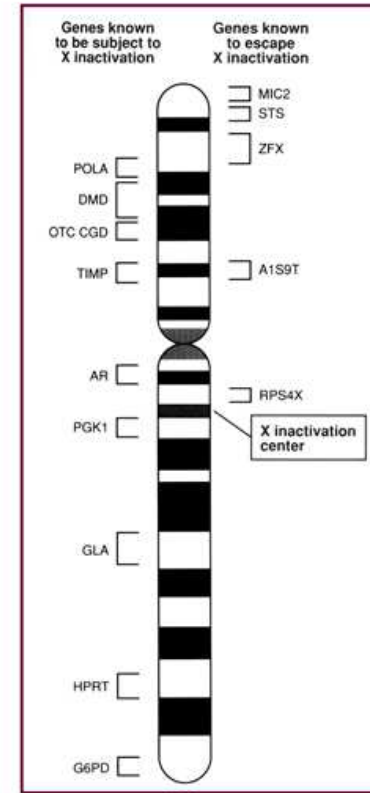
- exprimován pouze u inaktivovaného X
- produkuje *Xist* lncRNA, ta akumulována po celé délce X
- *Xist* RNA dává signál k inaktivaci
- *Xist* RNA nasedá na LINEs

Vlastní inaktivace zabezpečena zejména

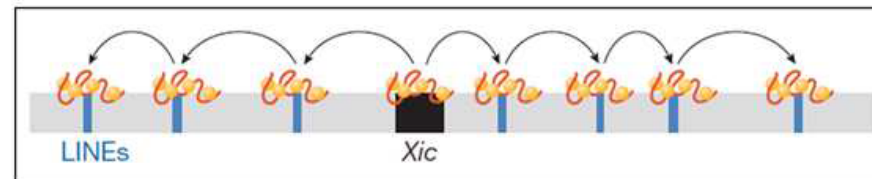
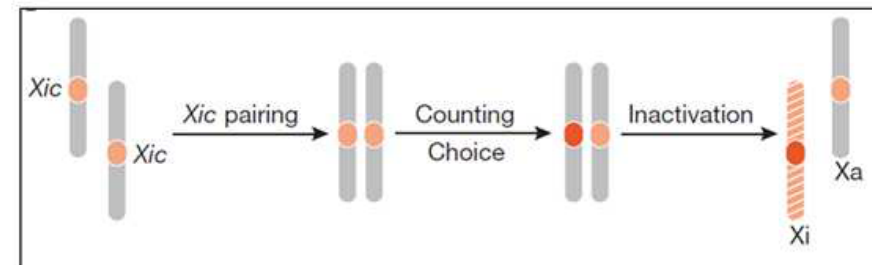
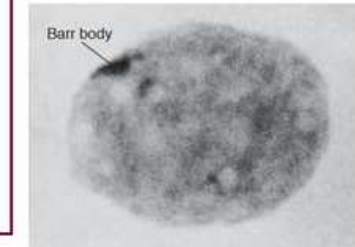
- metylací N-konce histonu H3
- metylací DNA
- globální hypoacetylací histonu H4

Následky inaktivace

- pozdní replikace inaktivovaného X
- represe transkripce na X (s výjimkou několika genů/segmentů)



Chromosomy myši s chromosomem X pokrytým *Xist* RNA



Jak vzniká kompenzace dávky genů na neo-X drosofilů?

Neo-X chromozom u *Drosophila miranda* starý 1,5 milionu let právě prochází evolucí kompenzace dávky genů.

- 1) Helitron ISX nese funkční ale neoptimální motiv, který je rozpoznáván MSL.
- 2) Helitron ISX (mobilní element) se včleňuje na různá místa chromozomu neo-X.
- 3) V jednom z inzerovaných ISX došlo k výhodné mutaci – vznikl optimální motiv pro vazbu MSL.
- 4) Nealeická genová konverze nyní homogenizuje jednotlivé inserce ISX a přenáší tak výhodnou mutaci na další ISX včleněné do neo-X.
- 5) Selektce upřednostňuje jedince s co největším počtem těchto výhodných mutací.

MSL = male specific lethal complex. Rozpoznává GC bohatý motiv na X a řídí zdvojnásobení transkripce X genů u samců.

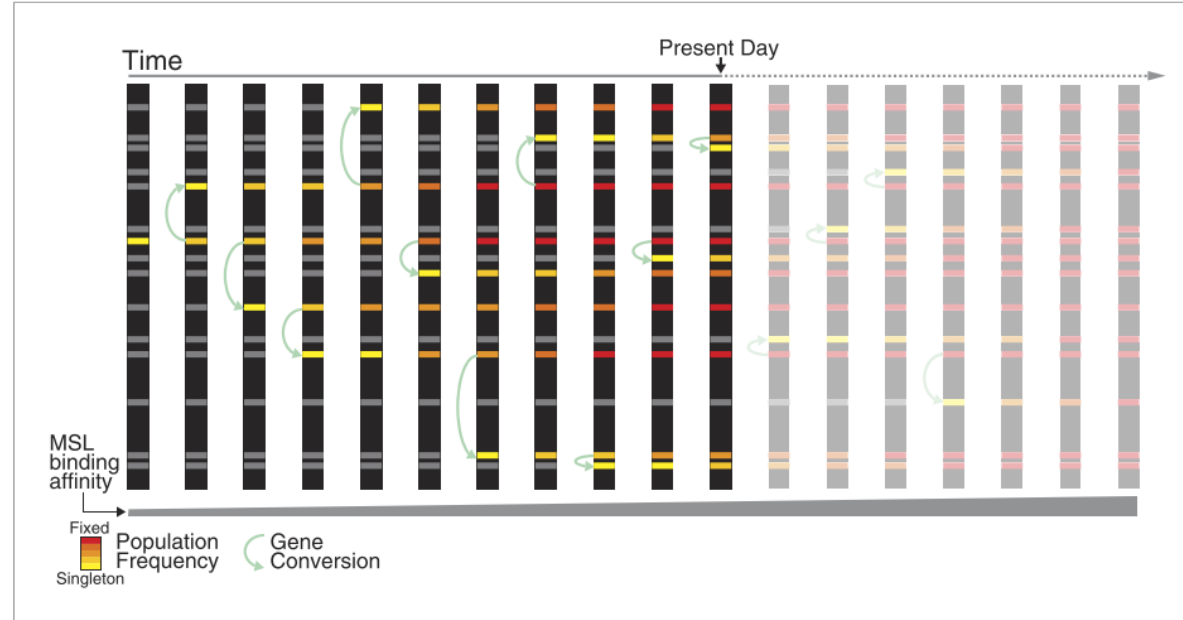
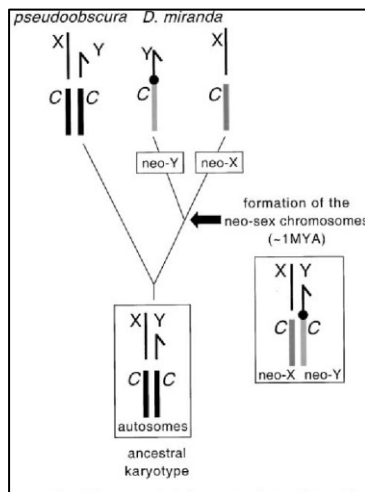


Figure 6. Non-allelic gene conversion spreads refining mutations among TE-derived MSL recognition motifs. Shared polymorphism of the TT haplotype among ISX insertions suggests a model where a mutation that refines regulatory activity arose once at a single TE-derived regulatory element, and spread across elements via non-allelic gene conversion. Over evolutionary time, such a mutation spreads in two dimensions: horizontally among TE-derived regulatory elements and vertically through the population, until it is fixed across elements and across individuals. The TT haplotype is at the midpoint of this process. Across ISX insertions, it is fixed, absent, and polymorphic, in approximately equal proportions.

Haplodiploidie



- Haplodiploidie = pohlaví determinováno počtem chromosomových sad (samice $2n$, samci $1n$)
- Matka reguluje pohlaví svých dětí oplozením/neoplozením vajíčka
- Vznikla nezávisle 20x, z toho u hmyzu 10x
- 20% živočišných druhů se množí haplodiploidně (jen Hymenoptera mají 200 000 druhů)
- Návrat k diplodiploidii u červců

Výskyt haplodiploidie u hmyzu

Clade	Genetic system
Hemiptera: Sternorrhyncha: Aleyrodidae (von Dohlen and Moran 1995; Campbell et al. 1996)	XO → AR
Hemiptera: Sternorrhyncha: Coccoidea: Margarodidae: Iceryini (Nur 1971)	XO → AR
Hemiptera: Sternorrhyncha: Coccoidea: Neococcoidea (Cook et al. 2002)	XO → PGE
Thysanoptera (Mound 1974; Mound et al. 1980; Crespi et al. 1996)	XO? → AR
Coleoptera: Micromalthidae (Pollock and Normark 2002)	XY → AR + cyclic parthenogenesis
Coleoptera: Curculionidae: Scolytinae: <i>Hypothenemus</i> + other inbreeding Cryptalini (Kirkendall 1993; Brun et al. 1995)	XY → PGE
Coleoptera: Curculionidae: Scolytinae: <i>Ozopemon</i> + <i>Coccotrypes</i> + Xyleborini (Normark et al. 1999; Jordal et al. 2002)	XY → AR
Hymenoptera (Vilhelmsen 1997)	XY? → AR
Diptera: Cecidomyiidae (Matile 1997; Jaschhof 2000)	XY → PGE
Diptera: Sciaridae (Matile 1997)	XY → PGE

molice



červci



třásněnky



brouci



blanokřídlí

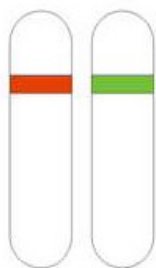


dvoukřídlí



Komplementární determinace pohlaví u včely (*Apis mellifera*)

Pohlaví u včely určeno alelami genu *csd* (*complementary sex determiner*)



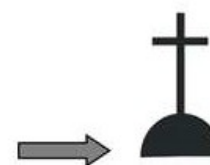
2n heterozygot
= samička



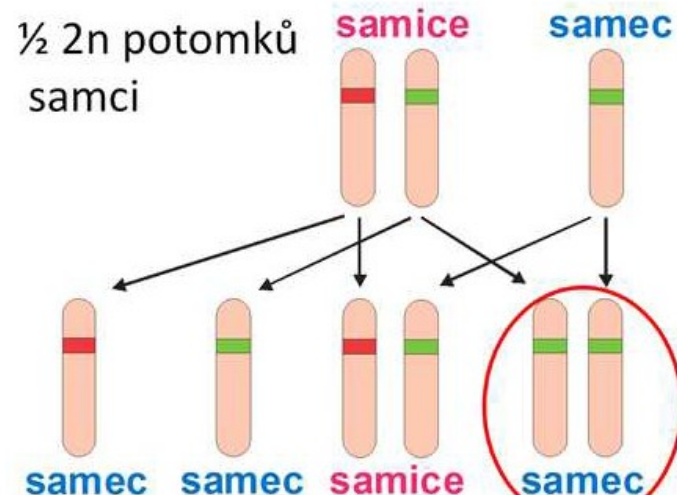
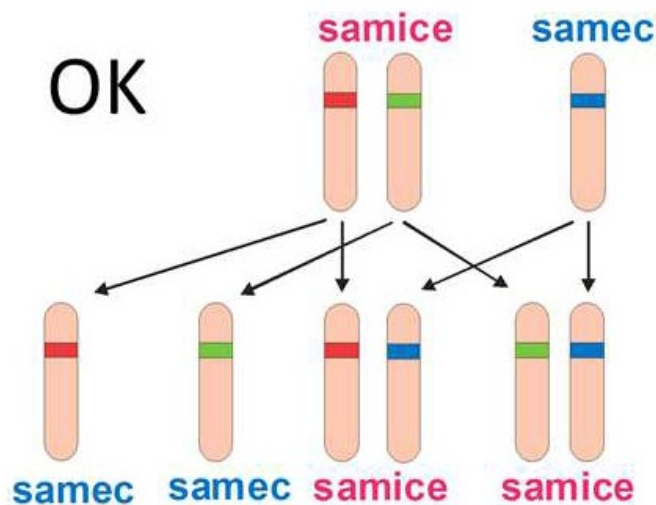
1n = sameček



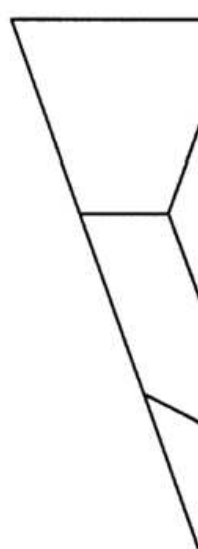
2n homozygot
= sameček



OK



Výskyt CSD u blanokřídlých

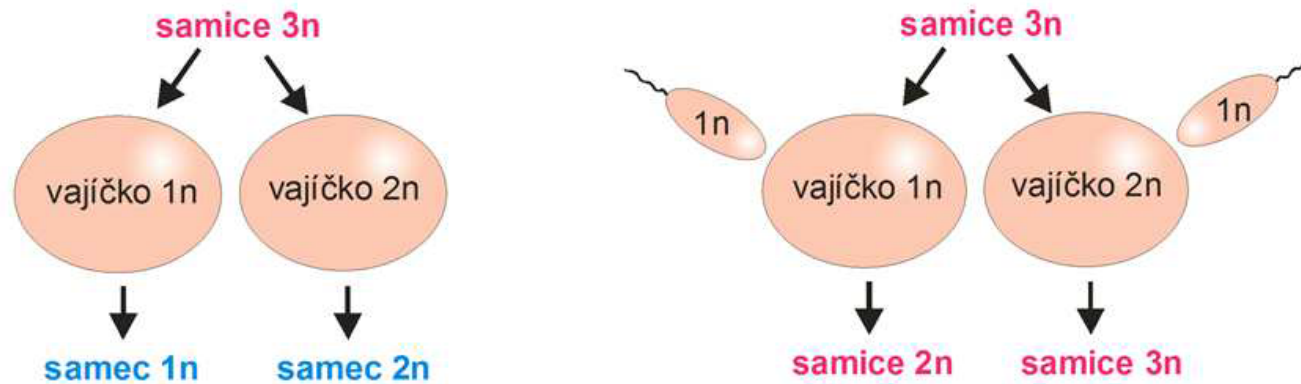
Phylogeny	CSD (+ or -)	Taxonomy
 Symphyta — Tenthredinoidea	3 species +	Symphyta (sawflies and allies)
Aculeata — { Apoidea	45 species +	Aculeata (ants, bees, wasps)
{ Bethyloidea	1 species -	
Ichneumonoidea — { Braconidae	7 species +, 5 species -	Parasitica (parasitoid wasps)
{ Ichneumonidae	12 species +	
Proctotrupomorpha — Chalcidoidea	12 species -	
Evaniopomorpha —	unknown	



Určení pohlaví imprintingem u haplodiploidní kovověšky



- Kovověška - *Nasonia vitripennis* (Hymenoptera)
- Pohlaví závisí na přítomnosti paternálního genomu (= oplození vajíčka) – testováno na triploidních samicích



- Homozygotní diploidi jsou vždy samice (zkoušeno na inbredních liniích) → jiný systém než *csd* → maternální imprinting zygotického *tra*
- funkční *tra* jen ve spermii → vznik samice

Environmentální determinace pohlaví (ESD)

- Nejvíce u plazů, ryb a obojživelníků
- Nejčastějším vnějším stimulem teplota (TSD), ale i pH vody, sociální stimuly, množství potravy, ...

Teplota

- *Alligator mississippiensis* - závislost na teplotě inkubace vajec:

- $<30^{\circ}\text{C}$ => samice
- $>33^{\circ}\text{C}$ => samec (čím vyšší teplota, tím větší samec)

- sladkovodní želva *Emys obicularis* - teplota inkubace vajec:

- $>30^{\circ}\text{C}$ => samice
- $<25^{\circ}\text{C}$ => samec

Chemický stimul

- rypohlavec dvouhlavý, *Bonelia viridis* (Eurychida) - nediferencované larvy 1) klesnou na dno moře → samice (10 cm, chobot), 2) kontakt se samicí → samci (mikroskopičtí, v těle samice)



Molekulární podstata TSD

Princip se neví, s vysokou pravděpodobností je klíčový gen **Cyp19** pro **cytochrom P450 aromatázu** – enzym zodpovědný za syntézu 17 β -estradiolu (E₂)

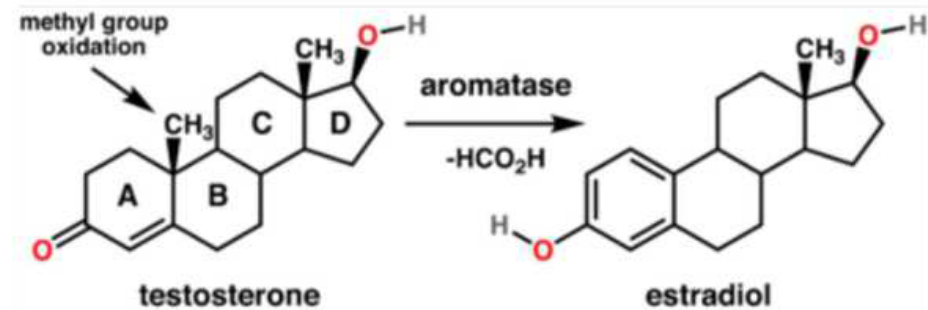
- Kritický pro determinaci pohlaví
- Exprese je ovlivnitelná vnějšími faktory
- Epigenetická regulace aromatázy – nalezeno u morčáka evropského *Dicentrarchus labrax*, vysoká teplota zvyšuje metylaci *Cyp19* → snížení exprese → vývoji v samce.
- Některé geny regulující expresi aromatázy vykazují rozdílnou expresi při různých teplotách (*foxl2*, *fshr*)



platýs *Paralichthys olivaceus*



morčák evropský
Dicentrarchus labrax



Některé další geny zapojené do determinace pohlaví vykazují teplotně sensitivní expresi (např. receptor estrogenu 1 (*esr1*)).

Pohlavní chromosomy ryb

- Pohlavní chromosomy pozorovány u cca 10% zkoumaných ryb x nezahrnuje nové, ještě nedostatečně diferencované pohlavní chromosomy → ve skutečnosti tak 50%
- U ptáků a placentálních savců vznik pohlavních chromosomů jednou x u ryb mnohokrát i v rámci jedné skupiny (např. lososovití)
- Kompetice systémů určení pohlaví i v rámci druhu (např. *Xiphophorus maculatus*) – X, W a Y i v jedné populaci (samice XX, XW, YW, (WW) samci XY, YY)



Determinace pohlaví u ryb

Vznik všech možných systémů určení pohlaví :

- jedním genem na pohlavních chromosomech XY a ZW (i u jednoho druhu)

- vlivem vnějších podmínek (teplota, pH, množství potravy a sociální stimuly)

- + pohlaví nemusí být určeno na začátku života, ani nemusí být na celý život (sekvenční hermafroditismus).

- + některé linie se přestaly množit sexuálně a tvoří jen jedno pohlaví.

Endosymbionti a manipulace poměrem pohlaví

- Vnitrobuněční symbionti (= paraziti + mutualisté) – pouze maternální přenos
→ selekce na schopnost manipulovat pohlaví hostitele
- U > 30% členovců nalezeni reprodukční paraziti
- 4 strategie:
 - **cytoplazmatická inkompatibilita**
 - **feminizace samců**
 - **indukce partenogeneze**
 - **zabíjení samců**

Wolbachia!

Table 1. Bacterial endosymbionts associated with reproductive parasitism

<i>Endosymbiont</i>	<i>Bacterial group</i>	<i>Infected arthropod host groups</i>	<i>Manipulation phenotypes^a</i>
<i>Wolbachia</i>	α-Proteobacteria	Insects, crustaceans, mites, spiders	F, PI, CI, MK
<i>Cardinium</i>	Bacteroidetes	Insects, mites, spiders	F, PI, CI
<i>Rickettsia</i>	α-Proteobacteria	Insects, spiders	PI, MK
<i>Spiroplasma</i>	Mollicutes	Insects	MK
<i>Flavobacteria</i>	Mollicutes	Insects	MK
<i>Arsenophonus</i>	γ-Proteobacteria	Insects	MK

^aF, feminization of genetic males; PI, parthenogenesis induction; CI, cytoplasmic incompatibility; MK, male killing.

O čem to bylo

- Pohlaví je určeno genotypicky nebo environmentálně
- Genotypicky hlavně pomocí pohlavních chromosomů – systémy XX/XY a ZZ/ZW
- Pohlavní chromosomy se vyvinuly z autosomů, potlačení rekombinace vede k degeneraci Y a W
- U rostlin jsou pohlavní chromosomy vzácné, u živočichů časté
- Geny determinující pohlaví: upstream variabilní, downstream konzervativní – u některých druhů koexistence/kompetice různých genů determinujících pohlaví
- Kompenzace genové dávky – různé mechanismy, někde chybí
- Haplodiploidie – oplozená vajíčka – samice, neoplozená samci, různé mechanismy (csd, maternální determinant)
- Environmentální určení pohlaví – teplota, světlo, pH, sociální stimuly, ...
- ESD a GSD mohou spolupracovat