

# Determinace a vývoj pohlavnosti



# Úlohy pohlavnosti v životě eukaryot :

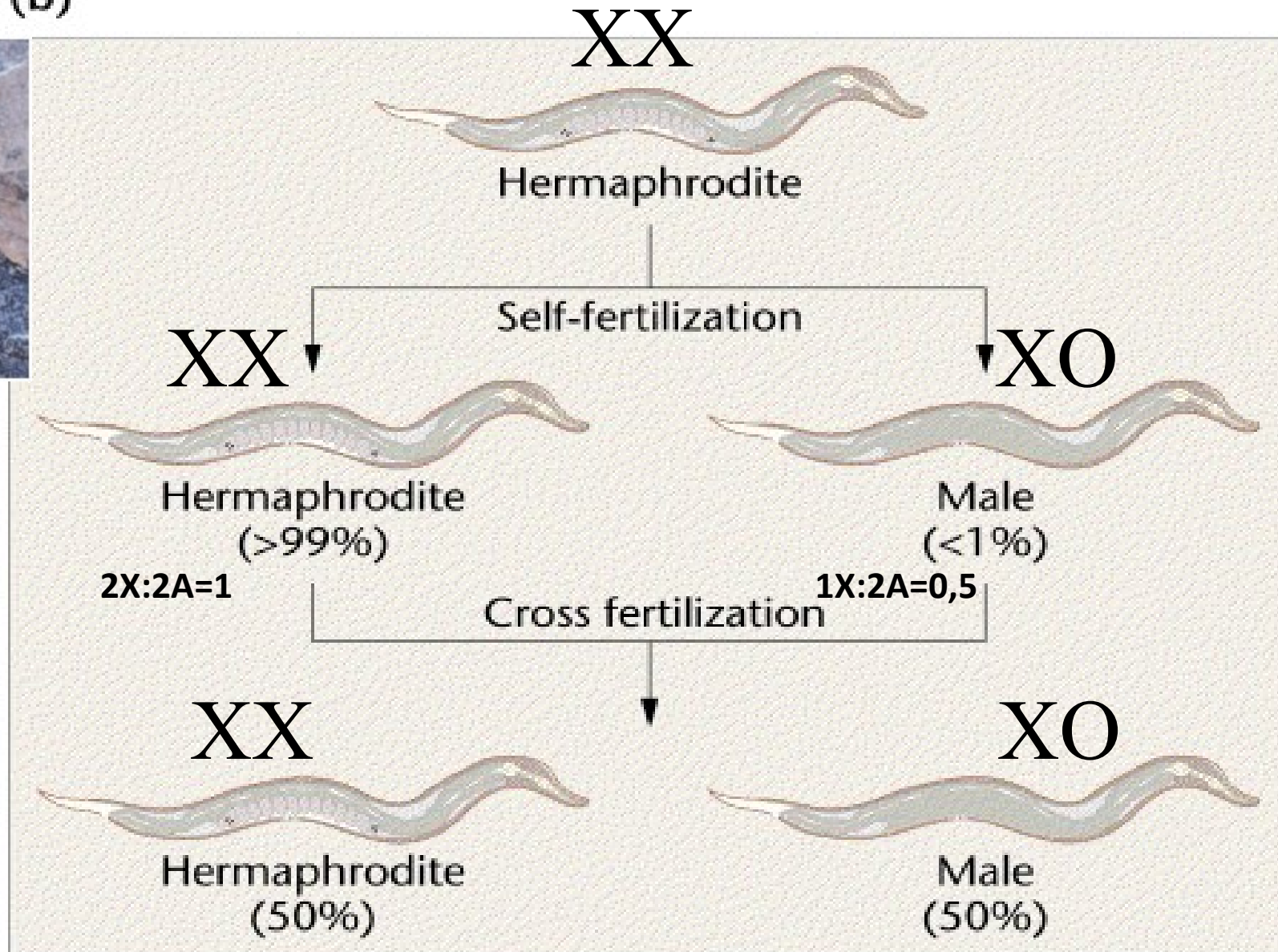


- meioza a kombinace gamet zajišťují evolučně výhodnou heterozygotnost a variabilitu
- diferenciace zárodečné dráhy a příslušných gamet (včetně tvorby pohlavních orgánů)
- pohlavně specifický vývin somatických buněk (pohlavní dimorfismus)
- řízení transkripčních hladin chromosomů X (umlčování či zesilování exprese vázaných genů)
- metylační nastavení gametického imprintingu - záznamu o expresi genů v příští filiální generaci

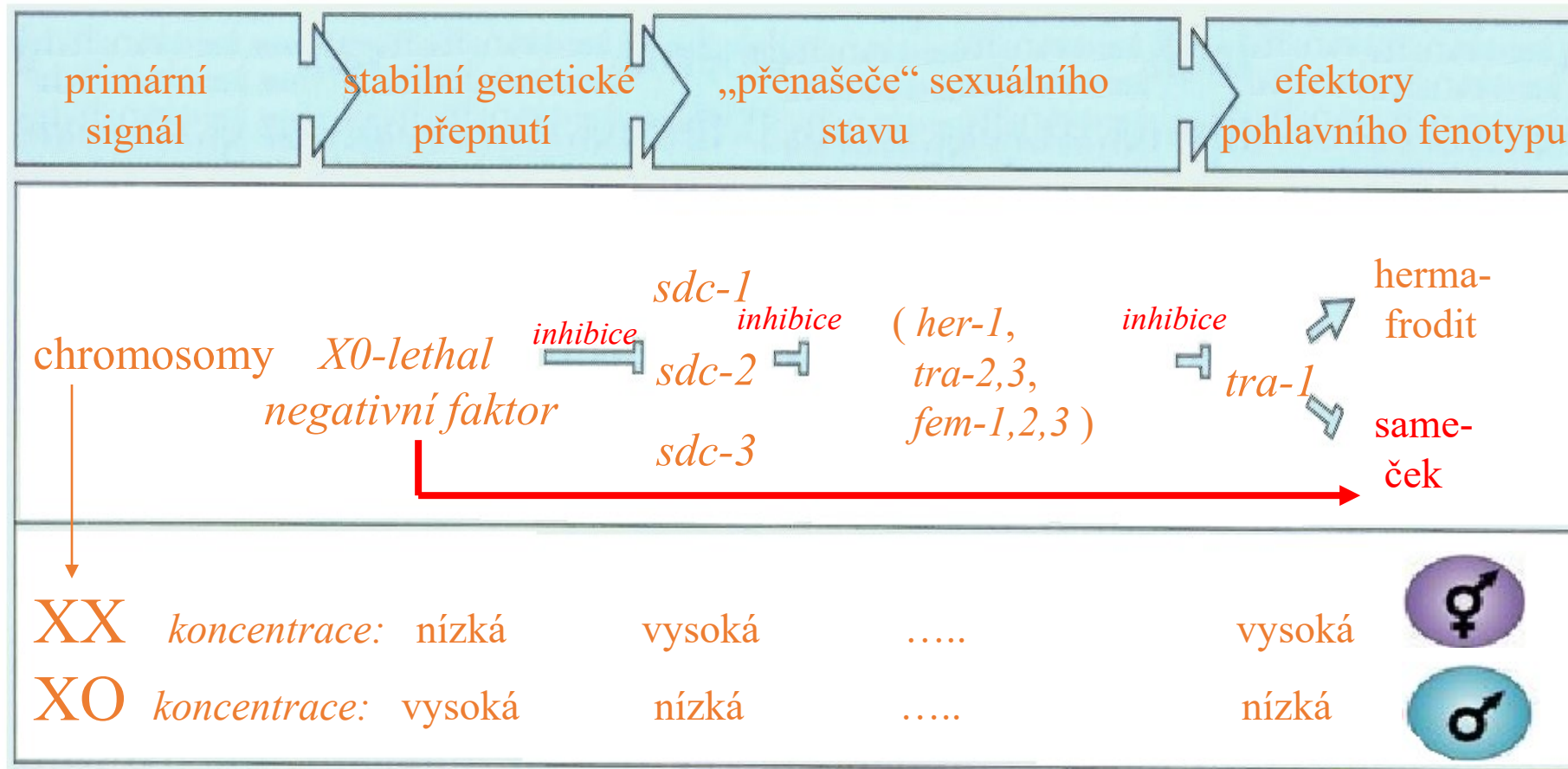
# *Caenorhabditis elegans* : vznik a dědičnost pohlaví

system X : A

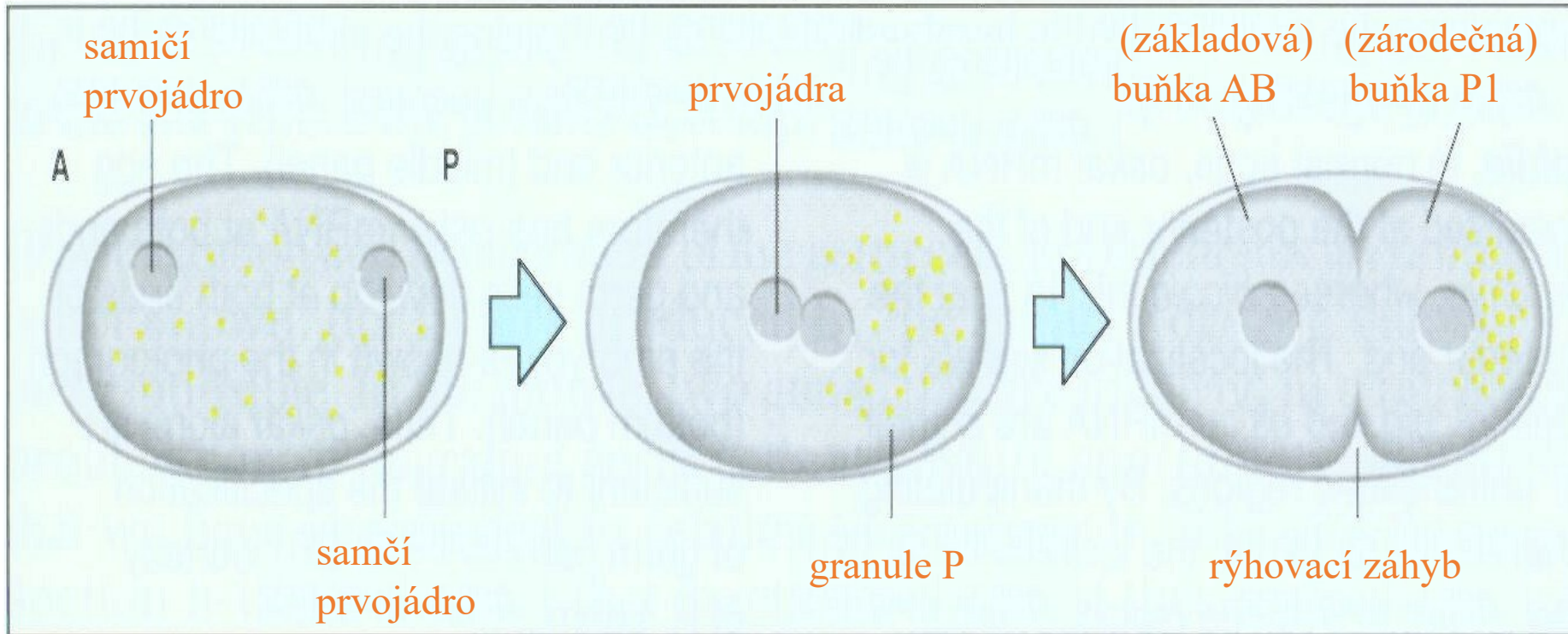
(b)



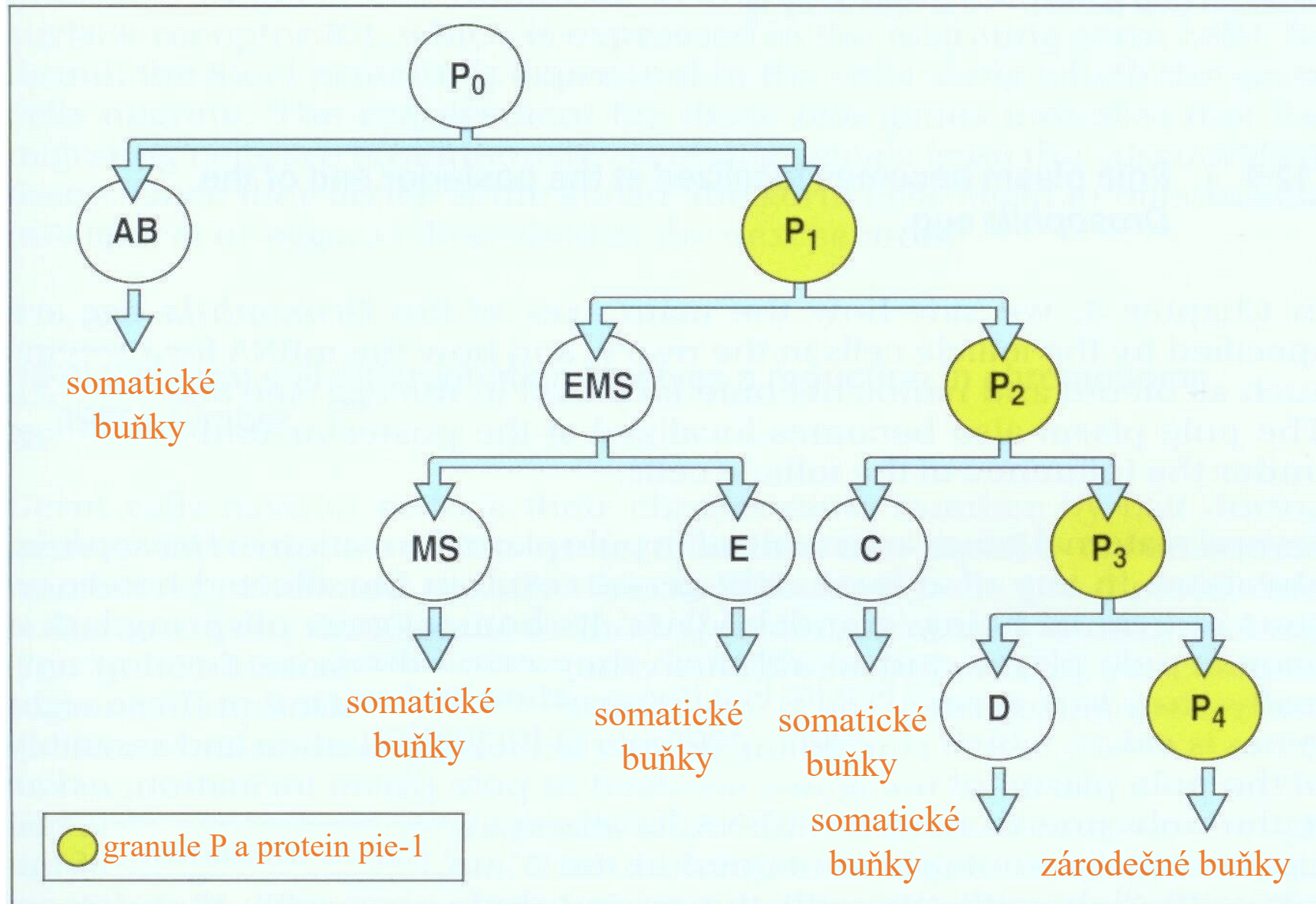
# Determinační dráhy somatické pohlavnosti u *C-elegans*



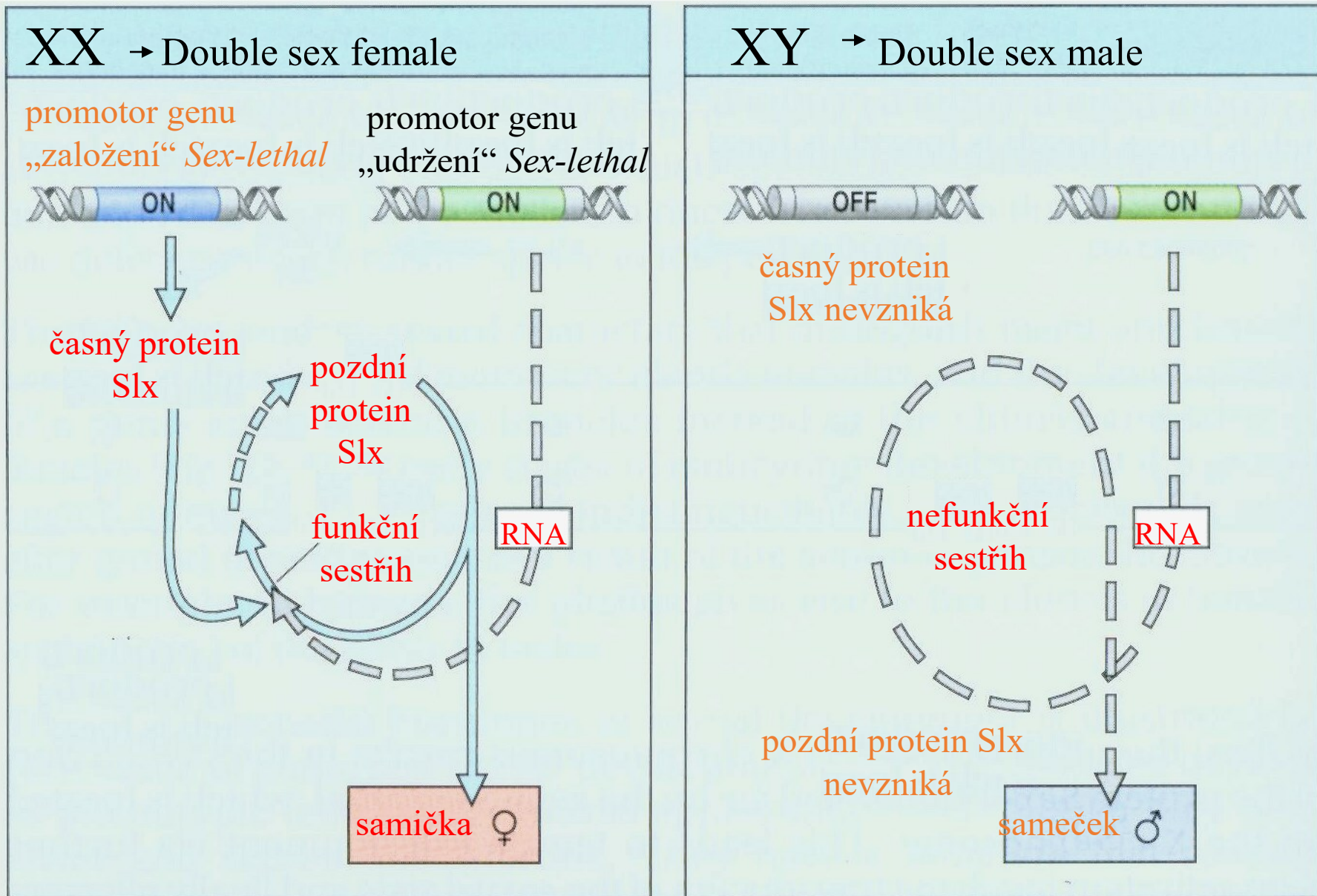
Po fertilizaci oocytu *C-elegans* se granule P akumulují přednostně u posteriorního pólu, v dceřinných blastomerách výhradně v linii buněk P zárodečné dráhy



Po fertilizaci oocytu *C-elegans* se granule P akumulují v posterioru, v dceřinných blastomerách výhradně v linii buněk P zárodečné dráhy



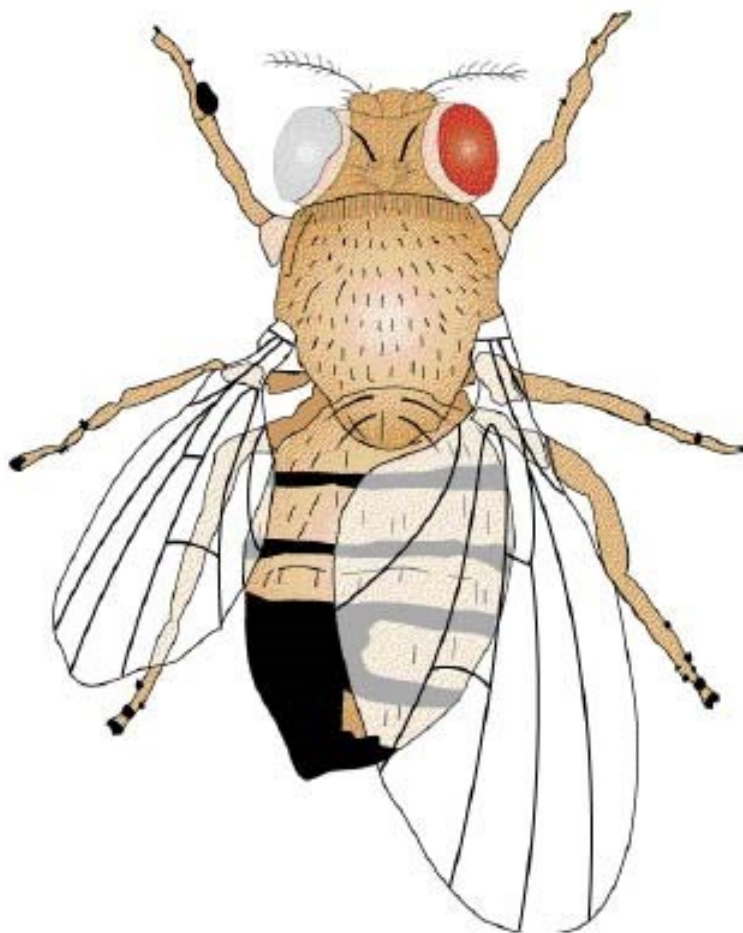
Determinace pohlavnosti u drosofily posttranskripční úpravou (sex-specifický sestřih)



# Drosophila nemá pohlavní hormony: bilaterální gyandromorfie

(ztráta jednoho chromosomu X-wt při prvním mitotickém dělení)

samčí **XO** část:  
bílé oko,  
miniaturní křídlo



samičí **XX** část:  
heterozygotní  
pro oba markery



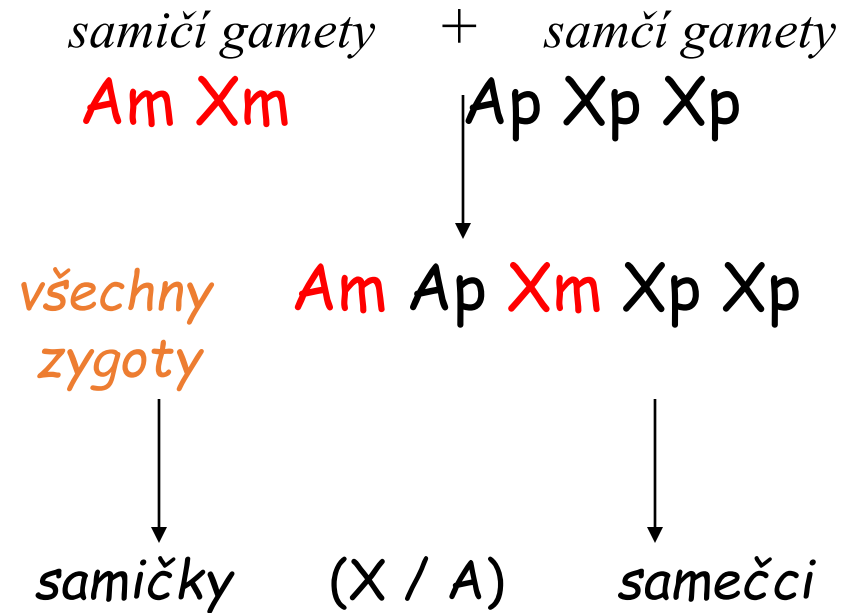
# Pohlavní funkce

- Hermafrodité
  - běžné hlavně u rostlin
- Separátní individua (gonochoristé)
  - běžné u obratlovců
  - “dioecie” čtená hlavně u tropických stromů
  - separátní květy (všechny možné kombinace)
  - když náklady nejsou velké a kompetice je silná, je favorizována separace

# EPIGENETICKÁ DETERMINACE POHLAVÍ

*Sciara coprophilia*, moucha smutnice XX/XO

(specifická eliminace paternálního X, Metz 1938)



*somatické buňky*

**Am Ap Xm Xp**

**Am Ap Xm**

*zárodečné buňky*

**Am Ap Xm Xp**

**Am Ap Xm Xp**

(zde nastane nondisjunkce  
X chromozomů!)

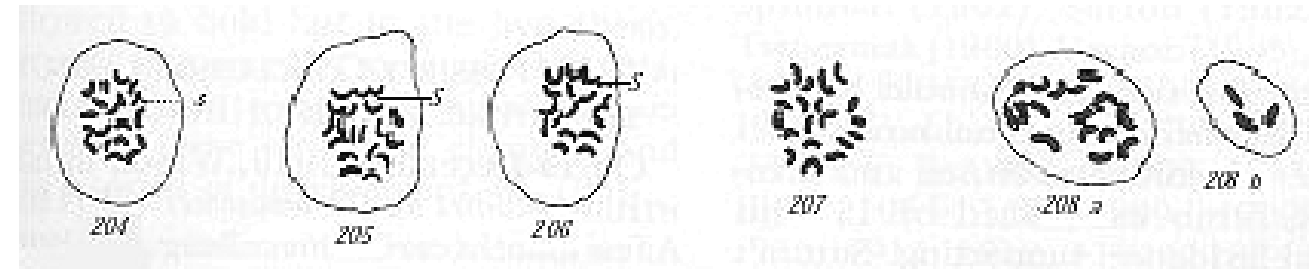


Nettie Maria Stevens  
(1861-1912)

*Tenebrio molitor*  
( F = AAXX, M = AAXY )  
potemník moučný, *Coleoptera*

*Studies in spermatogenesis, with especial  
reference to the accessory chromosome...*

OBJEV POHLAVNÍCH CHROMOSOMŮ ( 1905 )

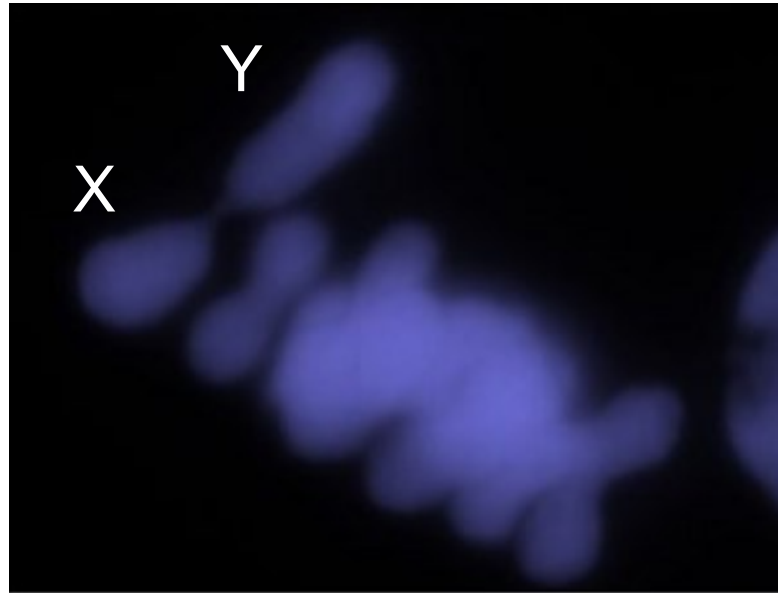


# Co to jsou pohlavní chromosomy ?

- ... nesou vždy sex determinující geny, i když dráhy vedoucí k dioecii jsou odlišné
- ... morfologicky odlišné chromosomy mezi pohlavími
- ... dva základní systémy – XX/XY (homogametní samičky) a ZZ/ZW (homogametní samečci)
- ... rekombinace částečně potlačena v meióze u heterogametního pohlaví
- ... zjištěny u většiny živočišných a některých rostlinných druhů s genetickou determinací pohlaví

# Evoluční původ sex chromosomů

Vyvinuly se z normálního párů autosomů ...



... evoluce provázena progresivní redukcí rekombinace mezi X a Y chromosomem.

# Stádia evoluce chromosomu Y

výskyt mutace genu samčí fertility/promotion



akumulace male-prospěšných a female-nevýhodných genů v těsné vazbě na Y



částečná ztráta rekombinace mezi X a Y



postupná degenerace Y-chromosomových sekvencí



alespoň jeden X je nezbytný k somatickému vývoji

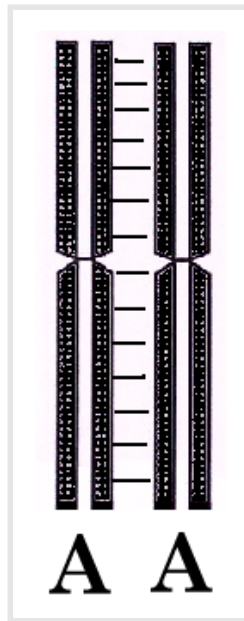


evoluce kompenzace dávky genů vázaných na chromosom X



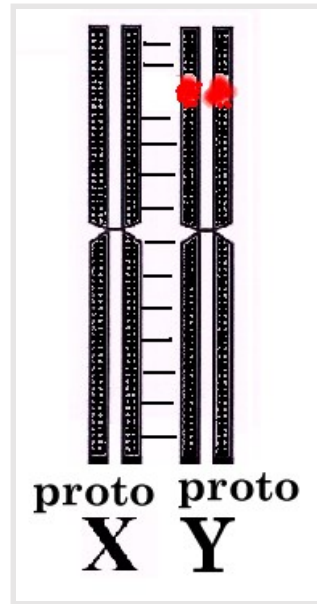
ztráta chromosomu Y, může jej nahradit jiný chromosom

# Evoluce pohlavních chromosomů



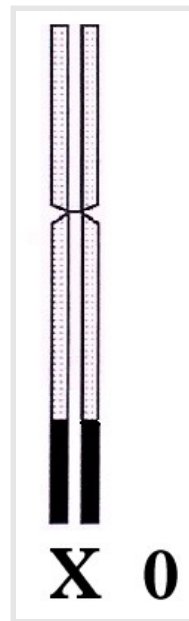
sex  
determinující  
alela

→

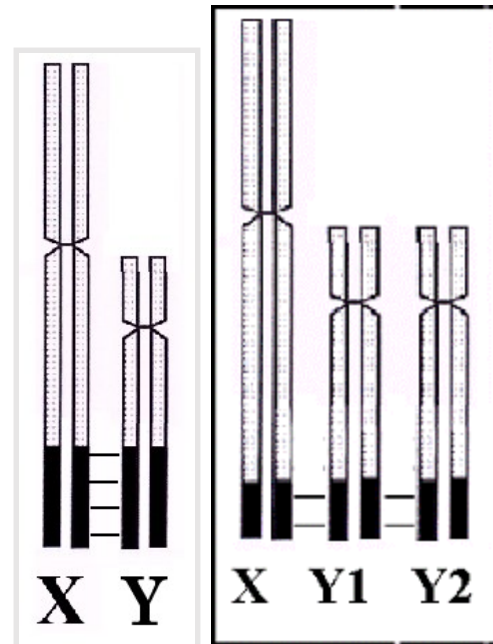


potlačení  
rekombinace

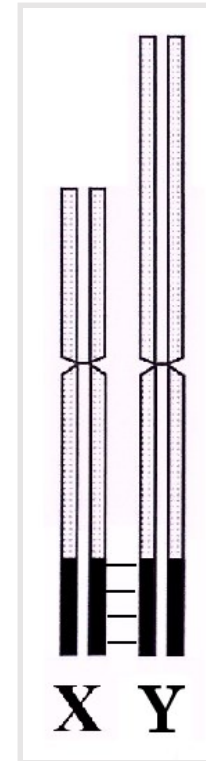
→



*hmyz*

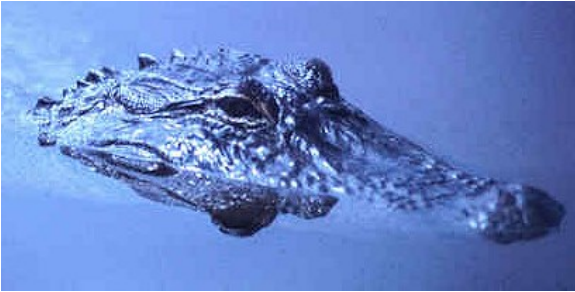


*savci Rumex*



*Silene  
latifolia*

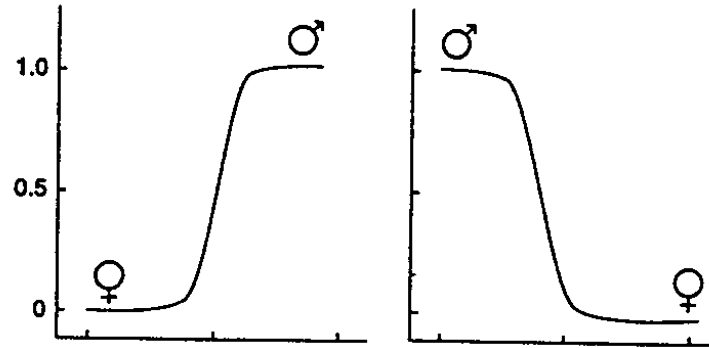
# U většiny druhů (vejcorodých) plazů je pohlaví určováno teplotou: Temperature Sex Determination



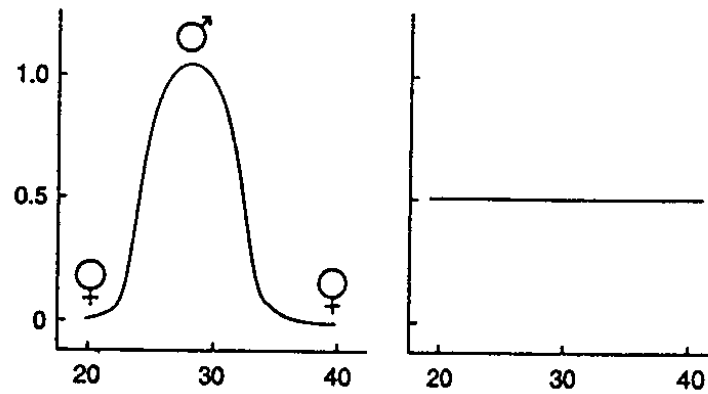
aligátoři a ještěrky



krokodýli



želvy



hadi (GSD)



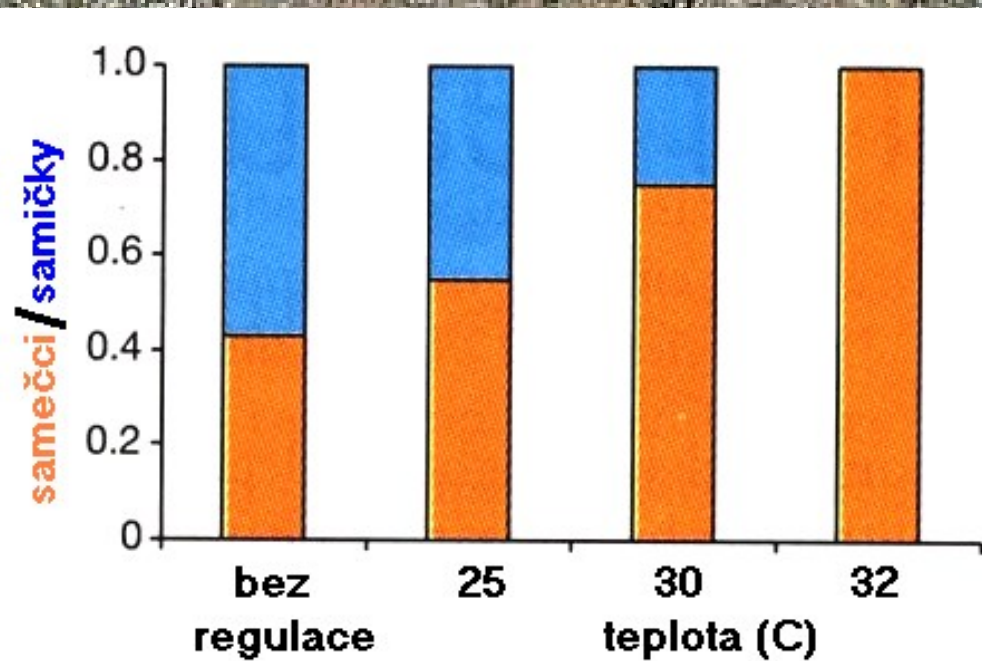
teplota ( °C )



Viviparní samičky scinka *Eulamprus tympanum*  
regulují pohlavnost svých embryí: TSD



(K. A. Robert & M. B. Simpson 2001)



*Bonellia viridis*

environmentální determinace pohlaví



# Pohlavní determinace u ptáků

- ♠ homogametní pohlaví – samčí ZZ, heterogametní – samičí ZW
- ♠ samičí chromozóm W obvykle rozsáhle degenerován
- ♠ někteří ptáci pohlavní chromosomy vůbec nemají (ratites) ?
- ♠ je pohlaví determinováno dominantním W (→ savci) nebo poměrem Z/A (→ drosofila) ?
- ♠ existuje kompenzace dávky Z-vázaných genů ?
- ♠ některé Z-geny kompenzovány nejsou, exprese jiných Z-genů je pohlavně ekvalizována
- ♠ na chromosomu Z lokalizována oblast tandemových repetíci (>200 kopií 2,2-kb sekvence) s vysokým stupněm metylace CpG na obou chromozómech v embryích samečků (MHM=*male hypermethylated region*)
- ♠ hypotetický W-faktor brání metylaci MHM-oblasti u samiček za vzniku abundantní netranslatované RNA
- ♠ jde o mechanismus kompenzace dávky genů (→ Xist u savců) nebo determinace pohlavnosti ?

# Platypus: the stranger sexxxxx

Ptakopysk má diploidní počet chromozomů 52, z toho 11 párů autozomů

Samička:  $2n = 42 + 10X$

Sameček:  $2n = 42 + 5X + 5Y$

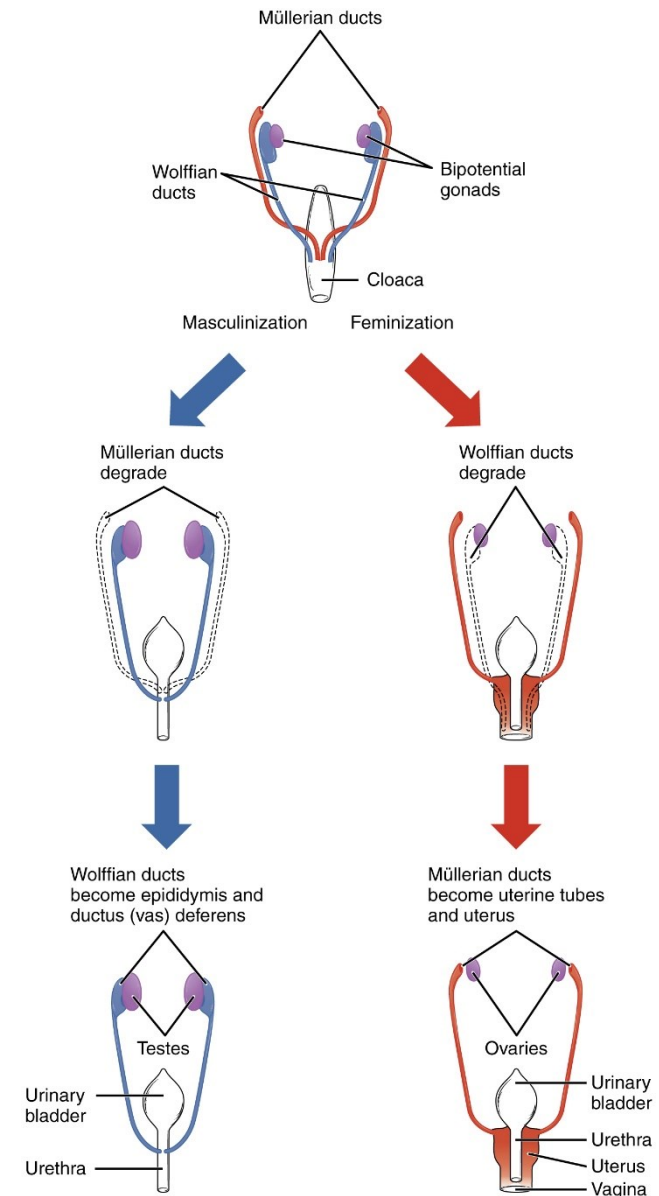
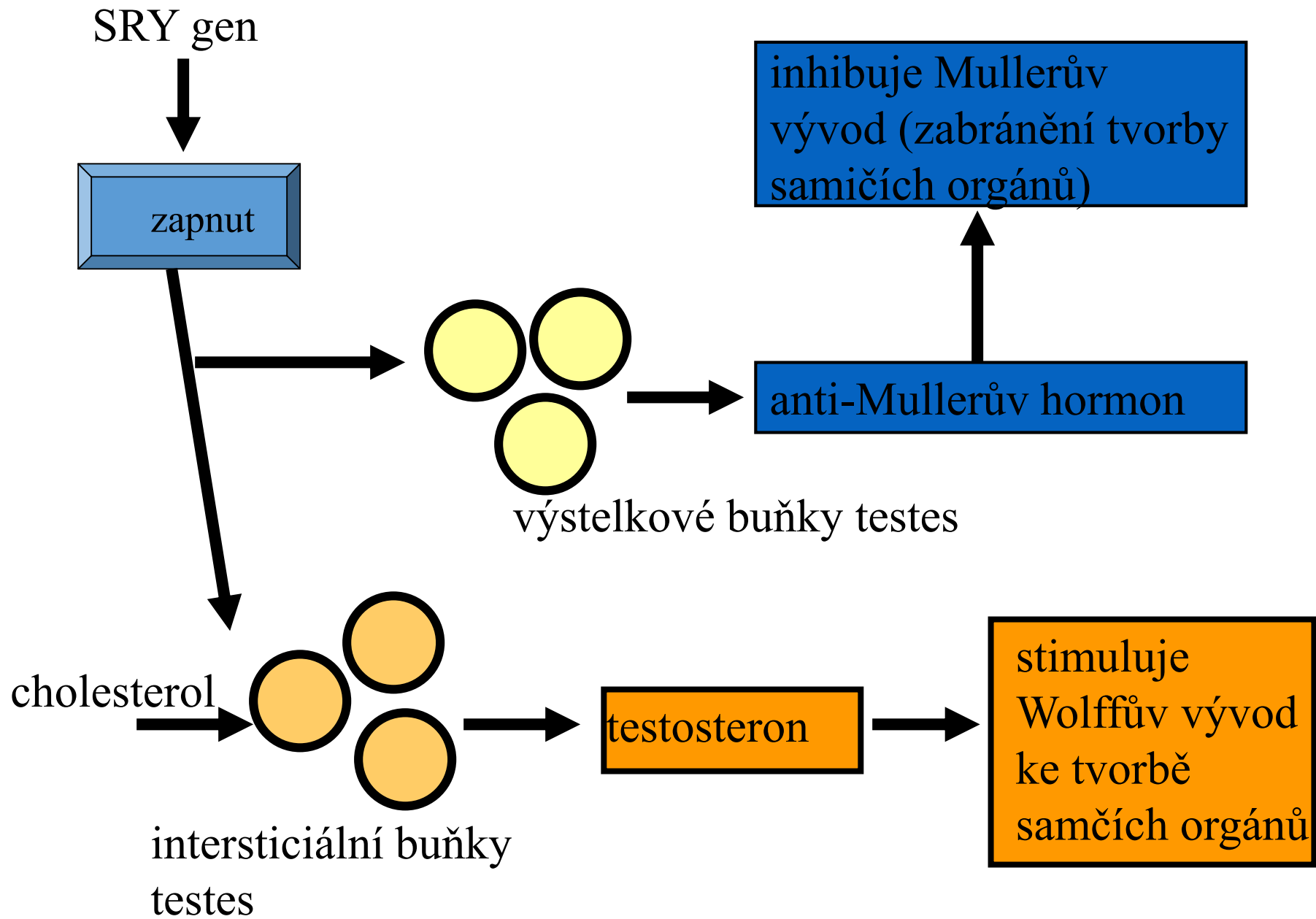


 **References and links**

**ORIGINAL RESEARCH PAPER** Grützner, F. *et al.*  
In the platypus a meiotic chain of ten sex chromosomes shares genes with the bird Z and mammal X chromosomes. *Nature* 24 October 2004 (doi:10.1038/nature03021)

# Pohlaví u savců na úrovni embrya

- samečci a samičky jsou po dobu prvních 6 týdnů identičtí
- embryonálními gonádami jsou ovotestes
- chromosom Y indukuje vývin ovotestes v testes a tvorbu samčích hormonů
- absence chromozomu Y ovlivní vývin ovotestes ve vaječníky a tvorbu samičích hormonů



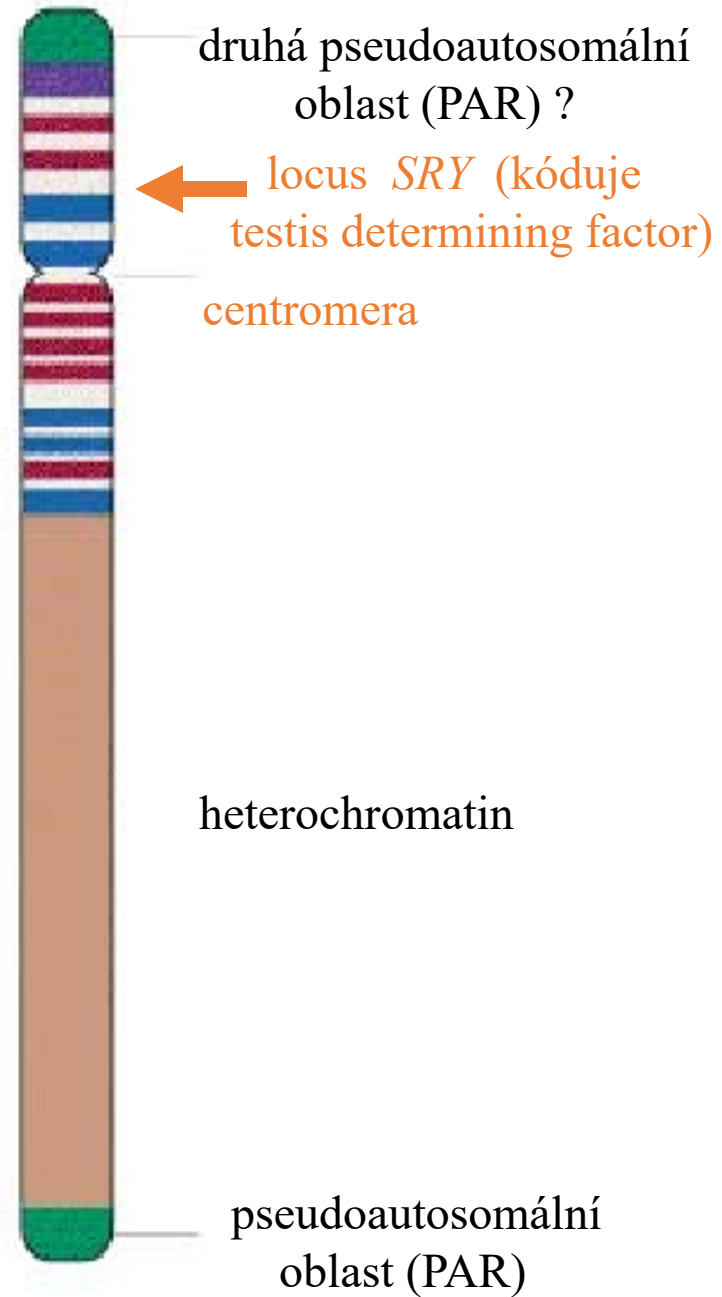
# Chromosom Y člověka

-  X-homologní geny
-  testis-specifické geny

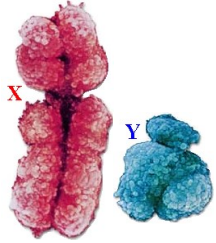
nerekombinující  
oblast Y

p

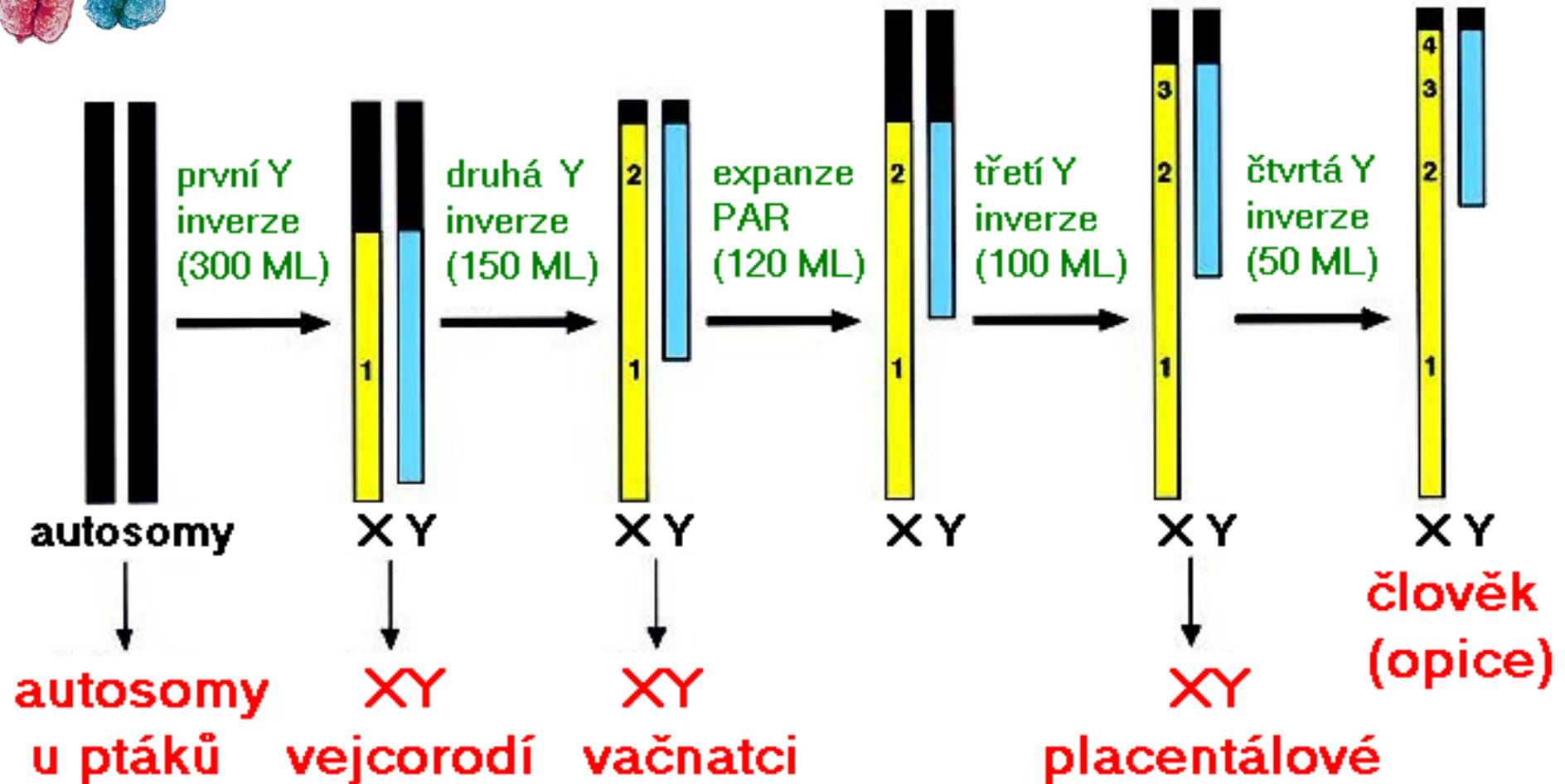
q



# EVOLUCE POHLAVNÍCH CHROMOSOMŮ

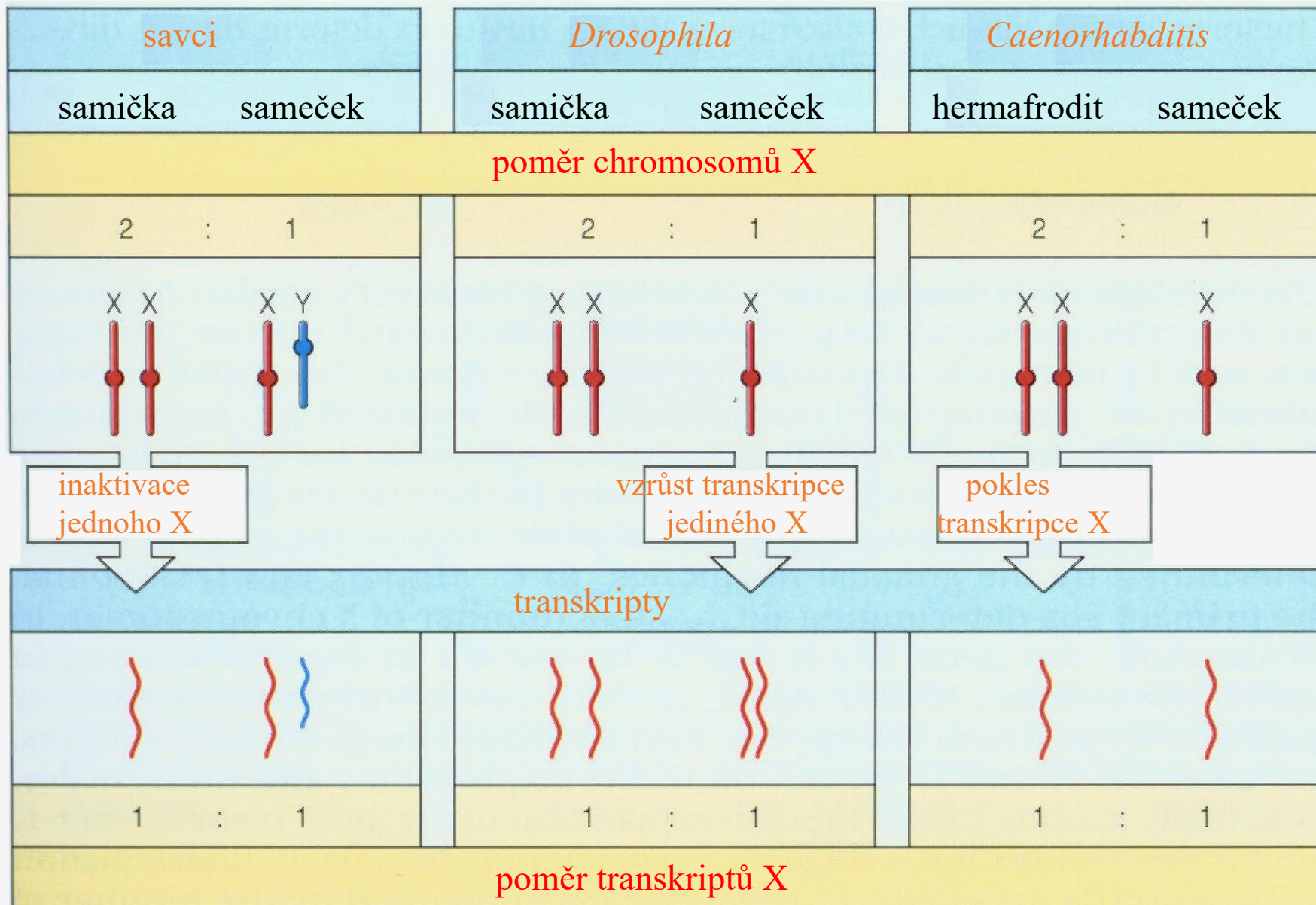


David Page (MIT),  
Bruce Lahn (Chicago) 1997





# Odlišné mechanismy kompenzace dávky genů nesených chromosomem X





Murray Barr  
( 1949 )



Susumo Ohno  
( 1960 )



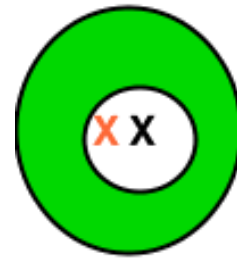
Mary Lyon  
( 1961 )



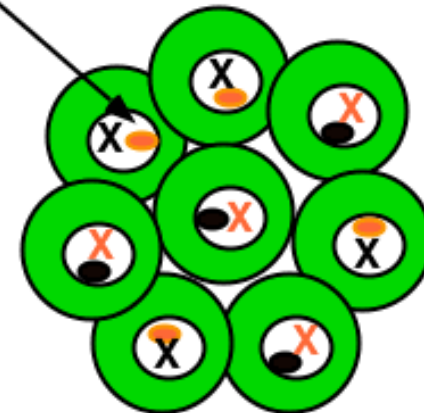
X-vázaný gen barvy srsti



Barrovo tělísko



zygota



časné embryo

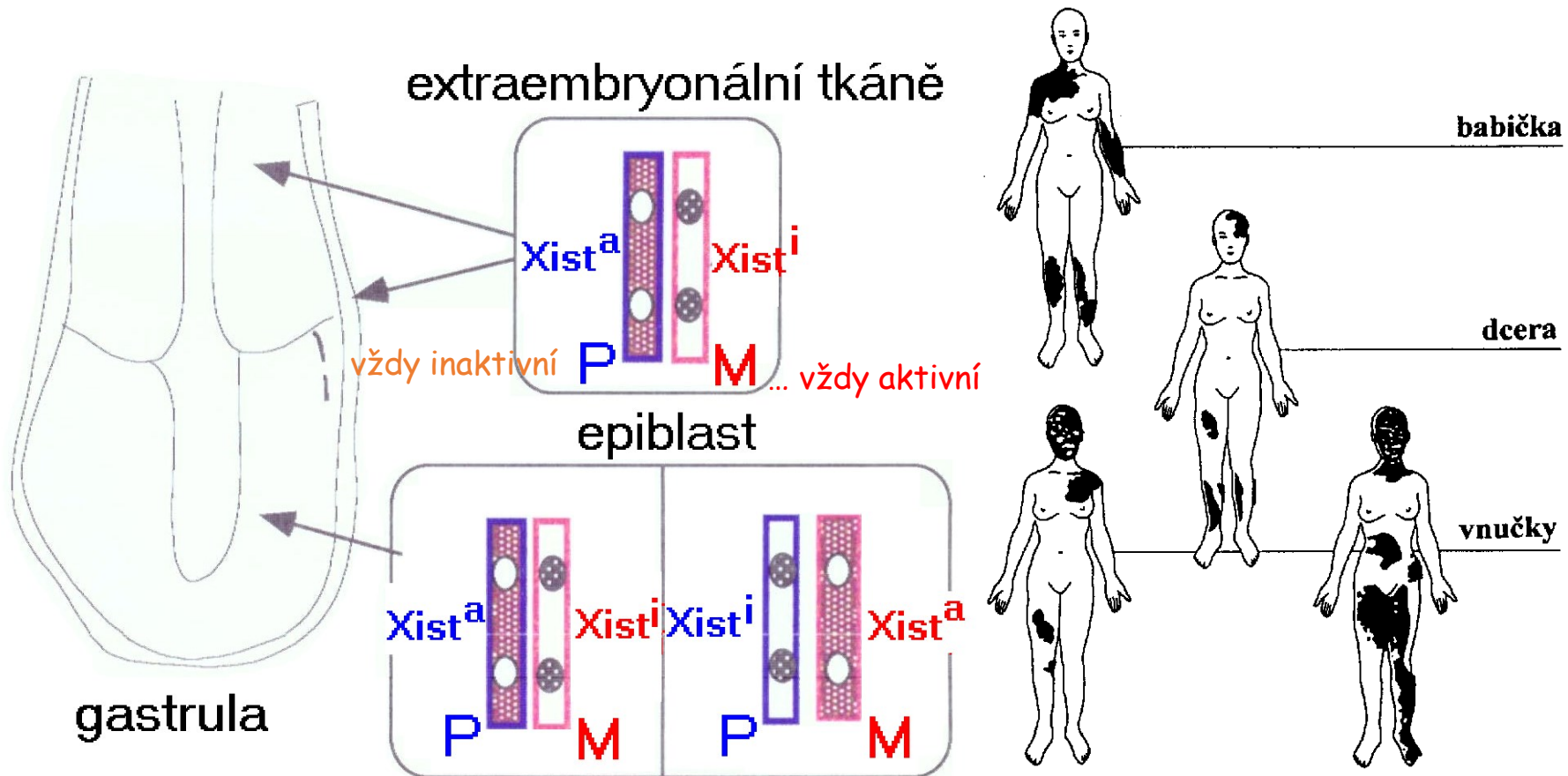
Barrovo tělísko

(Ne) náhodná fakultativní heterochromatinizace jednoho X

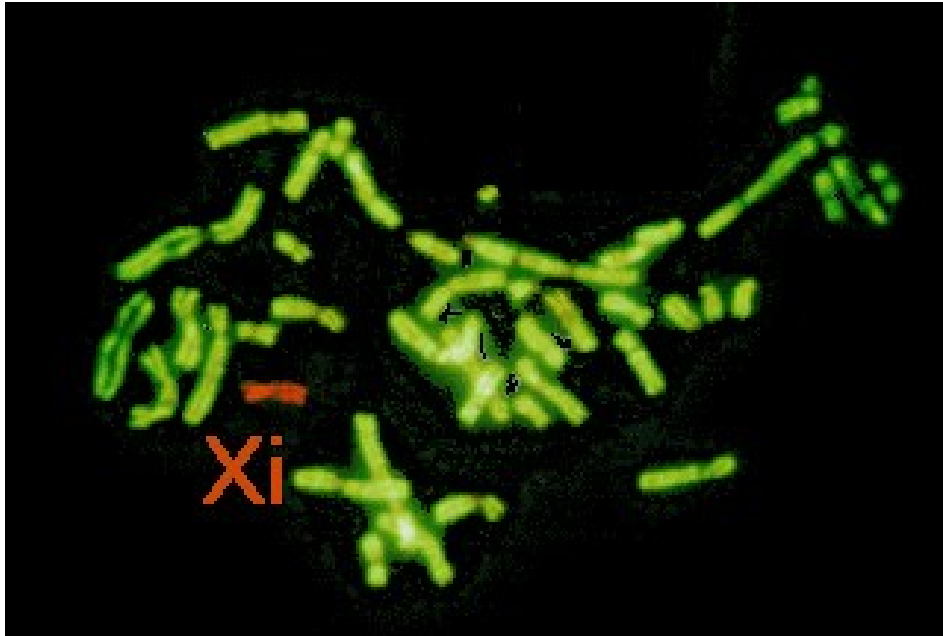
# Kompenzace dávky X-vázaných genů :

*imprinting a epigenetické umlčování*

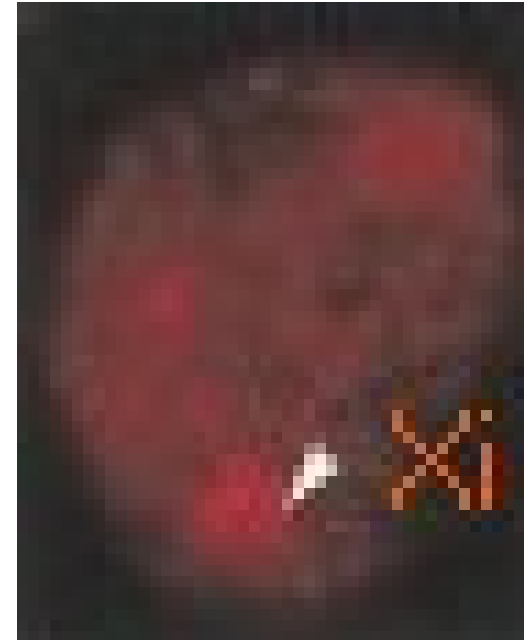
( úloha Xist-RNA, metylace DNA, acetylace a metylace histonů, chromo-proteiny Polycomb )



Inaktivovaný chromosom X je histon H3 a H4  
hypoacetylován a hypermetylován

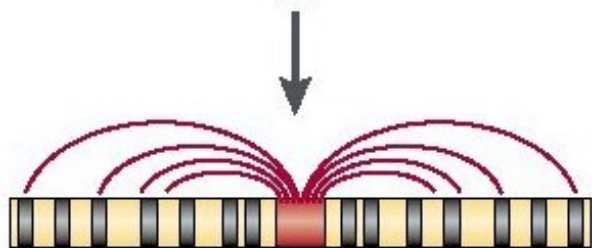
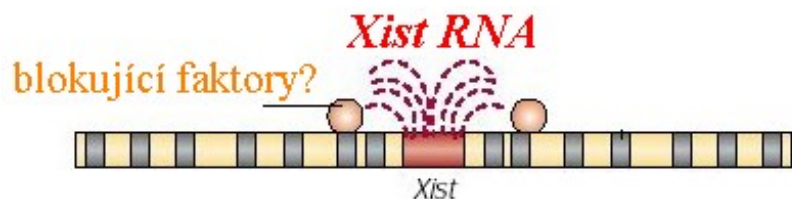


Bryan Turner  
( Birmingham 1993 )



David Allis  
( Rochester 2001 )

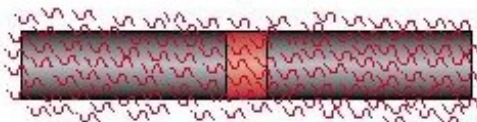
# MECHANISMUS INAKTIVACE SAVČÍHO CHROMOSOMU X



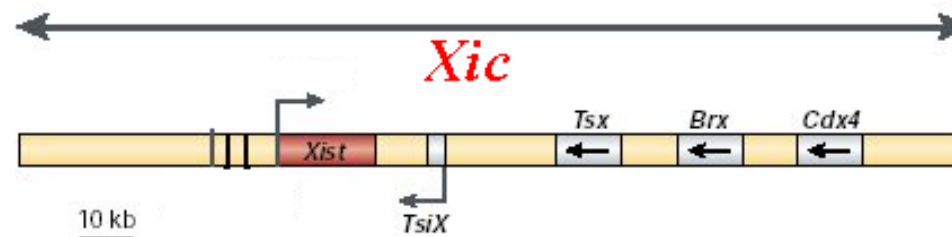
**pokryvání cis-X  
*Xist RNA***



**vznik inaktivního stavu  
asynchronní replikace**



**vazba macro-H2A  
hypoacetylace H3 a H4  
methylace DNA**

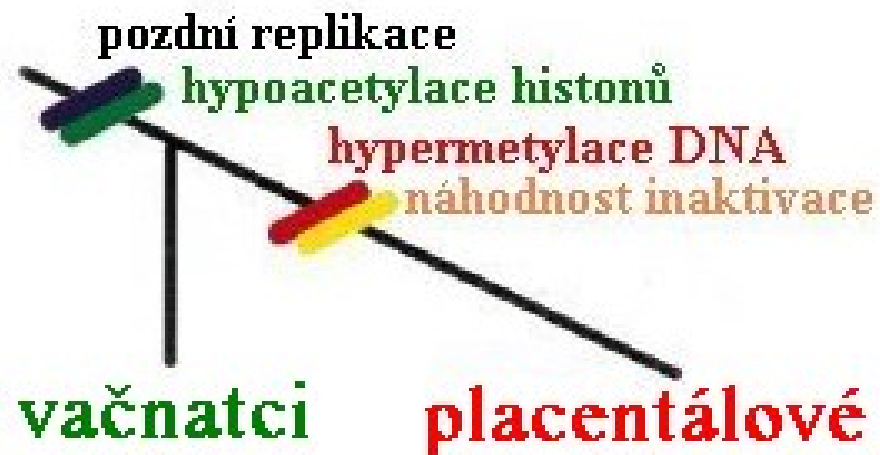


# EVOLUCE MECHANISMŮ KOMPENZACE DÁVKY X - VÁZANÝCH GENŮ

(Matthew Wakefield, Melbourne 1997)

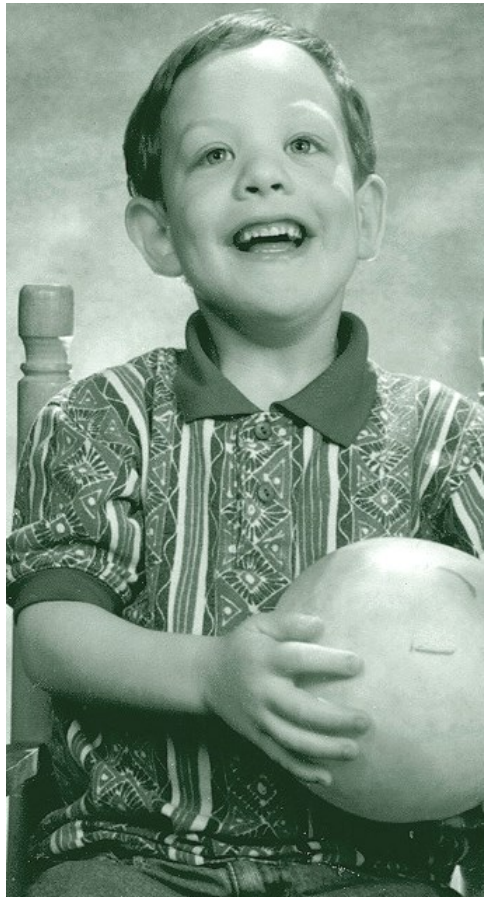


200  
150  
100  
50  
0  
milionů  
let



# CHROMOSOM X

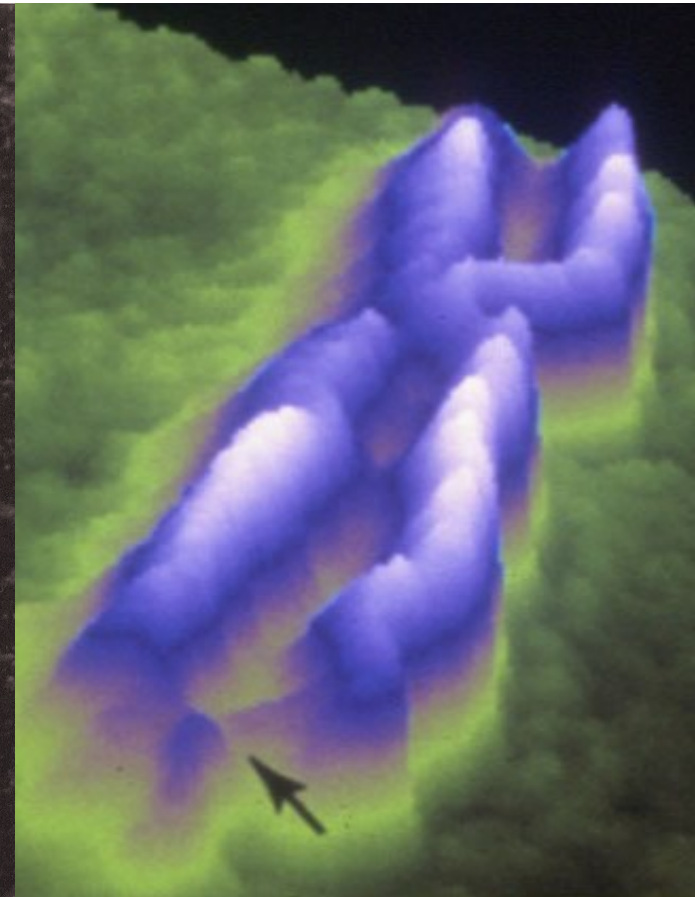
může být inaktivní, fragilní, chytrý i sexy  
a především je „epigenetický“



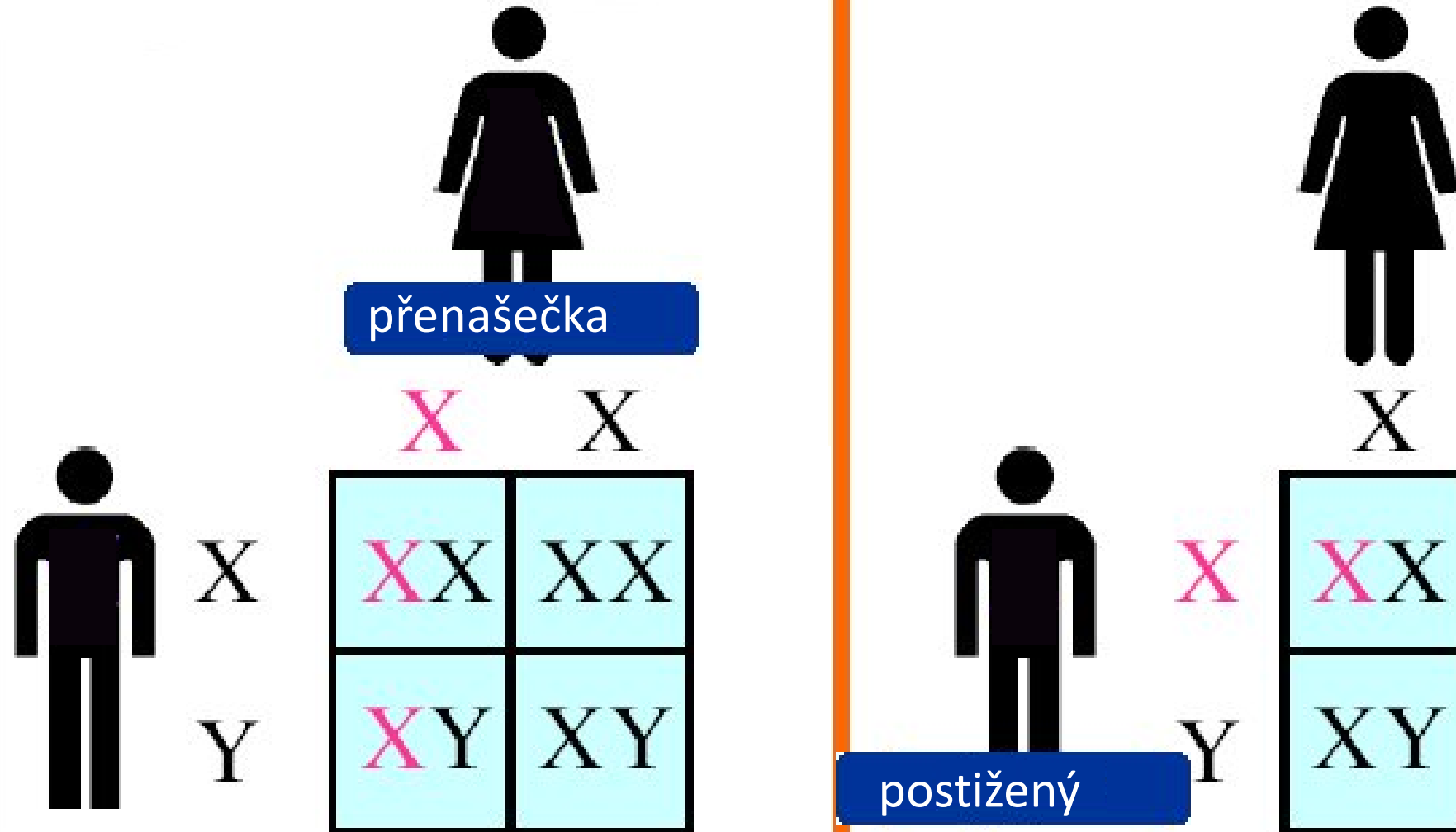
p

q

q27.3



# Dědičnost mutací vázaná na chromosom X

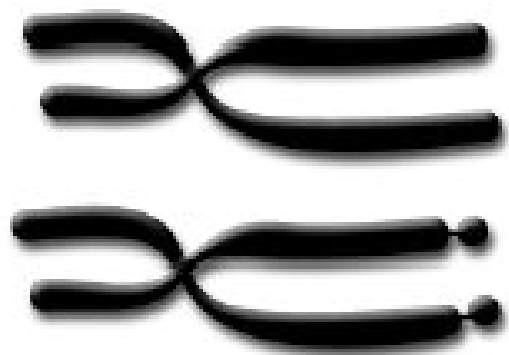


polovina synů je postižených,  
polovina dcer jsou přenašečky

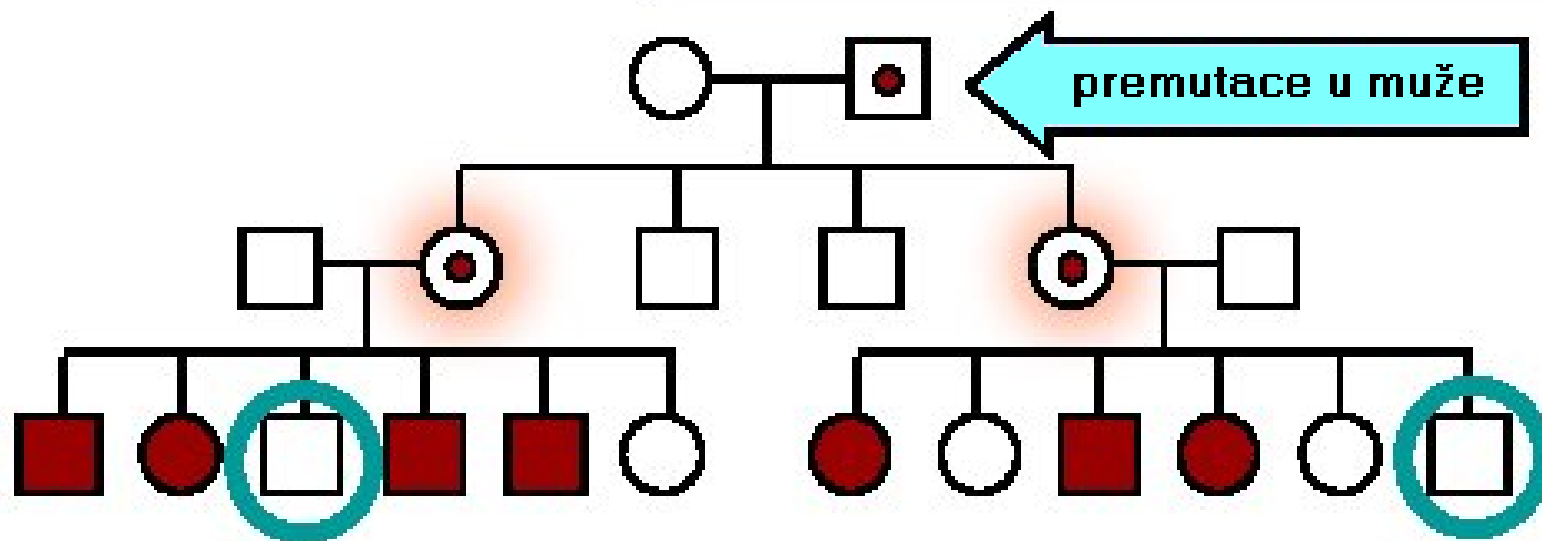
všichni synové jsou normální,  
všechny dcery jsou přenašečky

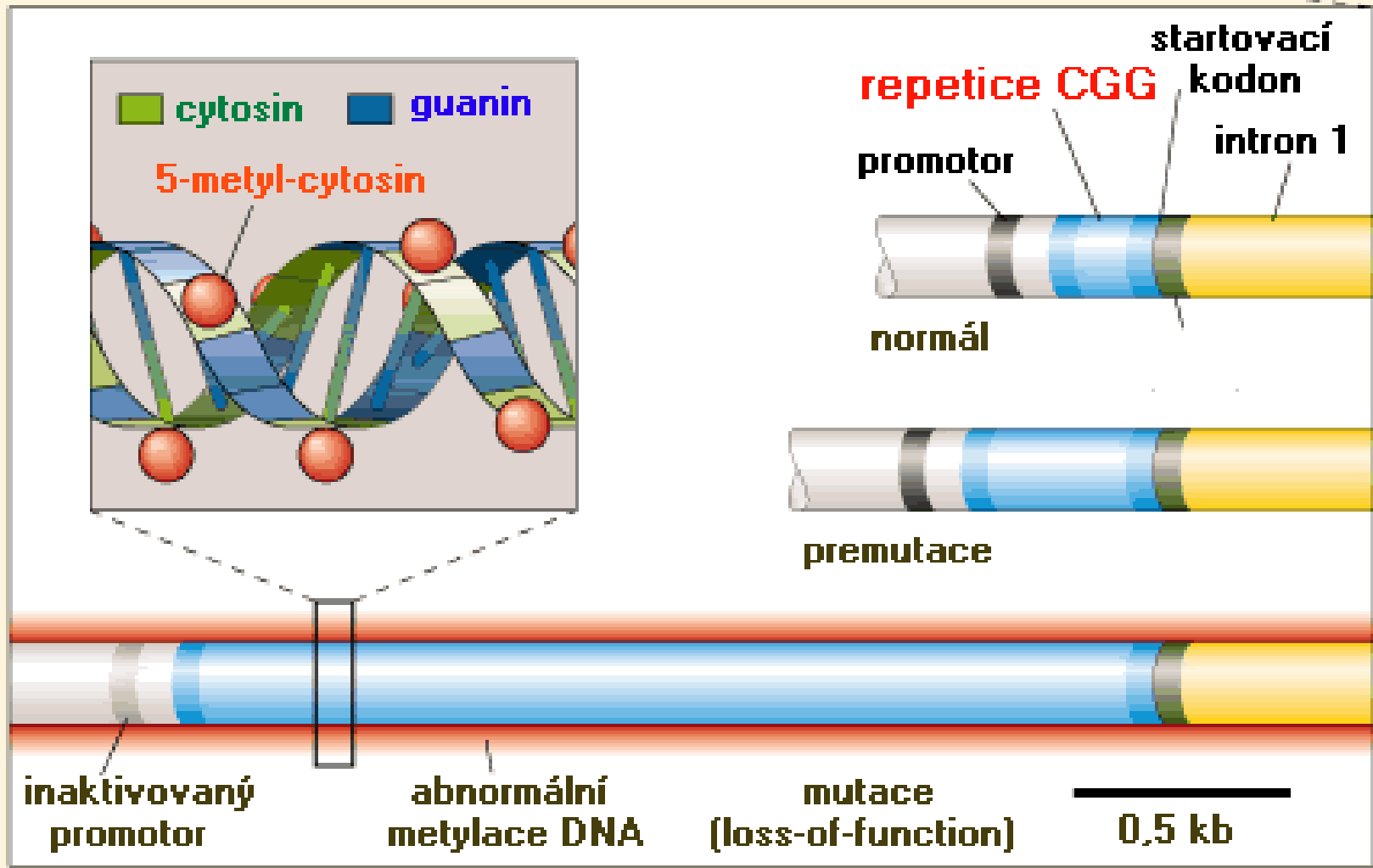
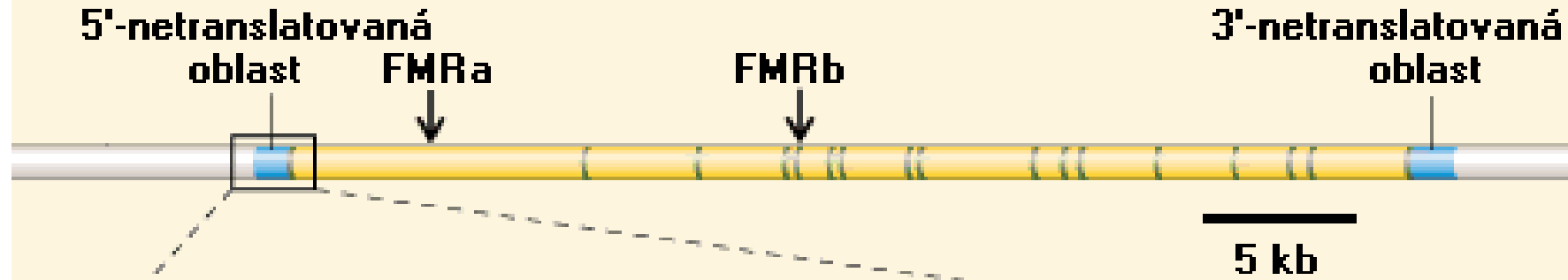


# SYNDROM FRAGILNÍHO X



dominantní, X-vázaný  
vážná mentální retardace  
neúplná penetrance  
variabilní expresivita  
vážnější a častější u mužů



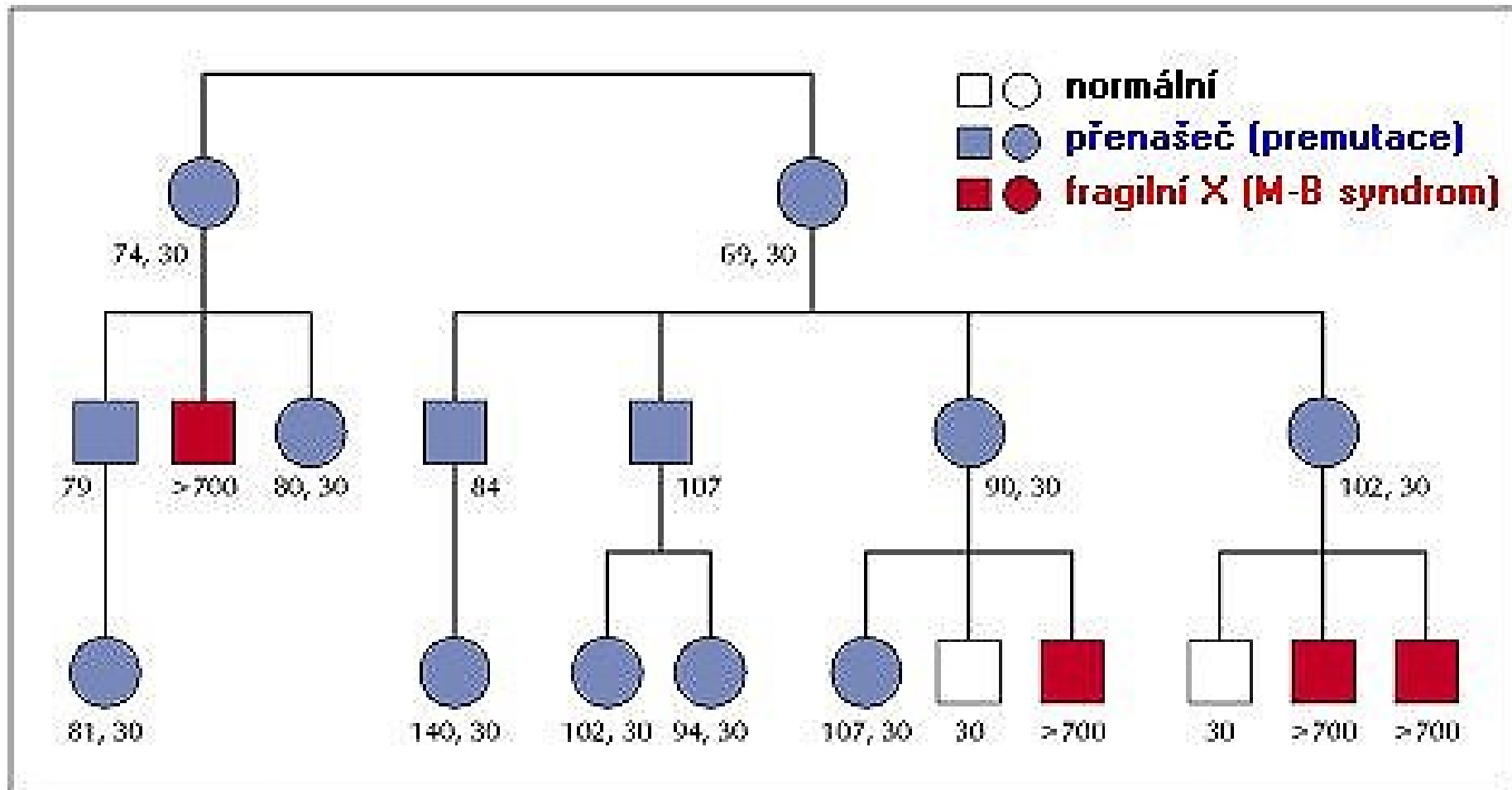


- normální X má 6-60 tripletů CGG v 5'UTR genu FMR1 :



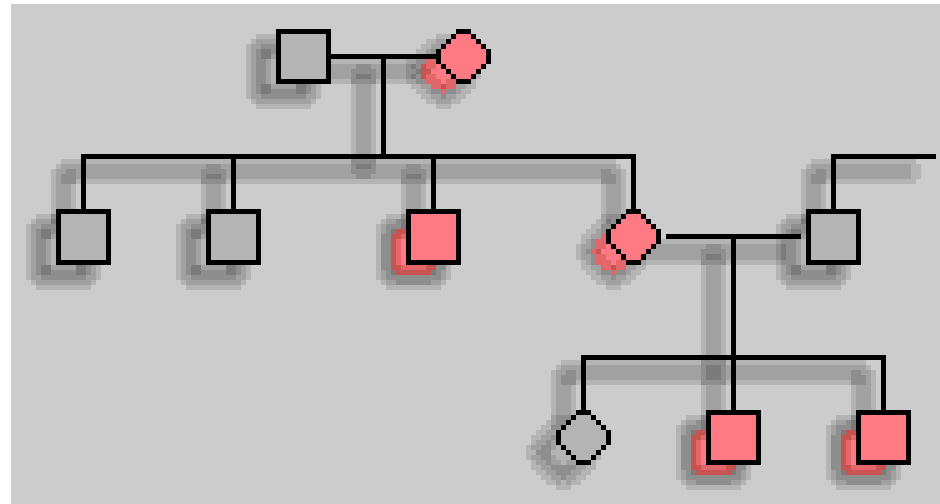
- muži-přenašeči nesou premutaci mezi 60 and 200 kopiemi

- M-B pacienti mají přes 200 kopií repetice

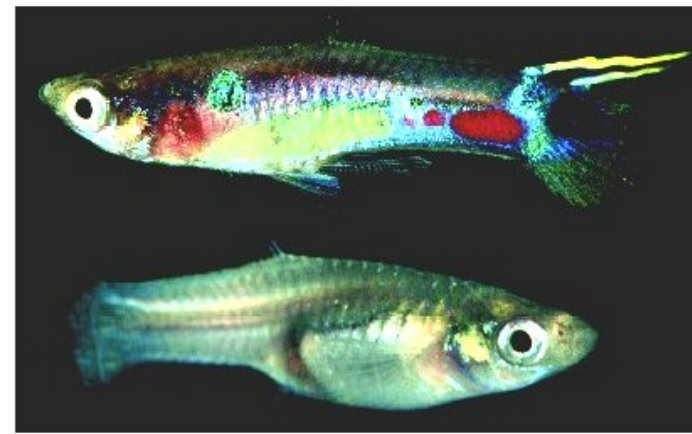


# ZVLÁŠTNÍ ROLE X VE VÝVOJI SAVCŮ

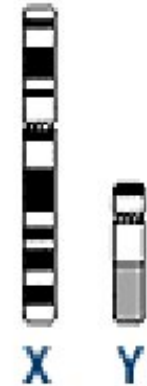
- ⇒ přítomen v jedné či dvou kopiích (XY, XX),  
parciální mozaiková inaktivace u samic
- ⇒ dědí se křížem : dcery získávají X od obou rodičů,  
zatímco synové výhradně od matky
- ⇒ homologie X/Y malá, Y nese jen několik funkčních „X“ genů
- ⇒ evoluce X : nese výrazně více genů ovlivňujících inteligenci,  
sociální chování a reprodukční schopnosti
- ⇒ u mužů vyšší výskyt  
poruch psychiky  
a sociálního chování :  
příčinou je  
„hemizygotní X“ či  
„maternálně imprintovaný X“



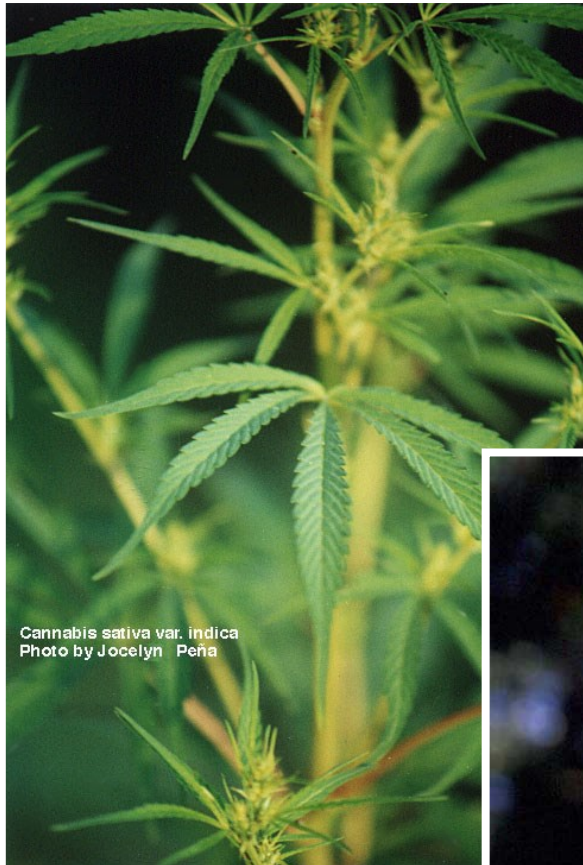
# ZKÁZA CHROMOSOMU Y



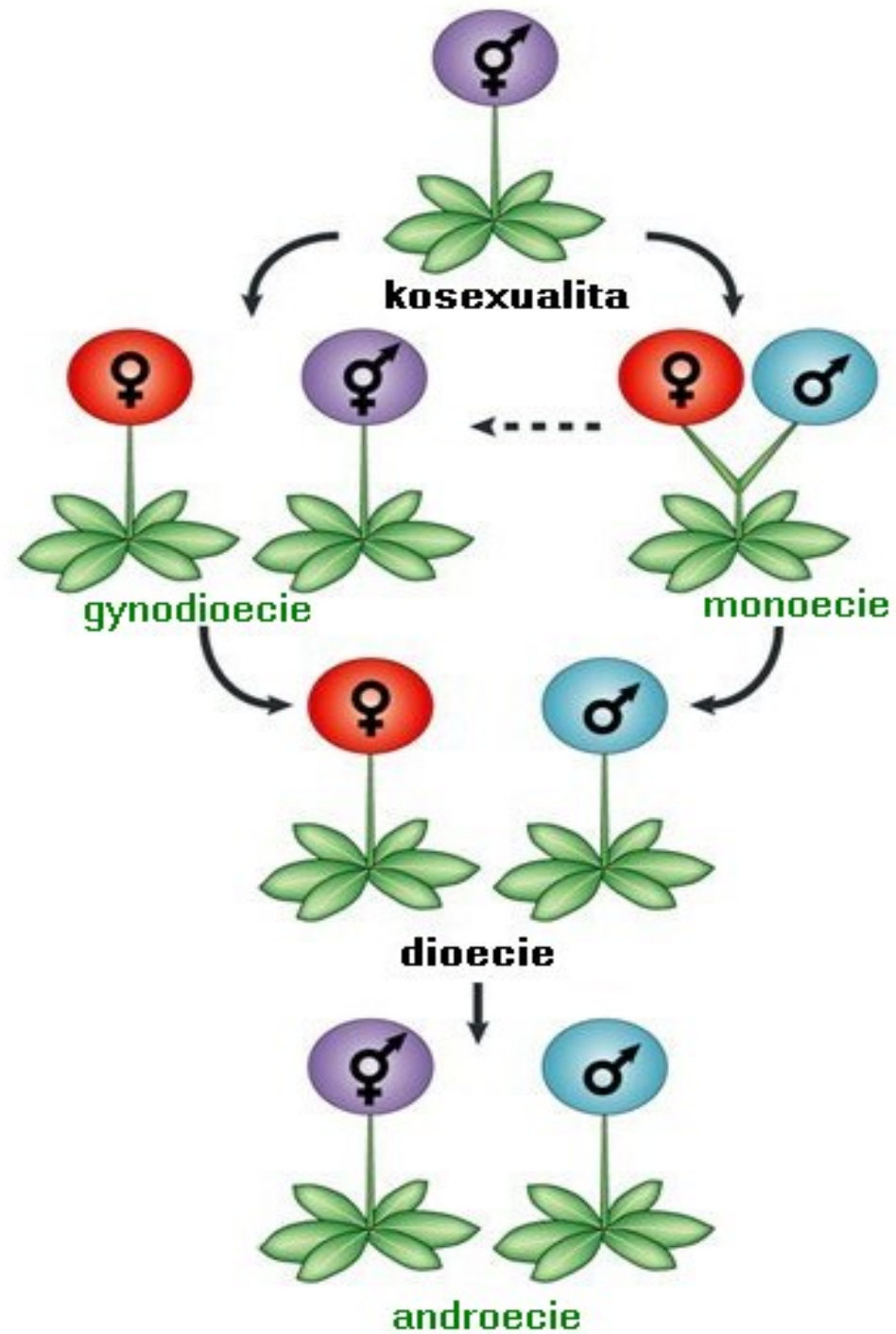
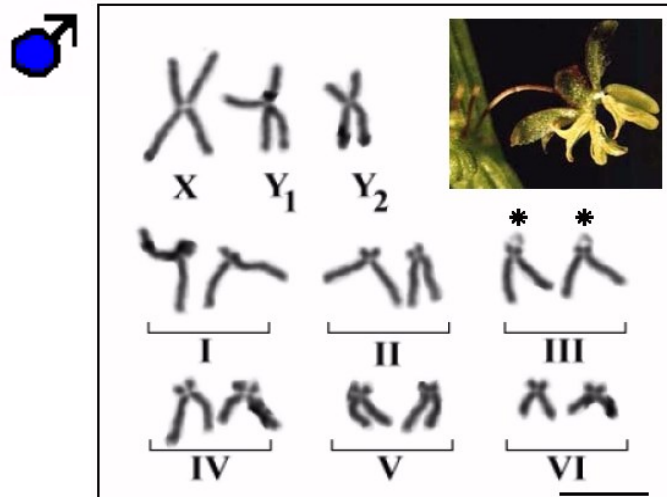
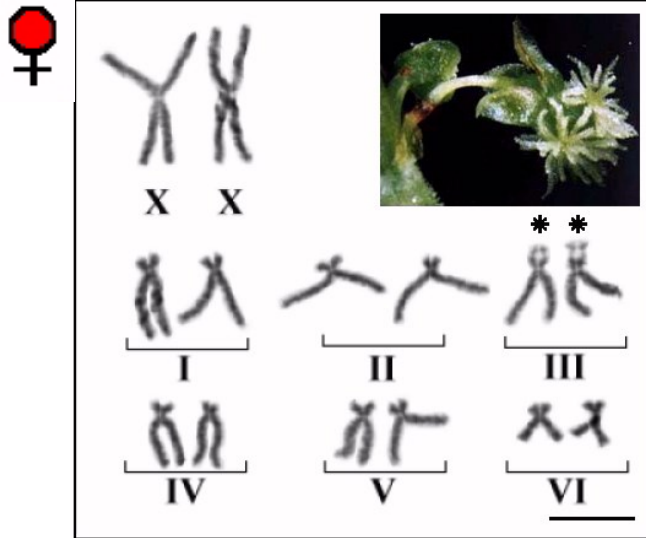
- ⇒ holandrická dědičnost: otec → syn
- ⇒ haploidní (geny dominantní)
- ⇒ 33 znaků vázaných na Y, dosud 7 genů zmapovaných
  - ⇒ SRY translokace/mutace vedou k sex-reverzi či intersexům
  - ⇒ SRY není klíčovým genem: je „mladší“ než Y, u některých hlodavců zmizel
  - ⇒ další Y-testis-determining faktory (funkční koherence)
  - ⇒ jen několik house-keeping genů, vesměs analogy X-chromosom vázaných genů
  - ⇒ Y je po ztrátě rekombinace s X evolučně-geneticky ruinován asi 300 milionů let (teorie čtyř inverzí)
  - ⇒ finálním krokem evoluce bude zřejmě jeho zánik (5-10 MY) a translokace SRY na autosom (či zkáza *Homo sapiens*)



# Rostliny nejsou vždy bisexuální



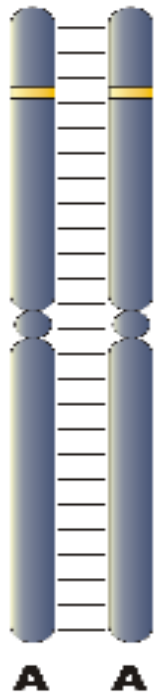
# EVOLUCE DVOUDOMOSTI U ROSTLIN



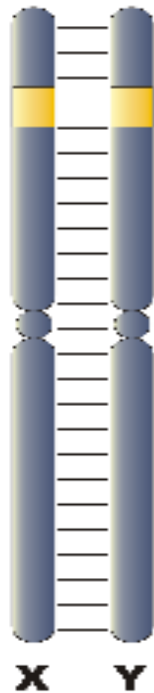
# Pohlavní chromozomy rostlin



tykvice



papája



silenka



šťovík





# Proč studovat rostlinné pohlavní chromozomy ?

- Jsou evolučně mladé
  - ...mohou nám objasnit časná stádia evoluce a degenerace sex chromosomů
- Vyvinuly se mnohokrát nezávisle u krytosemenných rostlin
  - ... můžeme zjistit, které rysy jsou v evoluci pohlavních chromosomů obecné



***model***  
***rostlinného***  
***sexu :***  
***silenky***

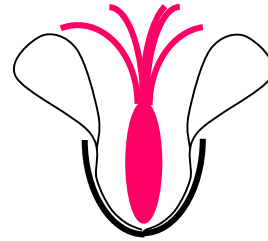
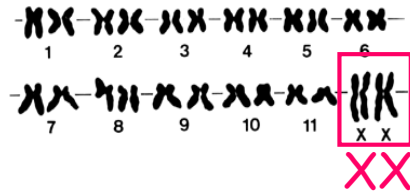


A. TARALD, *SILENE LATIFOLIA* (MILL.) R. ET B.  
B. BACKGLIM, *SILENE NUTANS* L.

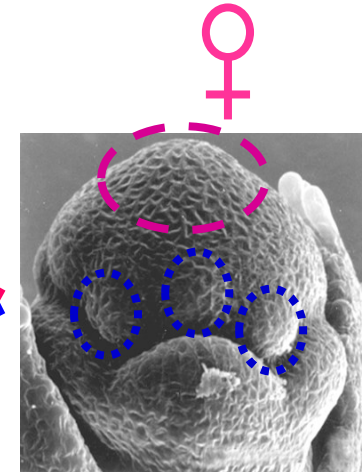


# Sex determinace u silenky

female

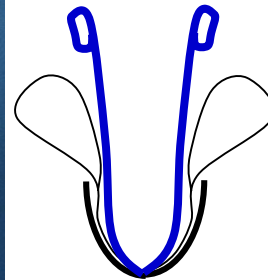
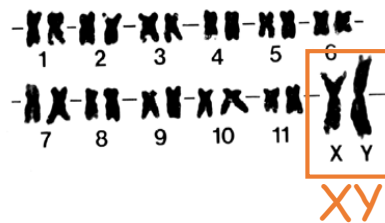


-Y



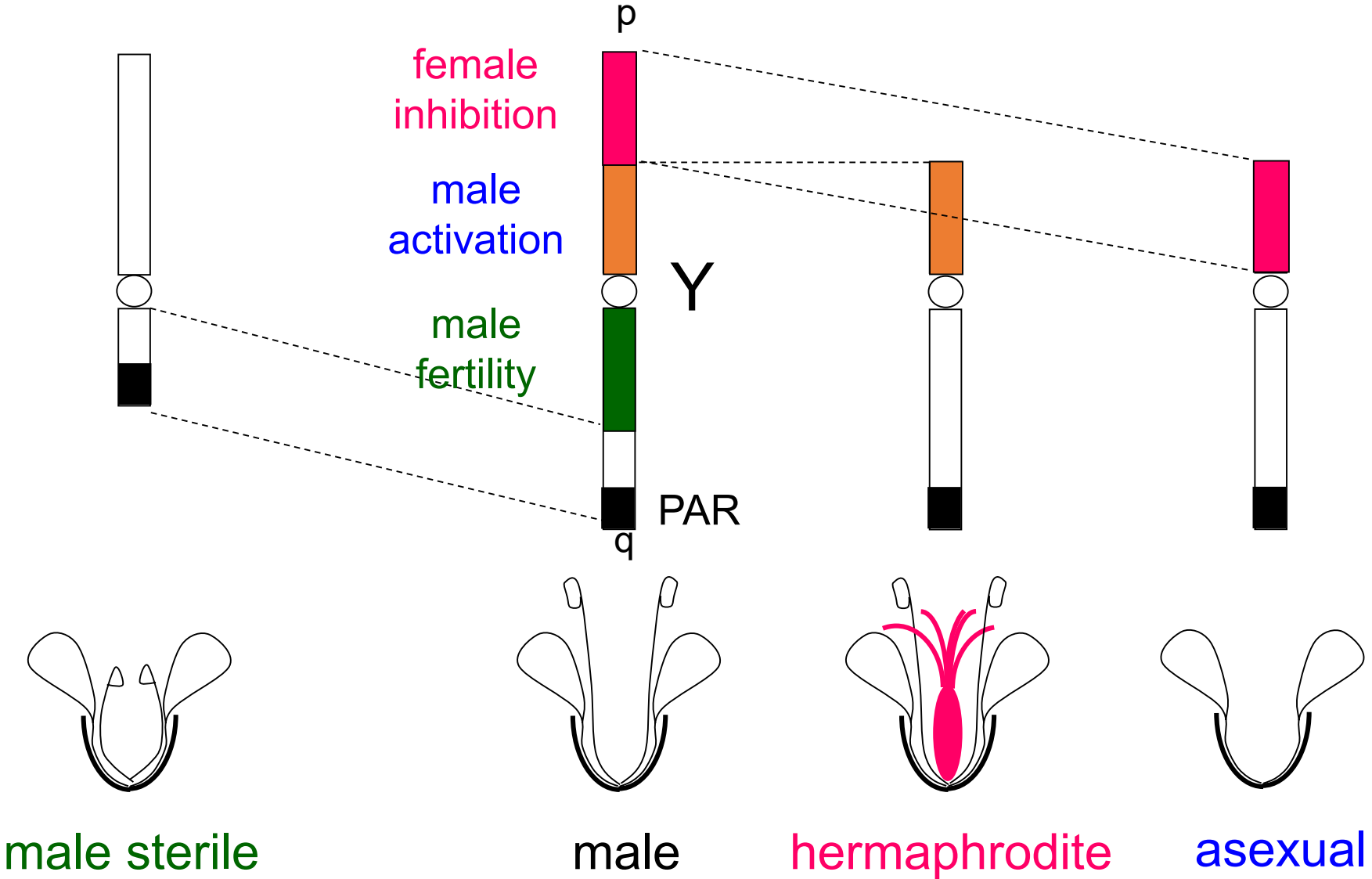
květní meristém

+Y

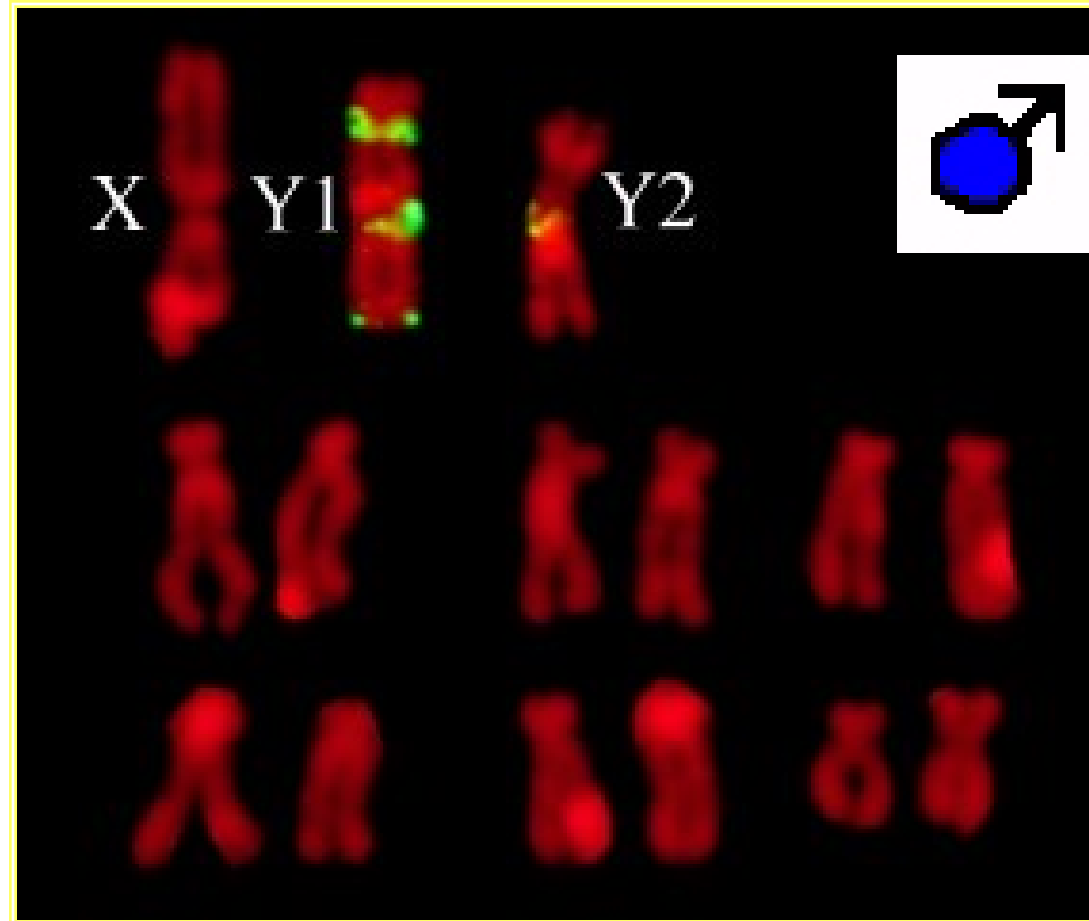


male

# Aberace odhalují základní funkční mapu chromosomu Y

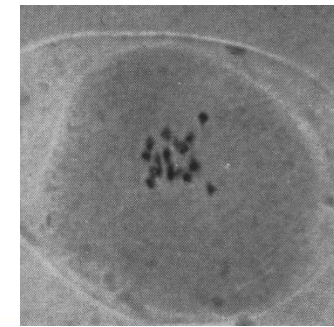


**RUMEX: SAMČÍ CHROMOZOMY Y JSOU  
KONSTITUTIVNĚ HETEROCHROMATICKÉ**



# Papája melounová (*Carica papaja*)

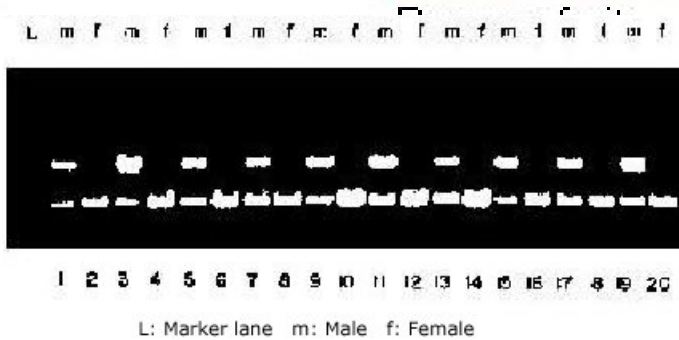
dvoudomý model s primitivním Y  $2n=16+X,Y$ ;  
 $C=0,37$  pg



Female Plant



Male Plant



Papaya

*Silene latifolia*

Human

