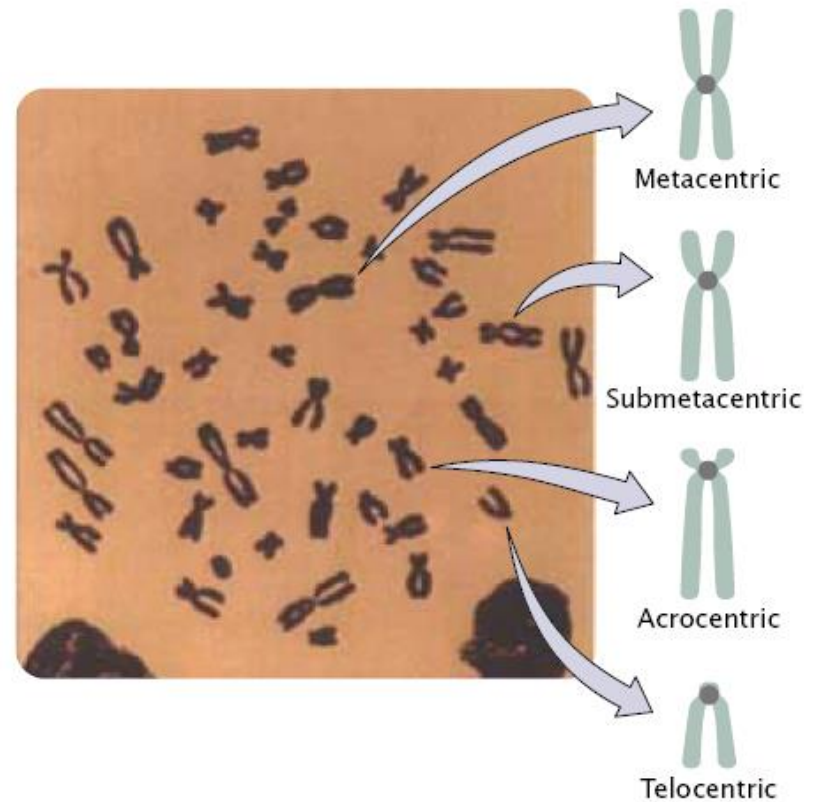
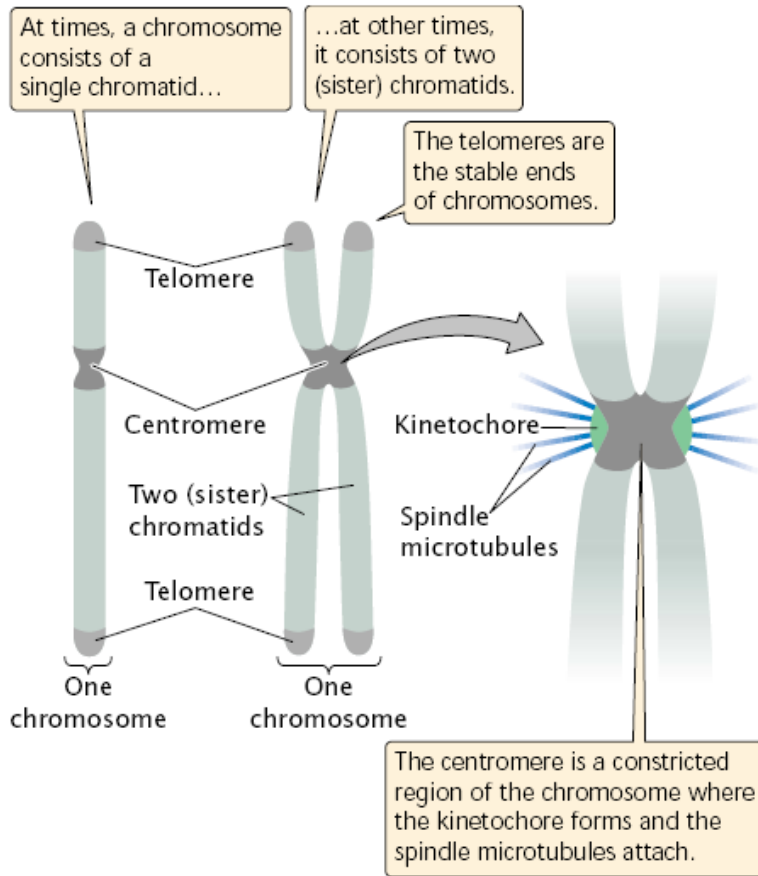




Citogenetika II.

Kromoszómaszerkezet,
kromoszóma átrendeződések és
rendellenességek

Kromoszóma szerkezet és morfológia



Elizabeth H. Blackburn

Carol W. Weider

Jack W. Szostak



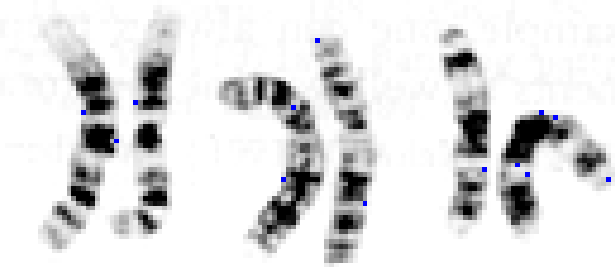
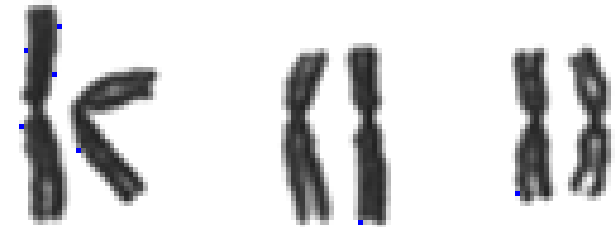


Figure 1 | **The picture that established 46 as the chromosome number in man.** Reproduced with permission from REF. 1 © (1956) Mendelian Society of Lund for the Scandinavian Association of Genetics.

Kromoszóma sávozási eljárások

- A centromeron helyzete és a karok hosszának aránya segítheti a kromoszómák azonosítását, de legtöbbször ez nem elégséges a kromoszómák egyértelmű azonosításához.
- **Q sávozás** (Torbjorn Caspersson.1970): a kromoszómát fluoreszcens festékkel festik (pl. quinacrine).
- **G sávozás:** a kromoszómákat tripszinnel emésztik, majd Giemsa festékkel festik.
- **C sávozás:** a kromoszómákat savval vagy bázissal kezelik, majd Giemsa festékkel festik.
- Ezek a sávozási eljárások sötét és világos sávokat tesznek láthatóvá a kromoszómán.
- Minden kromoszómának egyedi mintázata van és ez lehetővé teszi az egyes kromoszómák azonosítását illetve a kromoszóma rendellenességek kimutását.

Standard Staining



G-banded Staining

Minden egyes kromoszóma egyedi sávozottságot mutat.



1



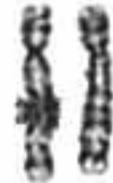
2



3



4



5



6



7



8



9



10



11



12



13



14



15



16



17



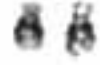
18



19



20



21



22

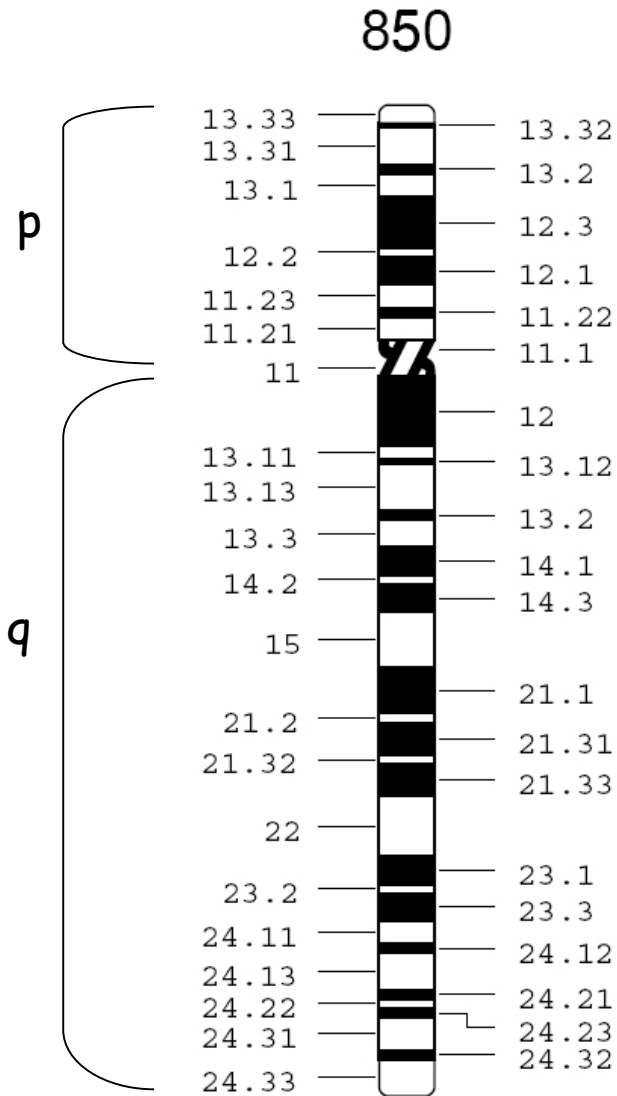


X

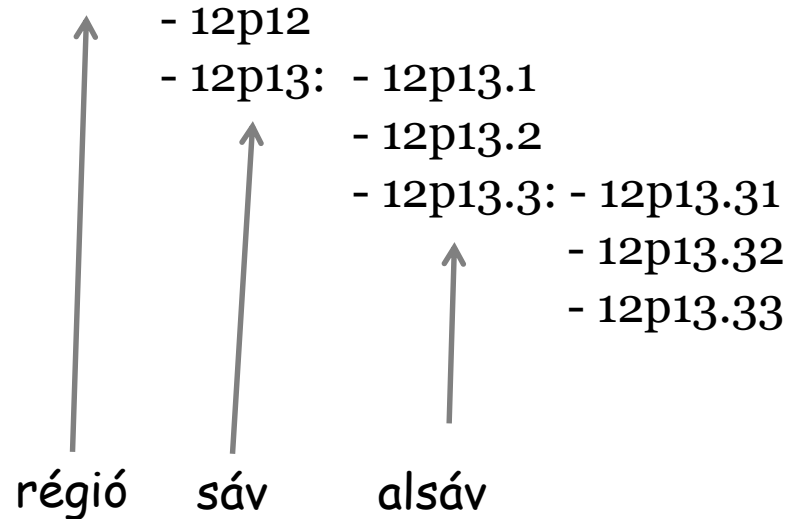


Y

Tájékozódás a kromoszómákon - Idiogram



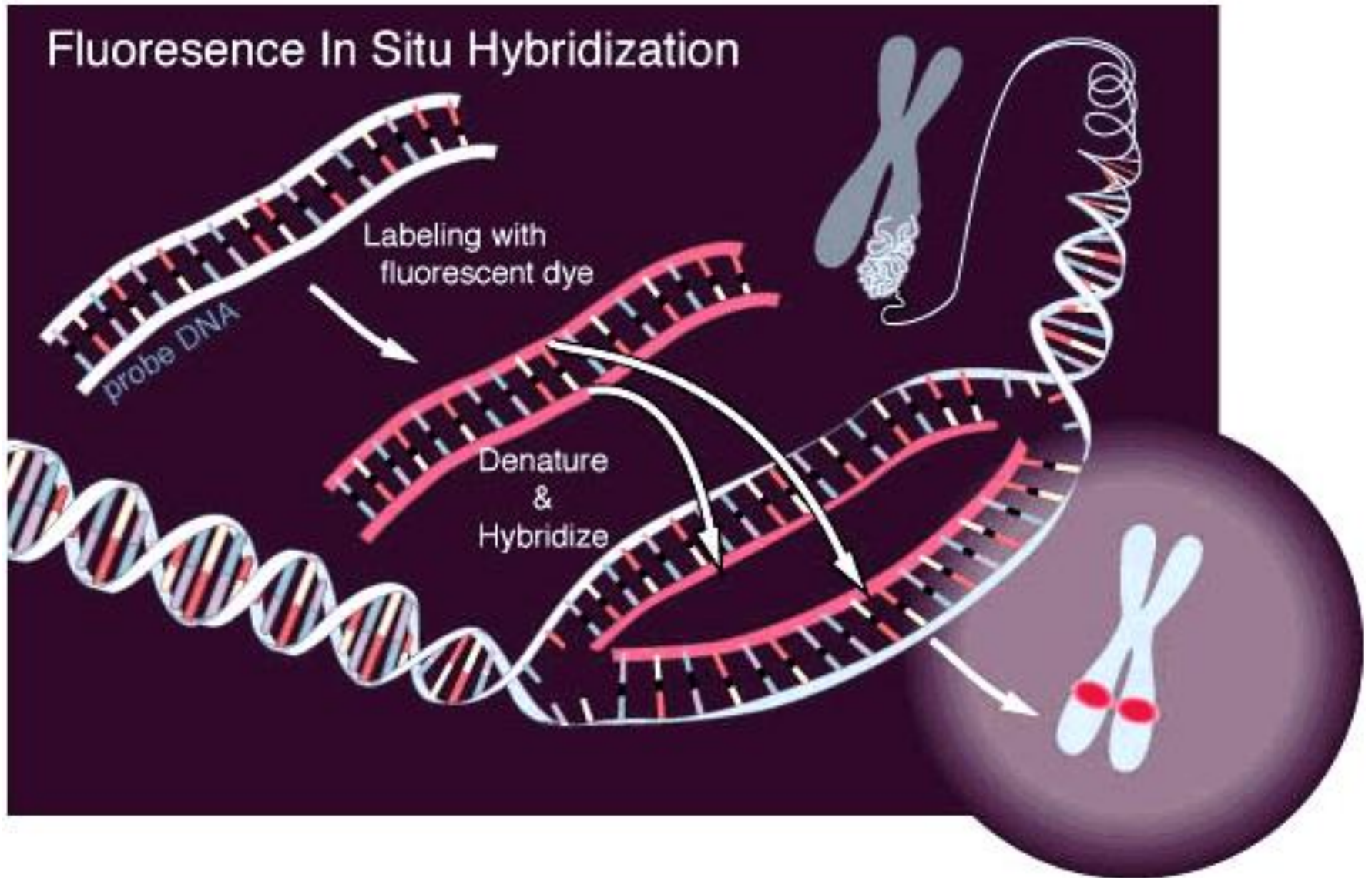
- Rövid kar: p (petite) kicsi
- Hosszú kar q (queue) sor
- p: 1 nagy régió: 12p1
- 12p1: - 12p11



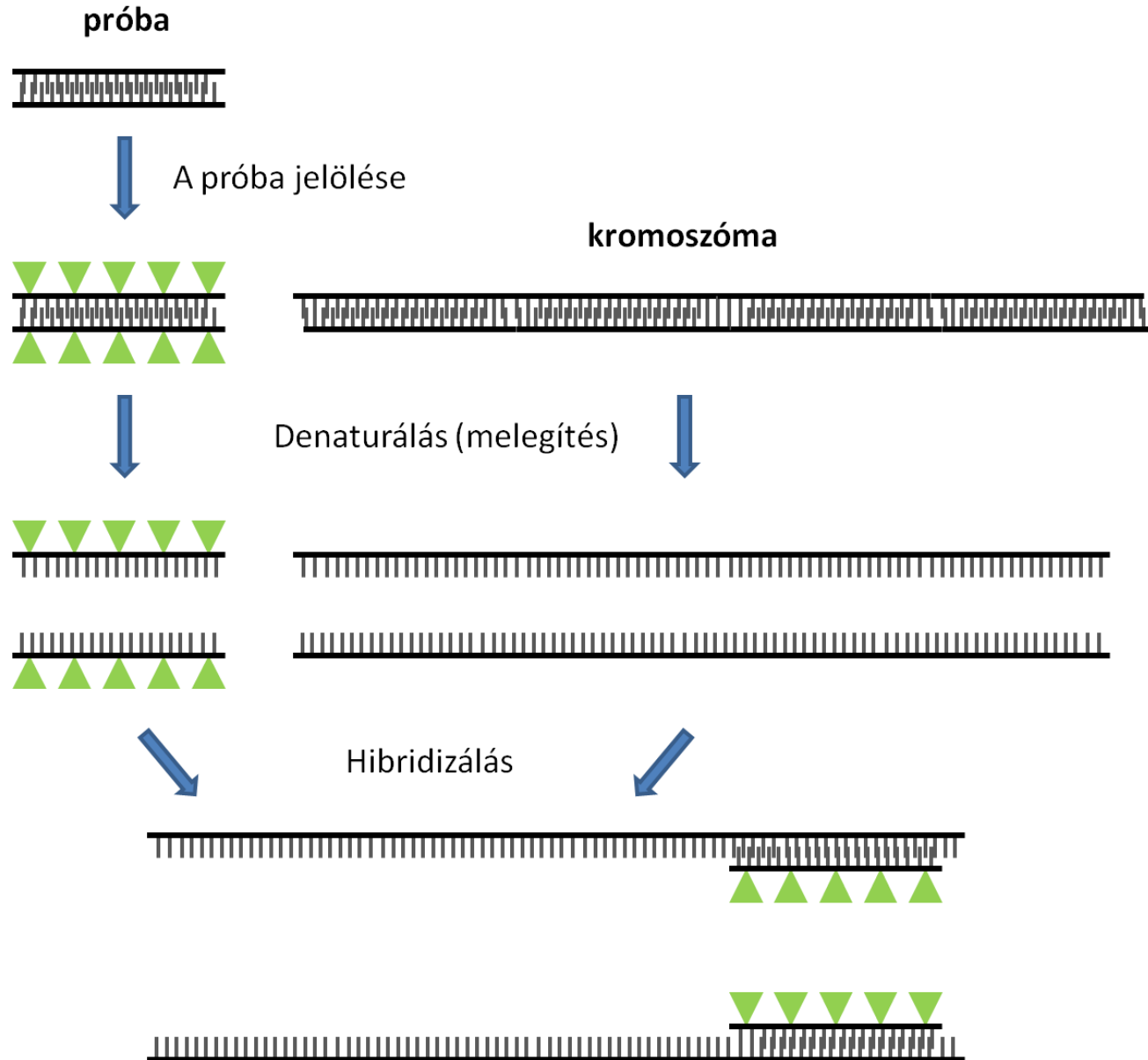
FISH



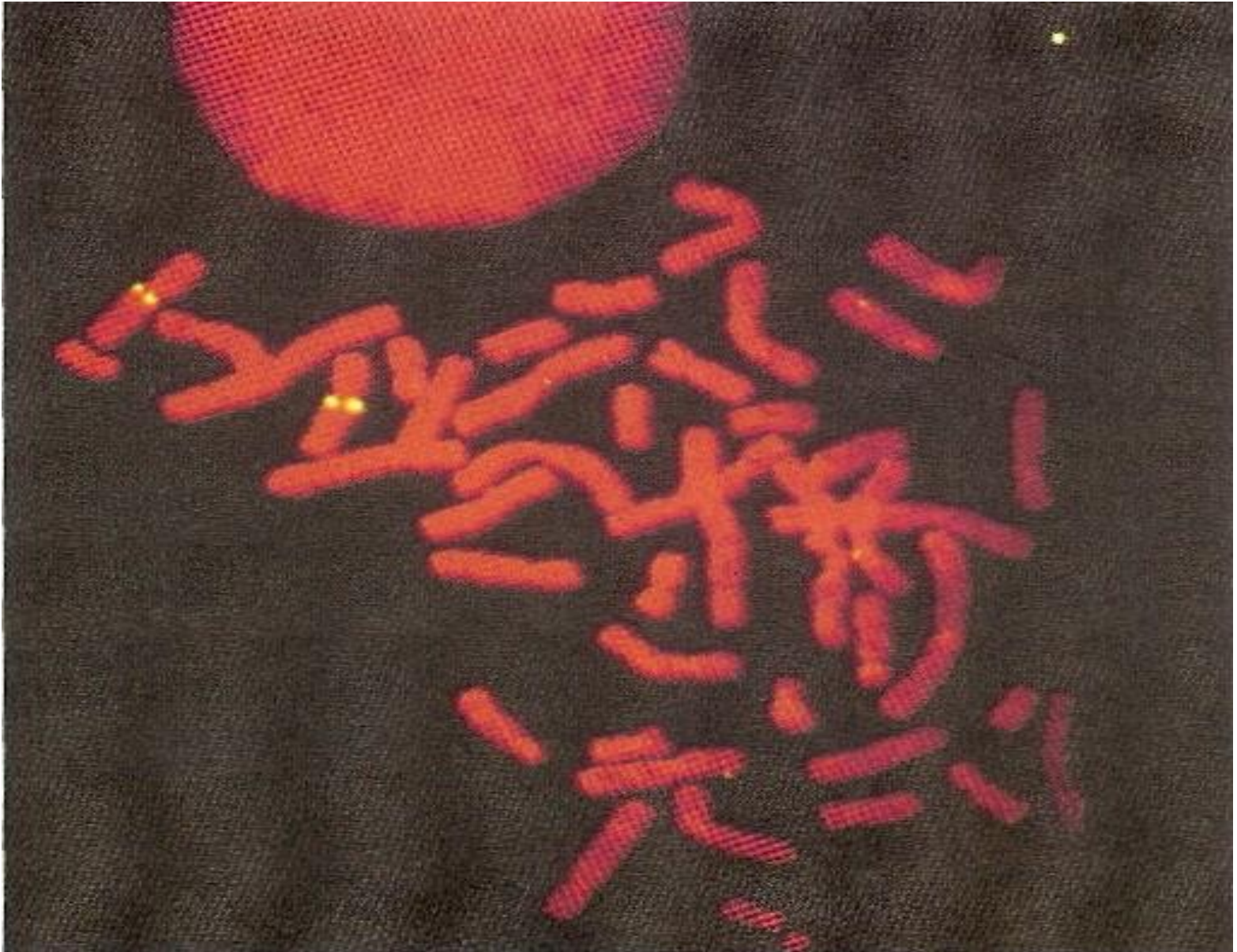
A FISH



A FISH módszer alapelve

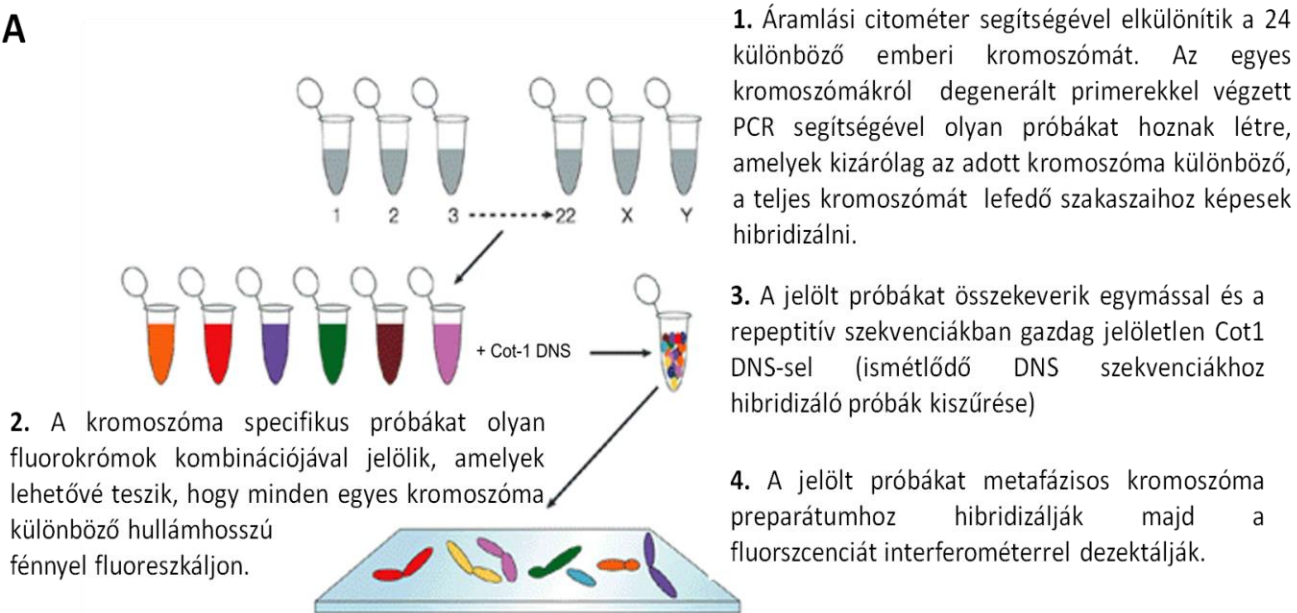


Single-copy FISH

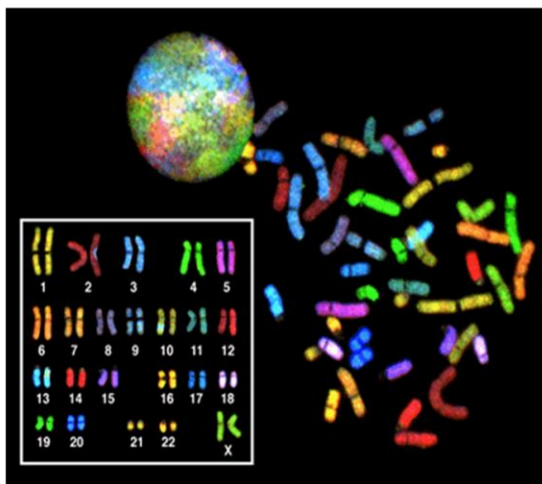


Multicolor FISH

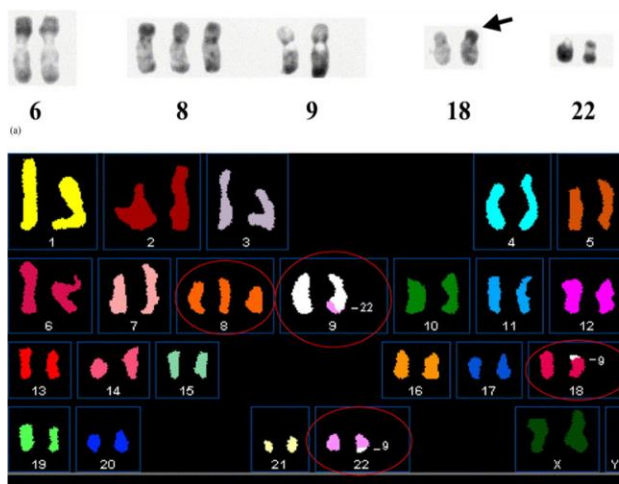
A



B



C

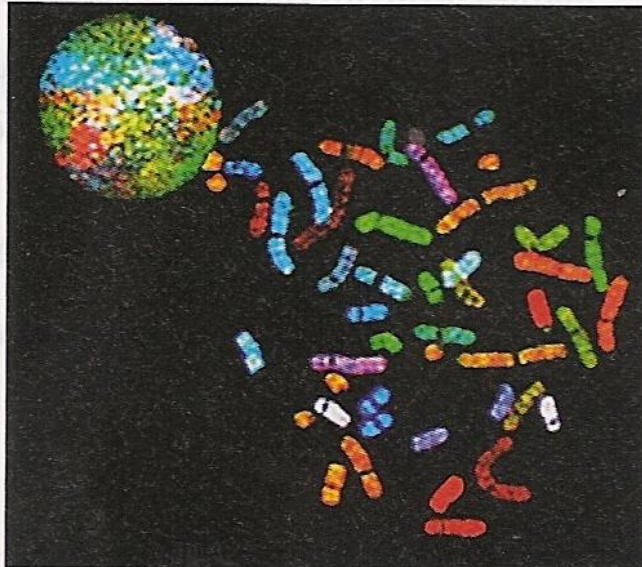
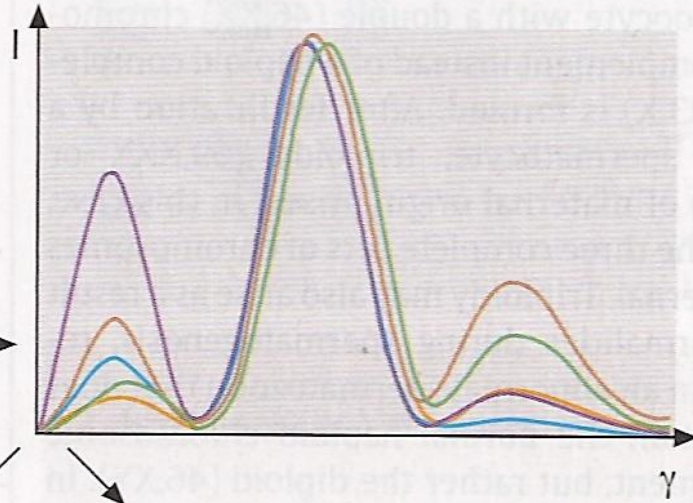


Spektrális Kariotipizálás

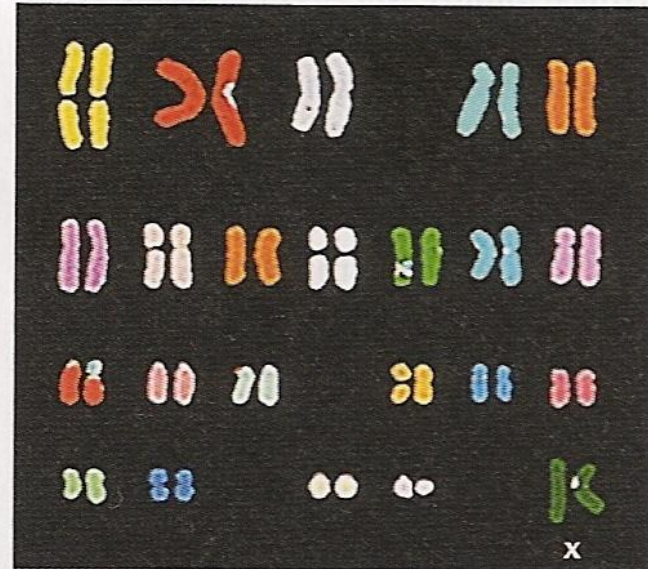


24 color chromosome paints

Spectracube connected to epifluorescence microscope



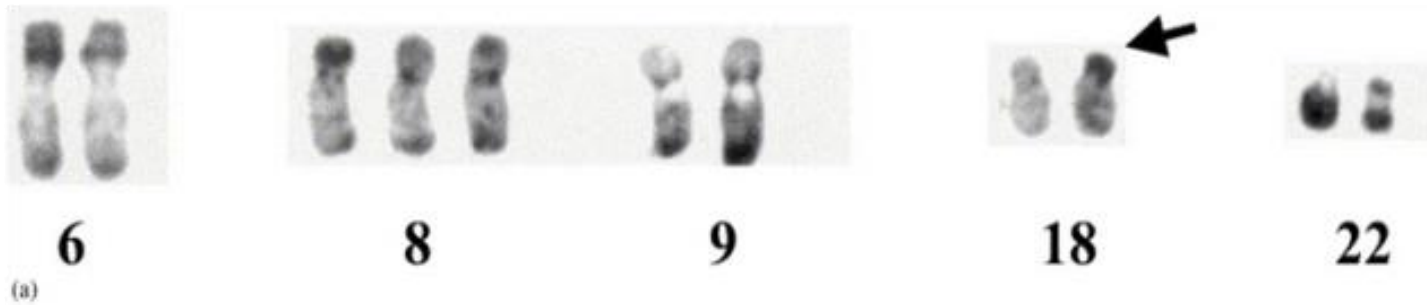
Display colors in metaphase



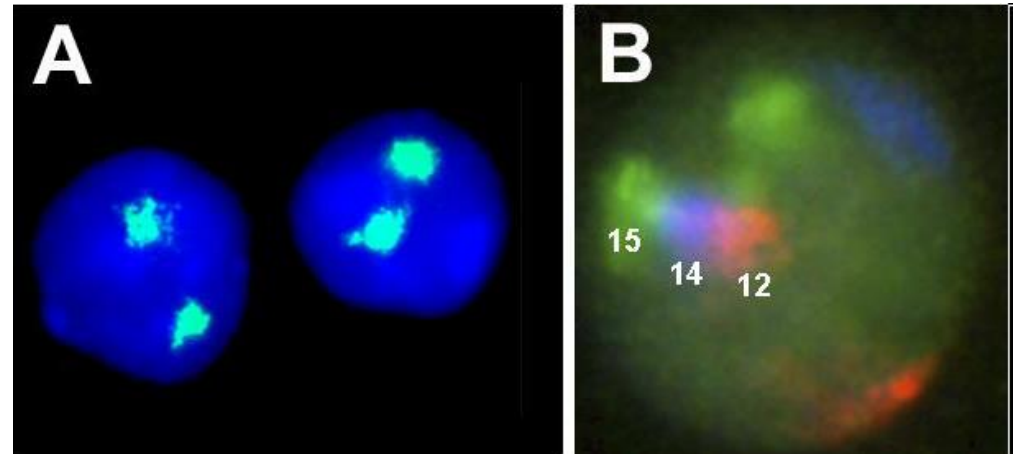
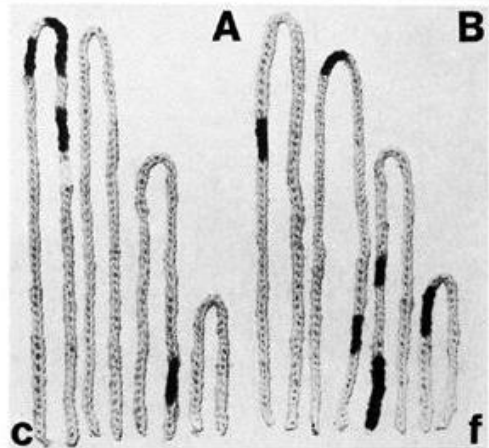
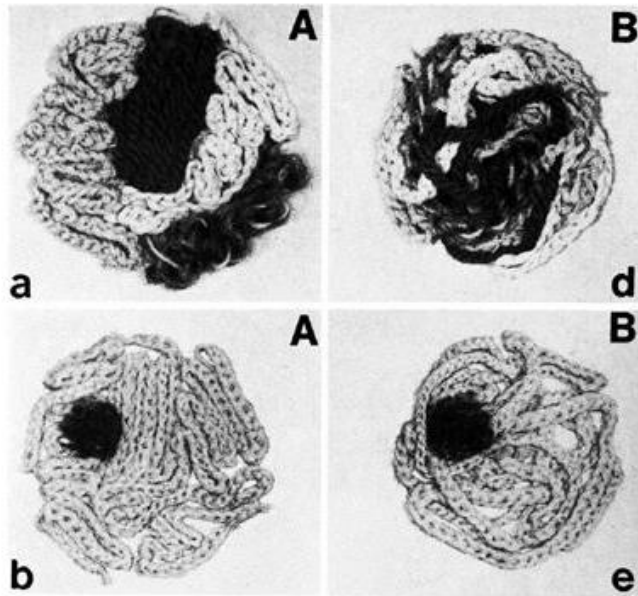
Classification colors in the karyogram

B. Spectral karyotyping

Spektrális kariotipizálás



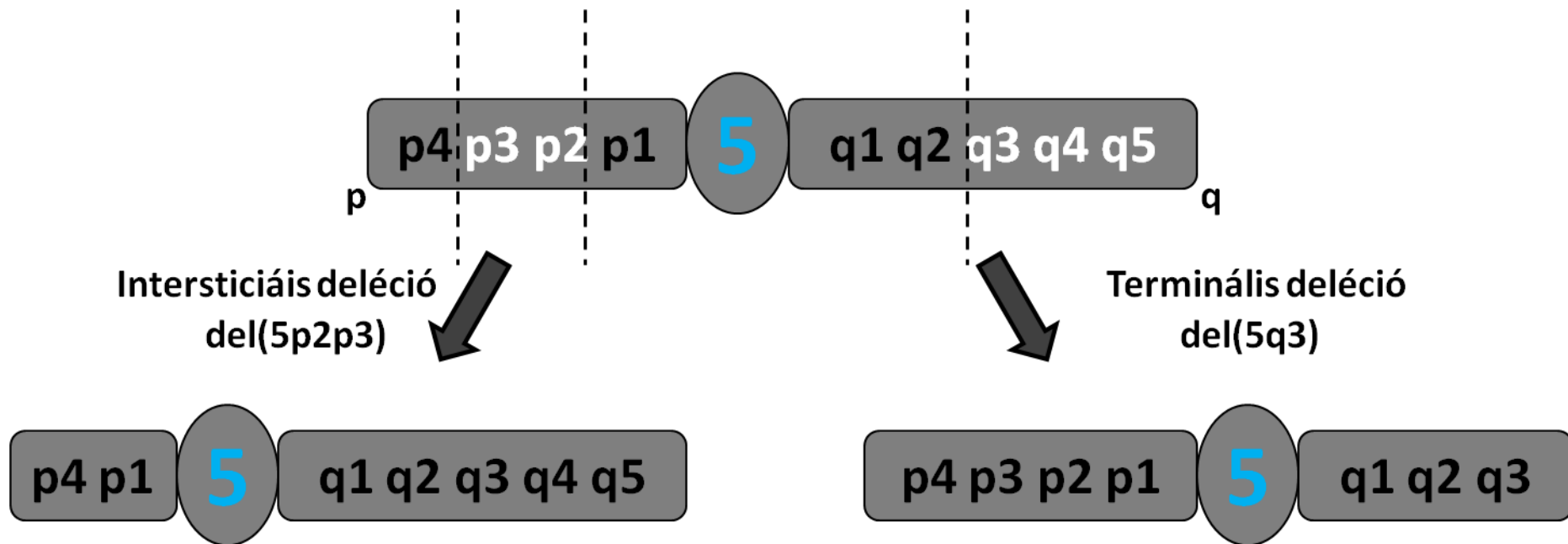
A kromoszómák elrendeződése az interfázisos magban



A kromoszóma átrendeződések típusai

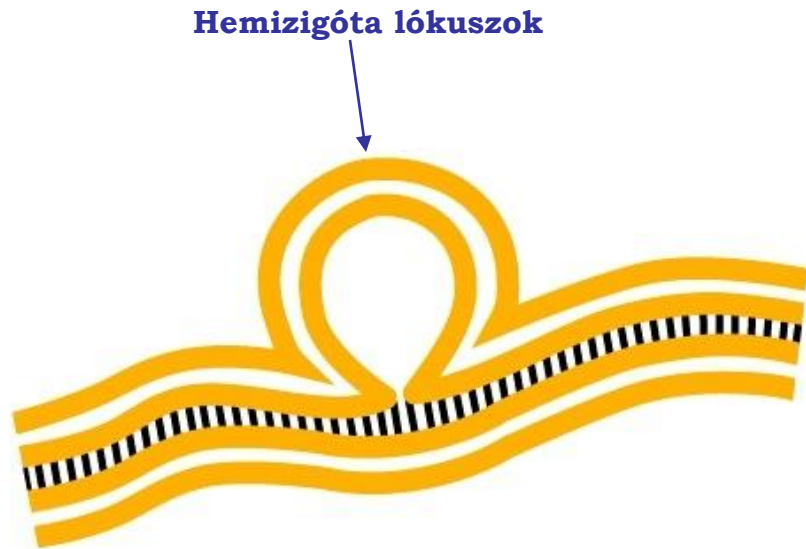
- **Deficiencia** vagy **deléció**: kromoszóma darab kiesése.
- **Duplikáció**: kromoszóma régió megkétszereződése (tandem vagy inverz)
- **Inverzió**: kromoszóma szakasz 180 fokos átfordulása az adott kromoszómán belül.
- **Transzlokáció**: nem homológ kromoszómák között kromoszóma részletek cseréje.
Reciprok transzlokáció: kölcsönös kicserélődés.

Deléciók



Deléciók citológiai képe

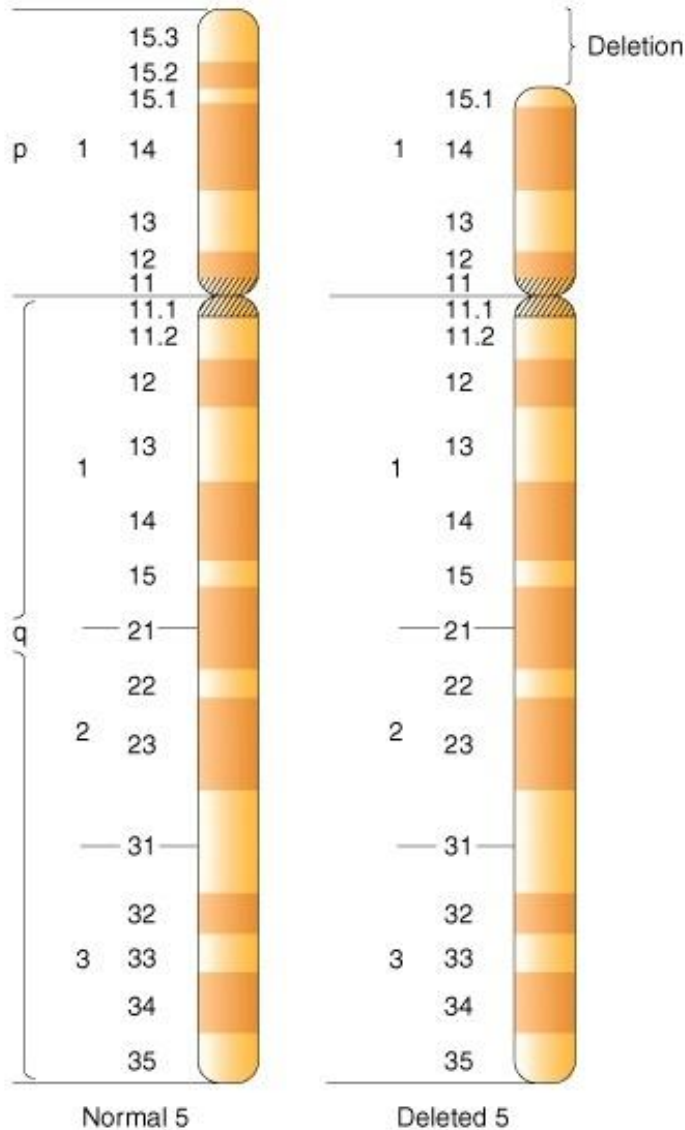
(a) Meiotic chromosomes



A deléciós és vad kromoszóma párosodásakor a vad kromoszóma egy része nem tud párosodni, ezt a kitüremkedést **deléciós hurok**nak nevezzük.

Cri du chat - macskasírás szindróma (5p-)

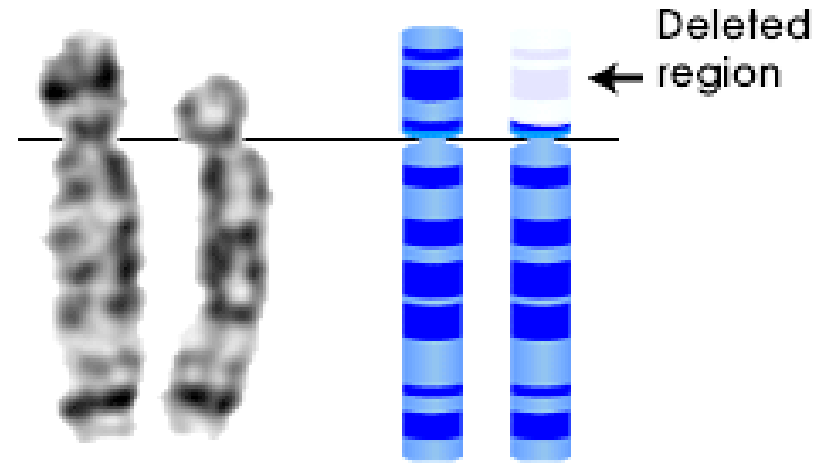
Cri du chat syndrome



- Az ember esetében a genom kiegyensúlyozatlanság miatt a legkisebb deléciók is komoly abnormalitást okoznak.
- A macskasírás szindróma estében az 5. kromoszóma rövid (p) karjának vége hiányzik, és ez mikroencefáliával, holdszerű arccal és szellemi elmaradottsággal jár



100	100	100	100	100	100
90	90	90	90	90	90
80	80	80	80	80	80
70	70	70	70	70	70
60	60	60	60	60	60
50	50	50	50	50	50
40	40	40	40	40	40
30	30	30	30	30	30
20	20	20	20	20	20
10	10	10	10	10	10
0	0	0	0	0	0



Cri-du-chat Chromosome 5 pair

Williams szindróma

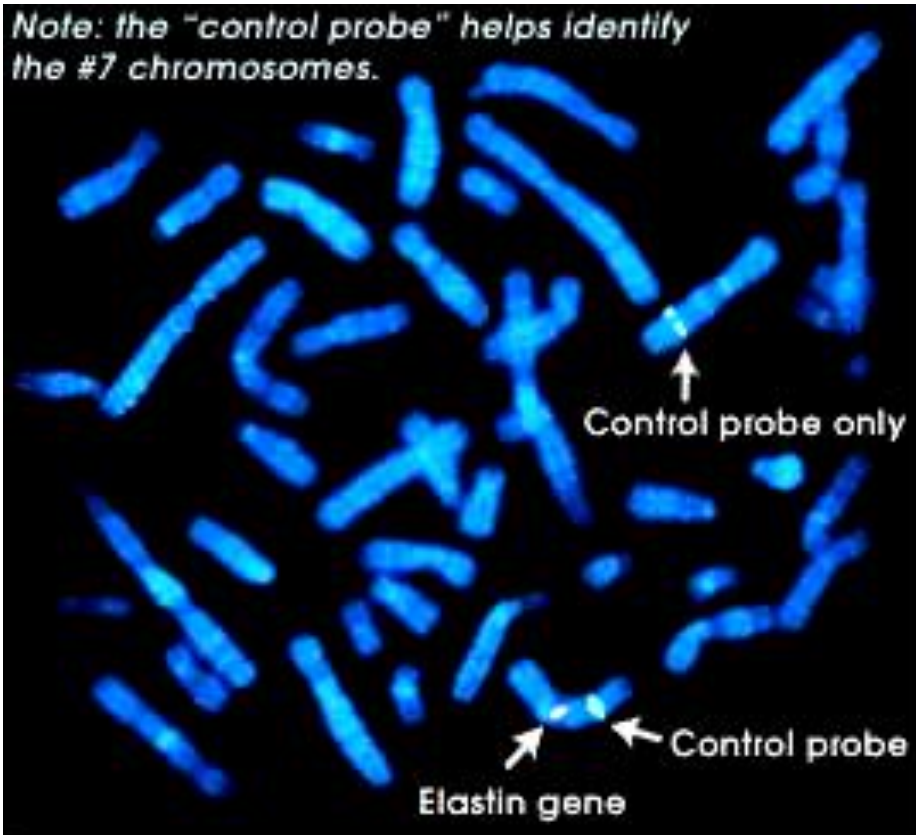
az elasztin génjét
érintő mikrodeléció

- Jellegzetes manószerű arc
- Szív és érrendszeri problémák
- Hiperkalcémia
- Alacsony születési súly
- Lassú súlygyarapodás
- Túlzón barátságos személyiség
- Késleltetett fejlődés
- Tanulási nehézségek
- Figyelem- és koncentrációhiány



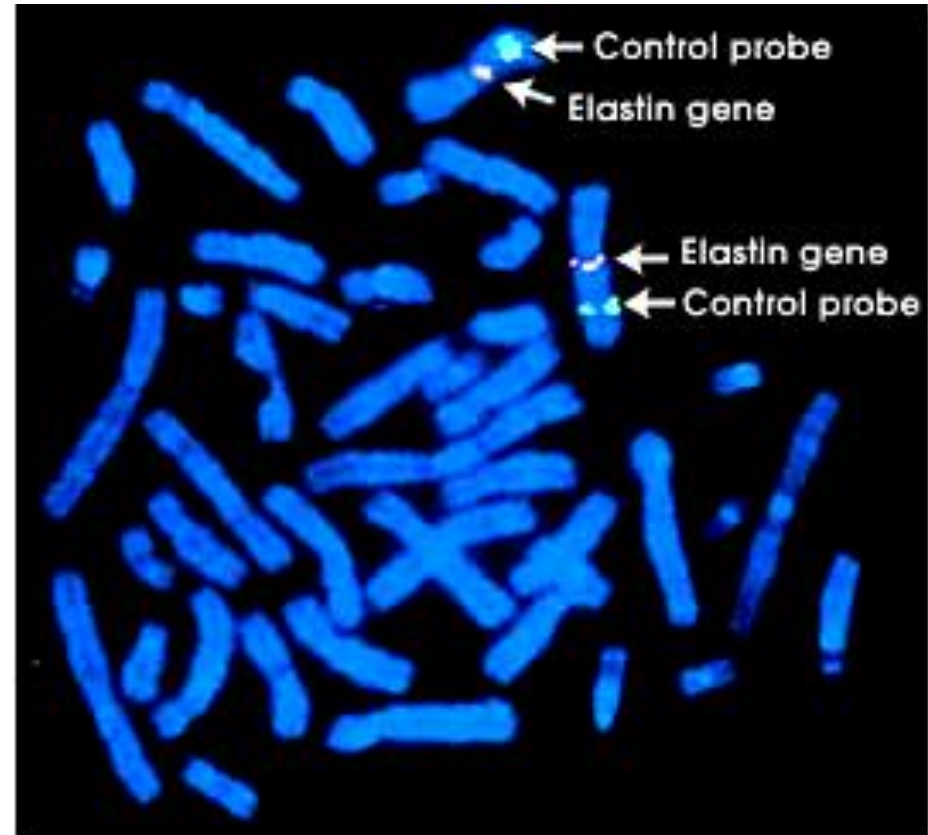
Williams szindróma kimutatása FISH-sel

Note: the "control probe" helps identify the #7 chromosomes.



Positive Williams Syndrome FISH assay
(Chromosome 7)

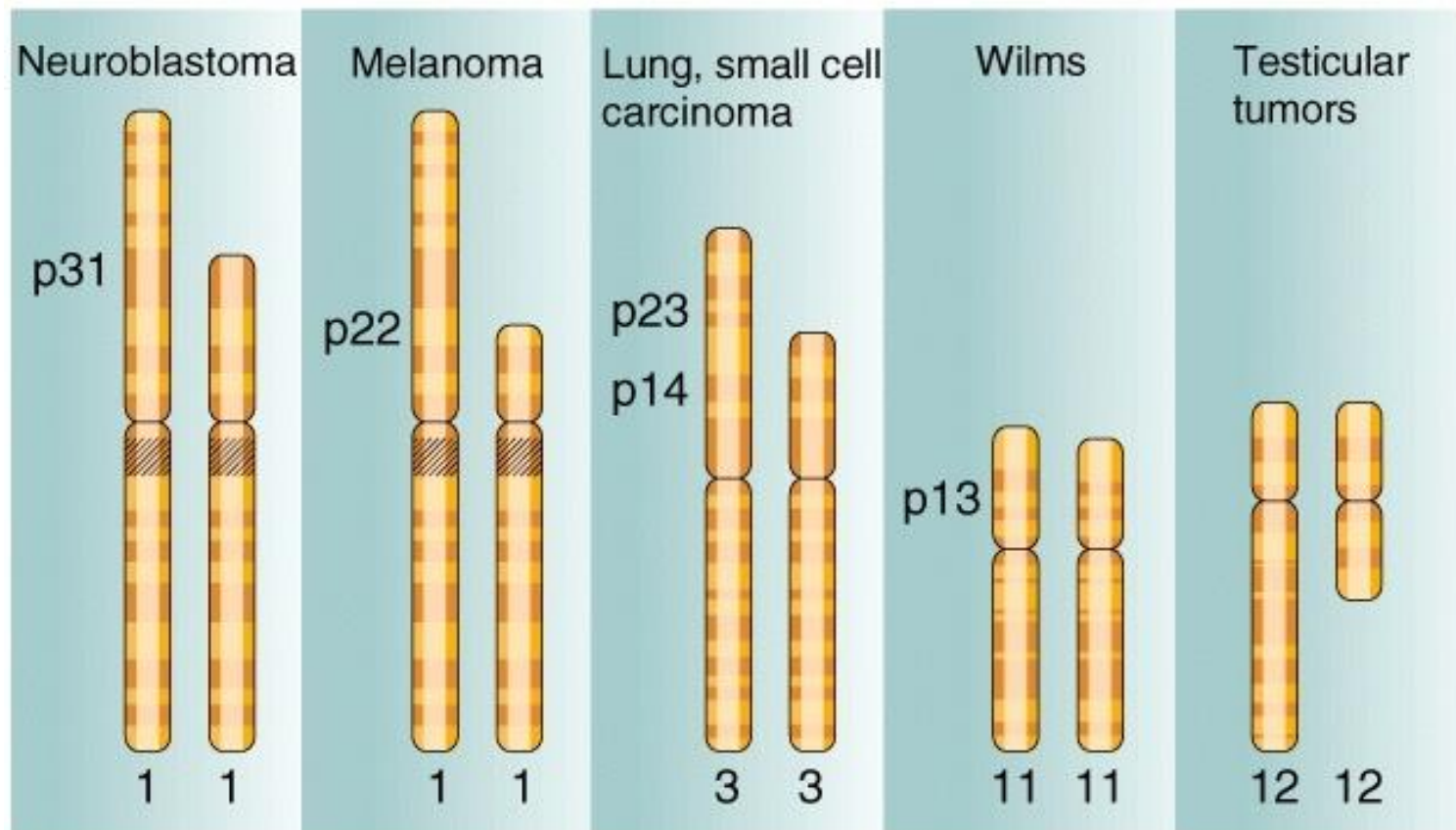
The elastin gene is found on only one chromosome.
The other copy carries an elastin gene deletion.



Negative Williams Syndrome FISH assay
(Chromosome 7)

The elastin gene is found on both chromosomes.
This individual does not have Williams Syndrome.

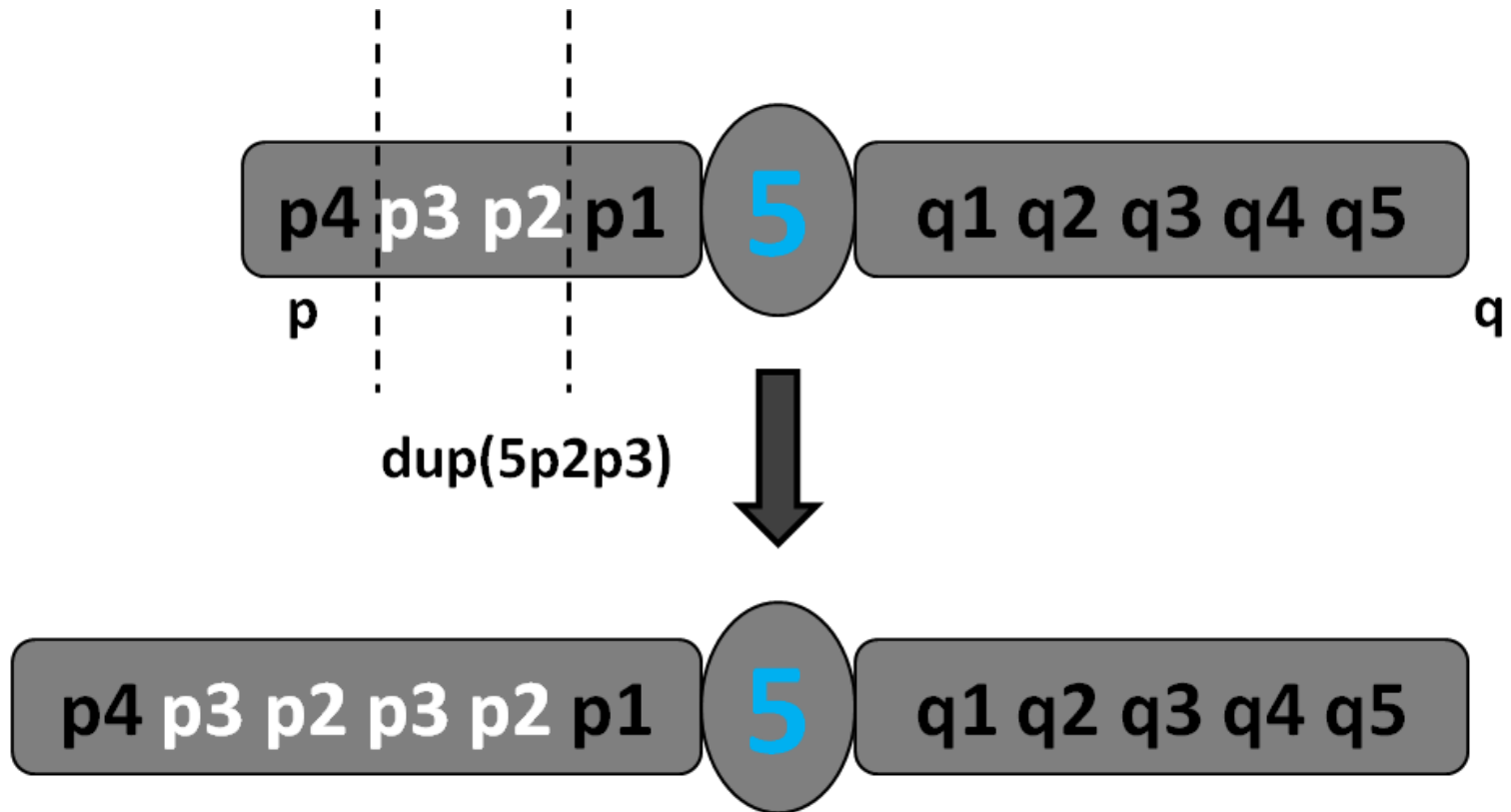
Rákos sejtek gyakran mutatnak deléciókromoszóma rendellenességeket



Kromoszóma deléciók jellemzői

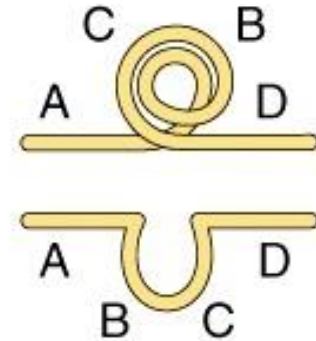
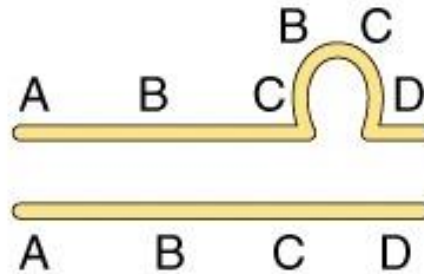
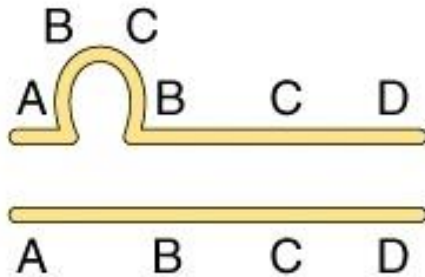
- Citológiailag a heterozigótákban látszik a deléciós hurok.
- A homozigóta deléció letális, gyakran a heterozigóták sem élnek túl a genom kiegyensúlyozatlansága miatt.
- A deléció közelében, párosodási nehézségek miatt csökkent az átkereszteződések gyakorisága.
(crossing over szuppresszor)
- Nem tud revertálni és nem lehet revertáltatni.
- Heterozigóta állapotban a deléció területére eső gének **pseudodominanciája** (a recesszív fenotípusok dominánsan jelennek meg) figyelhető meg.

Duplikációk

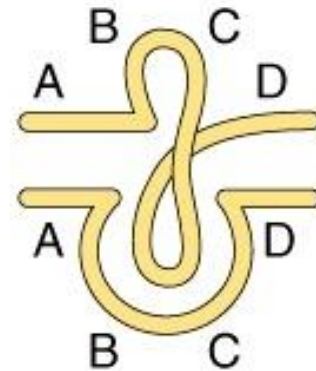
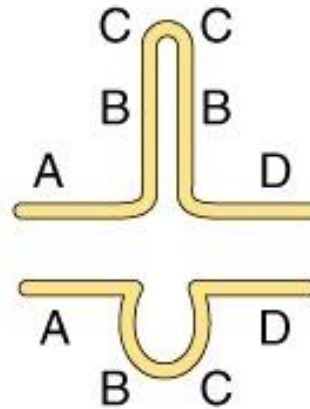
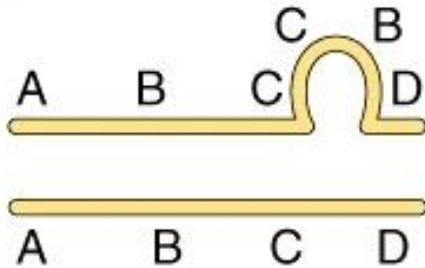


Duplikációk

(a) Tandem

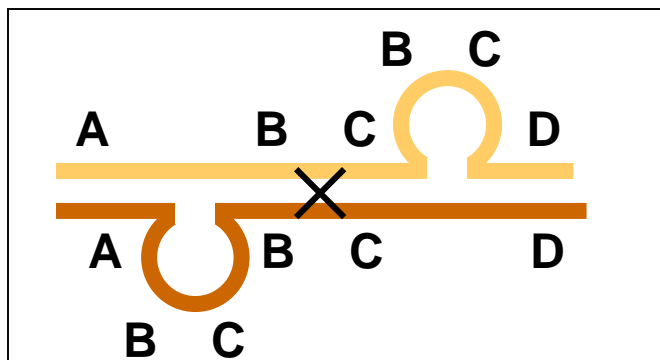
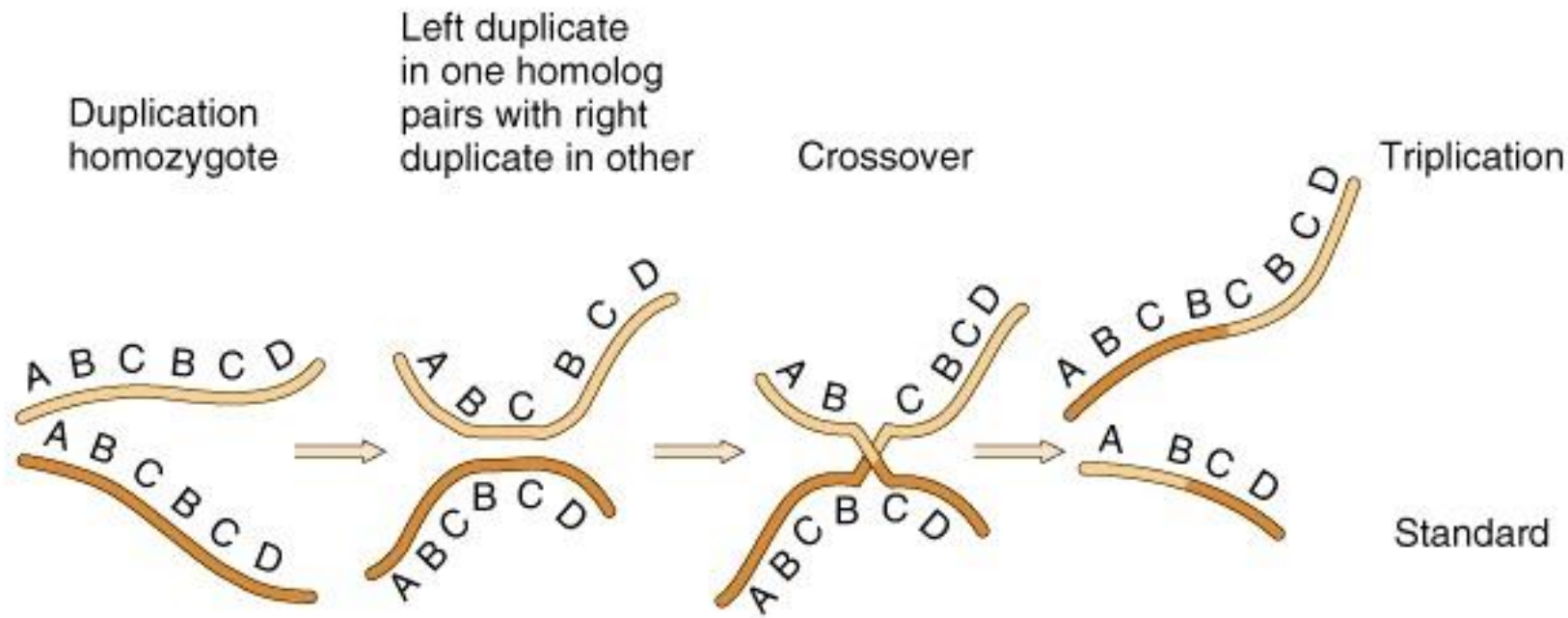


(b) Reverse



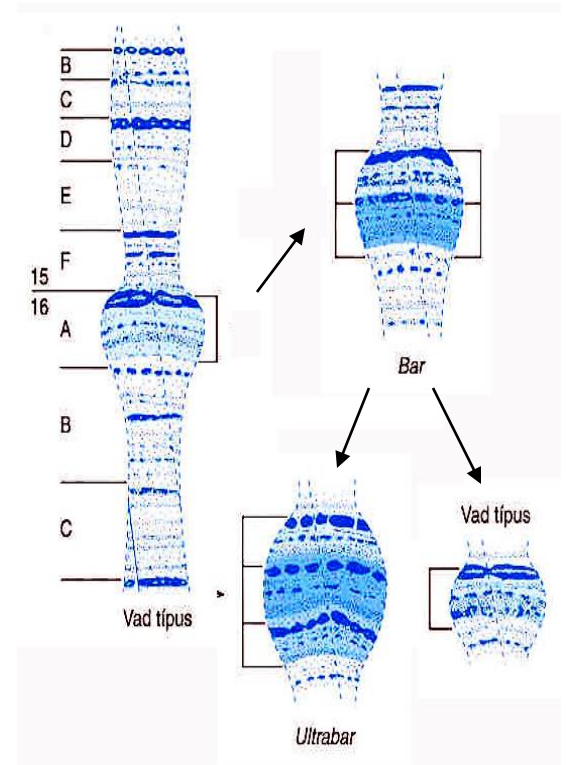
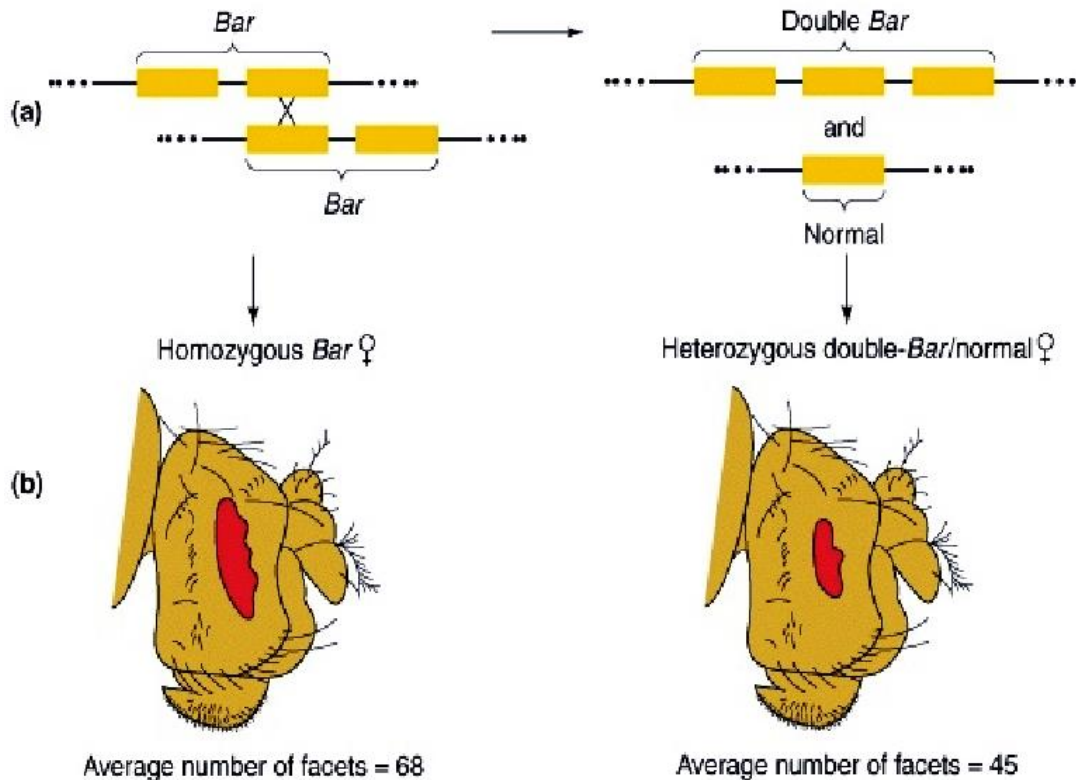
Duplikációs diploid heterozigóta három kópiát hordoz az adott kromoszóma régióból. Párosodáskor duplikációs csavart láthatunk.

Homozigóta duplikált kromoszómák elcsúszott párosodásakor triplikációs kromoszóma jöhet létre



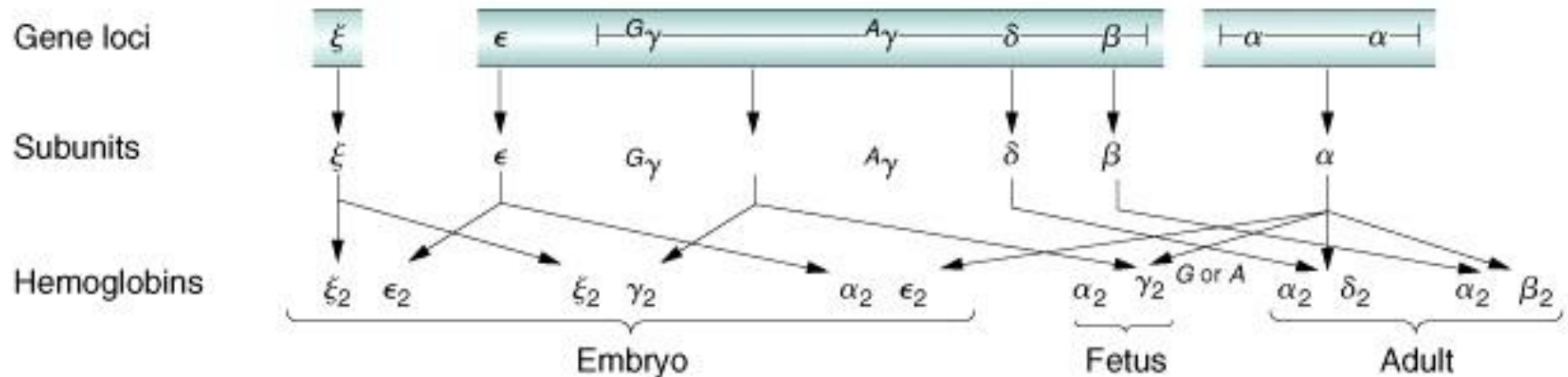
*egyenlőtlen crossing-over
→ génamplifikáció*

Duplikáció fenotípusos megjelenése



A *Drosophila* domináns *Bar* (*B*) szemalak mutációját duplikáció okozza. Elcsúszott párosodásból keletkező triplikációs kromoszóma még erősebb fenotípust mutat.

A duplikációk lehetőséget adnak a mutációs változásoknak és a funkciók divergálásának



- egyenlőtlen crossing-over!

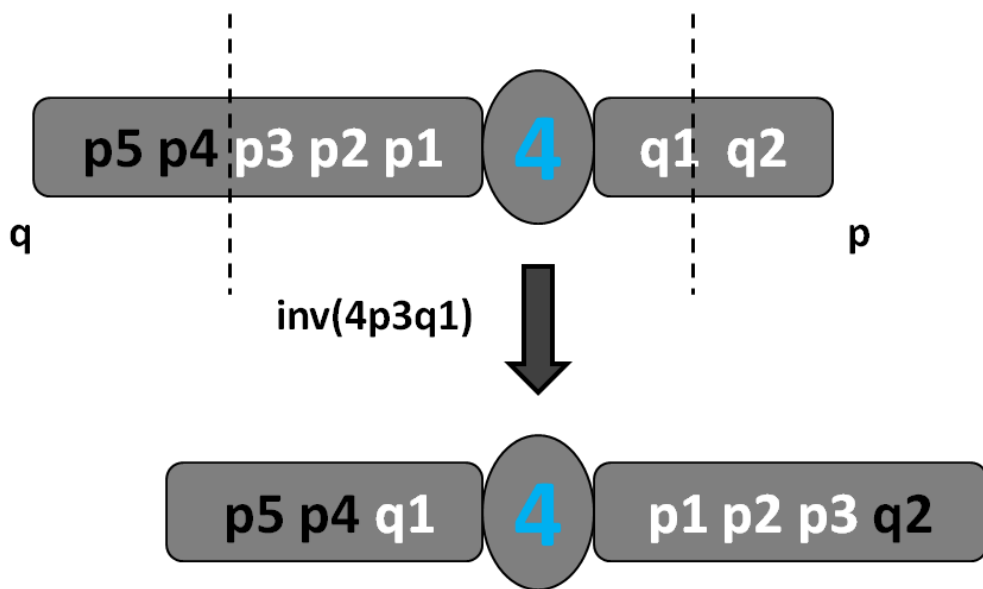
Az emberi hemoglobin gén duplikációs változások eredménye. Különböző életkorokban különböző alegységek alakítják ki a működő hemoglobin molekulát.

Kromoszóma duplikációk jellemzői

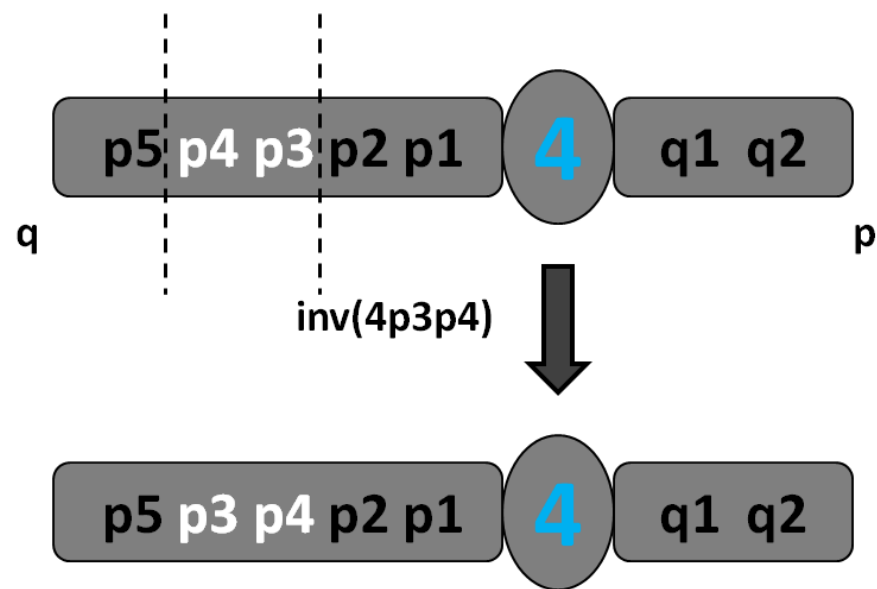
- Relatív ritkák, változatos párosodási alakzatot mutatnak a meiózisban.
- Fenotípusuk csakis genom kiegyensúlyozatlanság következménye lehet, kivéve ha a töréspont fontos gént érint.
- Revertálhatnak.
- Evolúciós szerepük fontos (nyersanyagot szolgáltatnak).
- Másodlagos kromoszóma mutációkat okozhatnak (triplikáció).

Inverziók

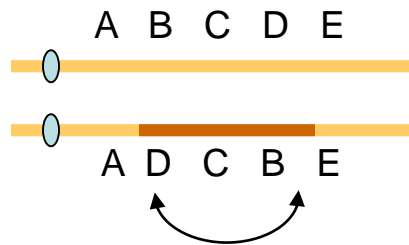
Pericentrikus inverzió



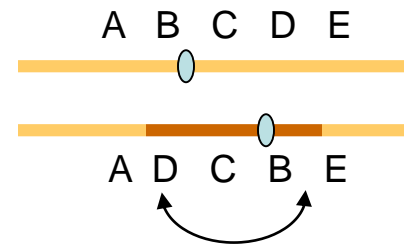
Paracentrikus inverzió



Inverziók



paracentrikus



pericentrikus

A delécióval és duplikációval ellentétben nem történik mennyiségi változás a genetikai anyagban.

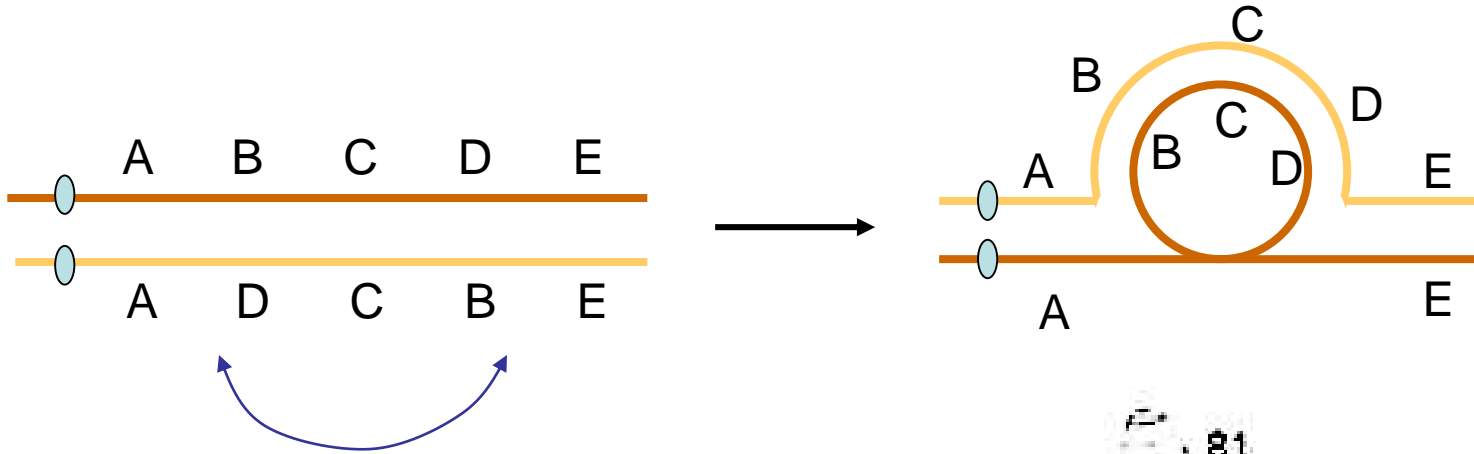
Heterozigóták meiózisaikor vagy az óriáskromoszómák párosodásaikor inverziós hurkot láthatunk.

Gyakran életképesek és nem mutatnak fenotípust, kivéve ha a töréspont génben van.

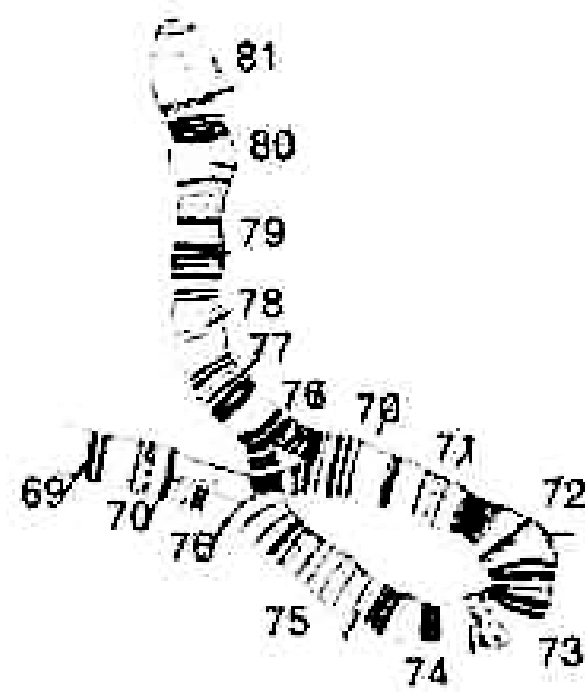
Homozigóta inverzióban a meiózis normális, de a genetikai térkép fordított génsorrendet mutat.

Heterozigóta inverziók esetében a kromoszóma meiotikus viselkedése attól függ, hogy az inverzió **para-**, avagy **pericentrikus**-e.

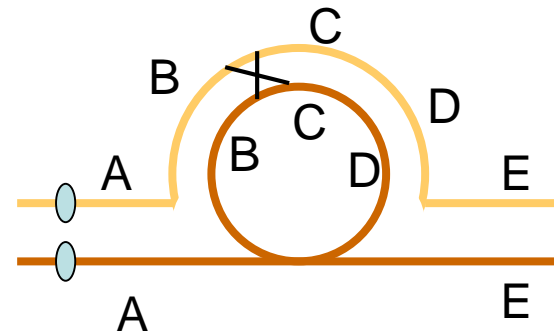
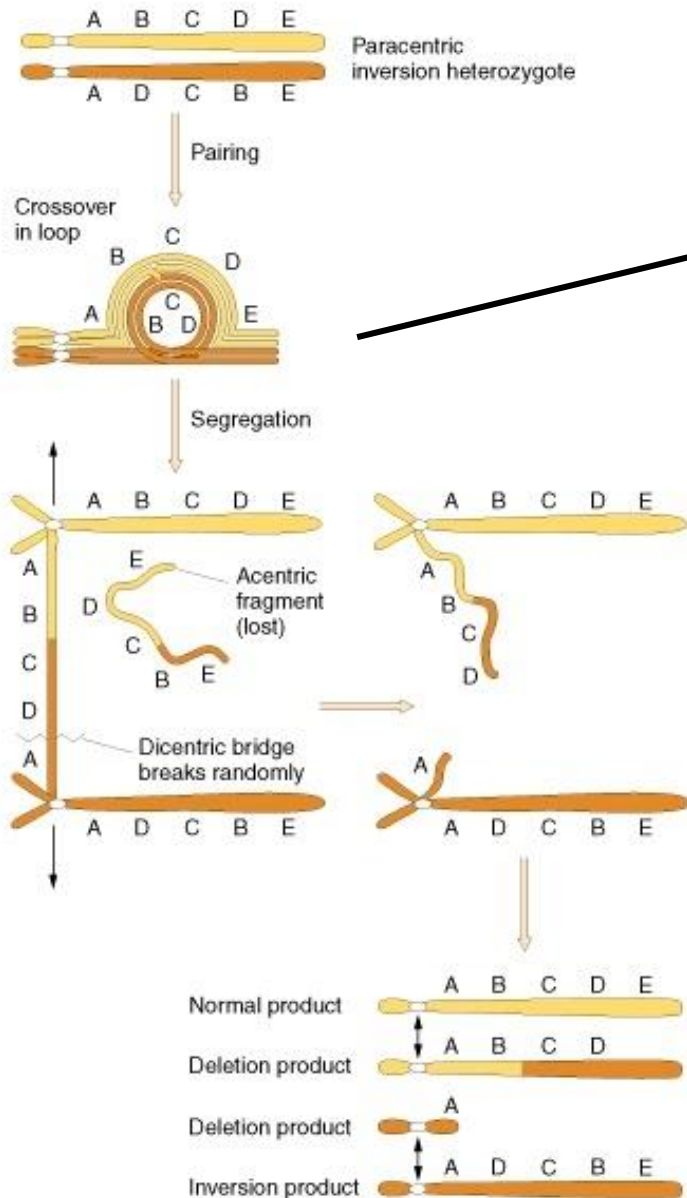
Inverziós hurok



inverziós hurok *Drosophila*
óriáskromoszómán:



Átkereszteződés paracentrikus inverzióban

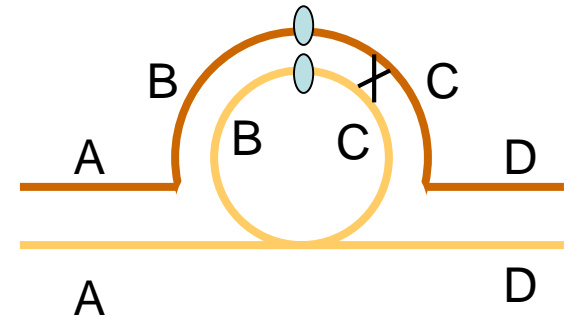
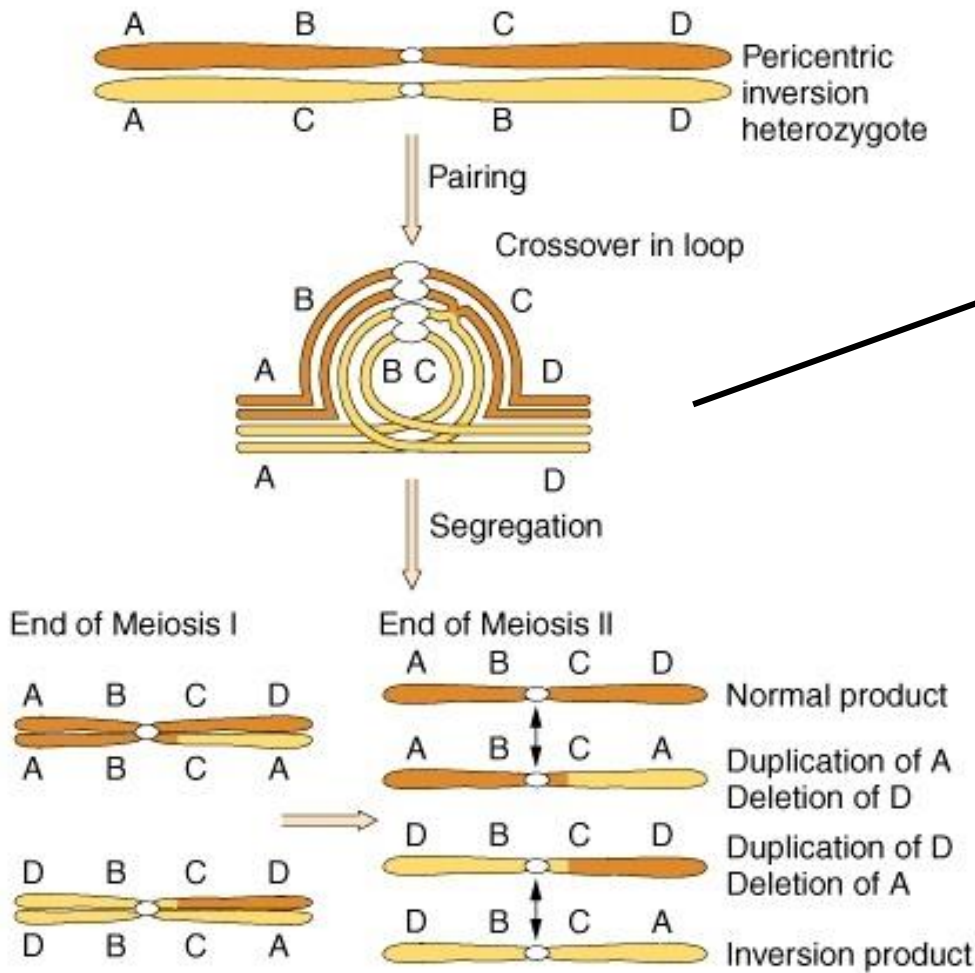


- Az átkereszteződésben résztvevő kromatidák centroméráiknál összekapcsolódnak. Dicentrikus híd és acentrikus fragment keletkezik.
- A dicentrikus híd bárhol elszakadhat, duplikációs-deléciós kromatidákat eredményezve. Ezekből nem képződik életképes ivarsejt, vagy ha mégis, a zigóta a fejlődés korai szakaszában elpusztul.

Meiózis I

Meiózis II

Átkereszteződés pericentrikus inverzióban



- **Átkereszteződés után a kromoszóma szétválás normális, de az érintett kromatidok különböző kromoszóma részekre nézve duplikációt és deléciót hordoznak és életképtelen zigótát adnak.**
- **Csak az átkereszteződésben részt nem vevő kromoszómák adnak életképes utódokat.**

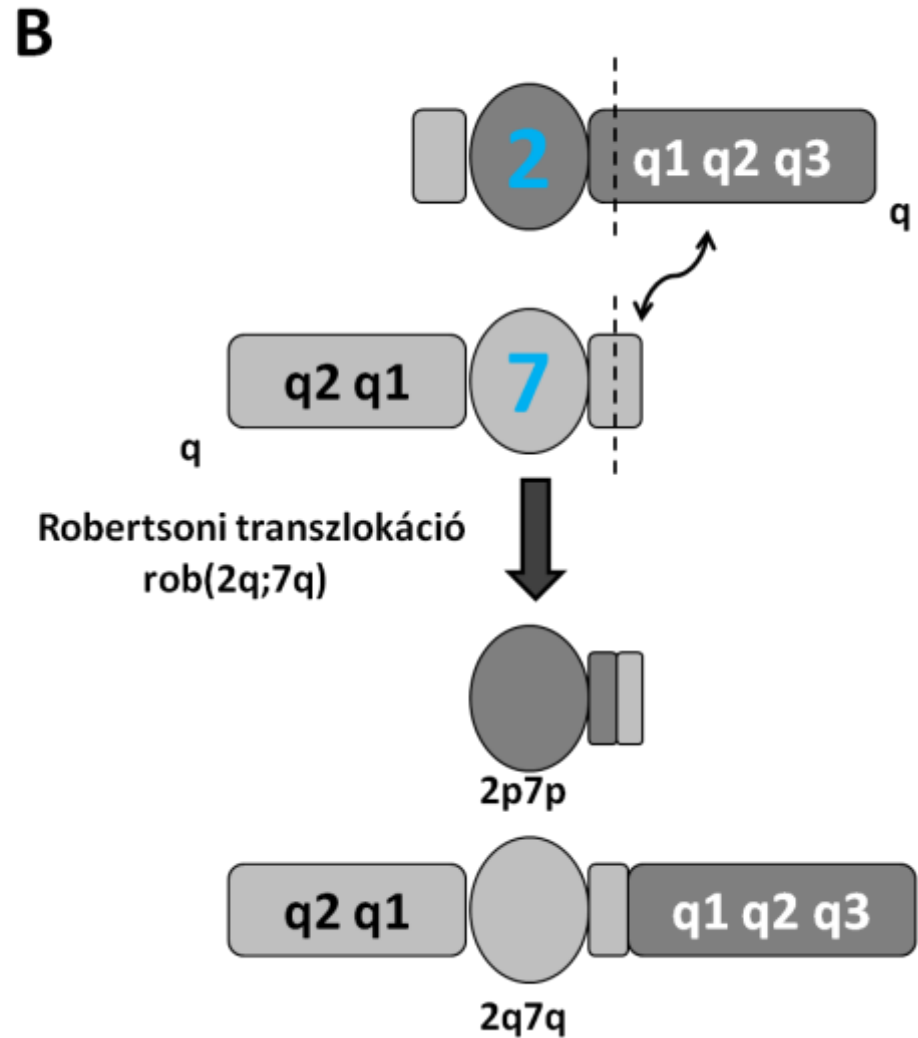
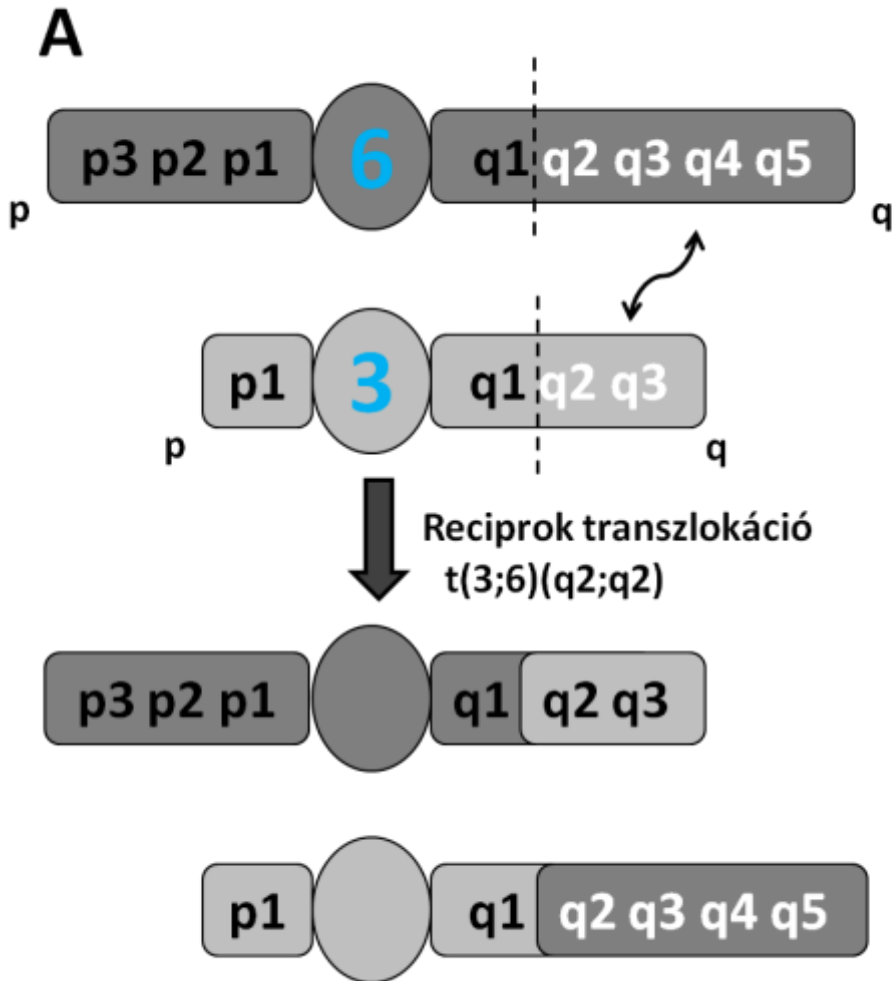
Inverziók következménye

Az inverziók kétféleképpen is csökkentik a rekombinációs gyakoriságot.

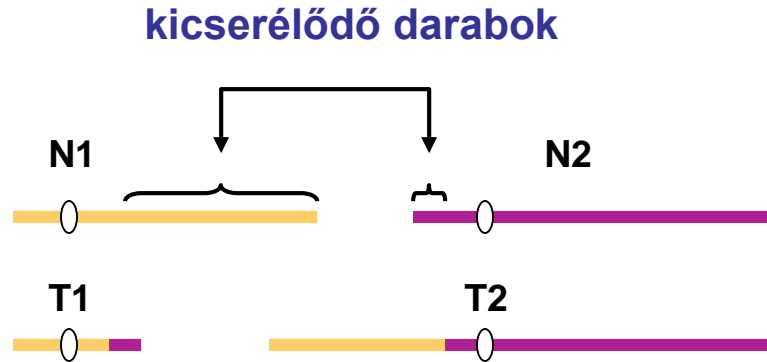
- 1., Eltávolítják a rekombináns kromoszómákat, mert a deléciós, duplikációs termékek életképtelenek. (Ez csökkent fertilitást okoz)
- 2., Az inverziós hurok közelében a homológok párosodása mechanikailag nehézkes.

Az ún. balanszer kromoszómák inverziókat hordoznak, ezért rekombinációs szuppresszorként működnek.

Transzlokációk



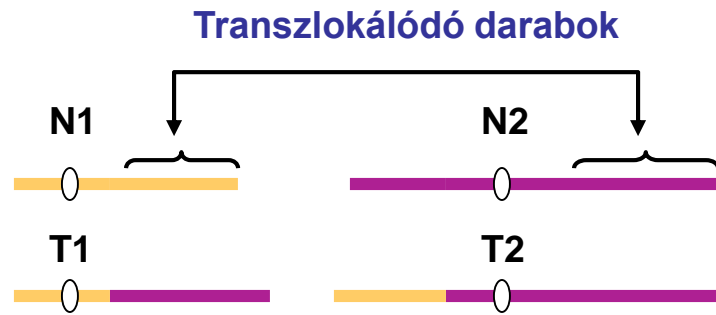
Reciprok transzlokációk



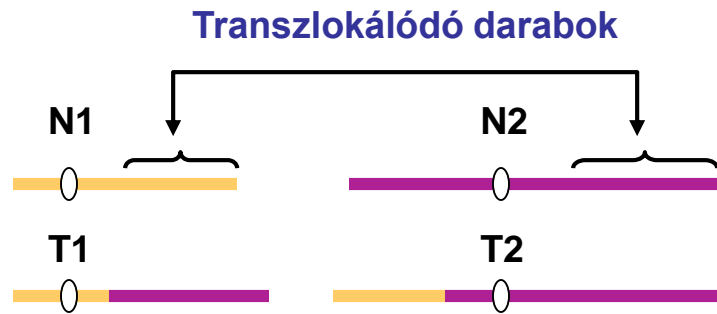
Két nem-homológ kromoszóma között kölcsönösen cserélődnek ki darabok.

Új kapcsoltsági viszonyokat alakít ki és drasztikusan megváltoztathatja a kar arányokat – pozíciós hatás.

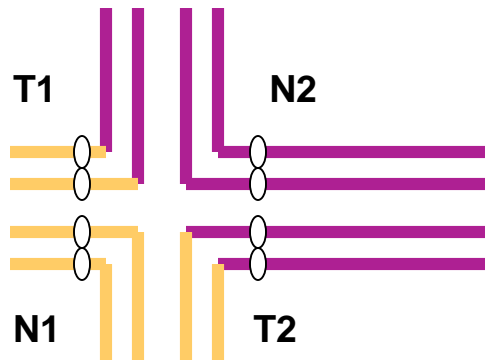
Transzlokációs heterozigóta meiózisa



Transzlokációs heterozigóta meiózisa

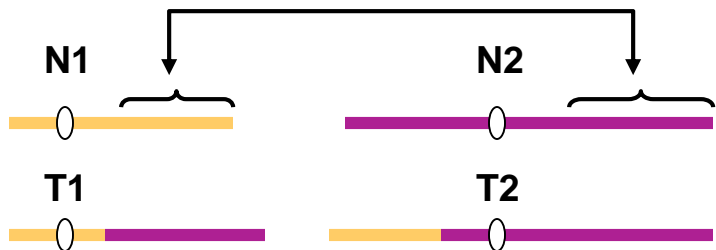


Párosodás meiózis 1 metafázisban

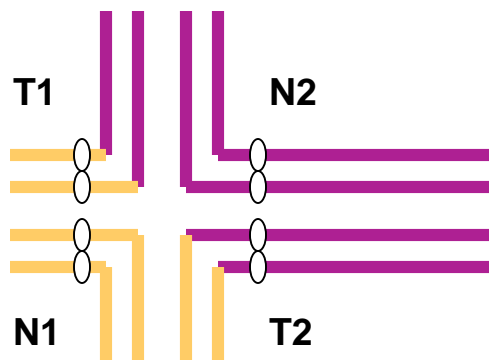


Transzlokációs heterozigóta meiózisa

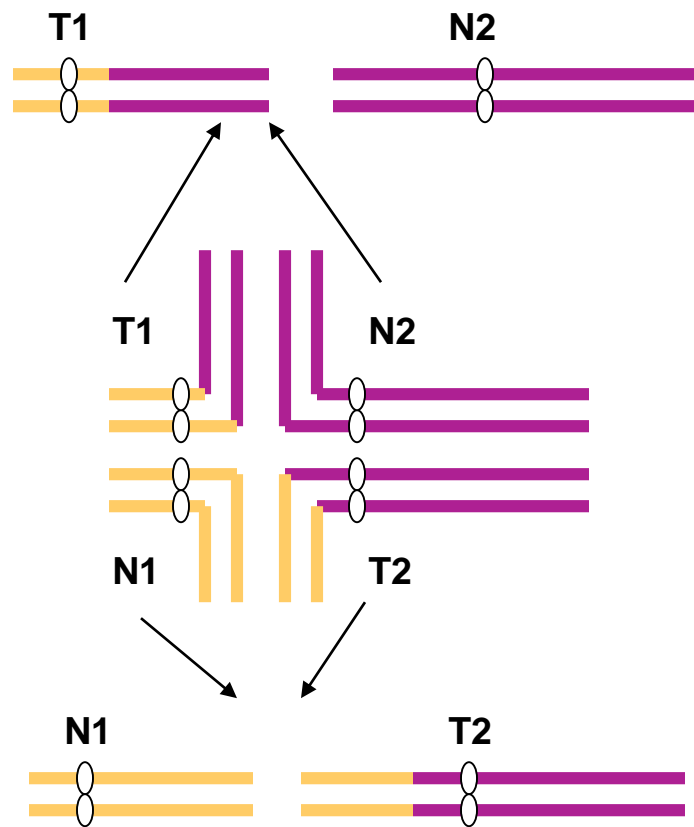
Transzlokálódó darabok



Párosodás meiózis1 metafázisban



szétválás meiózis1 anafázisban

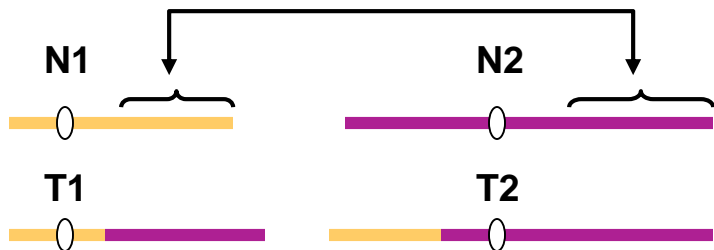


50% kiegyensúlyozatlan

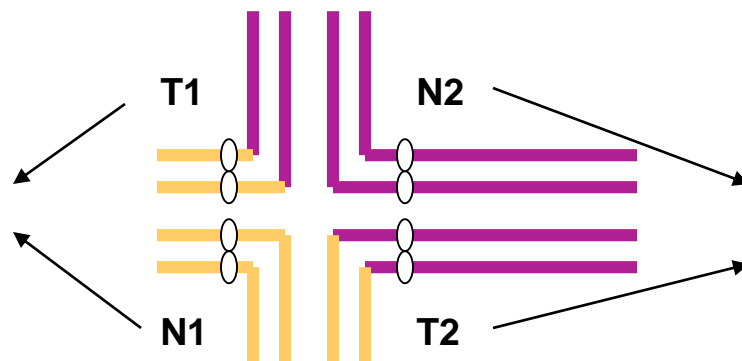
**Adjacent 1
(szomszédos 1)**

Transzlokációs heterozigóta meiózisa

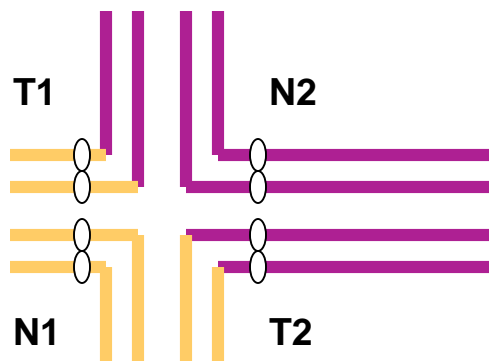
Transzlokálódó darabok



szétválás meiózis1 anafázisban



Párosodás meiózis1 metafázisban

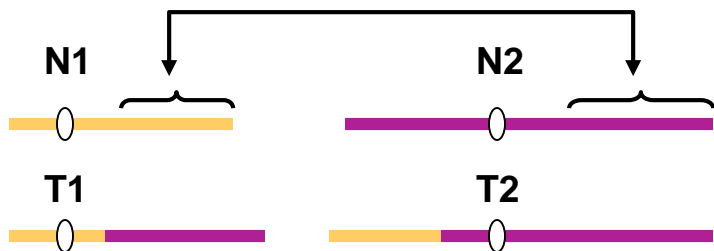


RITKA (nondiszjunkció)

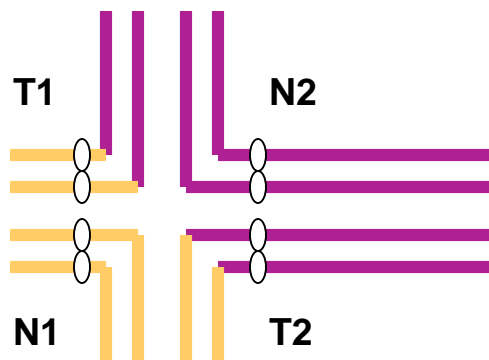
Adjacent 2
(szomszédos 2)

Transzlokációs heterozigóta meiózisa

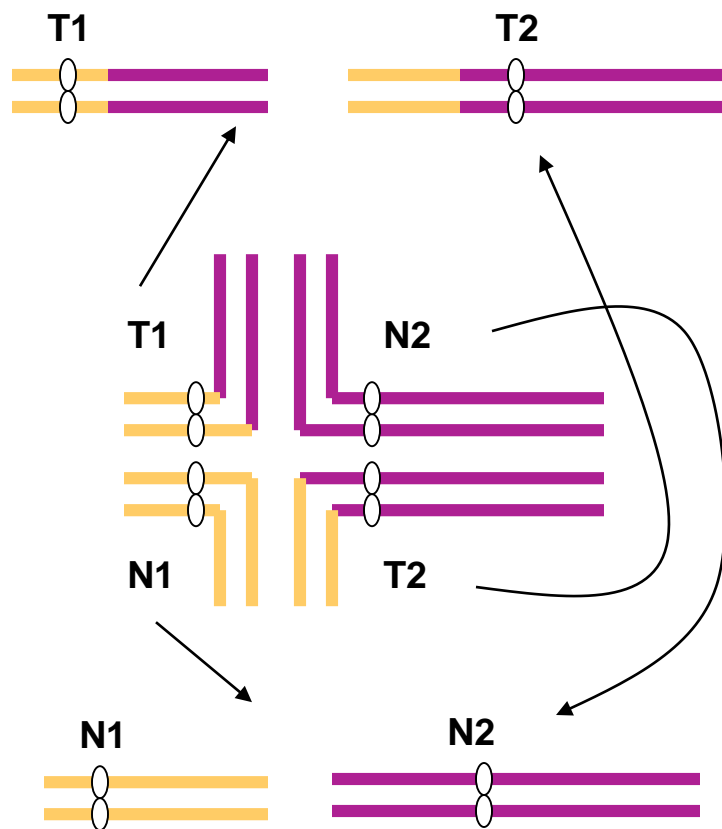
Transzlokálódó darabok



Párosodás meiózis1 metafázisban



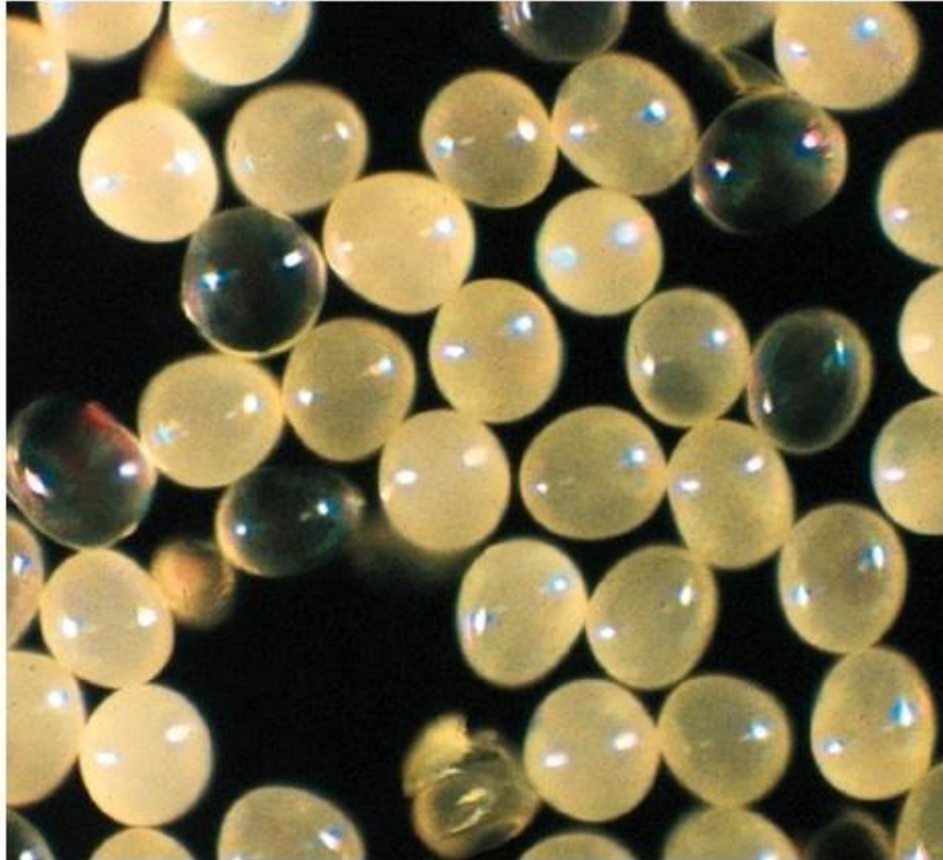
szétválás meiózis1 anafázisban



50% kiegyensúlyozott

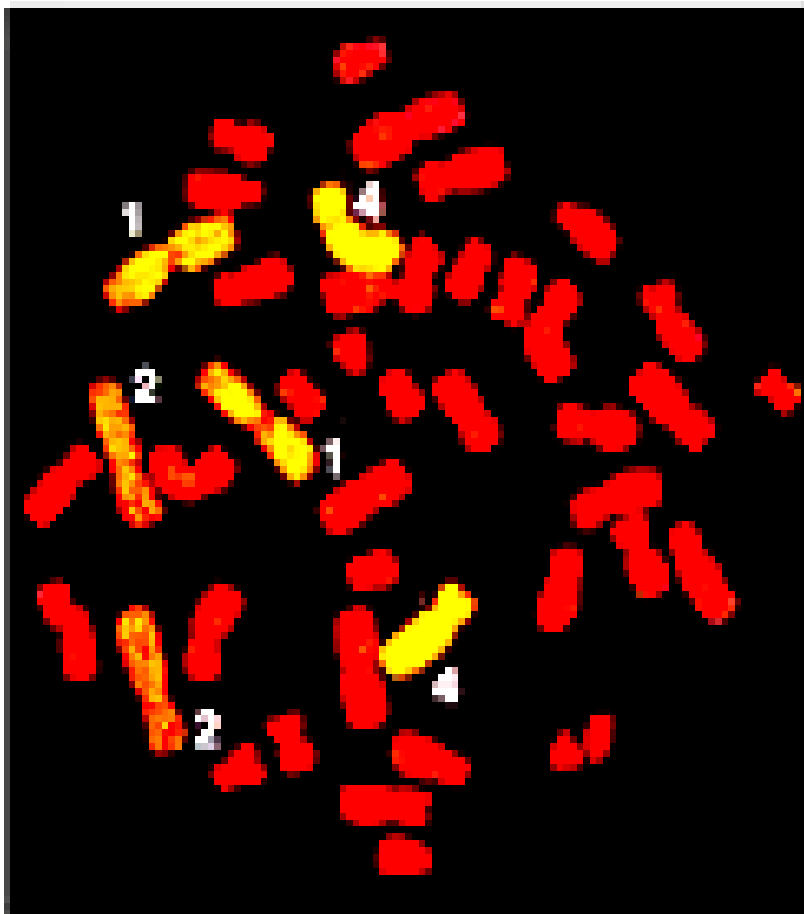
Alternate
(változó)

Szemisterilitás

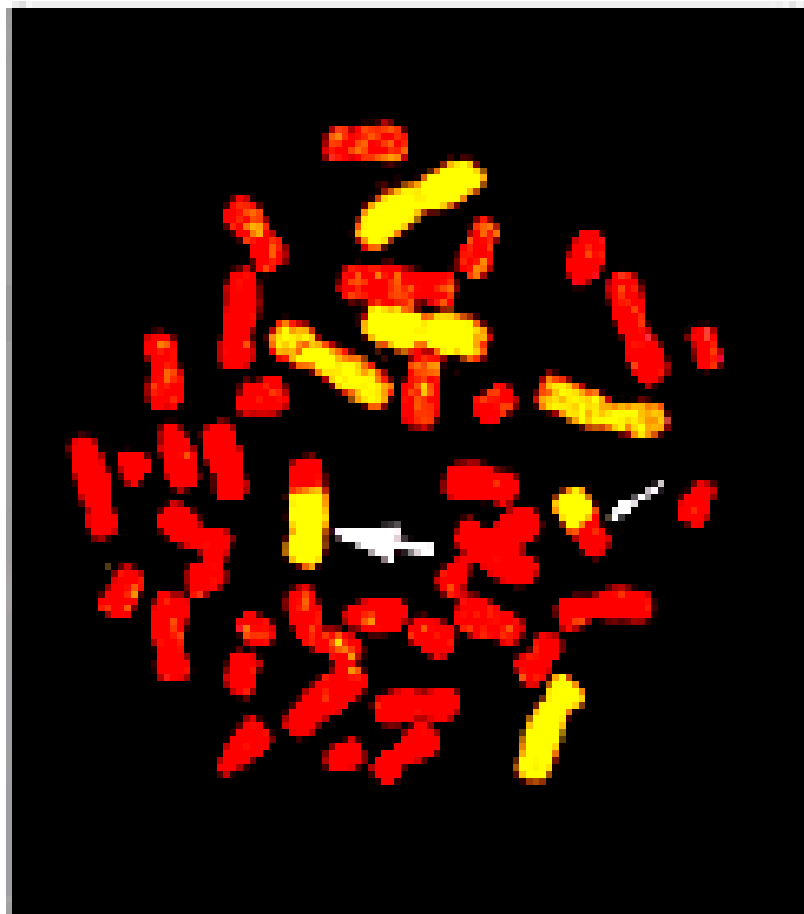


- Mivel a kétféle szegregációs lehetőség egyenlő, ez 50%-os sterilítást, un. szemisterilitást eredményez. Ez jól látható a pollen estében.

Reciprok transzlokáció azonosítása FISH technikával

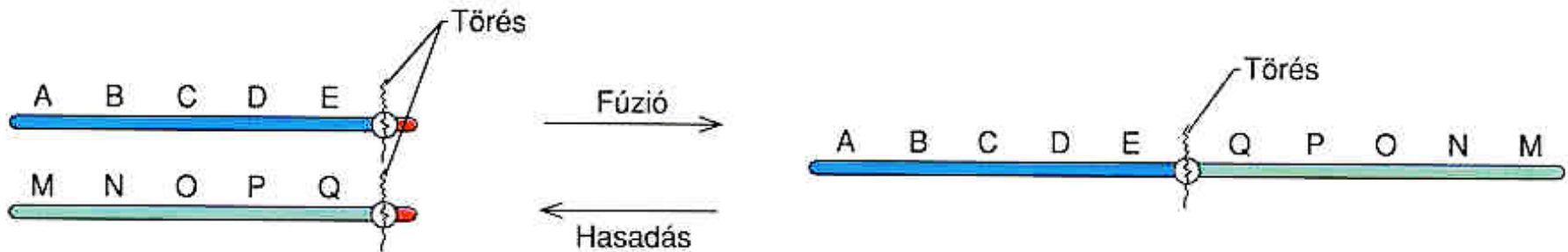
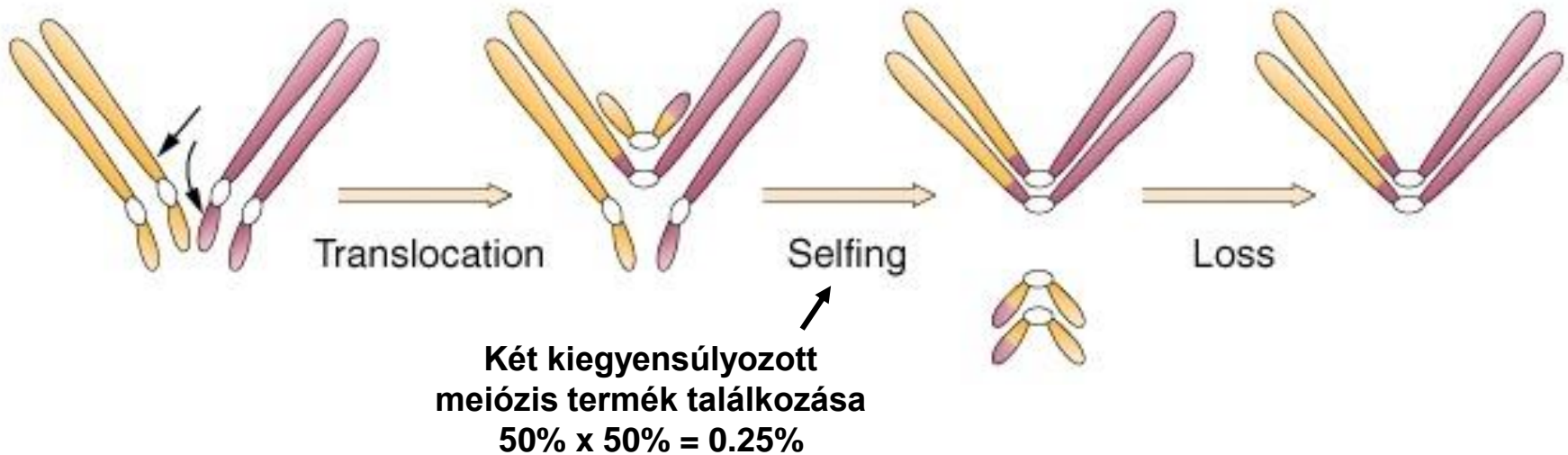


normális

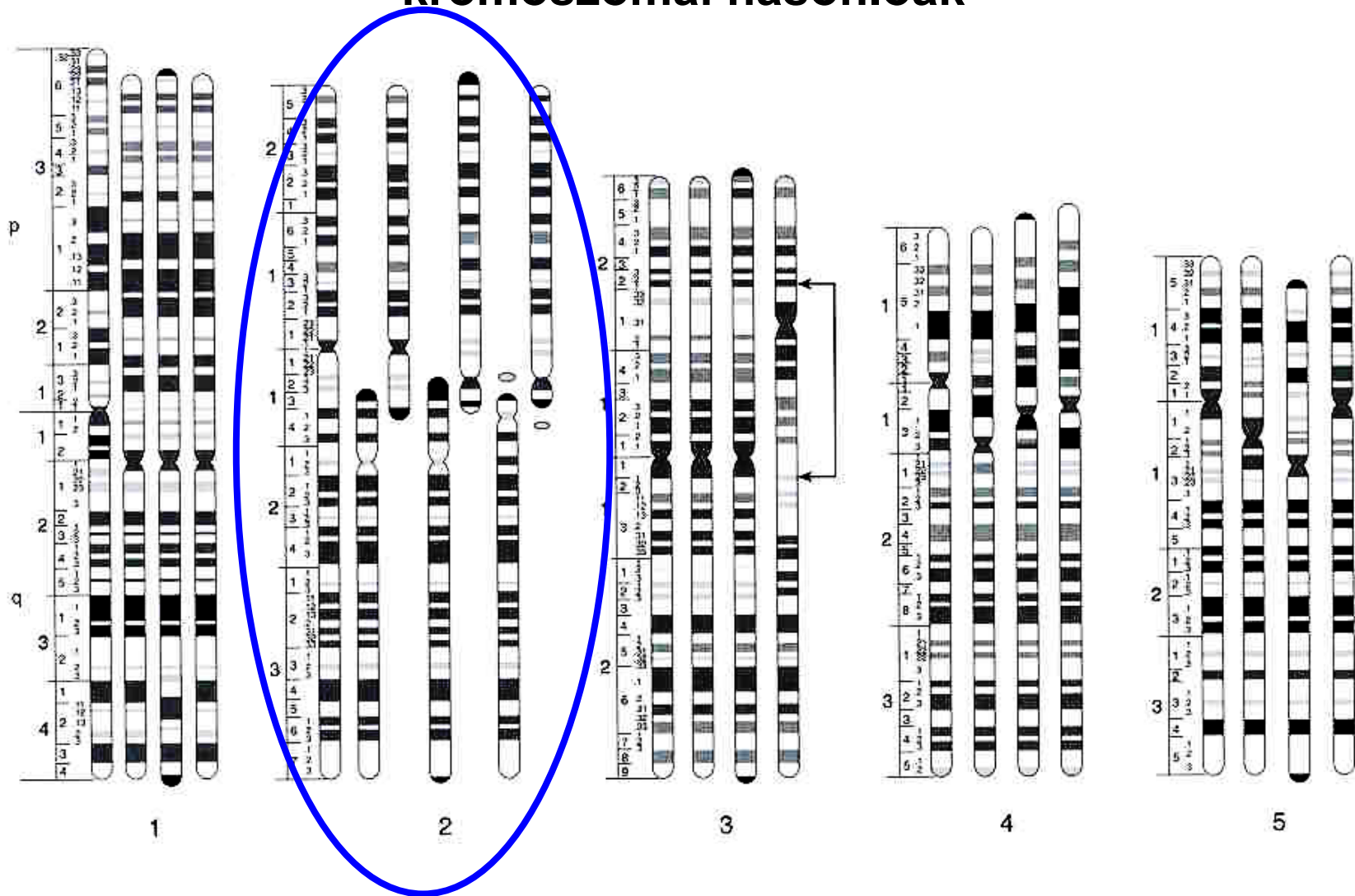


abnormális (transzlokáció)

A transzlokáció a kromoszóma szám megváltozásához vezethet



Az ember (46), csimpánz, gorilla, és orángután (48) kromoszómái hasonlóak



A kromoszómaszámbeli eltérés a 2. kr. centrális fúziójával jött létre.

Transzlokációk tulajdonságai

Pontosan 50% fertilitás csökkenés a kiegyensúlyozatlan meiózistermékek miatt,

+ alakú párosodási alakzat meiózisban,

Különböző kromoszómán lévő gének között kapcsoltság jelenik meg,

A töréspontba eső gének inaktiválódhatnak, aktiválódhatnak, variegálhatnak.

Fontos evolúciós tényező (új kromoszómák keletkezése, kromoszómaszám változás, duplikációk, deléciók megjelenése)

Számbeli kromoszóma rendellenességek

diploid (2n) Minden kromoszóma két homológ példányban.

Pl.: soksejtű eukarióták testi sejtjei – anyai és apai kromoszómák.

haploid (n) Egyszeres kromoszóma készlet. Pl.: soksejtű eukarióták ivarsejtjei és a haploid élőlények (pl. gombák) testi sejtjei.

poliploid Többszörös kromoszómakészlet. Pl: 3x triploid, 6x hexaploid: termesztett búza, stb.

monoploid (x) Alap kromoszómaszám. Poliploidoknál az alap és haploid kromoszómaszám különböző!

euploid Egész kromoszómakészlet. Az alap kromoszómaszám egész számú többszörösét hordozó genom (pl: haploid, diploid, poliploid).

aneuploid Nem egész kromoszómakészlet. A kromoszómaszám x -nek nem egész számú többszöröse.

A fogalmak összefüggései

A termesztett búza a vadbúza genomjának 3-szorozódásával jött létre. Ezért minden kromoszómája 6 példányban van jelen.

A búza ezért poliploid, pontosabban hexaploid, (egyben euploid).

A vadbúza kromoszómaszáma: $2n = 14$

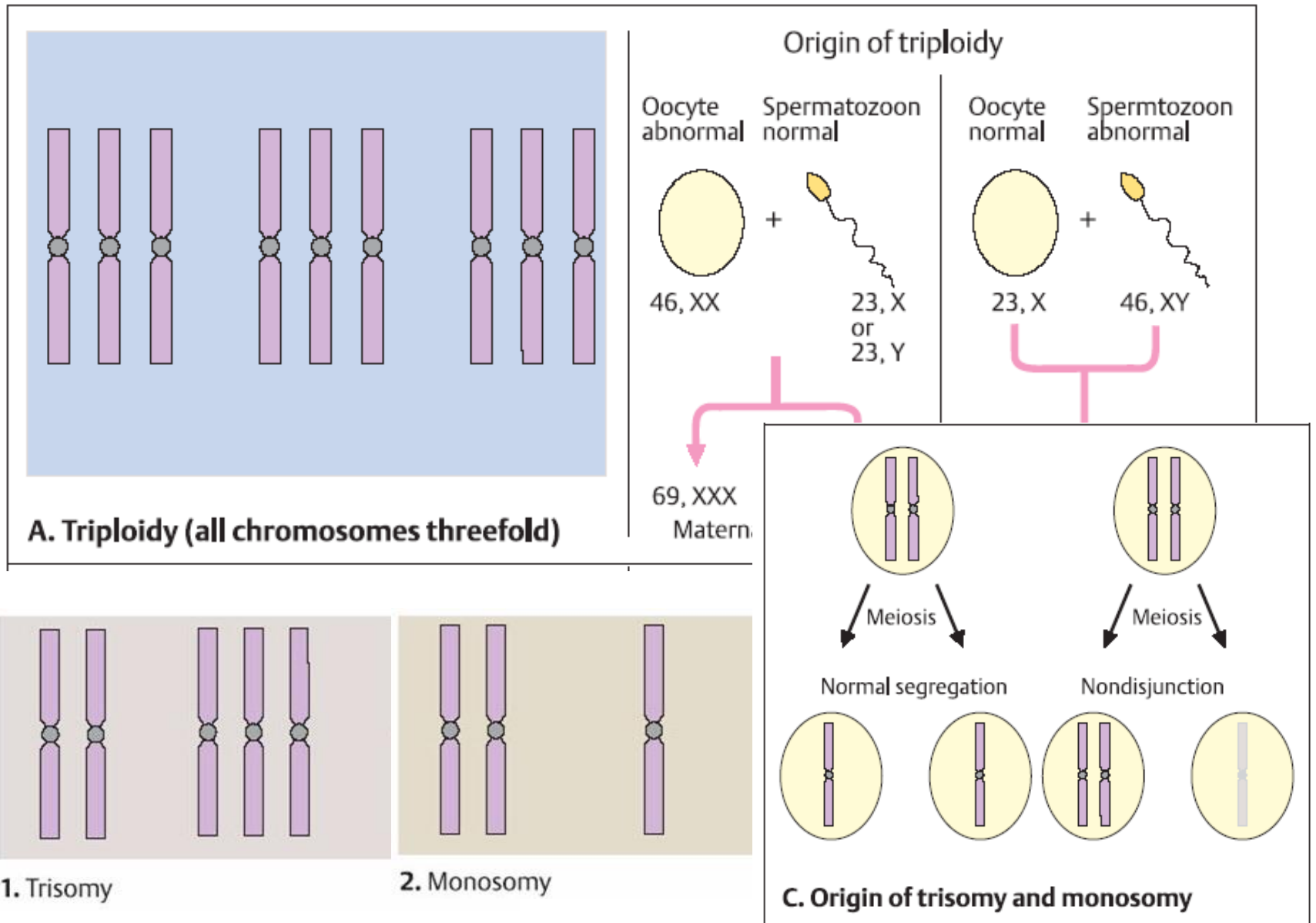
A vadbúza haploid kromoszómaszáma $n = 7 = x$ az alap kr. szám.

A termesztett búza kromoszómaszáma $2n = 42 = 6x$

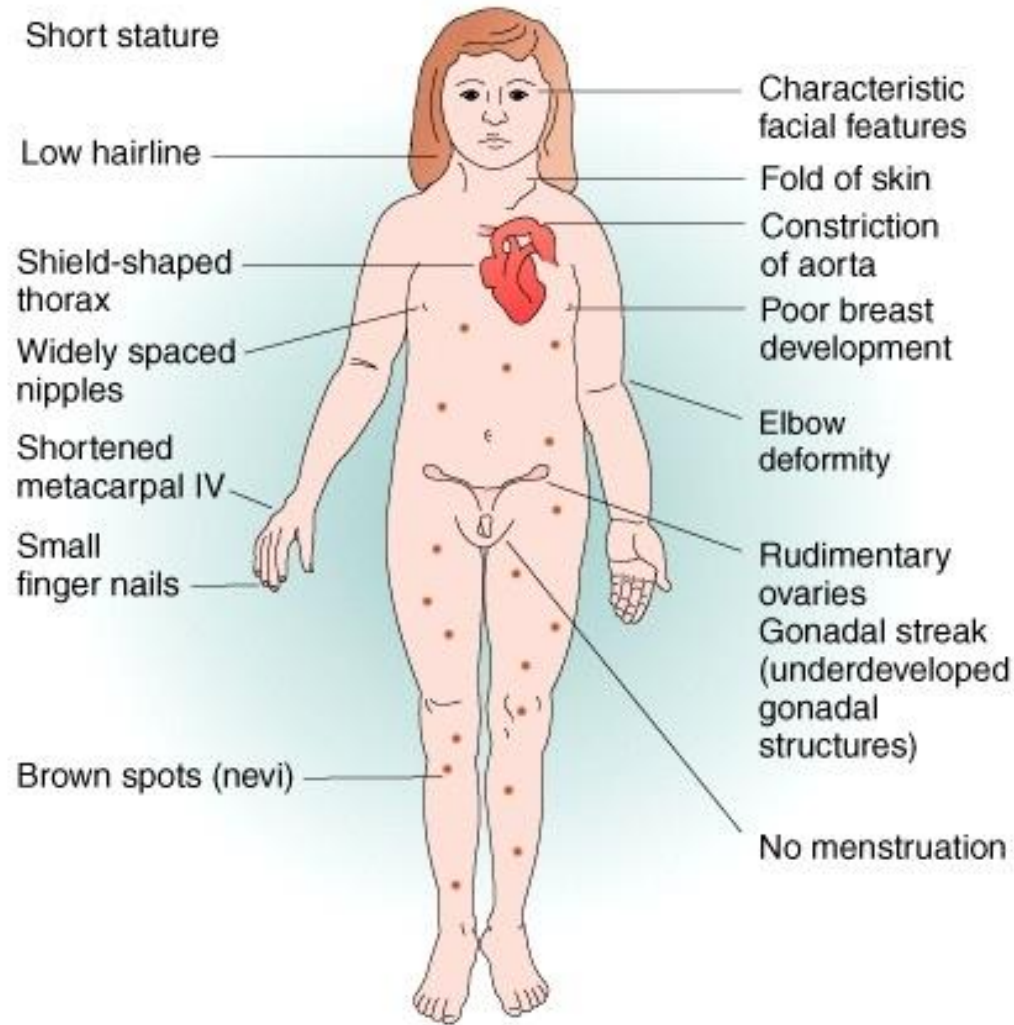
A termesztett búza ivarsejtjeiben lévő haploid kr. szám $n = 21 = 3x$

$n \neq x$

Számbeli kromoszóma rendellenességek

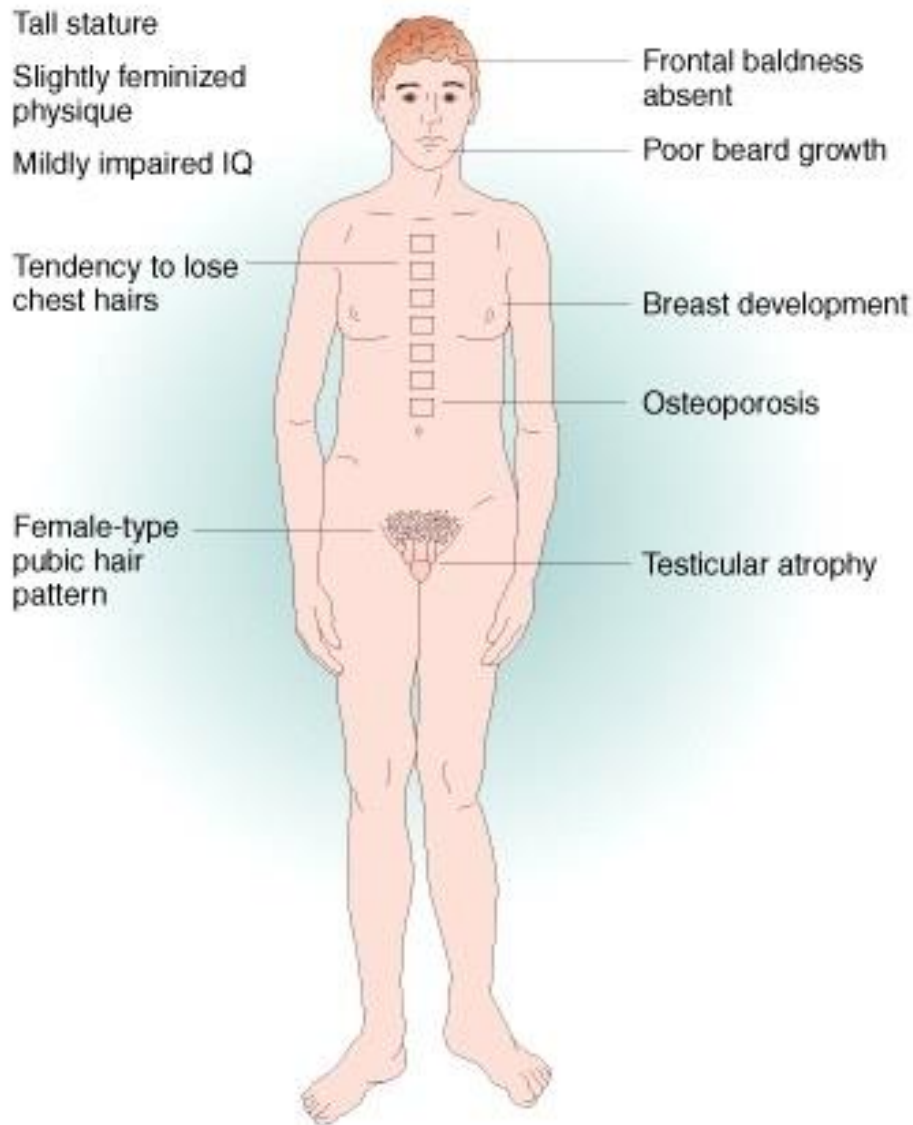


Humán monoszómia: Turner szindróma (XO)



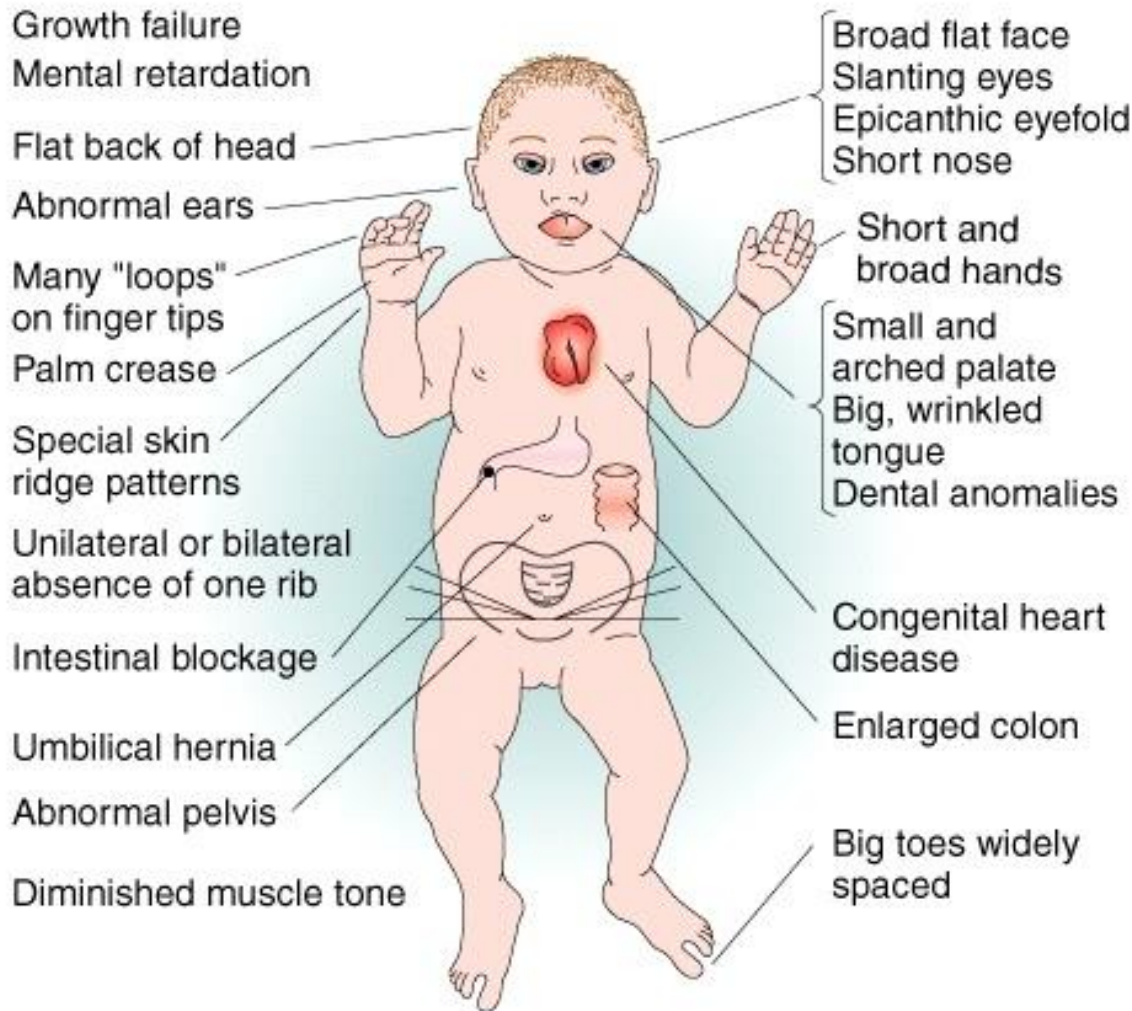
45,XO: alacsony növés, ovárium nélküli nő (nincs menstruáció),
cardio-vascularis defektusok, gyakoriság 1/5000

Humán triszómia: Klinefelter szindróma (XXY)



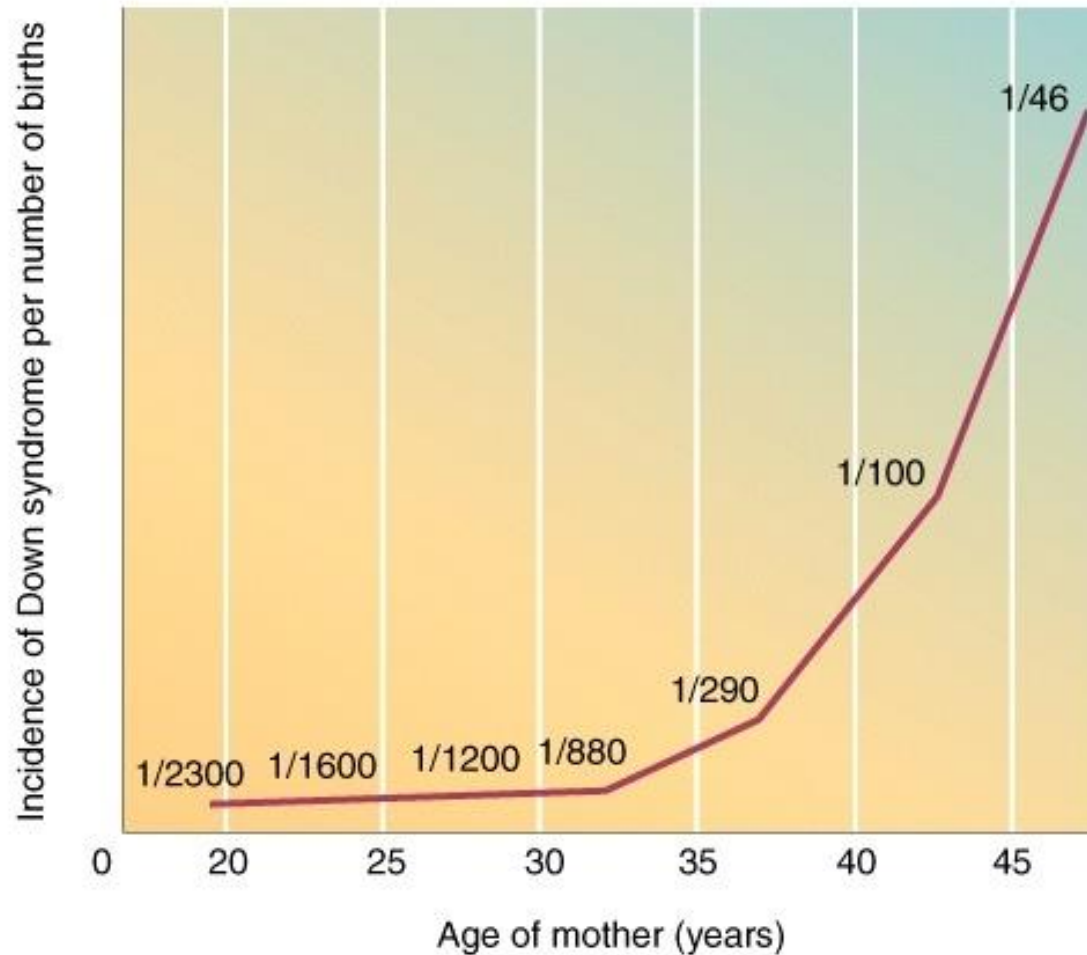
- A Klinefelter szindróma 1/1000 gyakoriságú fiúszületés. Nyúlánk, szellemileg elmaradott, steril férfiak.
- Ellenkezője az XYY genotípusú „szuperférfi” szintén 1/1000 gyakorisággal fordul elő, normális megjelenésű férfit eredményez.
Meióziszuk X-Y típusú, nem képeznek YY vagy XY gamétákat.

21-es kromoszóma triszómiája: Down-kór

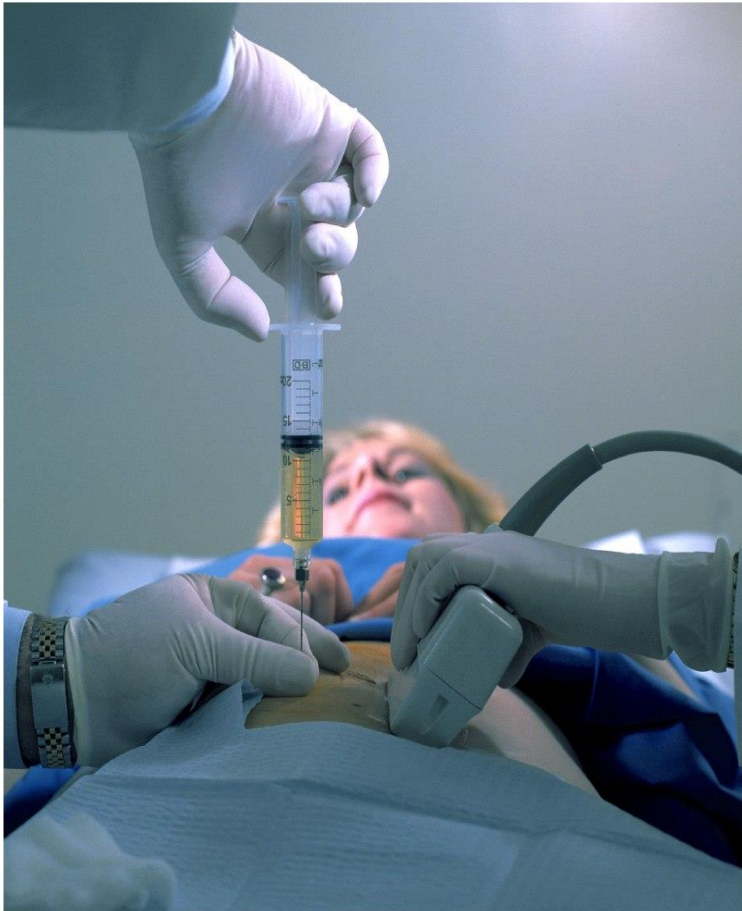


- Az élve születések 0,15%-a (1/666), gyakorisága az anya korától függ.
- Szellemileg visszamaradott (IQ=20-50), széles lapos arc, távolálló szemek, alacsony növény, nagy, redőzött nyelv.
- A nő lehet fertilis és fele-fele arányban szülhet normális és triszómiás utódokat.
- A férfiak nem reprodukciók.
- Átlagosan 17 évig élnek.

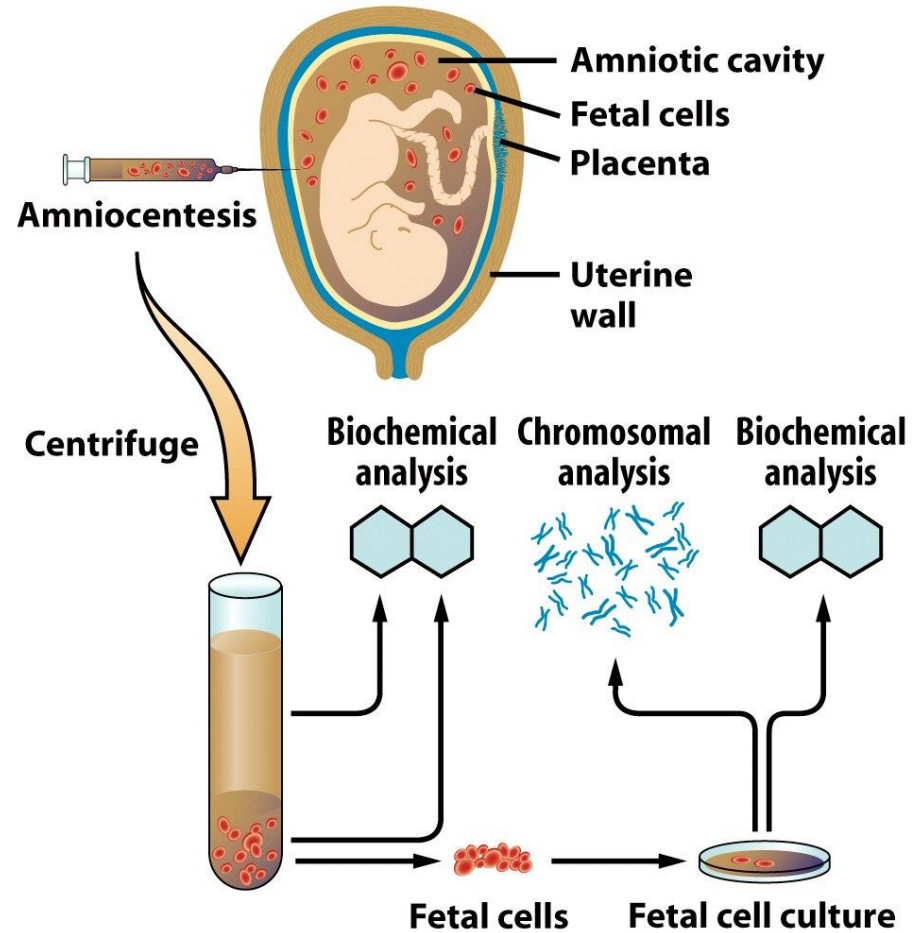
Az anya életkora és a Down-kór gyakorisága



A magzati kromoszóma rendellenességek amniocentézissel korán kimutathatók



Unnumbered figure pg 118a Principles of Genetics, 4/e



Unnumbered figure pg 118b Principles of Genetics, 4/e
© 2006 John Wiley & Sons

Kromoszóma rendellenességek jelölése*

46,XX	Normal female karyotype with 46 chromosomes (two X chromosomes)
46,XY	Normal male karyotype with 46 chromosomes (an X and a Y chromosome)
47,XXY	Karyotype with 47 chromosomes (two X chromosomes, a Y chromosome)
47,XY,+21	Karyotype with 47 chromosomes (X and Y chromosomes); an additional chromosome 21 (trisomy 21)
13p	Short arm of chromosome 13
13q	Long arm of chromosome 13
13q14	Region 1, band 4 of the long arm of chromosome 13
13q14.2	Subband 2 of 13q14
2q-	Shortening of the long arm of chromosome 2
del(2)	Deletion in chromosome 2
del(2)(q21-qter)	Deletion in chromosome 2 of region 2, band 1 (2q21) of the long arm to the end (telomere) of the long arm (qter)
inv(4)	Inversion in chromosome 4
inv(4)(p11q21)	Inversion in chromosome 4, 4p11 to 4q21 (pericentric inversion)
dup(1)	Duplication in chromosome 1
inv dup(1)	Inverted duplication in chromosome 1
inv dup(2)(p23-p24)	Inverted duplication of the bands p23 to p24 in chromosome 2
r(13)	Ring-shaped chromosome 13 (deletion implied)
i(Xq)	Isochromosome for the long arm of an X chromosome
dic(Y)	Dicentric Y chromosome
idic(X)	Isodicentric X
t(2;5)	Reciprocal translocation between a chromosome 2 and a chromosome 5
t(2q-;5q+)	Reciprocal translocation between a chromosome 2 and a chromosome 5; the long arm of 2 has been shortened and that of 5 has become longer
t(2;5)(q21;q31)	Reciprocal translocation with the breakpoints in q21 of chromosome 2 and q31 of chromosome 5
der(2)	A ("derivative") chromosome derived from chromosome 2
t(13q14q)	Translocation of the centric fusion type, of the long arms of a chromosome 13 and a chromosome 14. It results in a single chromosome
ins(5)	Insertion into chromosome 5
ins(5;2)(p14;q22;q32)	The segment q22 to q32 of a chromosome 2 has been inserted into region p14 of a chromosome 5
fra((X)(q27.3)	X chromosome with a fragile site at position q27.3

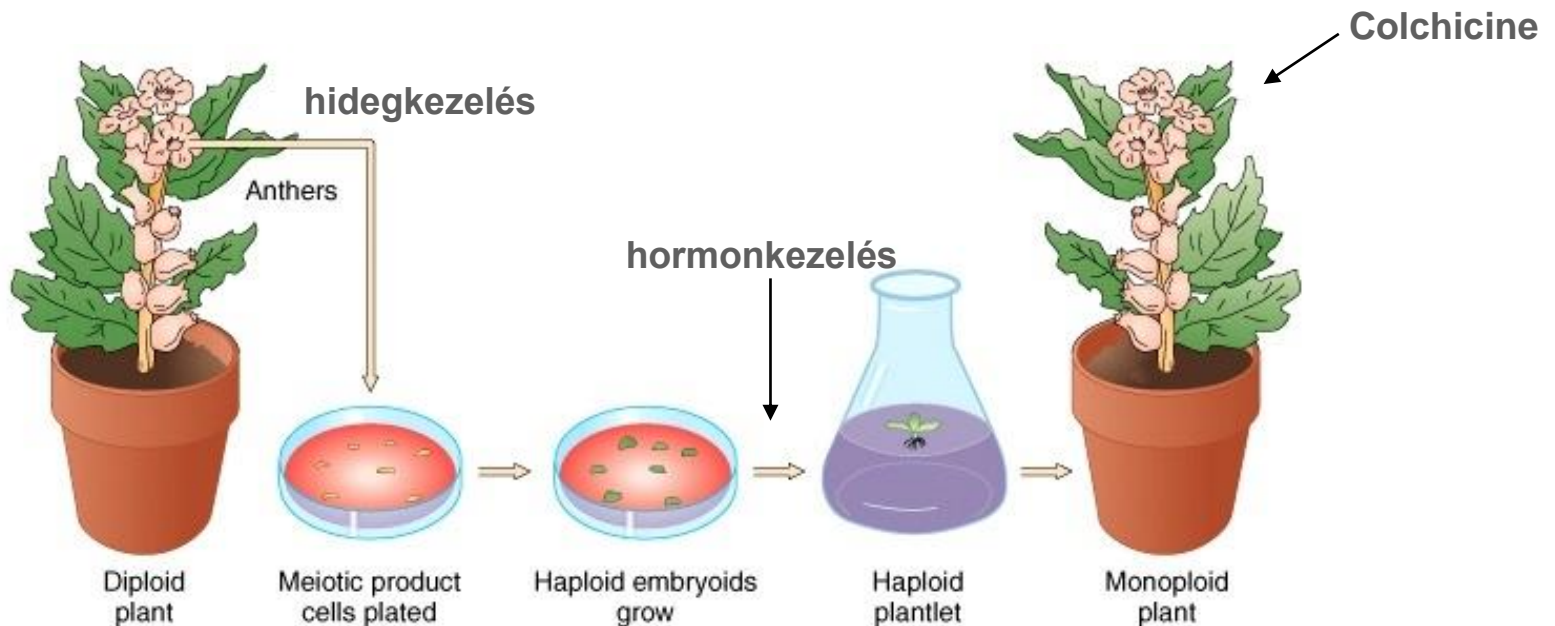
* International System for Human Cytogenetic Nomenclature, 1995

Monoploidok (egyben haploidok)

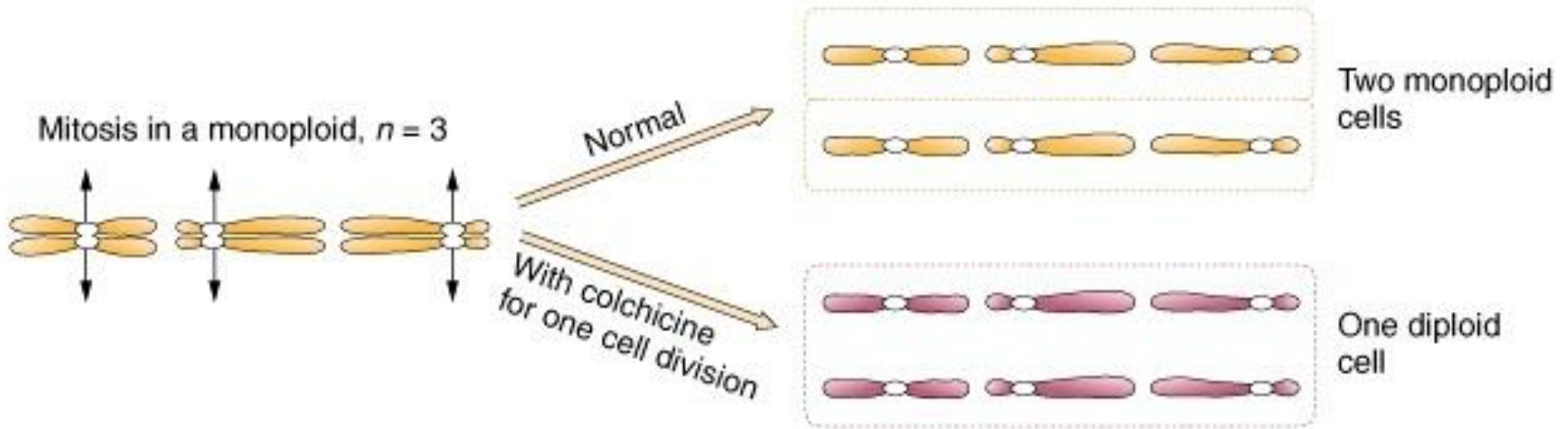
A természetben ritkák. A hím méhek, darazsak, hangyák monoploidok – parthenogenezissel jönnek létre. Nincs meiózissuk, ivarsejtjeik mitózissal keletkeznek.

Ha meiózis történik annak valószínűsége, hogy az összes kromoszóma azonos pólushoz vándoroljon n kromoszóma esetén $= (1/2)^{n-1}$.

Nagy szerepük van a modern nemesítésben.
Pollenkultúra → embrioid → monoploid növény.

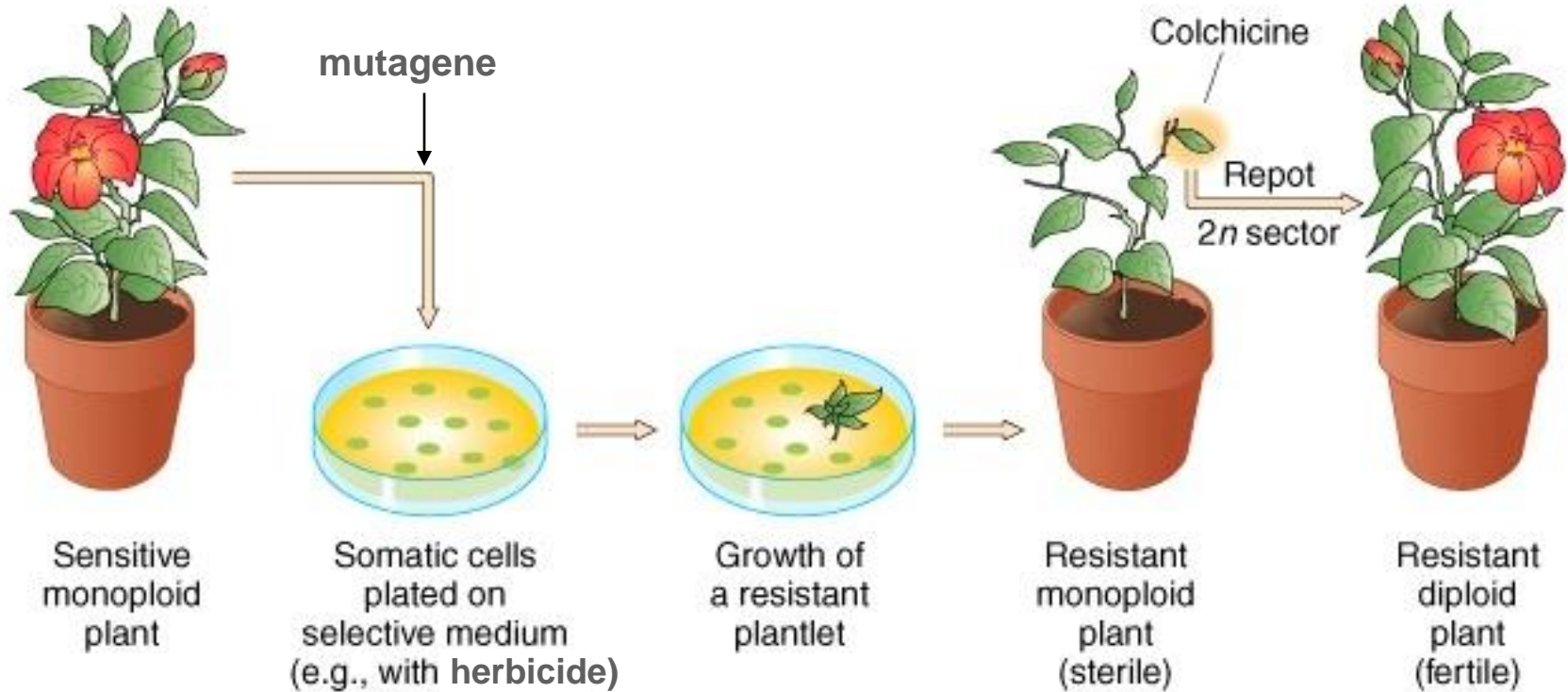


A kolhicin biológiai hatása



A kolhicin az őszi kikericsből kivont alkaloida, amely az osztódási orsót bénítja, ezért segítségével a sejtekben a kromoszómaszám megkétszerezhető. A steril monoploidon így termékeny diploid virág képezhető, mely minden génjére homozigóta.

A kolhicin felhasználása



Kolhicin kezeléssel a steril monoploid növény hajtáscsúcsán fertilis diploid mozaikfolt képezhető.

Poliploidok

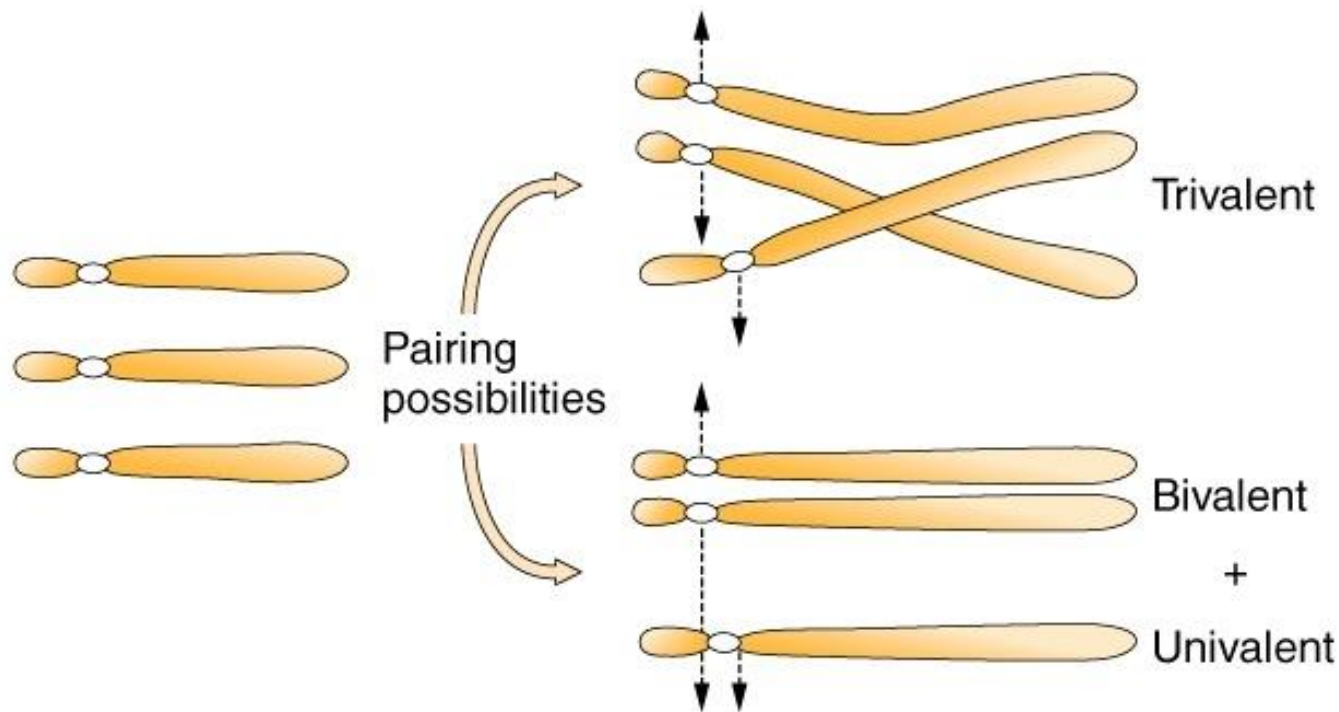
Autopoliploidok, amelyek ugyanazon faj többszörös kromoszóma szerelvényét hordozzák.

Az **allopoliploidok** közelrokon fajok kromoszóma szerelvényeinek összeadódásából képződnek.

Mivel a közelrokon fajok kromoszómái nem teljesen azonosak, ez esetben homeológ kromoszómákról beszélünk.

A virágos növények 1/3-a poliploid eredetű, állatoknál a poliploidia jóval ritkább.

Triploidok (autopoliploidok)

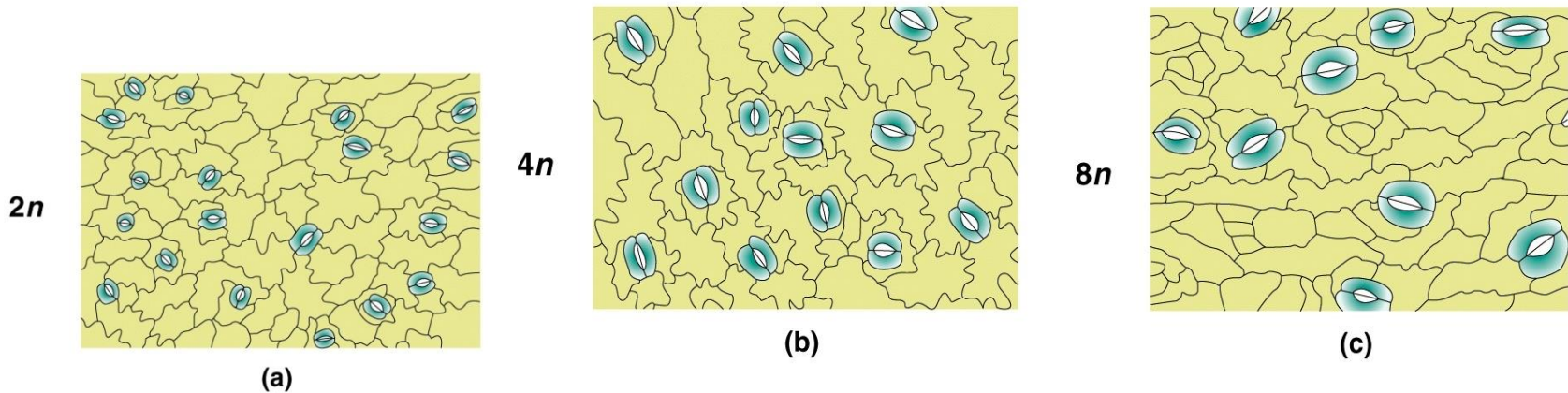


Tetraploid ($4x$) és diploid ($2x$) keresztezéséből jönnek létre. Meiózisuk zavart, ezért sterilek. Életképes gaméta keletkezésének a valószínűsége x kr. alapszám esetén: $(1/2)^{x-1}$. Annak valószínűsége, hogy két ilyen gaméta találkozzon és magot képezzen: $(1/2)^{x-1} \times (1/2)^{x-1}$ ami igen csekély. A triploidokat ezért többnyire vegetatívan szaporítják.

pl. magnélküli banán, szőlő, dinnye, osztriga.

Autotetraploidok

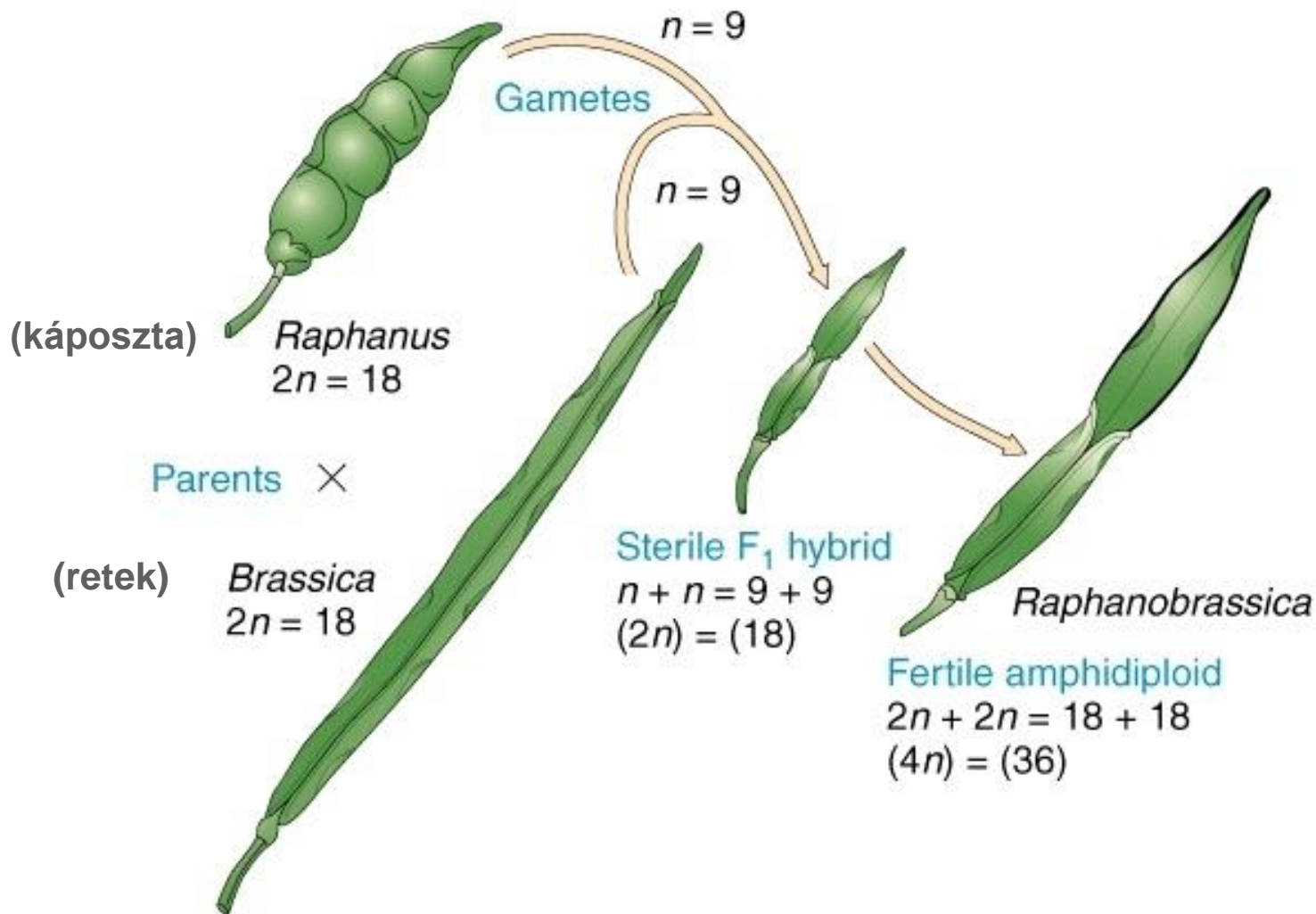
Többnyire a genom spontán megduplázódásai, melyek eredményeként nagyobb tömegű termékeny egyedeket kapunk.
Autotetraploidok kolhicin kezeléssel is előállíthatók.



di-, tetra- és oktoploidok sztóma méretei.

A genom többszöröződése megnöveli a sejt méretet, ezen keresztül az egész növény (és termése) is nagyobb lesz.
Tetraploid a természetben *burgonya, kávé, földimogyoró, gyapot, oktoploid a szamóca*.

Allopoliploidok (amphidiploidok)



Az elsőt G. Karpecsenko képezte 1928-ban a káposzta $n_1=9$ és a retek $n_2=9$ keresztezéséből. Az új faj neve: *Raphanobrassica* $n_3=18$.

Homológ ↔ homeológ

Közel rokon fajok esetén azokat a kromoszómákat amelyek egymás homológ megfelelői lennének, de a köztük lévő evolúciós távolság már akkora különbségeket (kisebb-nagyobb átrendeződéseket) okozott, hogy meiotikus párosodásuk nem megfelelő,
homeológ kromoszómáknak nevezzük.

Pl. a retek és káposzta kromoszómái a *Raphanobrassica*-ban.

Az allopoliploid élőlények **új faj** képződését jelentik egyetlen lépésben, mert egyik szülővel sem képesek termékeny utód képzésére, de önmagukkal fertilisek.