

Chromozómové základy mendelovskej dedičnosti



- ▶ Chromozómy
- ▶ Chromozómová teória dedičnosti
- ▶ Pohlavne viazané gény u človeka
- ▶ Pohlavné chromozómy a determinácia pohlavia
- ▶ Kompenzácia dávky u X-viazaných génov

Chromozómová teória dedičnosti



Walter Sutton



Theodor Boveri

Zakladatelia chromozómovej
teórie dedičnosti – 1902

Prenos chromozómov z generácie
na generáciu je spojený s prenosom
génov.

Dôkazy – pohlavné chromozómy
akcesórne (prídatné) **X**



C. E. McClung



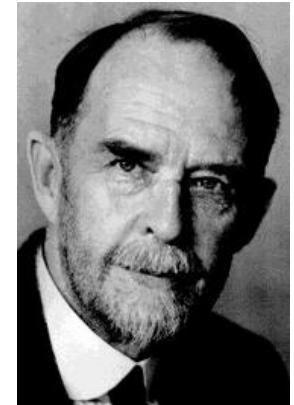
Nettie Maria Stevens

Vzťah medzi Mendelovými princípmi
a chovaním chromozómov v meióze



Edmund Beecher Wilson

Copyright California Institute of Technology.
All rights reserved. Commercial use or
modification of this material is prohibited.



Thomas Hunt Morgan

Copyright California Institute of Technology
Archives. All rights reserved.

Chromozómy

Každý druh má charakteristickou
sadu chromozómov

Základné pojmy

- ▶ Chromatín

- ▶ Euchromatín -

slabšie zafarbený, z gr. pravý,
skutočný

- ▶ Heterochromatín –

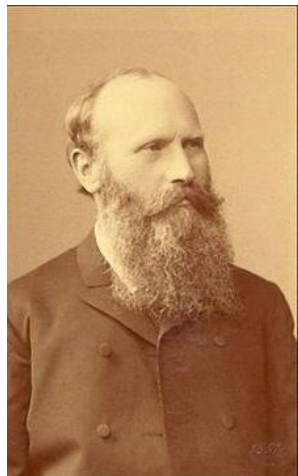
z gr. odlišný

- ▶ Haploid (n)

- ▶ Diploid ($2n$)

- ▶ Tetraploid ($4n$)

- ▶ Octaploid ($8n$)



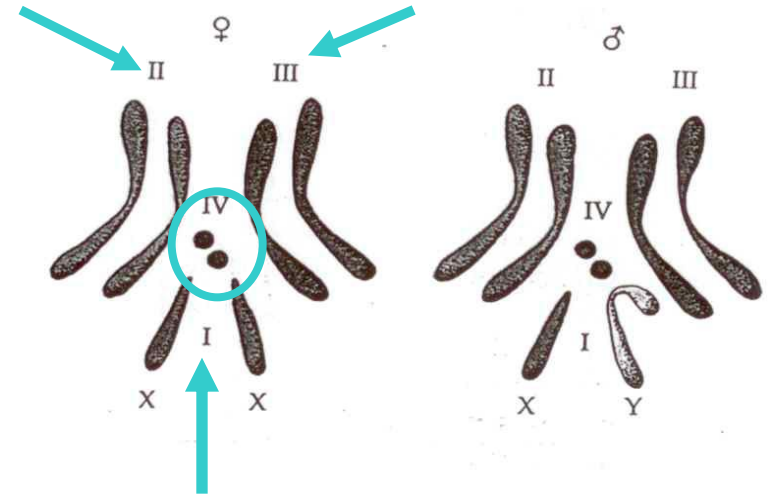
Heinrich Wilhelm Gottfried von Waldeyer-Hartz

– nemecký cytológ / objavil chromozóm

► **TABLE 5.1**

Chromosome Number in Different Organisms

Organism	Haploid Chromosome Number
Simple Eukaryotes	
Baker's yeast (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)	16
Bread mold (<i>Neurospora crassa</i>)	7
Unicellular green alga (<i>Chlamydomonas reinhardtii</i>)	17
Plants	
Maize (<i>Zea mays</i>)	10
Bread wheat (<i>Triticum aestivum</i>)	21
Tomato (<i>Lycopersicon esculentum</i>)	12
Broad bean (<i>Vicia faba</i>)	6
Giant sequoia (<i>Sequoia sempervirens</i>)	11
Crucifer (<i>Arabidopsis thaliana</i>)	5
Invertebrate Animals	
Fruit fly (<i>Drosophila melanogaster</i>)	4
Mosquito (<i>Anopheles culicifacies</i>)	3
Starfish (<i>Asterias forbesi</i>)	18
Nematode (<i>Caenorhabditis elegans</i>)	6
Mussel (<i>Mytilus edulis</i>)	14
Vertebrate Animals	
Human being (<i>Homo sapiens</i>)	23
Chimpanzee (<i>Pan troglodytes</i>)	24
Cat (<i>Felis domesticus</i>)	36
Mouse (<i>Mus musculus</i>)	20
Chicken (<i>Gallus domesticus</i>)	39
Toad (<i>Xenopus laevis</i>)	17
Fish (<i>Esox lucius</i>)	25



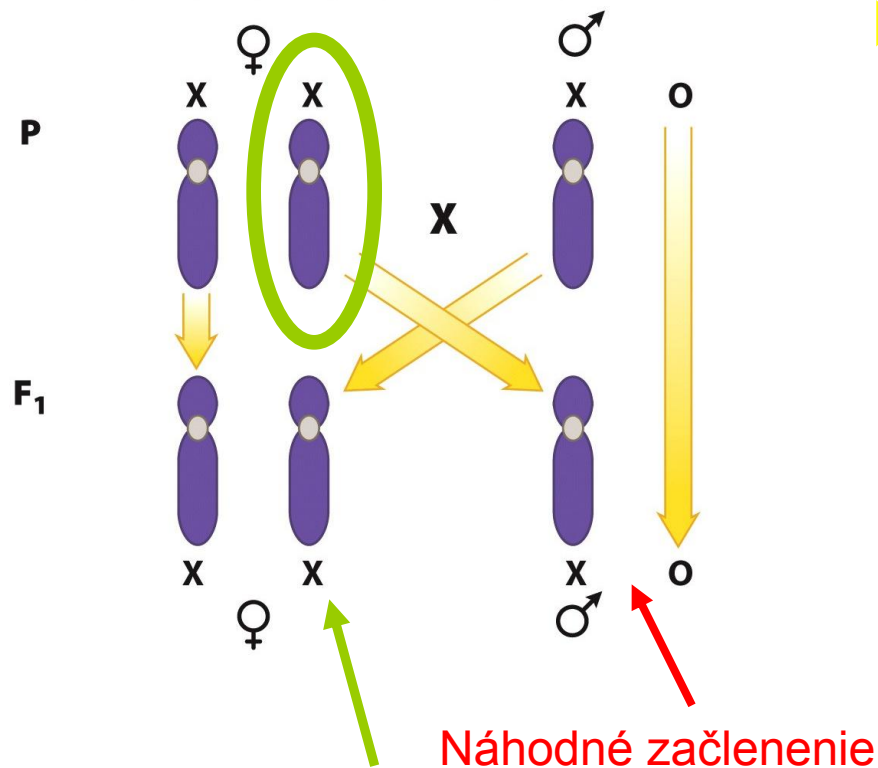
drozofila ♀ XX ♂ XY



Muntžak malý
(*Muntiacus reevesii*)
n=3

Pohlavné chromozómy u kobyliiek

Dedičnosť pohlavných chromozómov u živočíchov na príklade samíc XX a samcov XO



► Samice XX

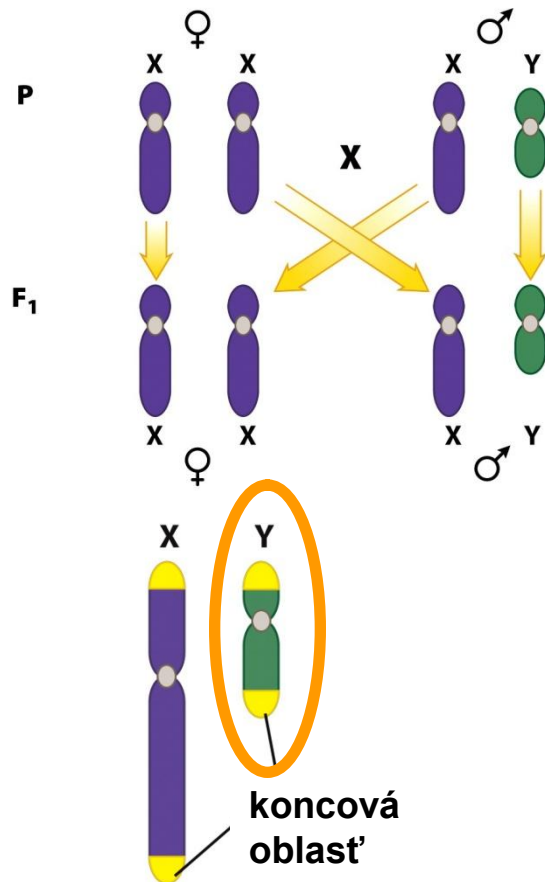
► Samci XO

Pomer 1:1



Pohlavné chromozómy u živočíchov a u ľudí

Dedičnosť pohlavných chromozómov u živočíchov na príklade samíc XX a samcov XY



- ▶ Ženy/Samice XX
- ▶ **homogametické** pohlavie X X
- ▶ Muži/Samci XY
- ▶ **heterogametické** pohlavie X Y
- ▶ Počas meiózy u samcov sa X a Y párujú
- ▶ Pohlavné chromozómy
- ▶ Autozómy

Pohlavné chromozómy u ľudí

Početnosti oboch typov gamet sú približne rovnaké. Pokiaľ by oplodnenie malo prebiehať náhodne, približne polovica zygot by niesla chromozomy XX a druhá XY čo by viedlo k pomeru **1:1**

- ▶ Y spermie ľahšie - reprodukčná výhoda pomer **1,3 : 1**
- ▶ V okamžiku pôrodu **1,07 : 1**
- ▶ V období reprodukčnej dospelosti je **1:1**
- ▶ Pomer pohlaví v určitom veku < žien

Zhrnutie

- ▶ Jednotlivé chromozómy sa stávajú viditeľnými v priebehu delenia buniek, v období medzi delením sú chromozómy tvorené difúznou sieťou vlákien označovanou ako **chromatín**
- ▶ **Diploidné** somatické bunky obsahujú **dvojnásobný počet chromozómov** v porovnaní s **haploidnou gamétou**
- ▶ Pohlavné chromozómy sa u oboch pohlaví líšia, autozómy sú u oboch pohlaví rovnaké

Chromozómová teória dedičnosti

Výskum dedičnosti znakov viazaných na pohlavie u drozofily priniesli prvé dôkazy o tom, že chovanie chromozómov v meióze je základom pre vysvetlenie Mendelových princípov segregácie a nezávislej kombinácie

Chromozómová teória dedičnosti

- ▶ mutácia white w
- ▶ štandardný fenotyp W (alebo w+)

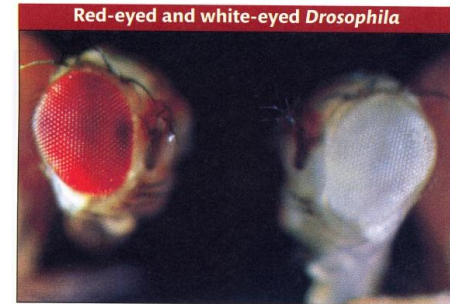
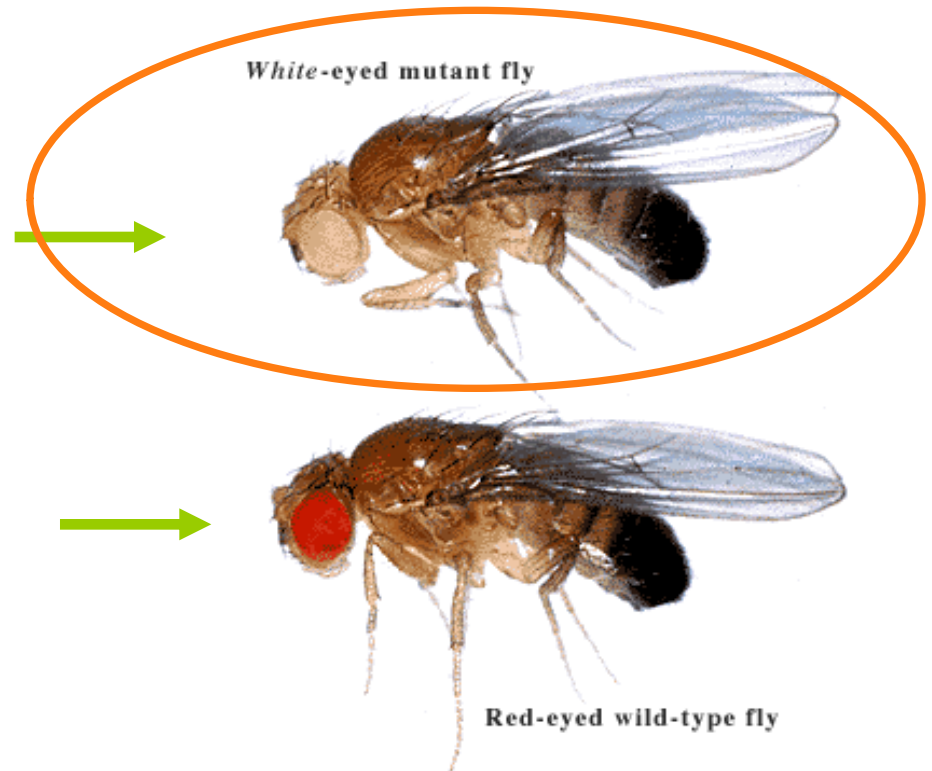


FIGURE 2-26 The red-eyed fly is wild type, and the white-eyed fly is a mutant. [Carolina Biological Supply.]

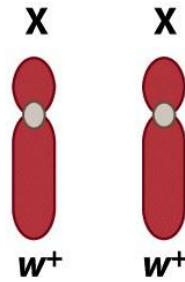


Thomas Hunt Morgan



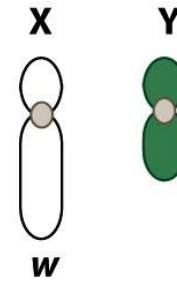


P



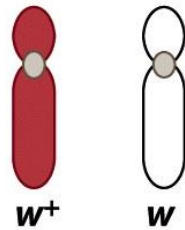
Red-eyed female

X



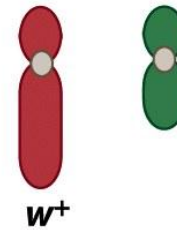
White-eyed male

F₁



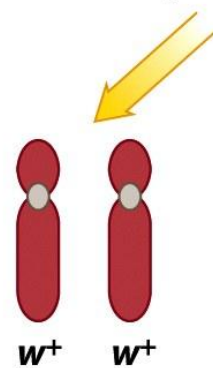
Red-eyed female

X

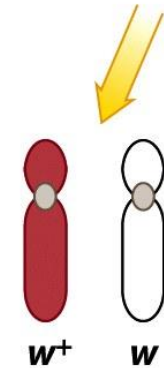


Red-eyed male

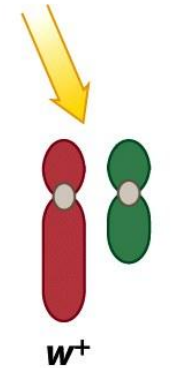
F₂



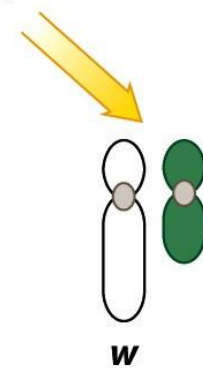
Red-eyed female



Red-eyed female



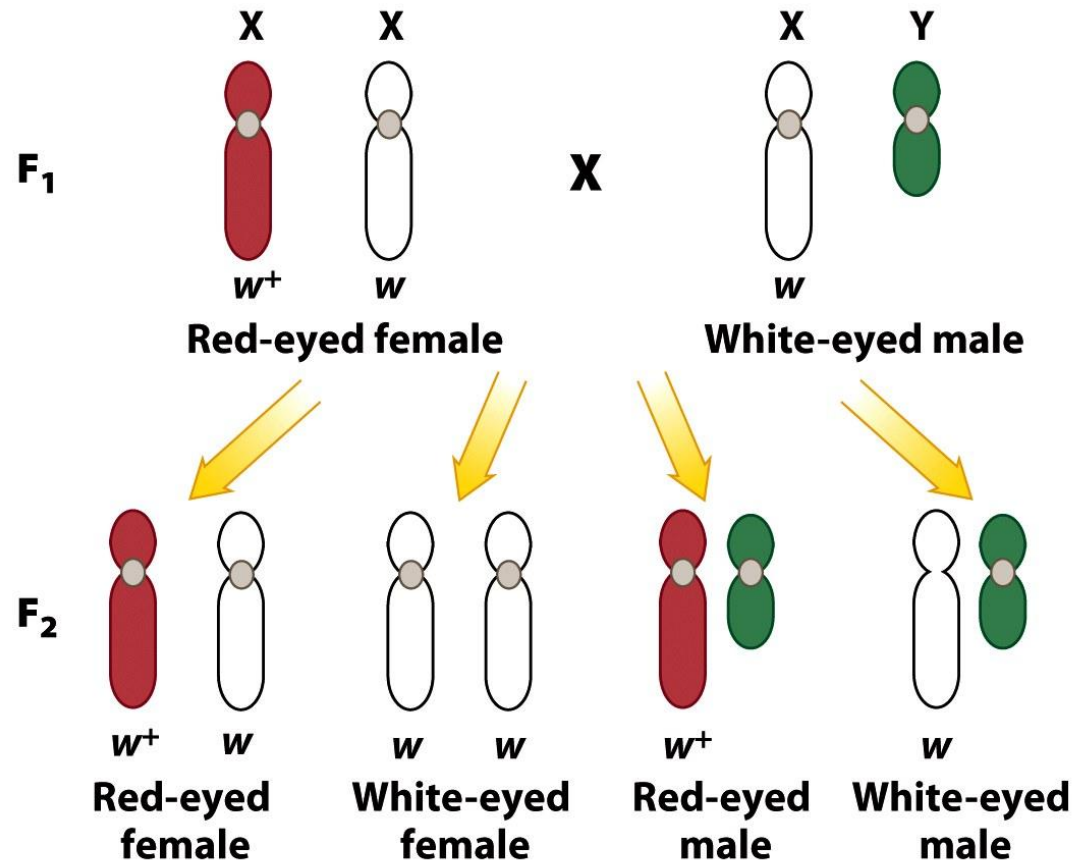
Red-eyed male



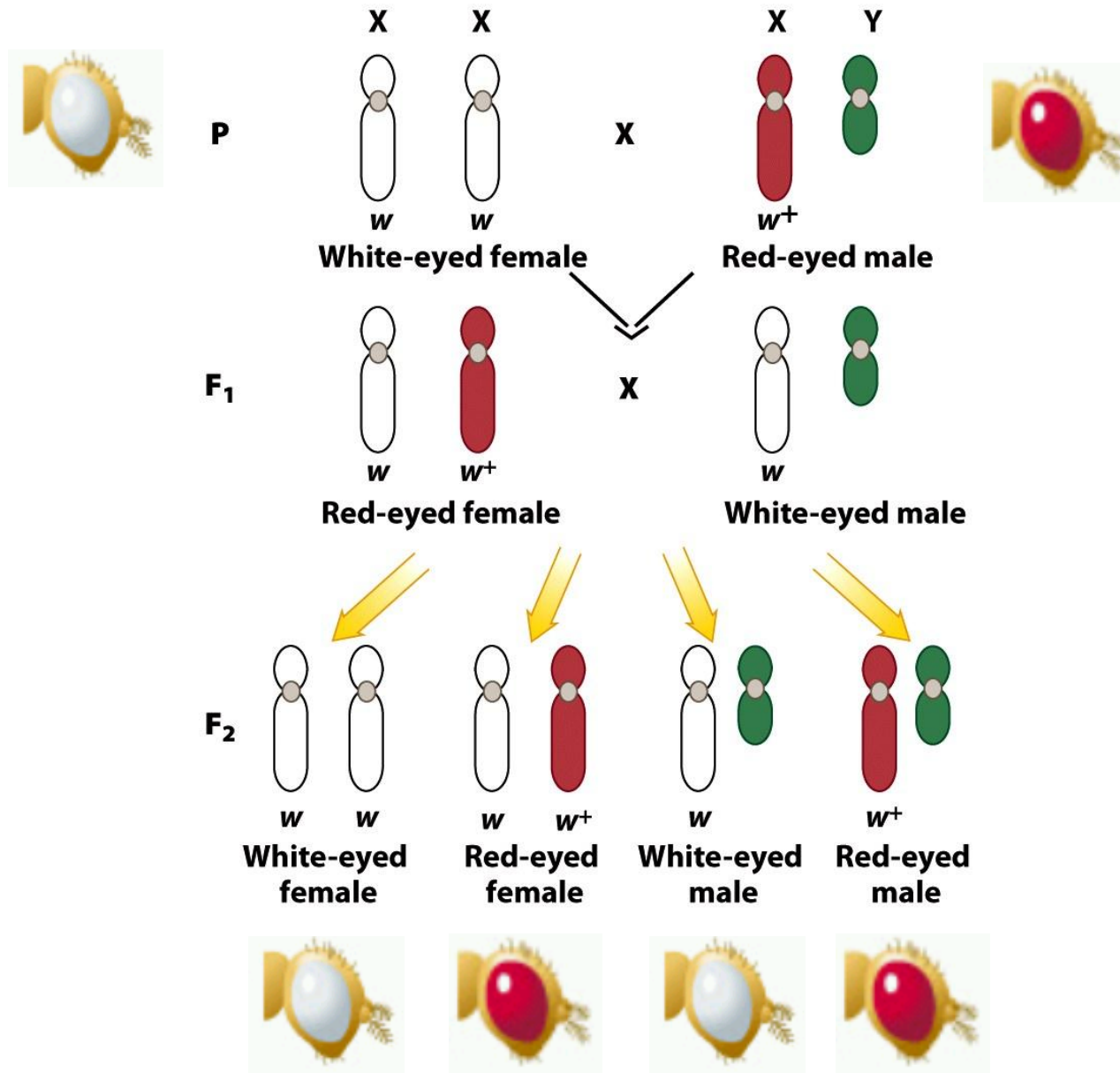
White-eyed male



Cross between a heterozygous female and a hemizygous mutant male.

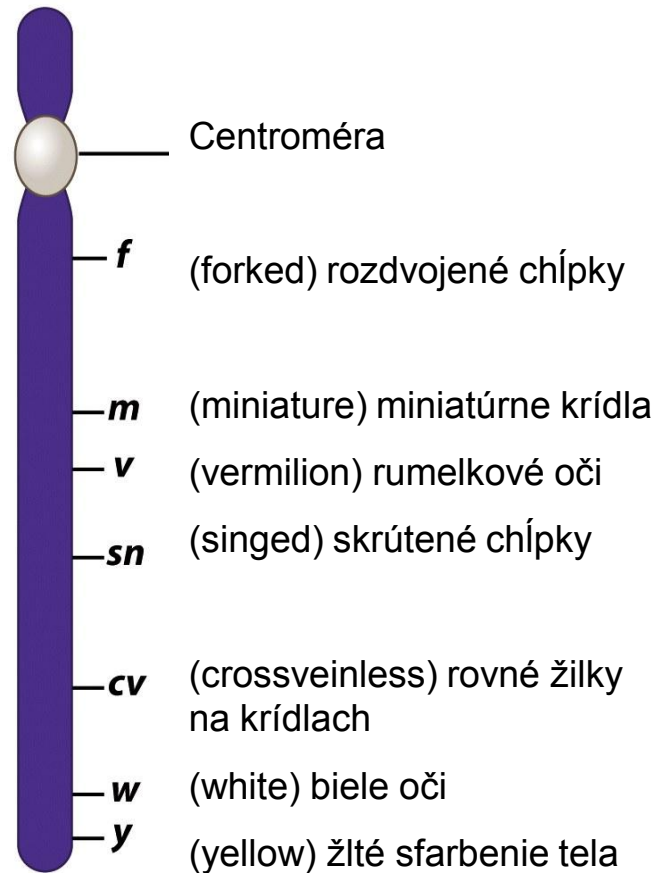
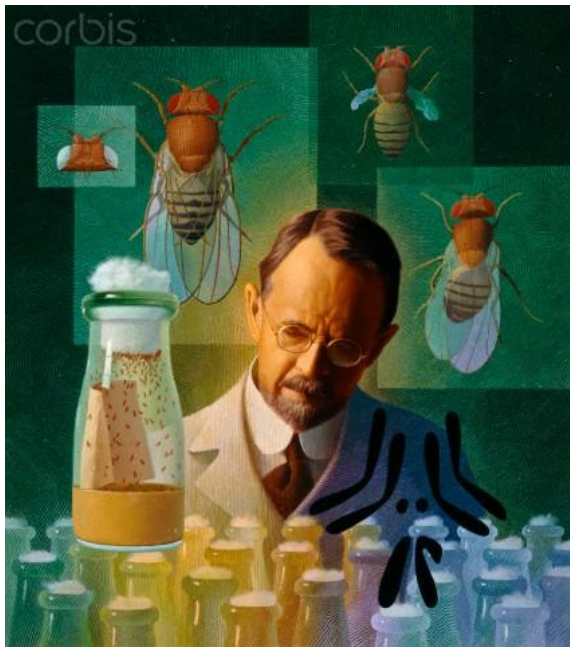


Cross between a homozygous mutant female and a hemizygous wild-type male.



Genetická mapa

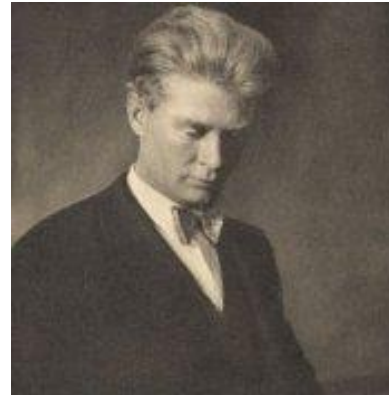
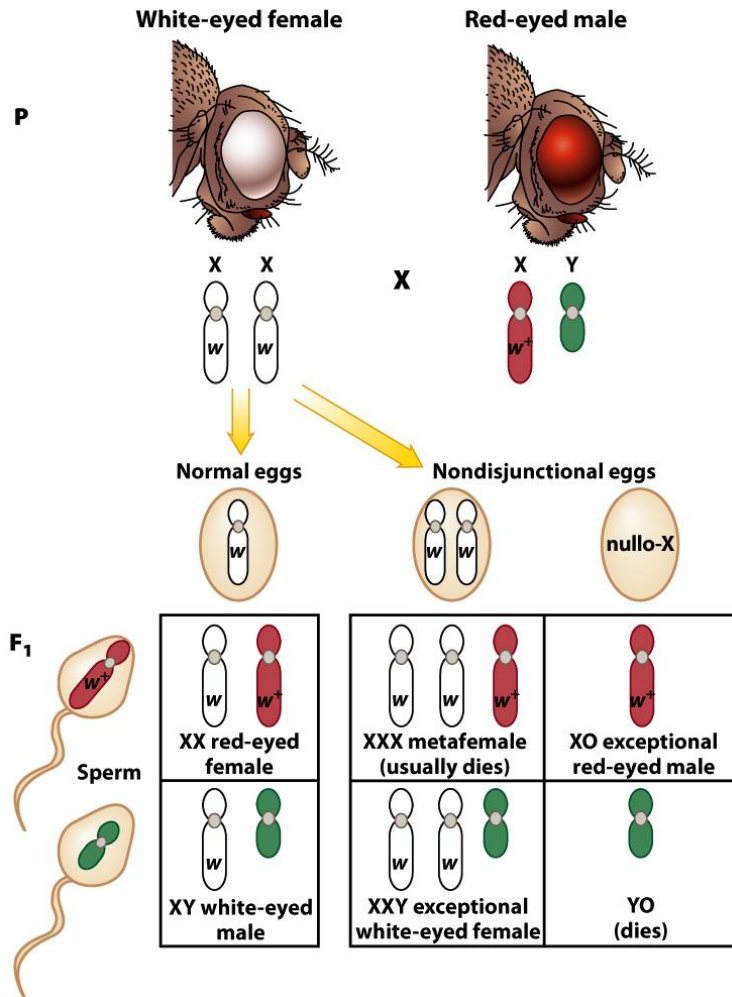
Mapa génov na
chromozóme X u
drozofily - lineárne
usporiadanie, lokus



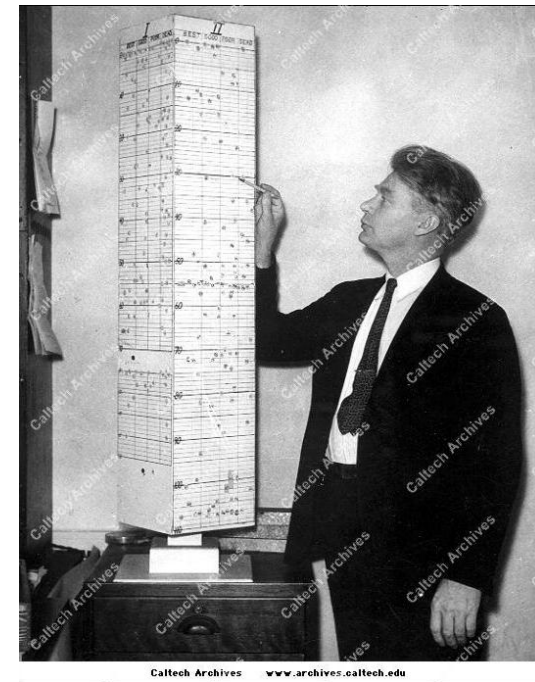


Columbia University, Columbian Collection

Nondisjunkcia ako dôkaz chromozómovej teórie dedičnosti

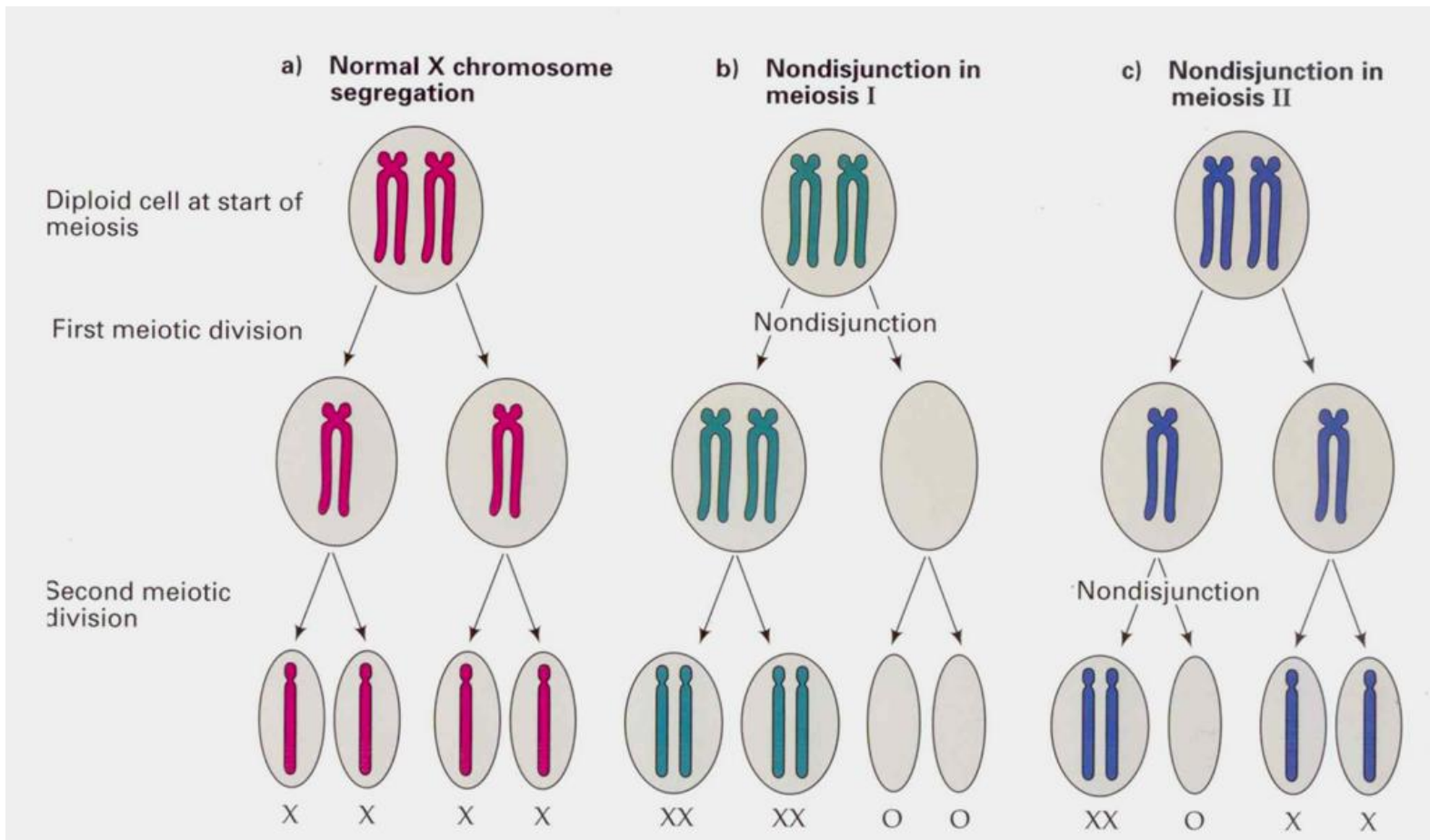


Calvin B. Bridges

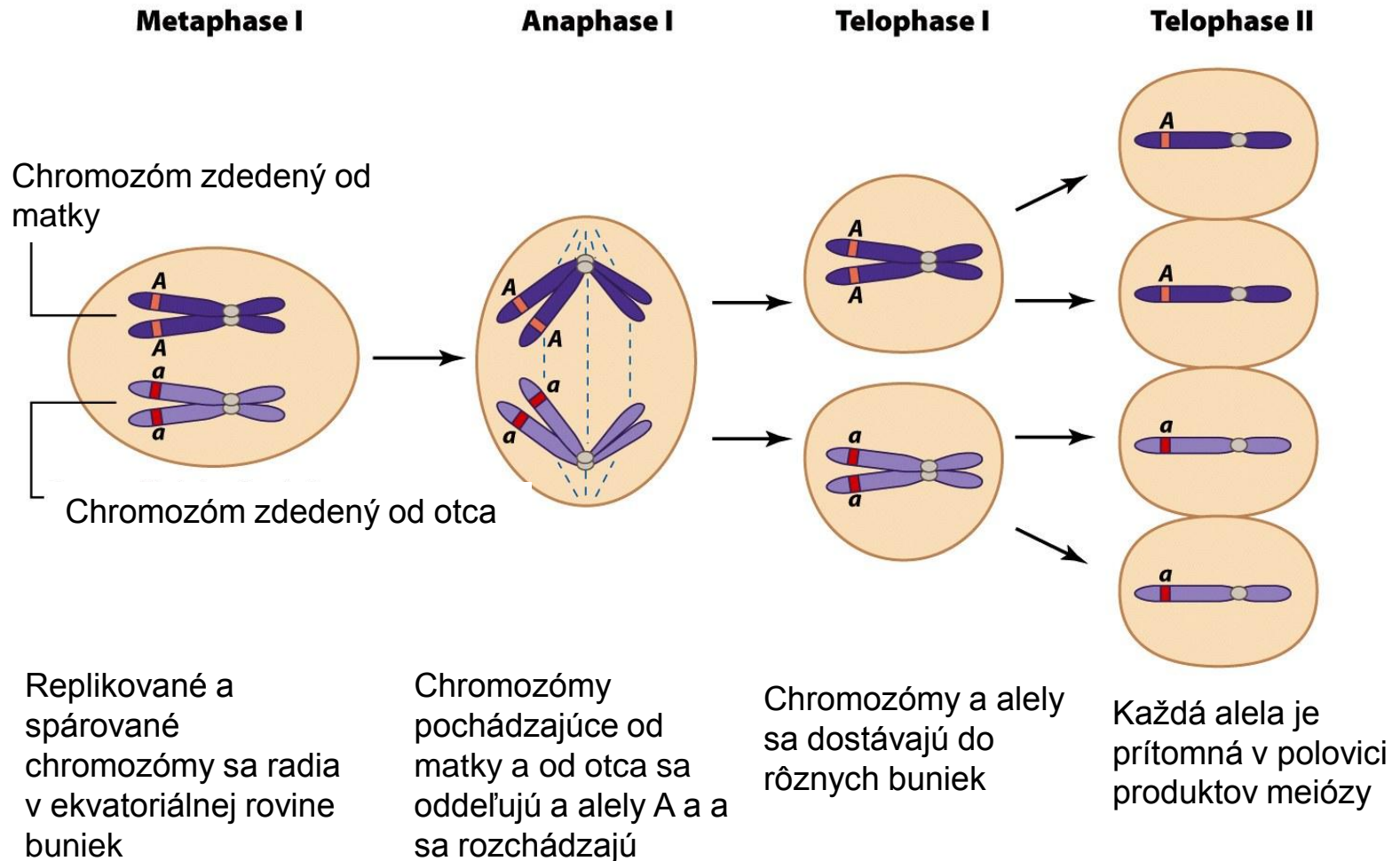


Abnormálny potomkovia aj v
ďalších kríženia - XXY

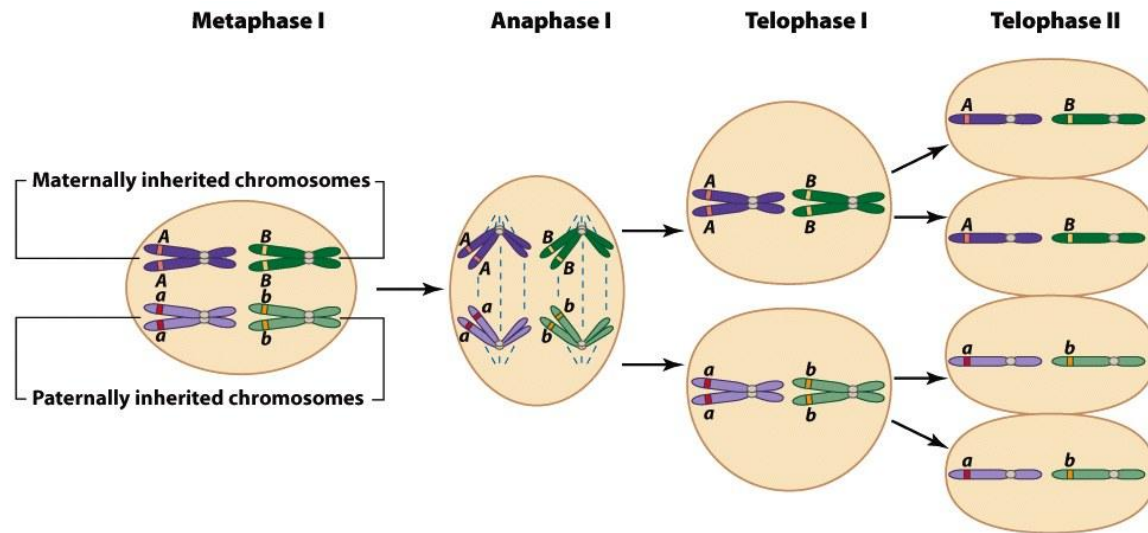
Primárna nondisjunkcia X-chromozómov



Princípy segregácie



Princípy nezávislej kombinácie

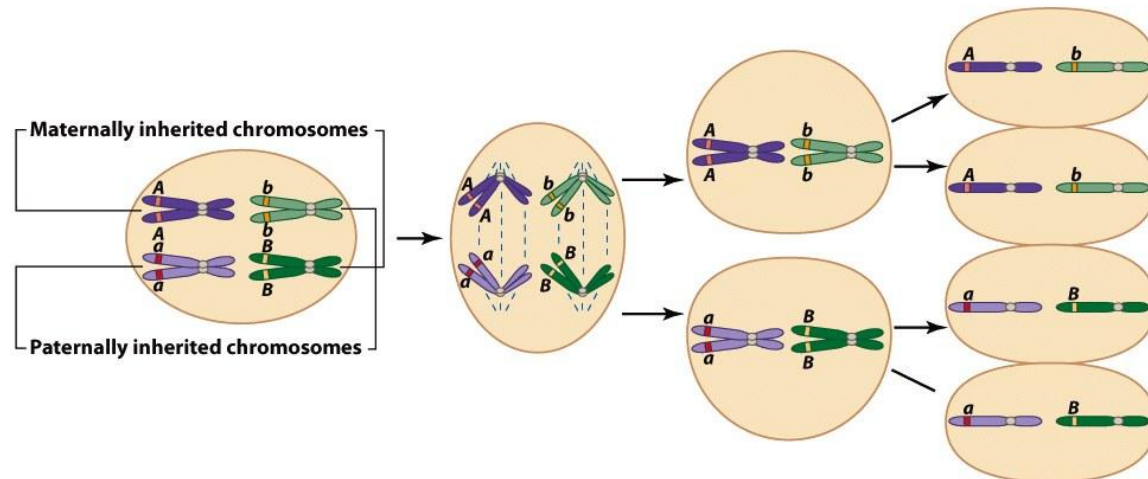


Two distinct metaphase alignments of maternal and paternal chromosomes are possible.

The chromosomes disjoin, and their alleles segregate from each other.

Combinations of chromosomes and alleles are separated into different cells.

Each combination of alleles is recovered in one-fourth of the products of meiosis.



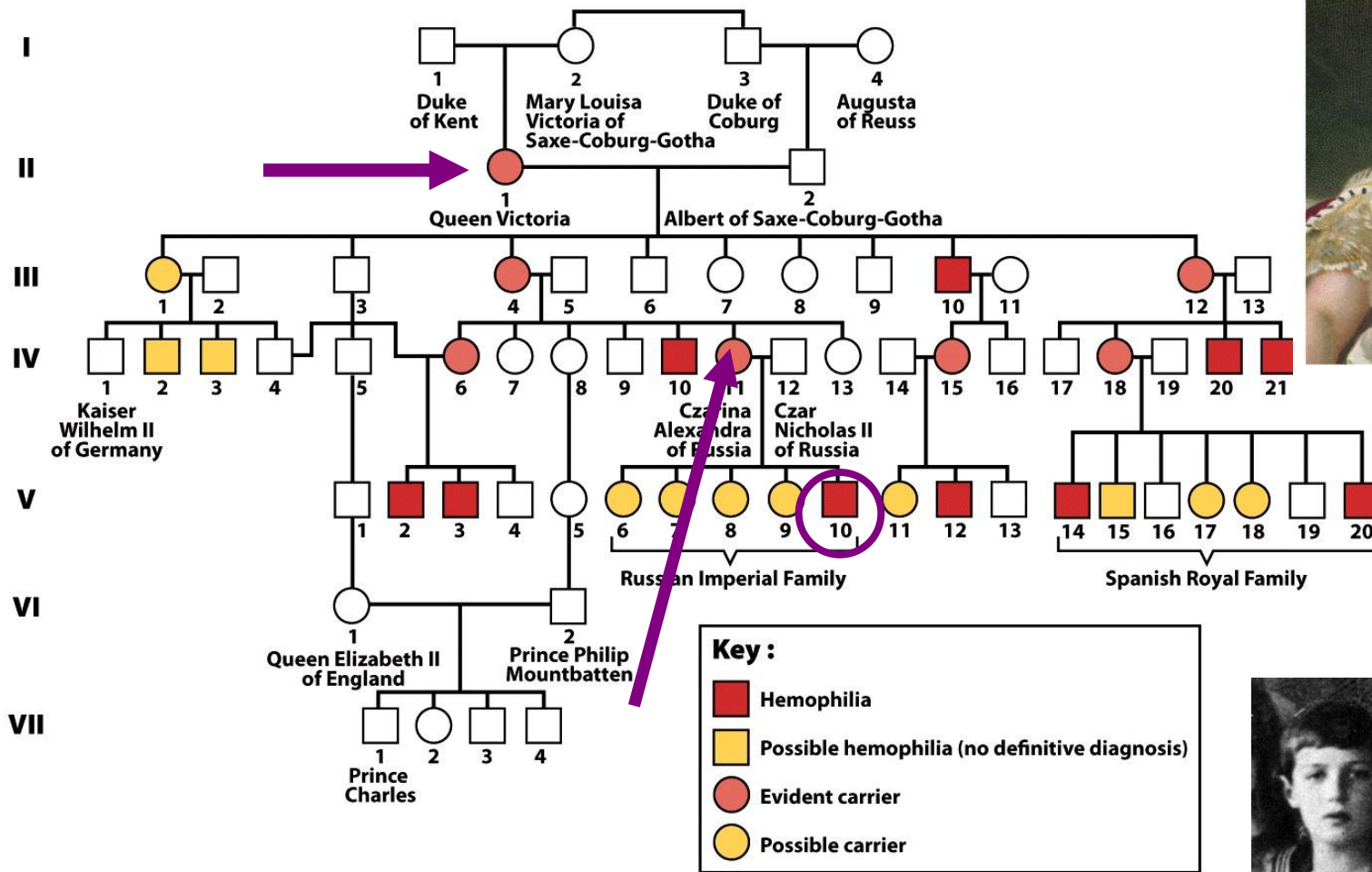
Zhrnutie

- ▶ Gény sú umiestnené na chromozómoch
- ▶ Rozchod chromozómov behom meiózy je zodpovedný za **segregáciu** a **nezávislú kombináciu** génov
- ▶ Nondisjunkcia behom meiózy vedie k abnormálnym počtom chromozómov v gamétach a tým aj v zygótach

Gény viazané na pohlavie u človeka

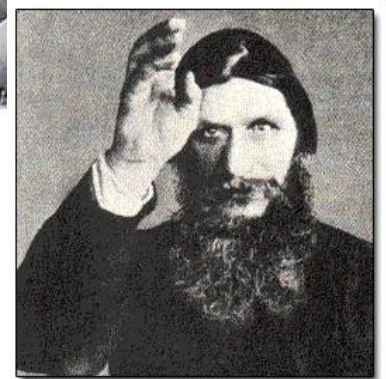
U ľudí boli študované gény
viazané na chromozómy X a Y

Hemofília, X-viazaná porucha zrážanlivosti krve





Corbis-Bettmann



Dva hlavné typy hemofílie:

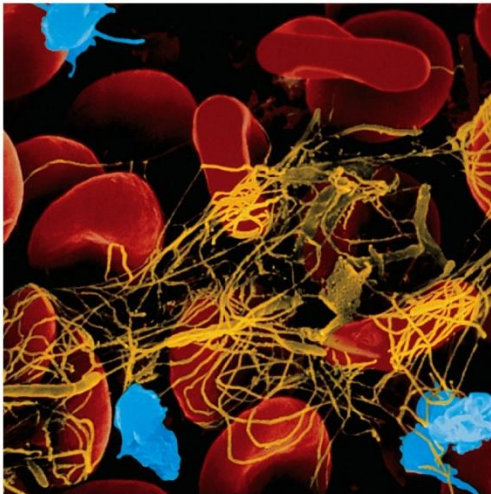
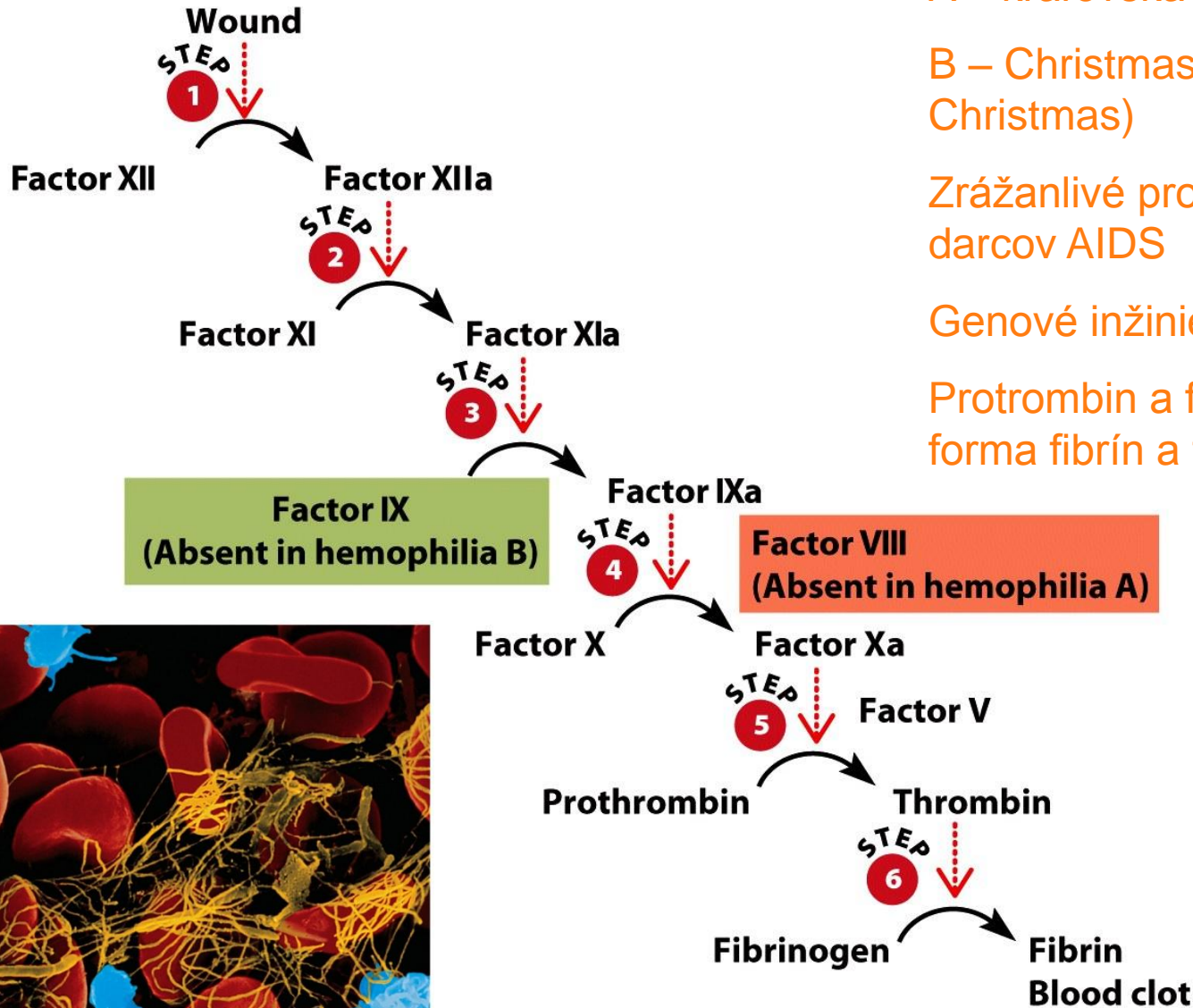
A – kráľovská 80% všetkých

B – Christmasova (pacient S. Christmas)

Zrážanlivé proteíny izolované z darcov AIDS

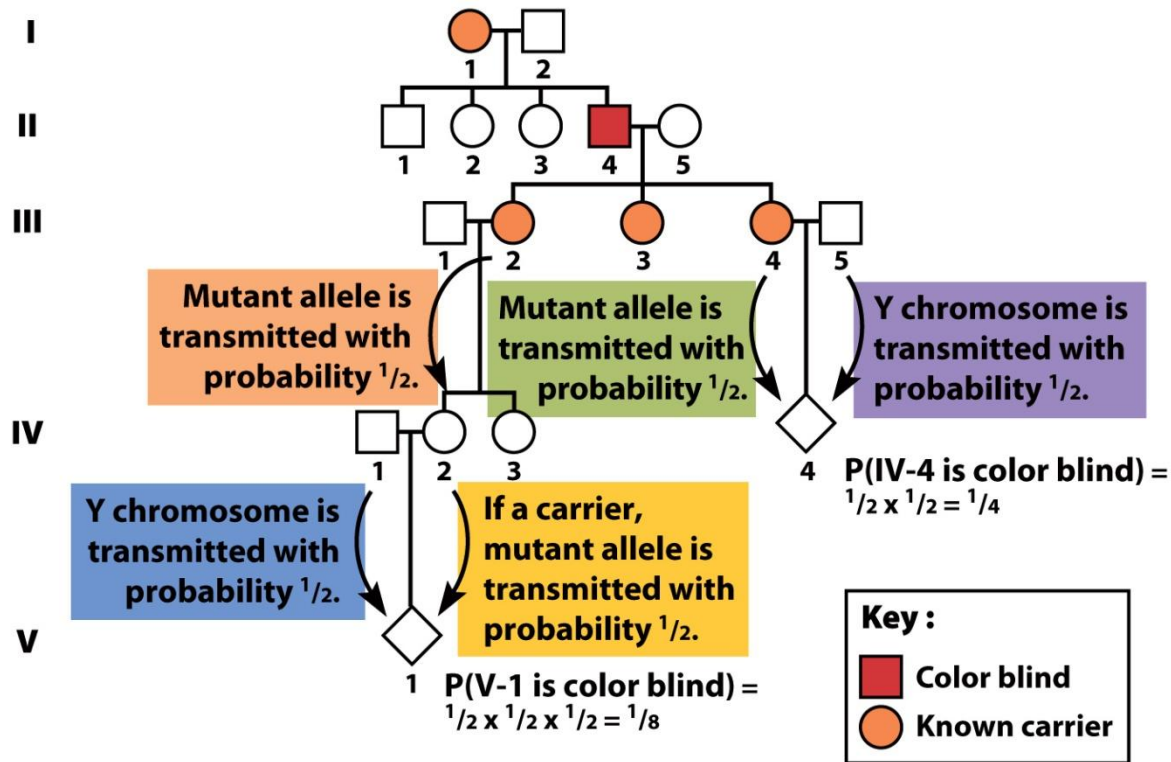
Genové inžinierstvo

Protrombin a fibrinogen aktívna forma fibrín a trombin



4 μm

Analýza rodokmeňa znázorňujúceho segregáciu X-viazanej farbosleposti



Čapíky v očnej sietnici

Absorpcia

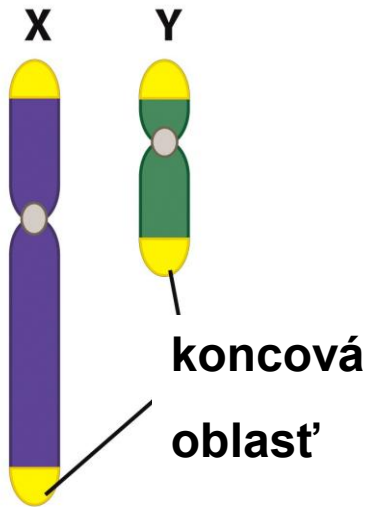
• modrého svetla na autozóme

• zeleného X

• červeného X

5-10% mužov je farboslepých

1% žien



Y chromozóm

- ▶ Niekoľko génov na Y
(HUGO 307 génov na Y
1000 génov na X)
- ▶ Niektoré gény
nevyhnutné z hľadiska
mužskej plodnosti
- ▶ pseudoautozomové
gény sú na X aj Y
chromozómoch

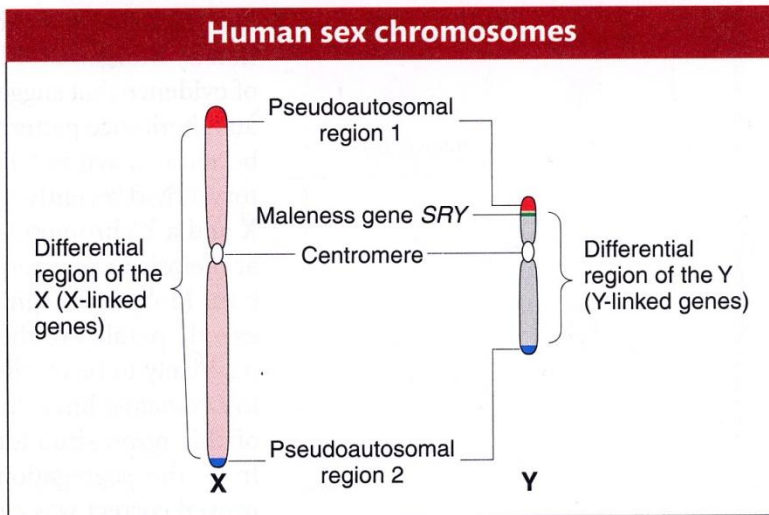


FIGURE 2-25 Human sex chromosomes contain a differential region and two pairing regions. The regions were located by observing where the chromosomes paired up in meiosis and where they did not.

Dedičnosť znakov viazaných na Y chromozóm.

Individuals exhibiting the possibly Y-linked trait of hairy ears.



Zhrnutie

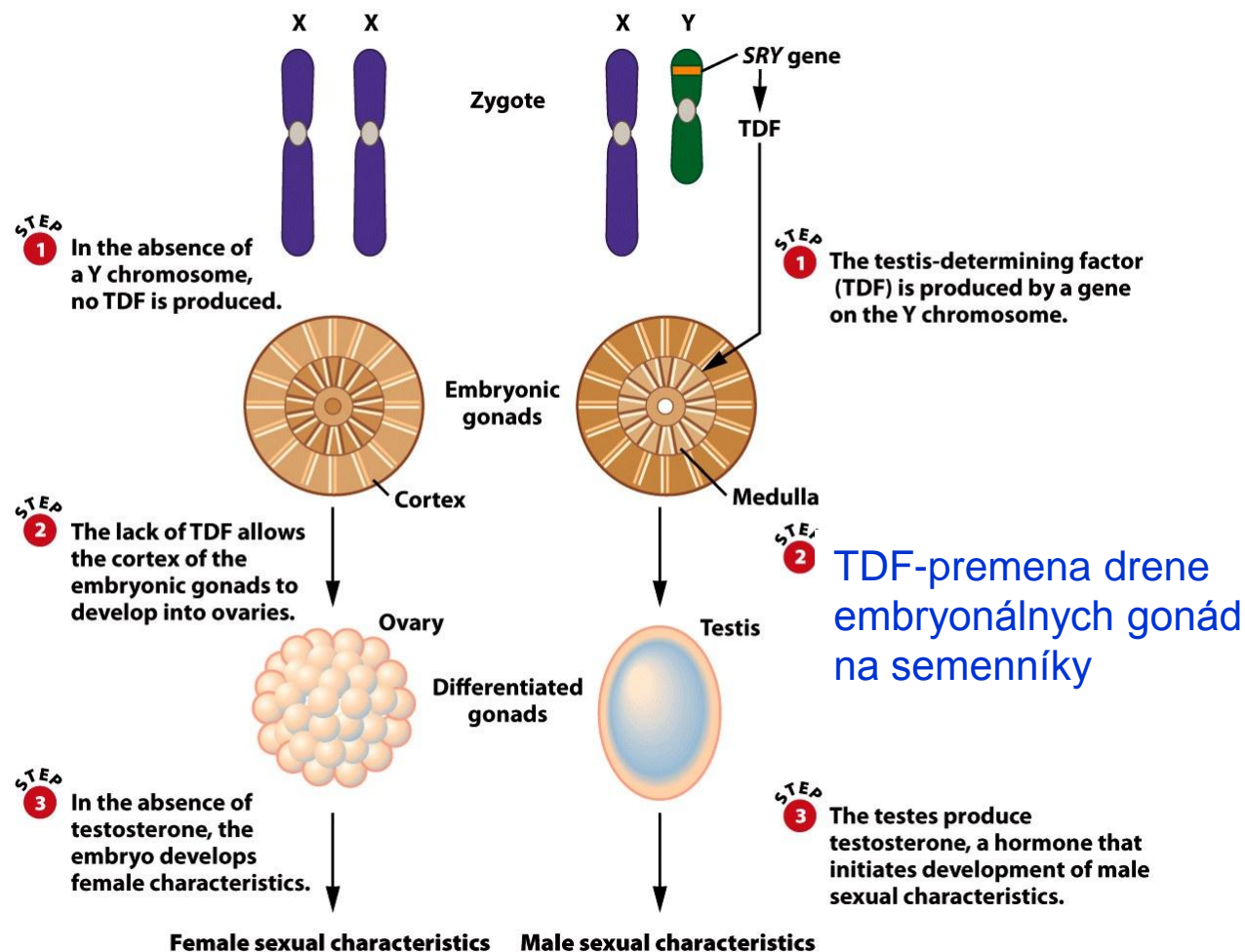
- ▶ Poruchy ako hemofília alebo farbosleposť sú spôsobené recesívne viazanými mutáciami, častejšie sa vyskytujú u mužov ako žien
- ▶ U človeka Y chromozóm obsahuje menej génov ako X chromozóm.
- ▶ U človeka sú pseudoautozómové geny umiestnené ako na chromozóme X, tak aj na chromozóme Y

Pohlavné chromozómy a determinácia pohlavia

U niektorých organizmov určujú
chromozómy, zvlášť pohlavné
chromozómy, samčí a samičí
fenotyp

Determinácia pohlavia u človeka:

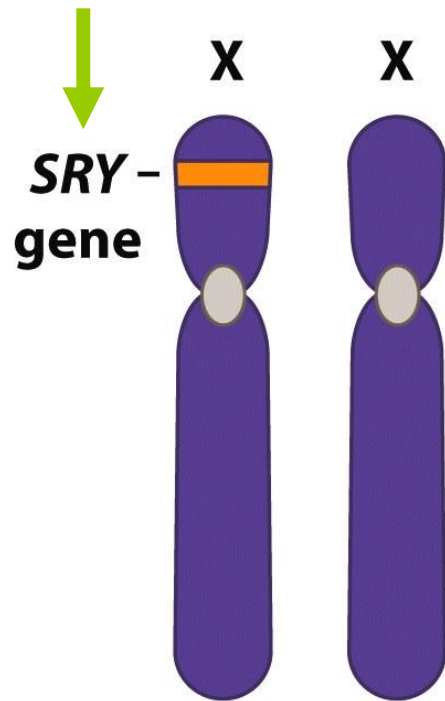
Prítomnosť génov na Y chromozóme



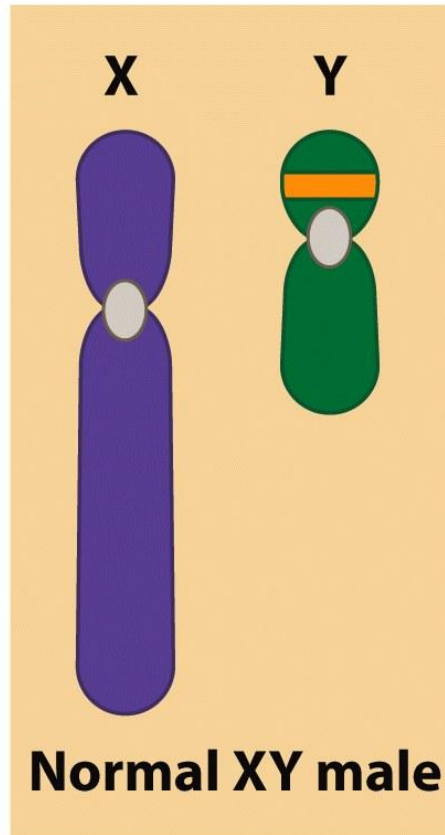
SRY gén

Testes-determinující faktor (TDF)

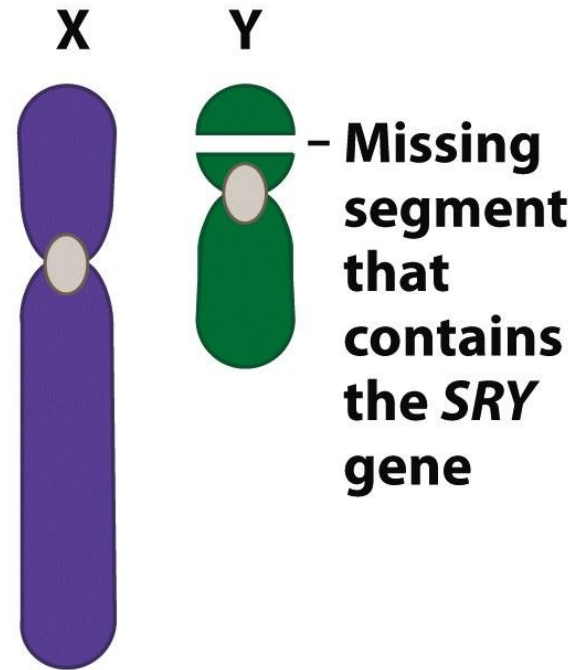
Sex determinující región Y



XX male



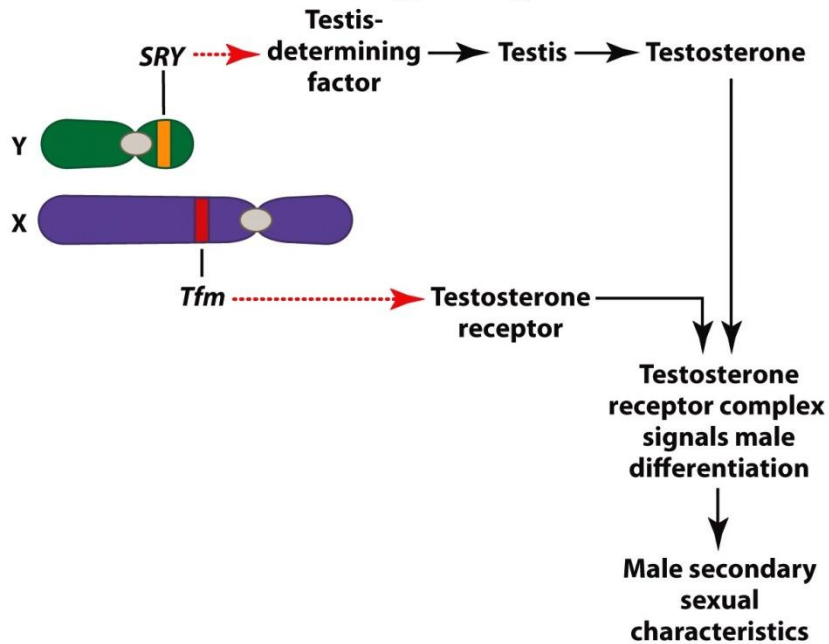
Normal XY male



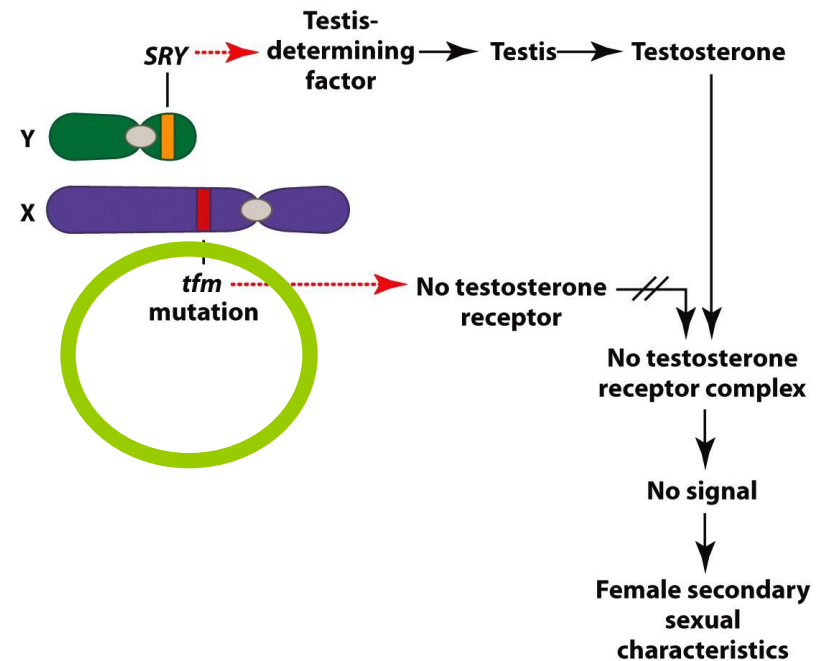
XY female

Testikulárna feminizácia

Normálny muž so štandardnou alelou génu *Tfm*



Muž s mutáciou v géne *tfm*



Strata receptoru pre testosterón

Cicavce (človek) – pohlavie určené momentom oplodnenia

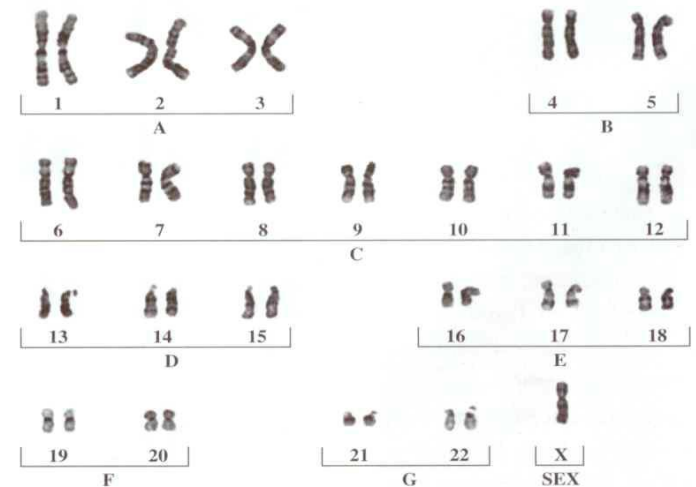
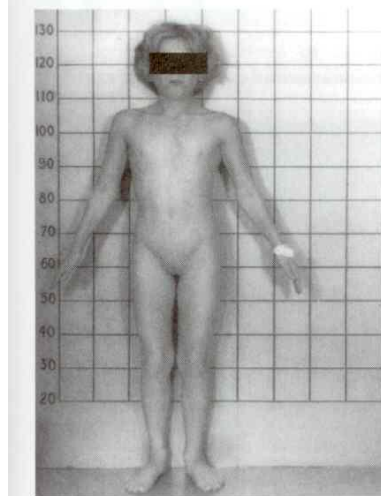
neprítomnosť Y chromozómu – gonadálne primordiá – vývoj na
vaječníky - ♀ (ženské),
prítomnosť Y chromozómu – gonadálne primordiá - vývoj na
testes (testes determinujúci faktor)
Tdf - ♂ (mužské)

Non-disjunkcia gonozómov u človeka.

Turnerov syndrom
(XO) - žena
45 chromozómov

22 párov autozómov
1 X chromozóm

Turner syndrome (XO): (a) Individual; (b) Karyotype.



Klinefelterov syndrom

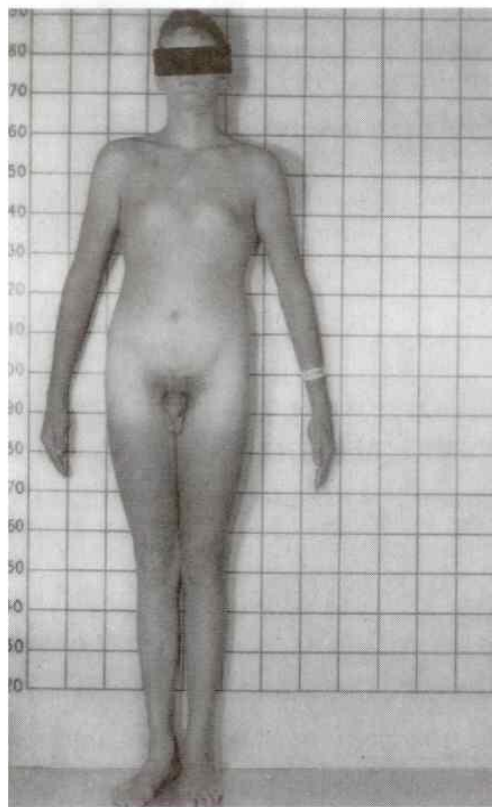
(XXY) - muž

47 chromozómov

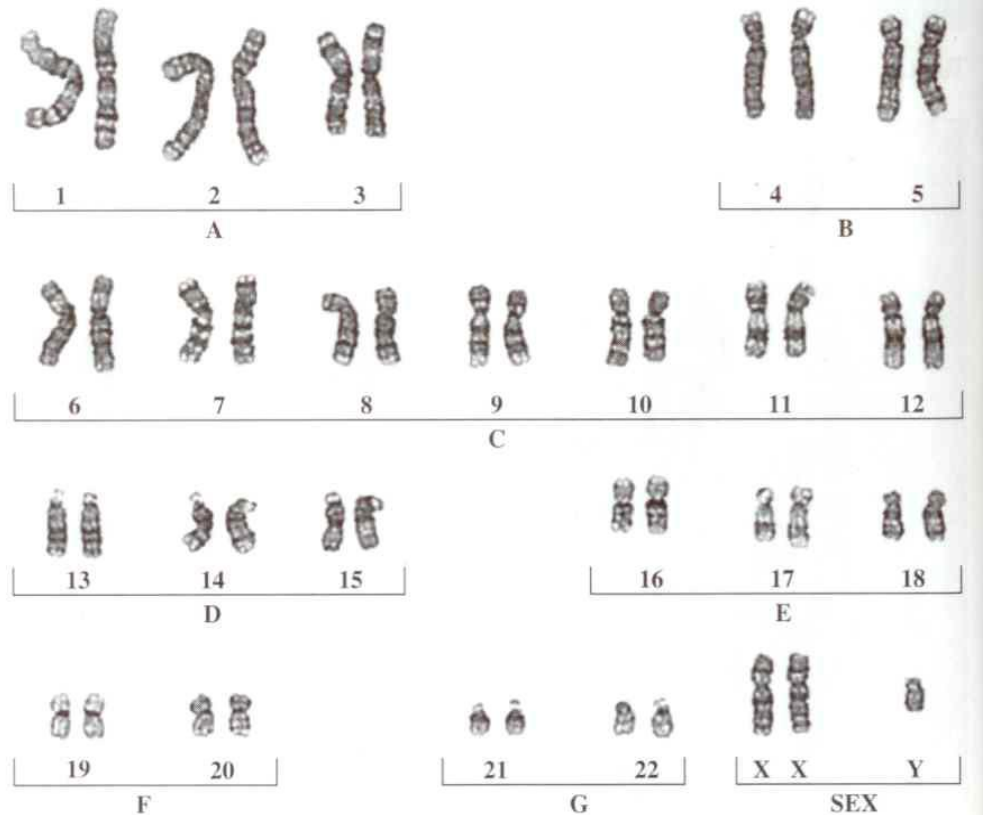
22 párov autozómov

2 XX + 1Y

Klinefelter syndrome (XXY): (a) Individual; (b) Karyotype.



)



b)

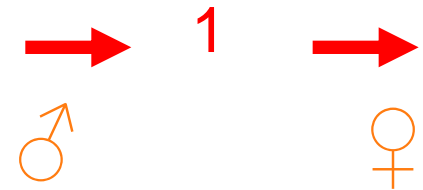
Determinácia pohlavia u *Drosophila*:

Pomer X chromozómov ku autozómom

► TABLE 5.2

Ratio of X Chromosomes to Autosomes and the Corresponding Phenotype in *Drosophila*

X Chromosomes (X) and Sets of Autosomes (A)	X:A Ratio	Phenotype
1X 2A	0.5	Male
2X 2A	1.0	Female
3X 2A	1.5	Metafemale
4X 3A	1.33	Metafemale
4X 4A	1.0	Tetraploid female
3X 3A	1.0	Triploid female
3X 4A	0.75	Intersex
2X 3A	0.67	Intersex
2X 4A	0.5	Tetraploid male
1X 3A	0.33	Metamale



$$X : A \geq 1,0 \quad \text{♀}$$

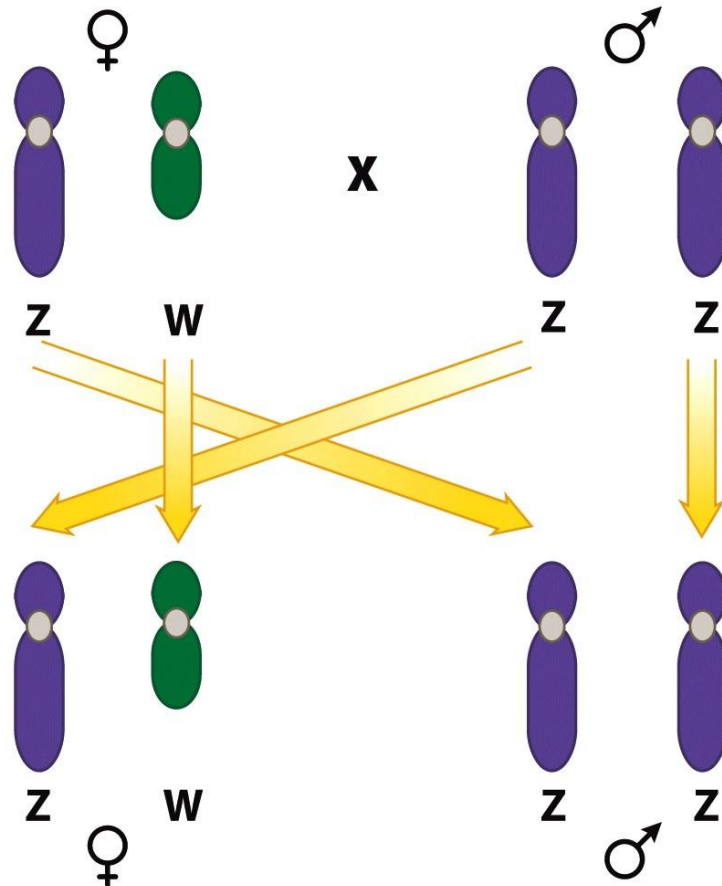
$$X : A \leq 0,5 \quad \text{♂}$$

$$X : A = 0,5 - 1,0$$

intersex

1921
Bridges

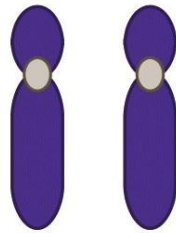
Určenie pohlavia u vtákov systém ZW



Určenie pohlavia u včiel



Diploid ♀



Neoplodnené vajíčko



Haploid ♂

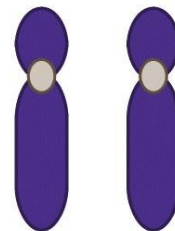
x



Haploid ♂



Oploďnené vajíčko



Diploid ♀



Zhrnutie

- ▶ U človeka je pohlavie determinované dominantným účinkom génu SRY na chromozóme Y, produkt tohto génu, testes determinujúci faktor (TDF), spôsobuje, že sa ľudské embryo vyvíja ako mužské pohlavie
- ▶ U drozofily je pohlavie určené pomerom medzi počtom chromozómov X a sad autozómov A.
- ▶ U včiel je pohlavie určované počtom chromozómových sad, z haploidných embryí vznikajú samčekovia, z diploidných embryí sa vyvíjajú samičky

Kompenzácia dávky génov viazaných na chromozóm X

U živočíchov existujú rôzne mechanizmy, ktoré vyrovnávajú nerovnakú dávku X-viazaných génov u samcov a samíc.

Mechanizmus kompenzácie

- ▶ Hyperaktivácia X-viazaných génov u samčekov (*Drosophila*)
- ▶ Inaktivácia jednej kópie X-viazaných génov u samiciek (cicavce)

Mechanizmus kompenzácie

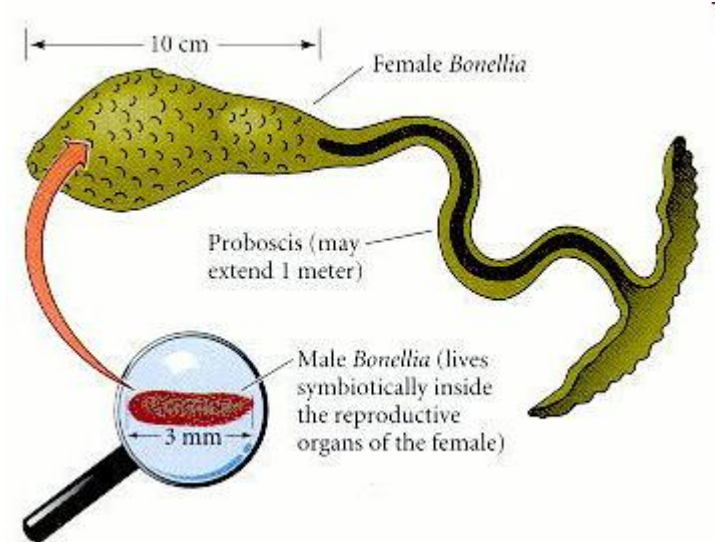
- ▶ Každý z X-viazaných génov u samičiek pracuje s polovičnou intenzitou (*Caenorhabditis elegans*)
- ▶ 2 pohlavné typy
- ▶ hermafrodit (samooplodnenie) (XX) : ♂ (X)

- ▶ Nižšie eukaryotické organizmy (kvasinky, plesne, riasy) nerozlíšené na ♀ a ♂ fenotypy, 2 párovacie typy mt+ : mt-
- ▶ Vyššie rastliny — dvojdomé ♀ a ♂ rastliny
jednodomé ♀ a ♂ pohlavné orgány na 1 rastline, na rôznych kvetoch
- ▶ hermafroditické ♀ a ♂
pohlavné orgány na 1 rastline v jednom kvete

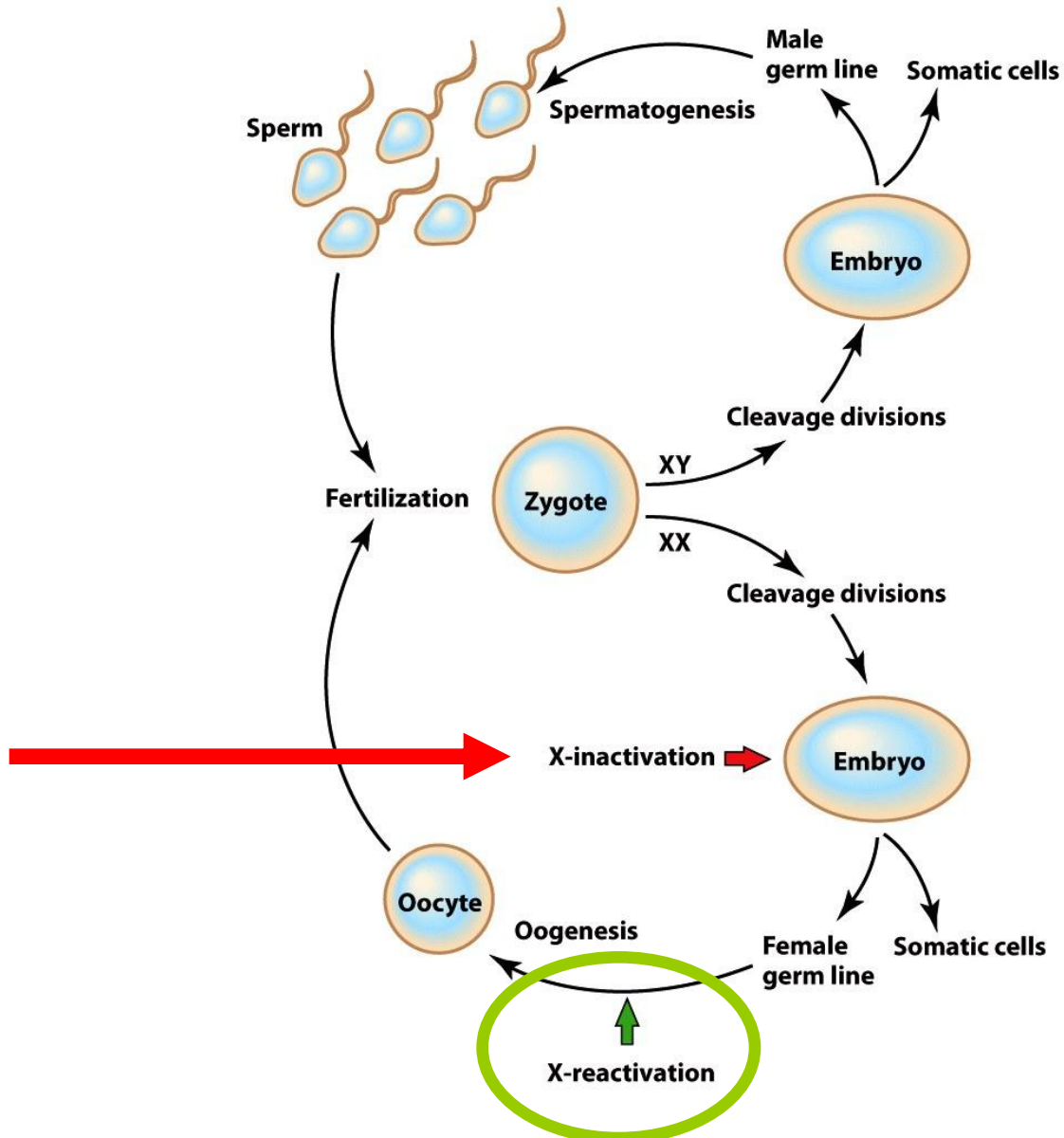
Environmentálna determinácia pohlavia.

► Morský červ (*Bonellia viridis*)

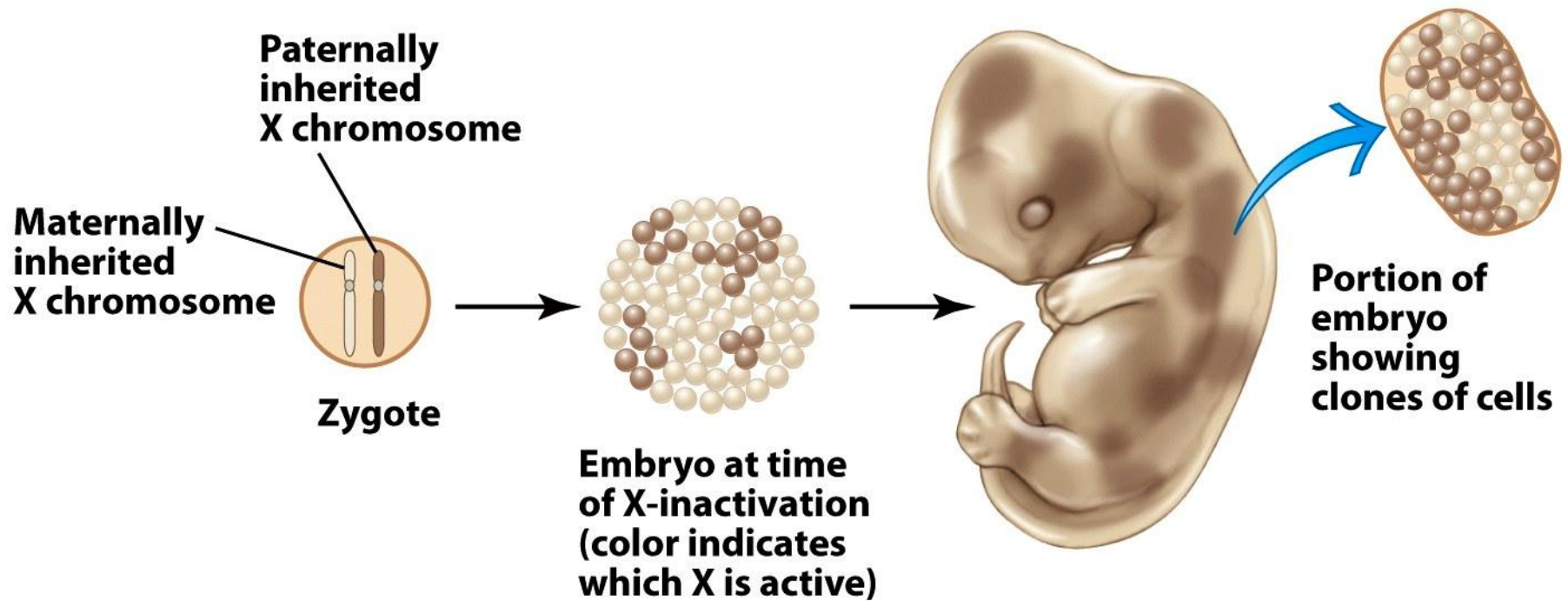
pohlavie nie je určené pri
oplodnení,
ale látkami vylúčenými ♀ do
prostredia



X inaktivácia



Mozaicizmus





Grant Heilman Photography

Lyonovej hypotéza

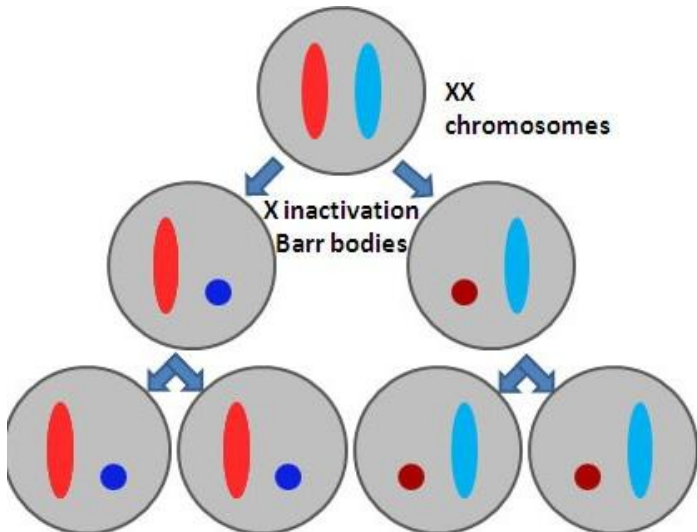


Mechanizmus po prvýkrát popísaný v roku 1961 **Mary Lyonovou** (myš – embryo 1000 buniek) náhoda!

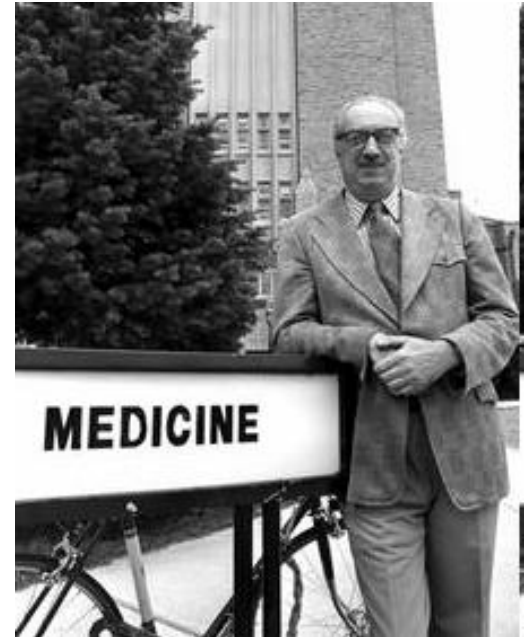
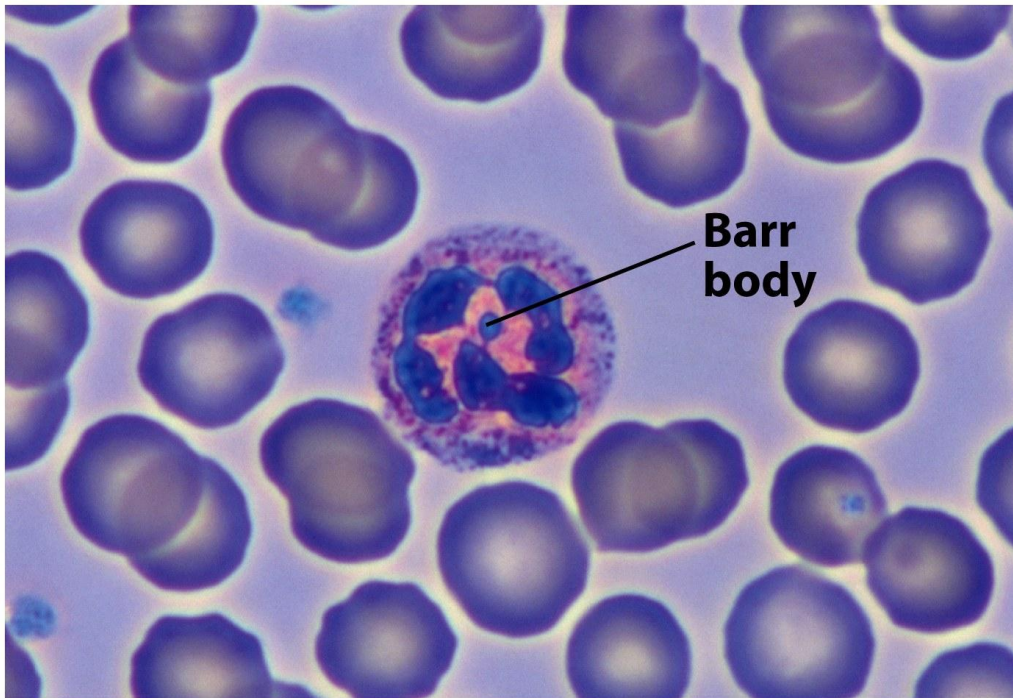
DNA inaktivovaného X chromozómu je modifikovaná pripojením početných metylových skupín

Barrovo teliesko nachádzame v blízkosti vnútorného povrchu jadrovej membrány (replikuje sa inokedy ako ostatné)

Reaktivovanie X chromozómu

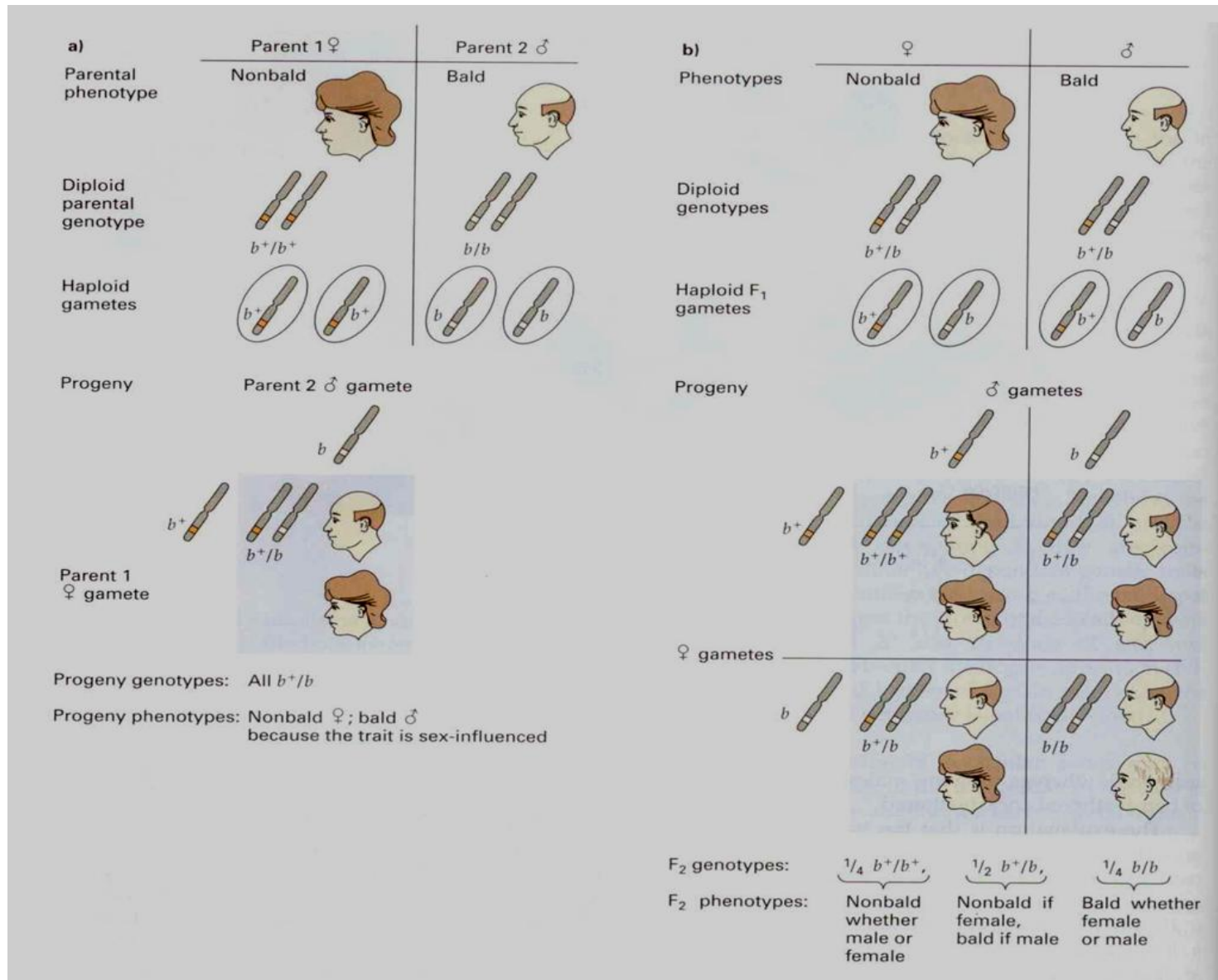


Barrovo teliesko



Murray Barr

Dedičnosť znakov pohlavím ovplyvnená.



Zhrnutie

- ▶ U *Drosophila*, je kompenzácia dávky X-viazaných génov dôsledkom **hyperaktivácie** jediného chromozómu X u samčekov
- ▶ U cicavcov, je kompenzácia dávky X-viazaných génov dosiahnutá **inaktiváciou** jedného z dvoch chromozómov X u samíc.