

# Szex kromoszómák és szex determináció



Genomika kurzus

Varga Máté (mvarga@ttk.elte.hu)

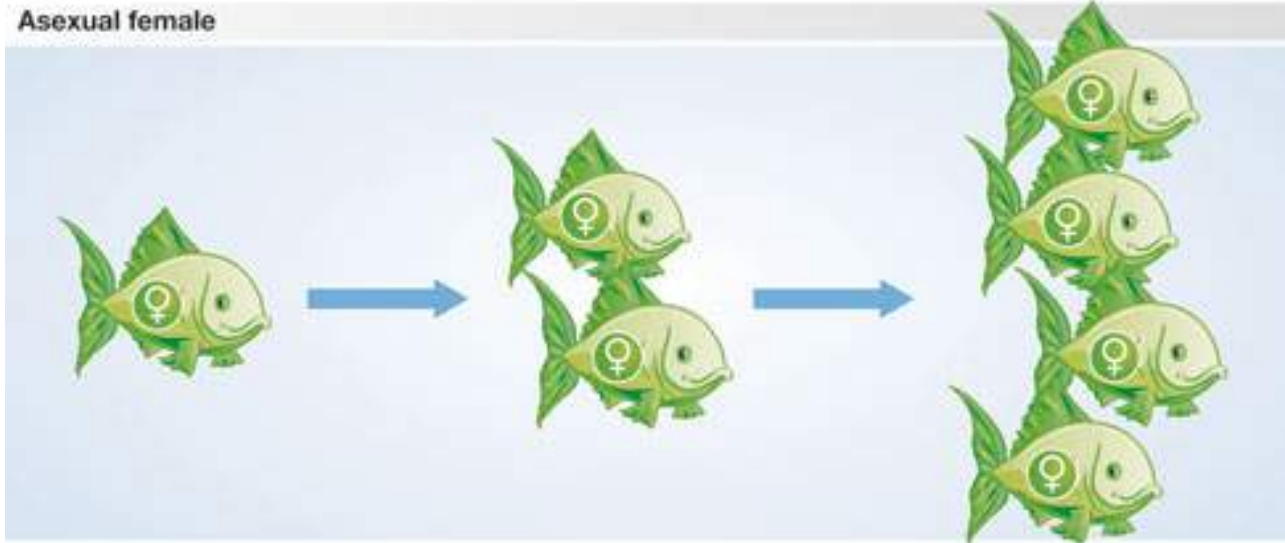
# A szex előnye



Sexual female



Asexual female

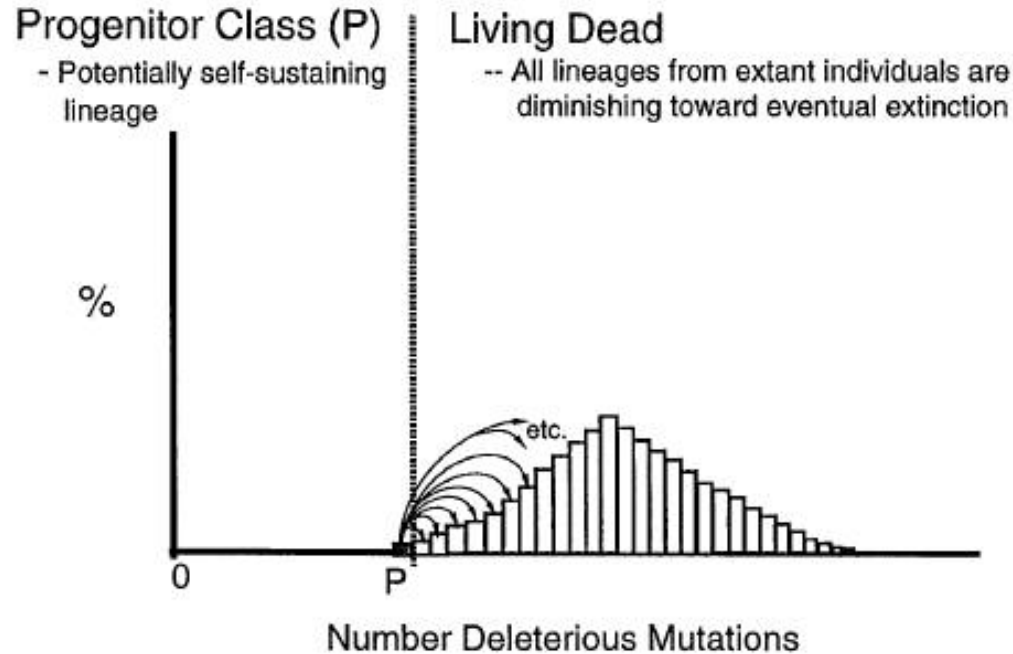


A szex evolúciósan drága, így felmerül a kérdés, hogy miért alakult ki és maradt fenn?

# A szex előnye (ill. az aszexualitás hátránya)

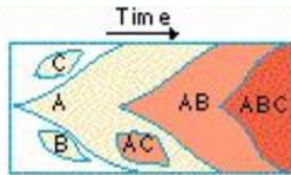


## Genetic Polarization of an Asexual Population

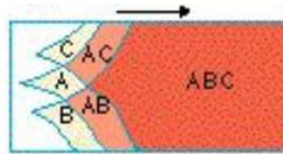


Aszexuális populációkban magas a hátrányos mutációk aránya, amelyeket nem lehet könnyen kijavítani.

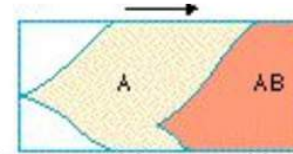
# A szex előnye



(a) Asexual: high rate of favorable mutation



(b) Sexual: high rate of favorable mutation



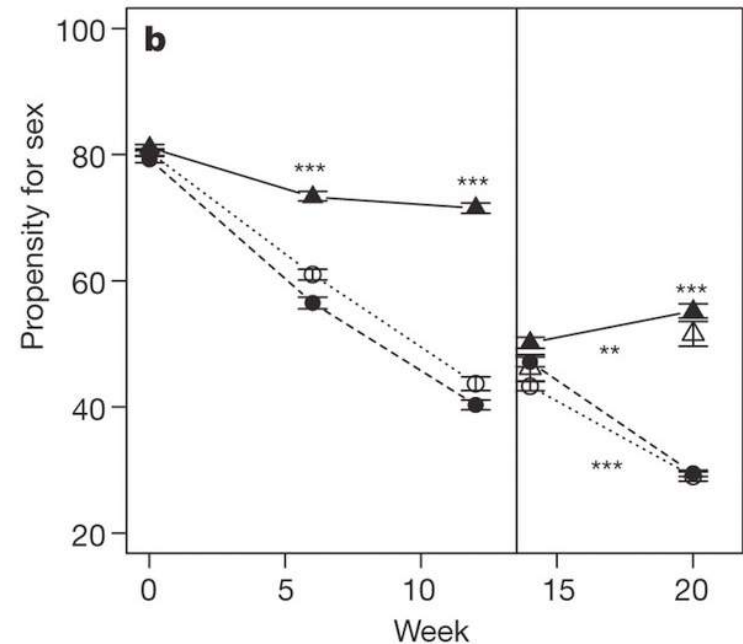
(c) Sexual or asexual: low rate of favorable mutation

**Az előnyös mutációk sokkal hamarabb képesek egy szexuálisan szaporodó populációban elterjedni, ami adaptáció esetén előny lehet.**



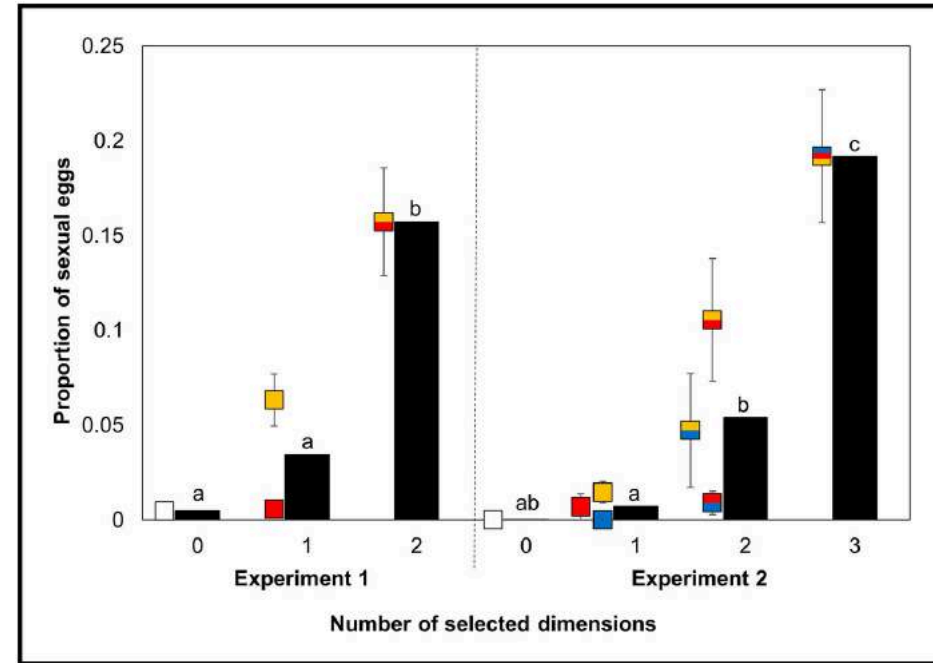
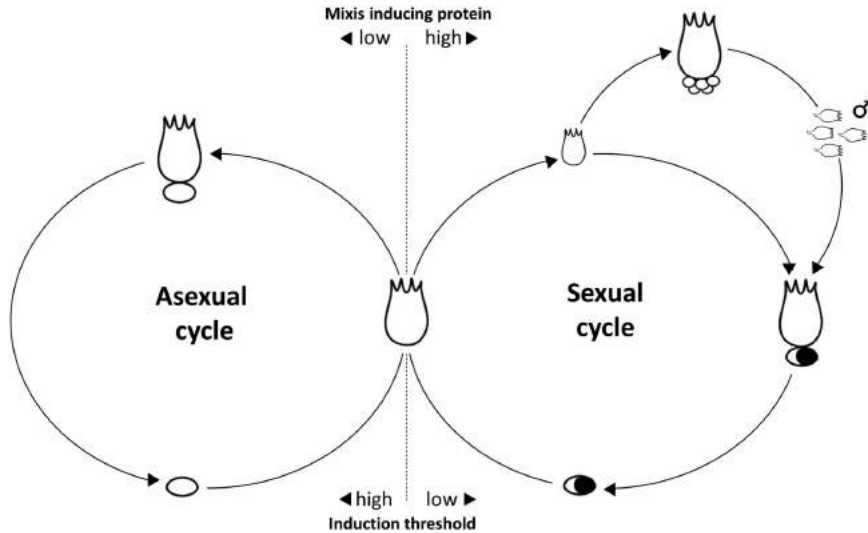
- a *Brachionus calyciflorus* nevű kerekeshéjű faj nőstényei képesek szexuális és aszexuális szaporodásra egyaránt

- előbbit elsősorban változó környezetben, míg utóbbit homogén körülmények közt gyakorolják



- ▲ Heterogeneous
- Homogeneous, high-quality food
- Homogeneous, low-quality food

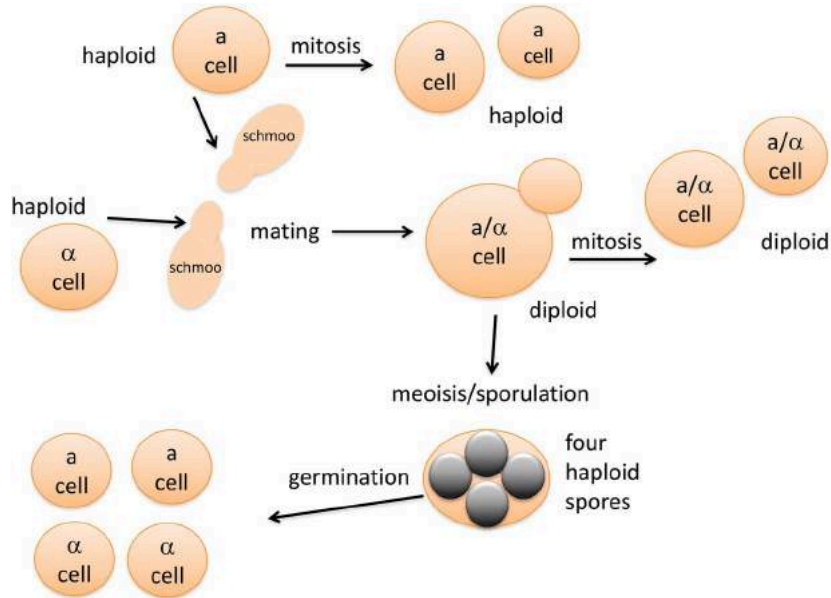
# A szex előnye (ill. az aszexualitás hátránya)



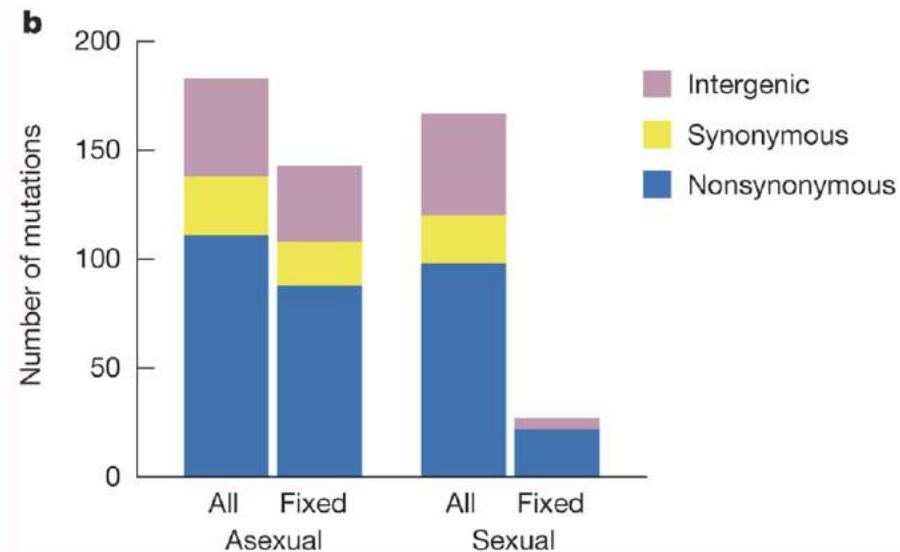
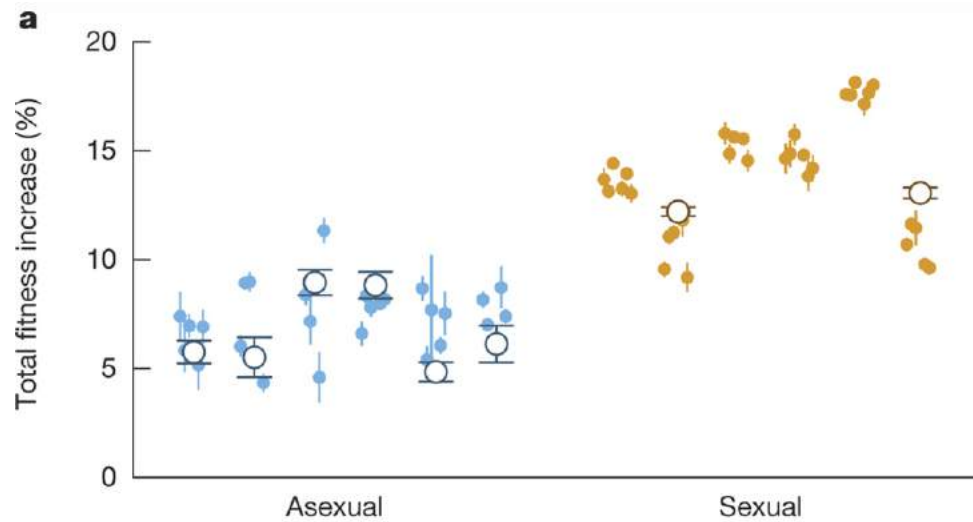
- Minél több paraméter változik a környezetben, annál több a szexuális módon létrehozott peték száma

Environments	Experiment 1	Experiment 2
Control	○ ○ ○ ○	○ ○ ○ ○
[NaCl]	● ● ● ●	● ● ● ●
Temp.	● ● ● ●	● ● ● ●
[CuSO <sub>4</sub> ]	— — — —	● ● ● ● ✘
[NaCl] & Temp.	● ● ● ●	● ● ● ●
[NaCl] & [CuSO <sub>4</sub> ]	— — — —	● ● ● ● ✘
Temp. & [CuSO <sub>4</sub> ]	— — — —	● ● ● ●
All three environments	— — — —	● ● ● ●
<b>Conditions</b>		
Stock population:	S2	S3
[NaCl]:	0.32 g/l	0.40 g/l
Temperature:	18.5 °C	17.5 °C
[CuSO <sub>4</sub> ]:	-	1.25 µg/day

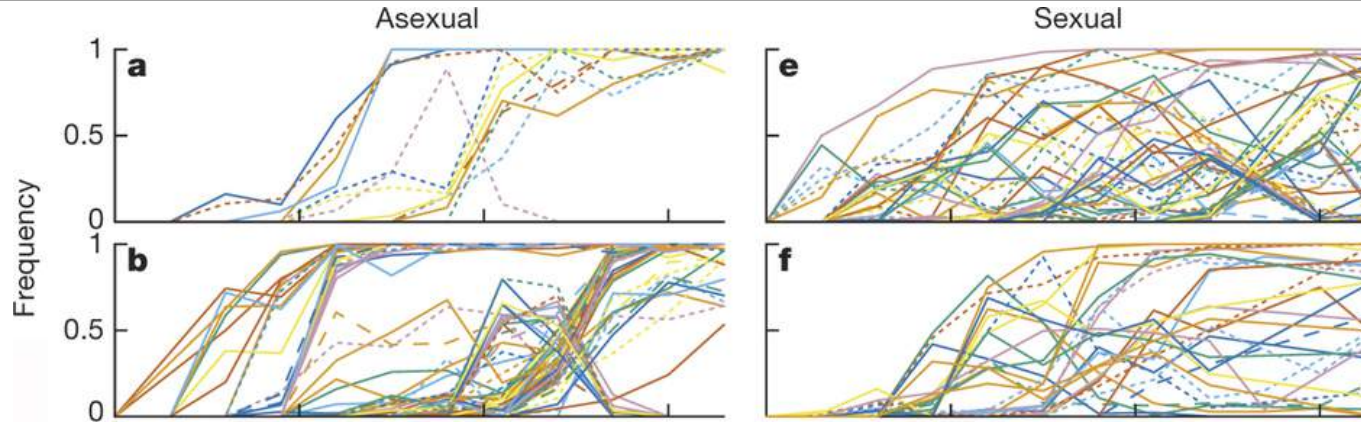
# A szex előnye (ill. az aszexualitás hátránya)



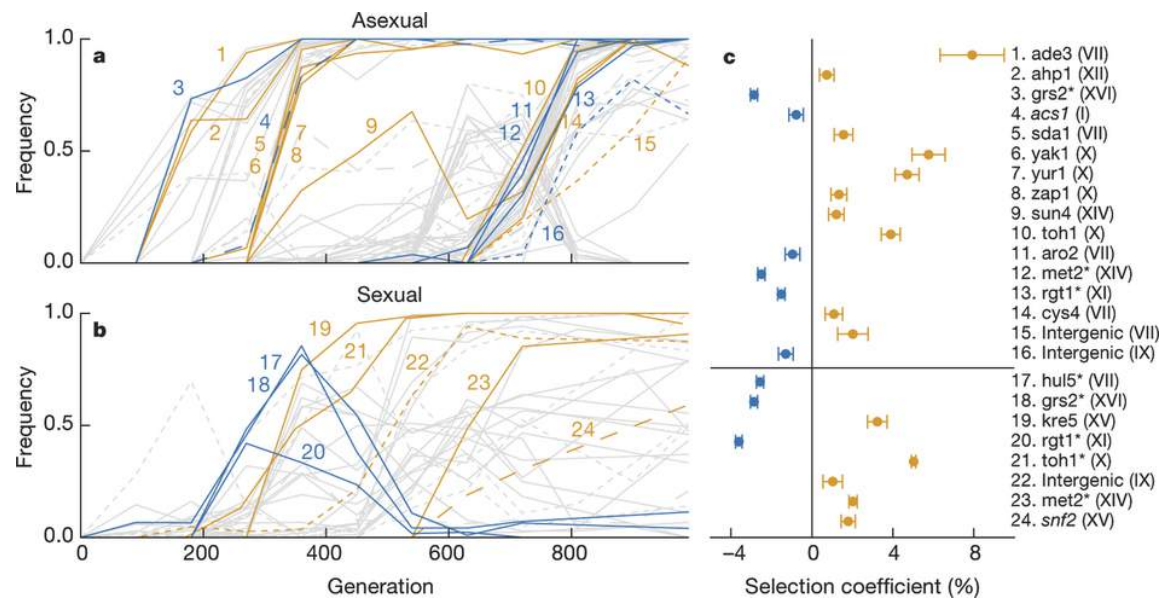
- szexuálisan szaporodó élesztő populációknak nagyobb a fitnessze, mint az aszexuálisan szaporodóknak
- aszexuális és szexuális populációkban kb. ugyanolyan ütemben jelennek meg különböző mutációtípusok, de a fixáció üteme nagyon eltér: a klonálisan szaporodóknál a fixálódó mutációk kb. 10x arányban vannak, mint a megjelenők, ivaros szaporodás esetében főleg a nonszinonim mutációk fixálódnak



# A szex előnye (ill. az aszexualitás hátránya)

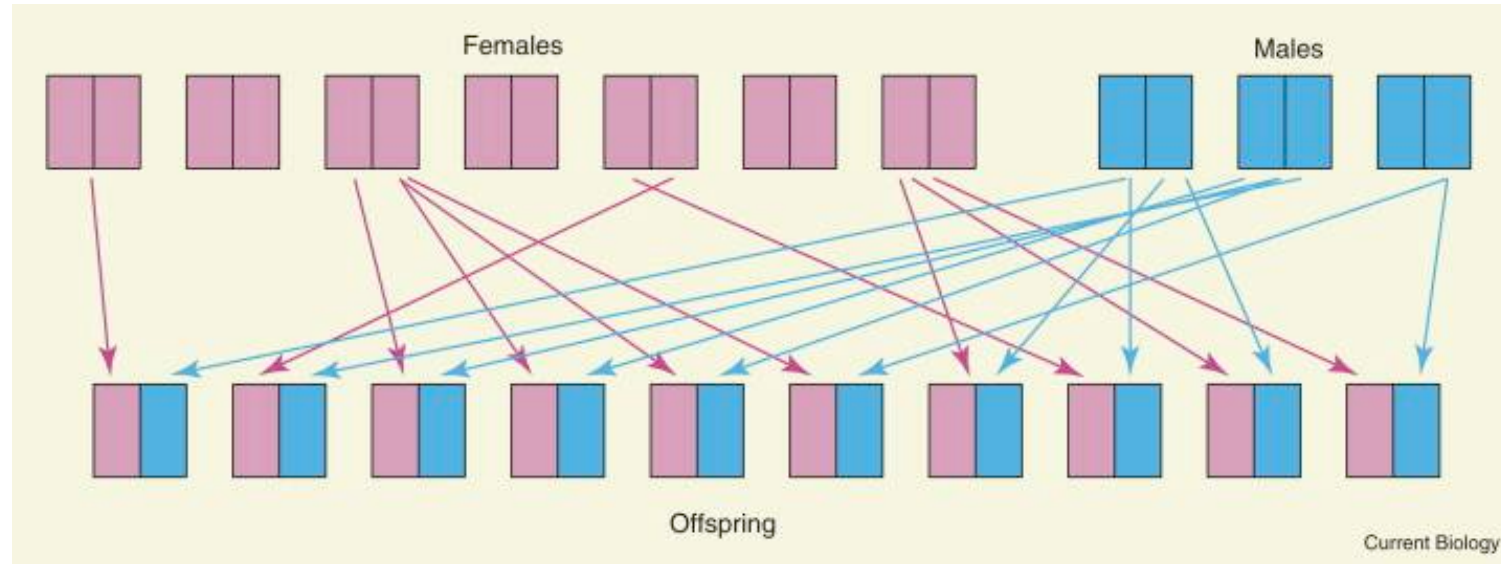


- aszexuálisan szaporodó populációkban sok mutáció “kapcsolva létezik”, így együtt terjednek el/tűnnek el



- klonális szaporodásnál sok hátrányos mutáció is fixálódhat, az előnyös mutációkkal együtt szegregálódva, összességében csökkentve a fitnesszt.

# Az 1:1 szex-arány elméleti oka - a Düsing-Fisher model

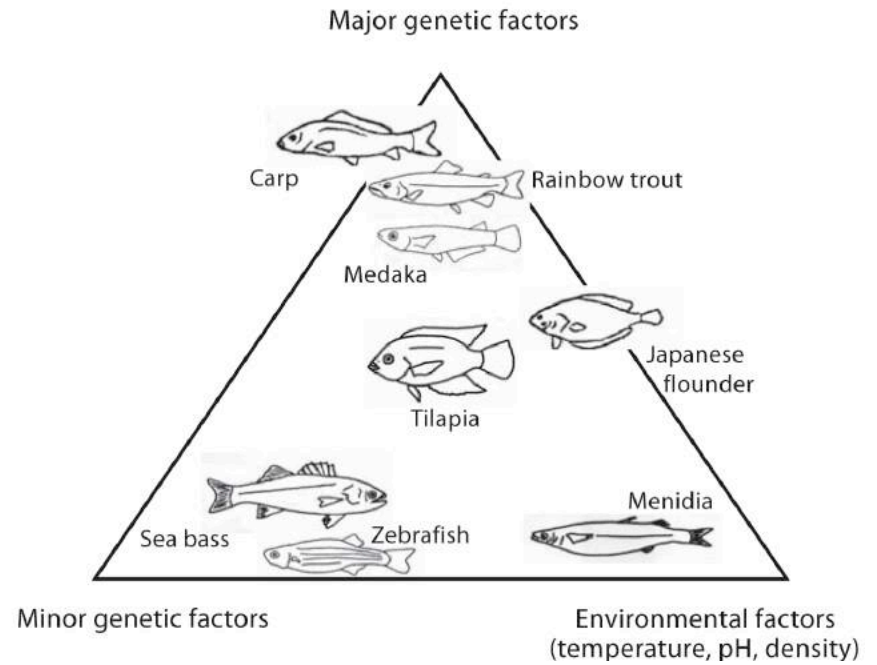
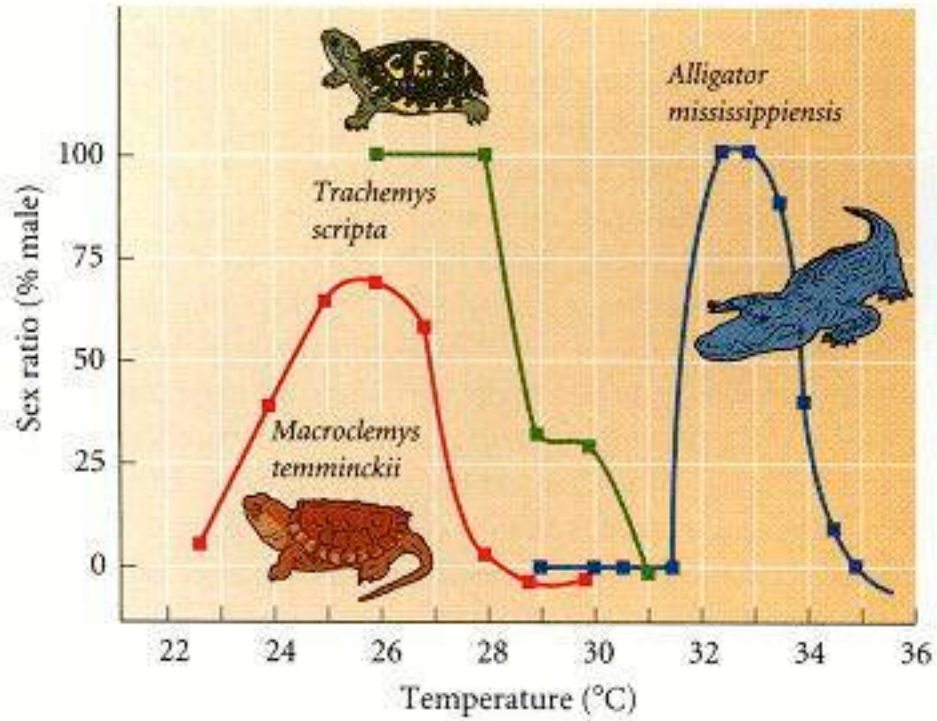


Ha több lány-, mint fiú utód van egy populációban, az átlagos lány kevésbé lesz sikeres, így az azok az anyák élveznek szelekciós előnyt genetikai anyaguk tovább örökítésében, akiknek több fiú utódjuk van, ill. vice versa.

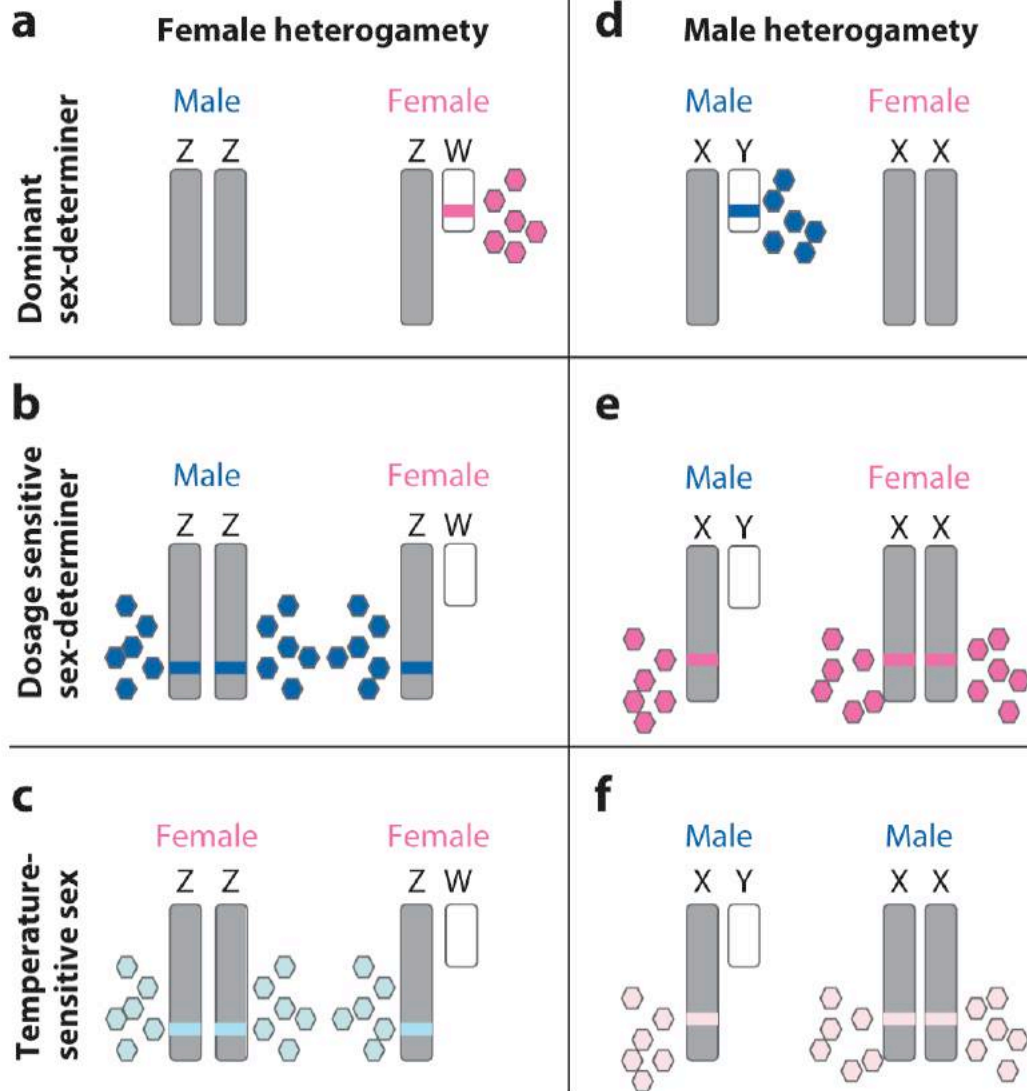
Mivel az össz-reprodukciója mind a két nemnek azonos, a ritkább nem képviselőinek nagyobb sikere lesz a szaporodás során, így az ő szüleiknek több unokája lesz. Ez a folyamat végső soron egy egyensúlyi állapothoz vezet.



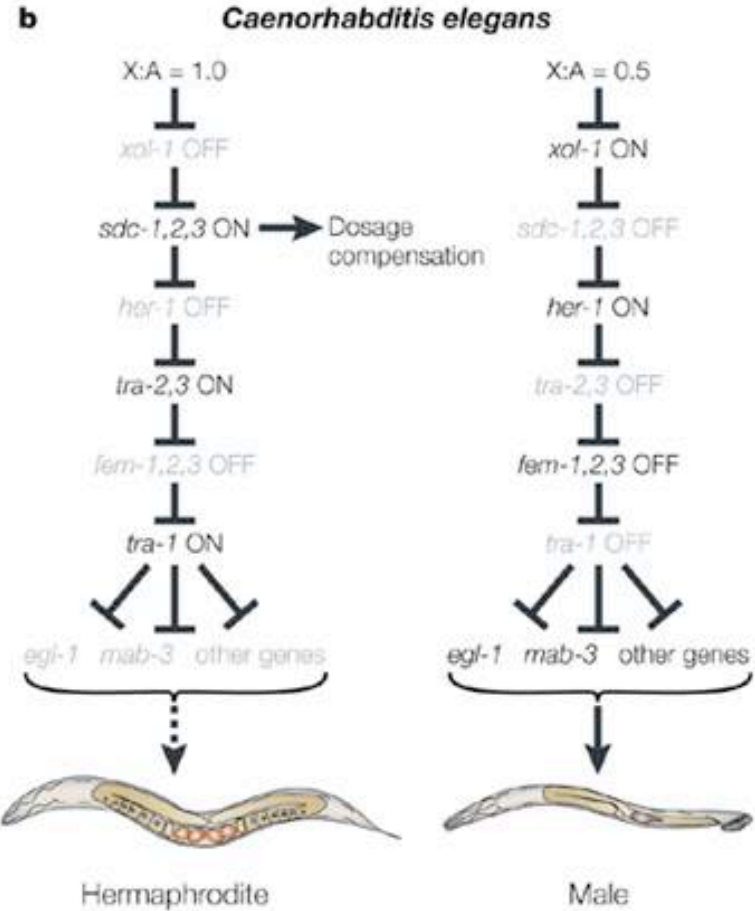
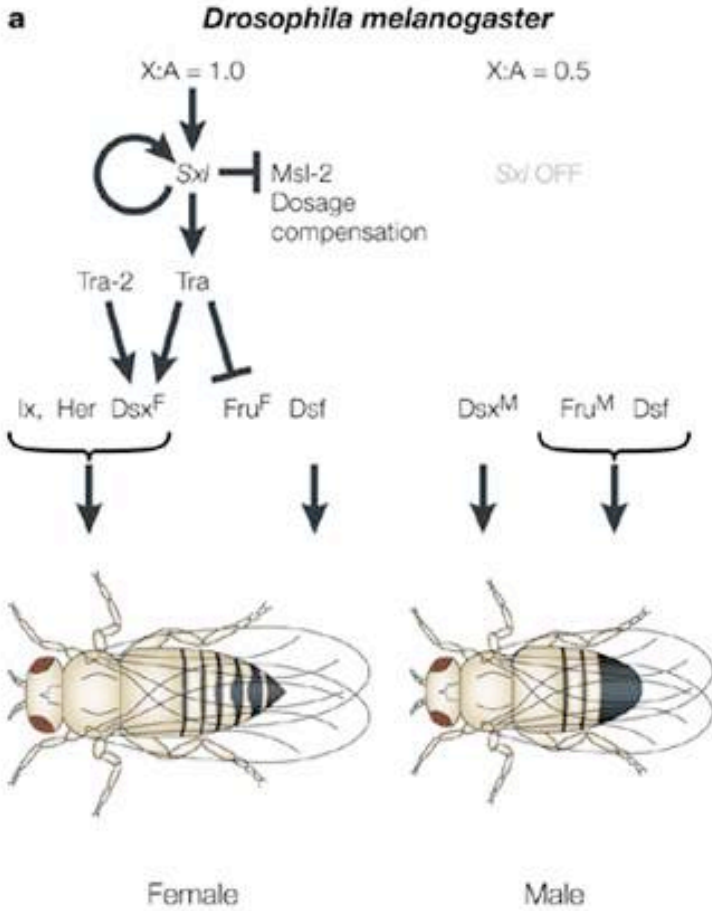
# Környezeti szex-determináció



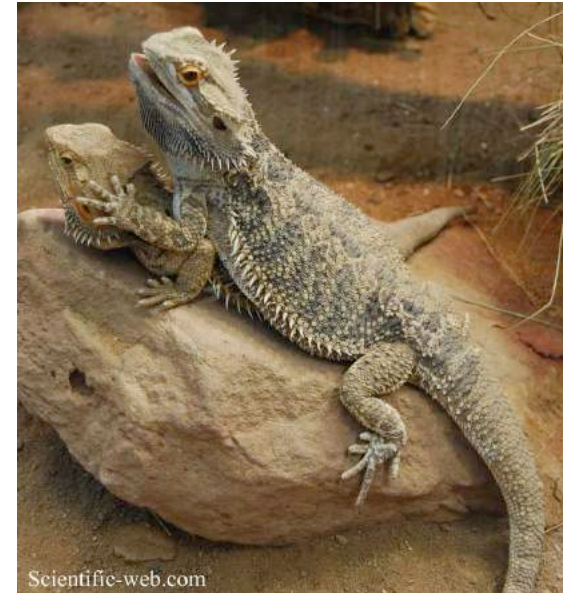
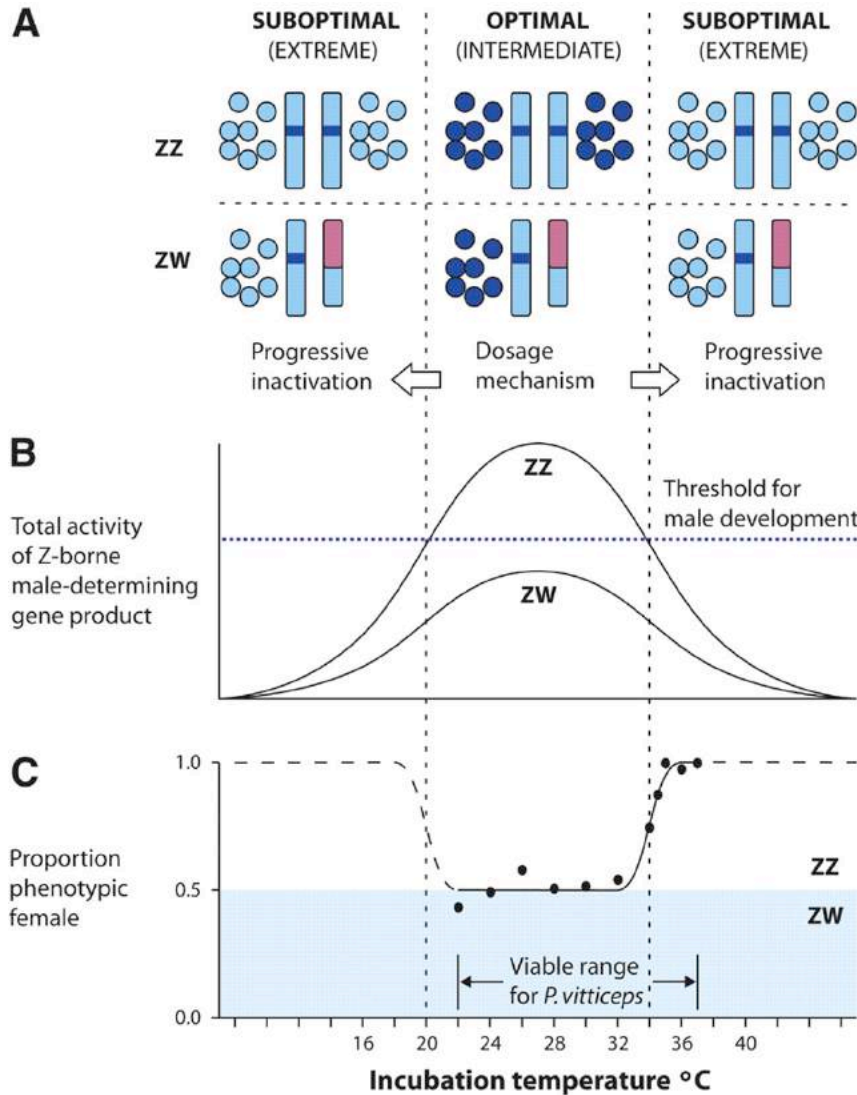
# Genetikai szex-determinációs rendszerek (GSD)



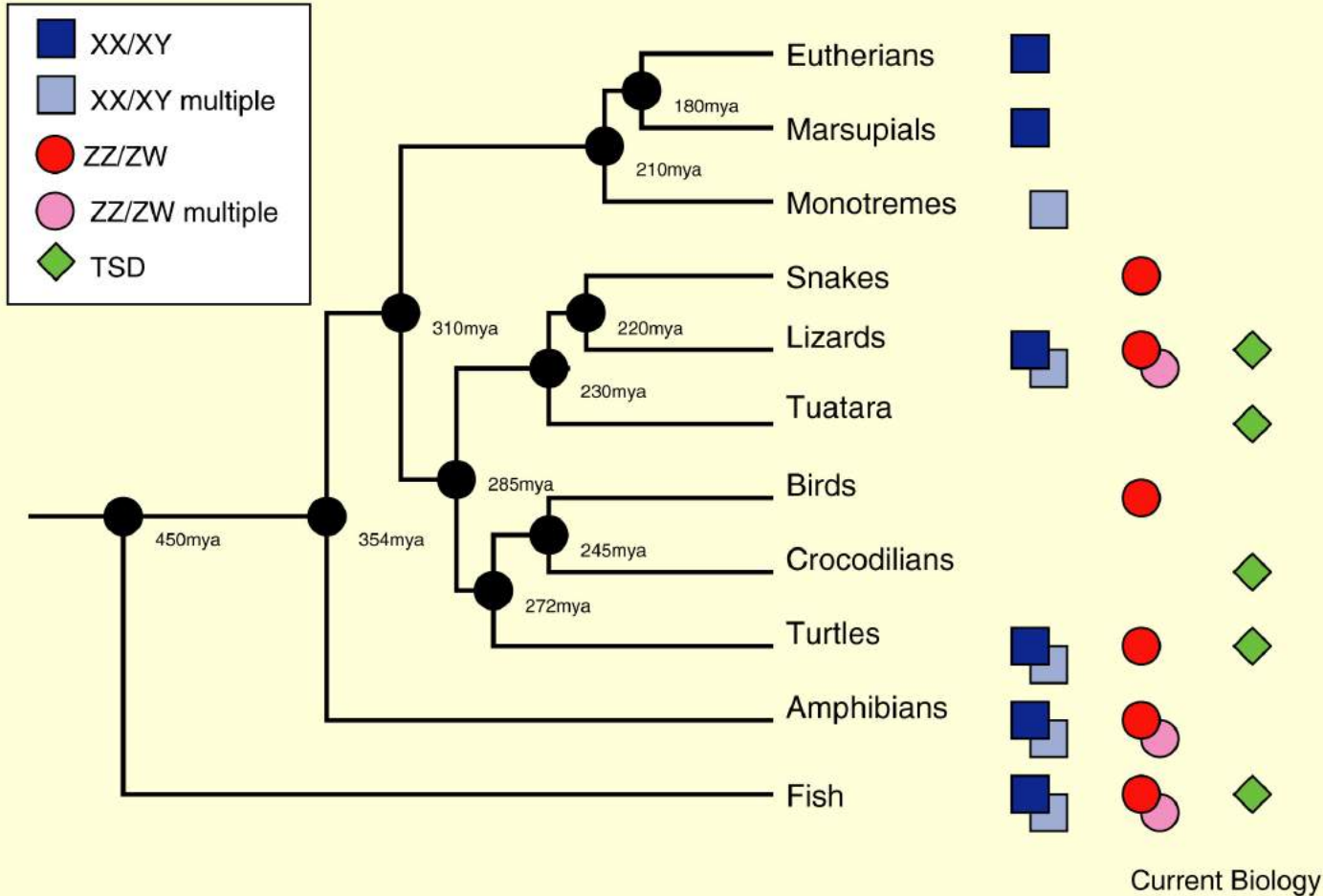
# Dózis-alapú szex meghatározás



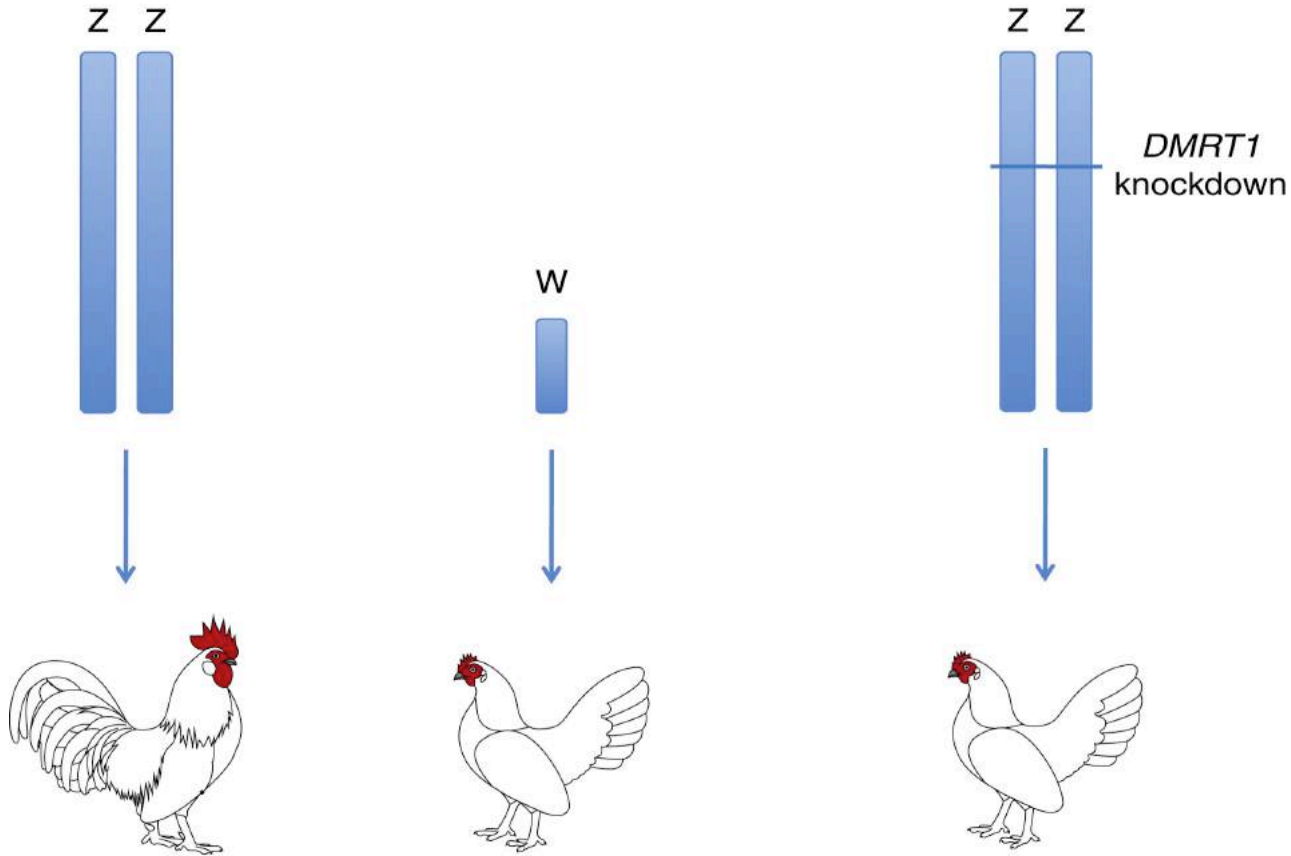
# Szex determináció szakállas agámákban



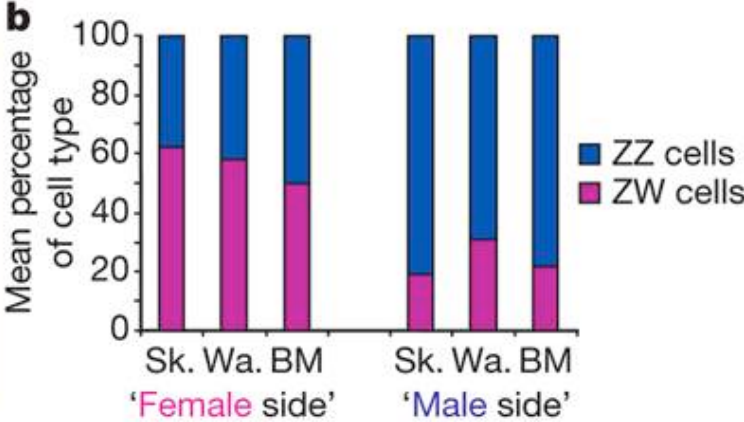
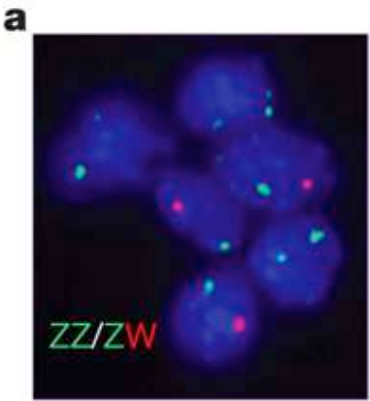
# Gerinces szex determinációs rendszerek



# A madarak ZW alapú szex determinációs rendszere: a dózis hatás egyik példája?

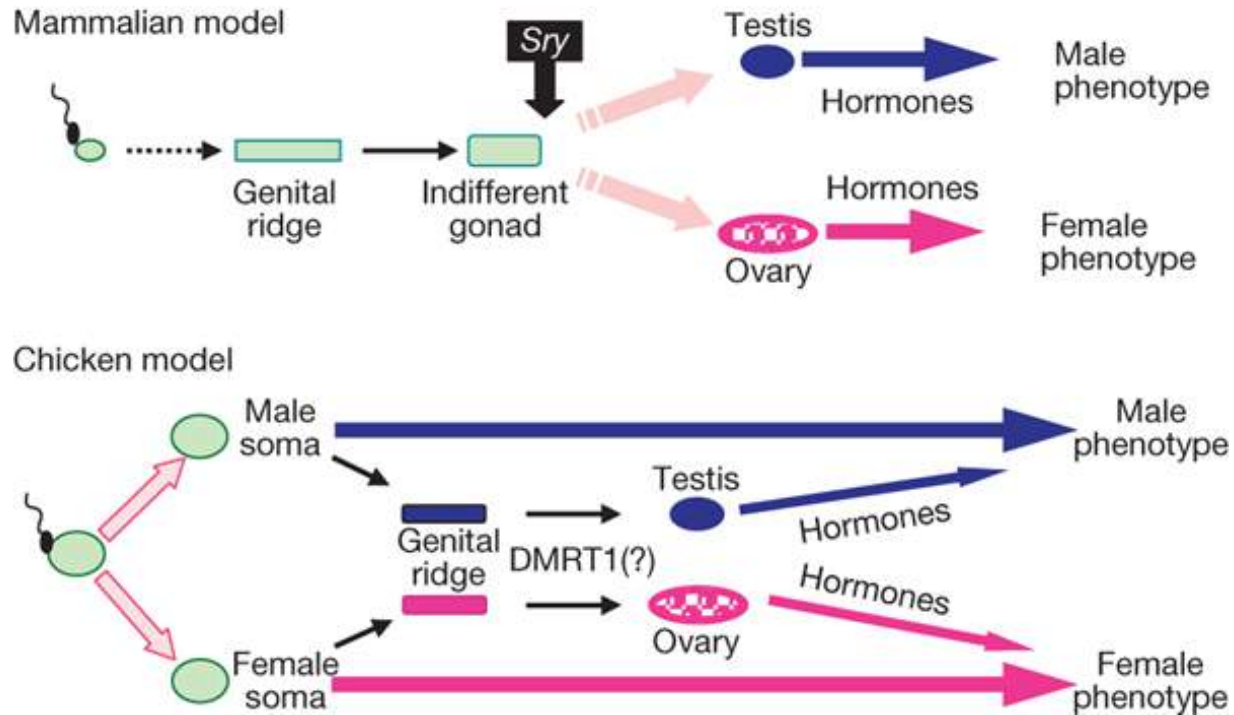


# Más madár különlegességek: gynandomorphok



(Zhao et al. (2010) *Nature*)

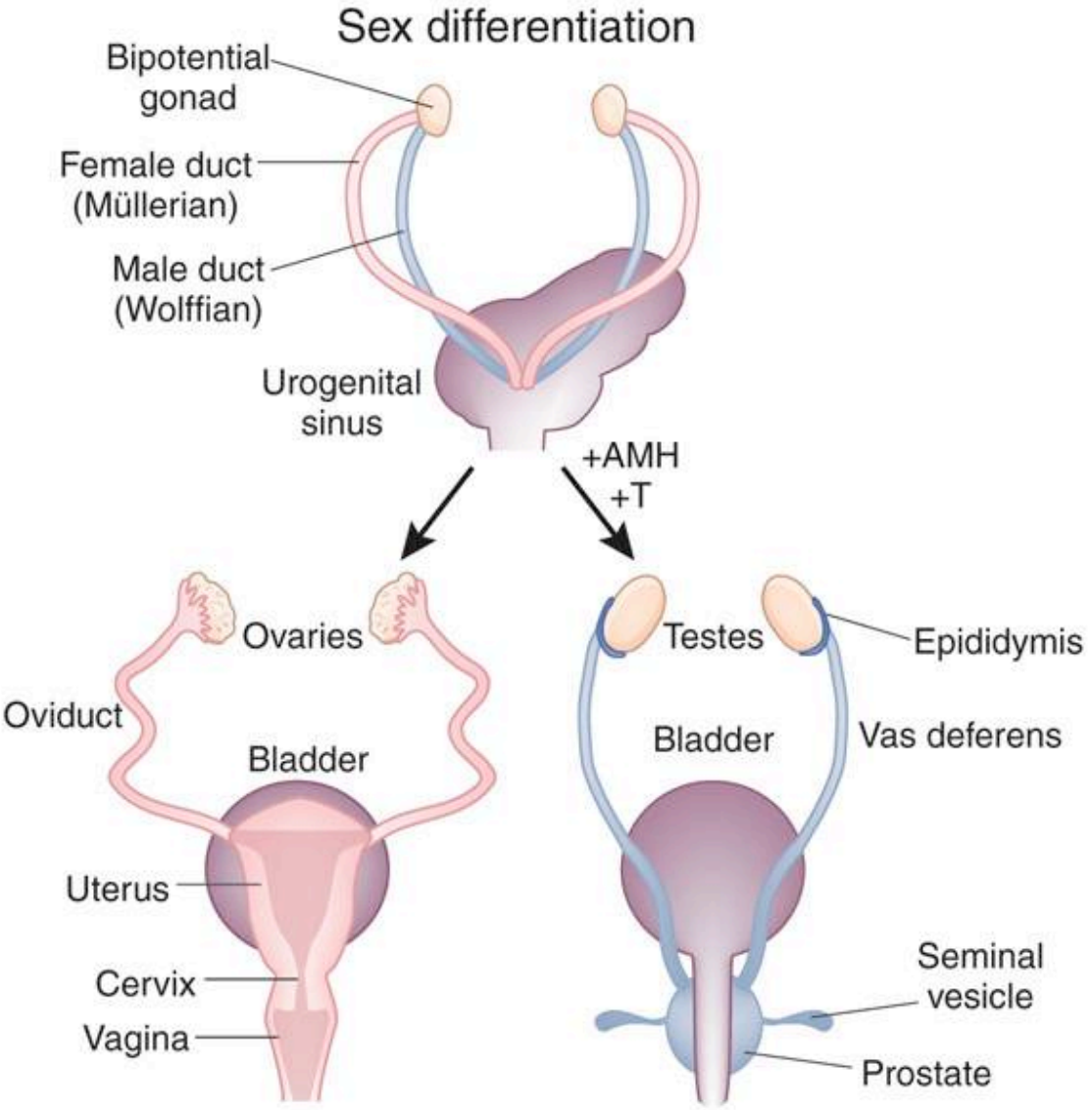
# Más madár különlegességek: gynandromorphok



- a szomatikus sejtek identitása független az ivarszervektől!

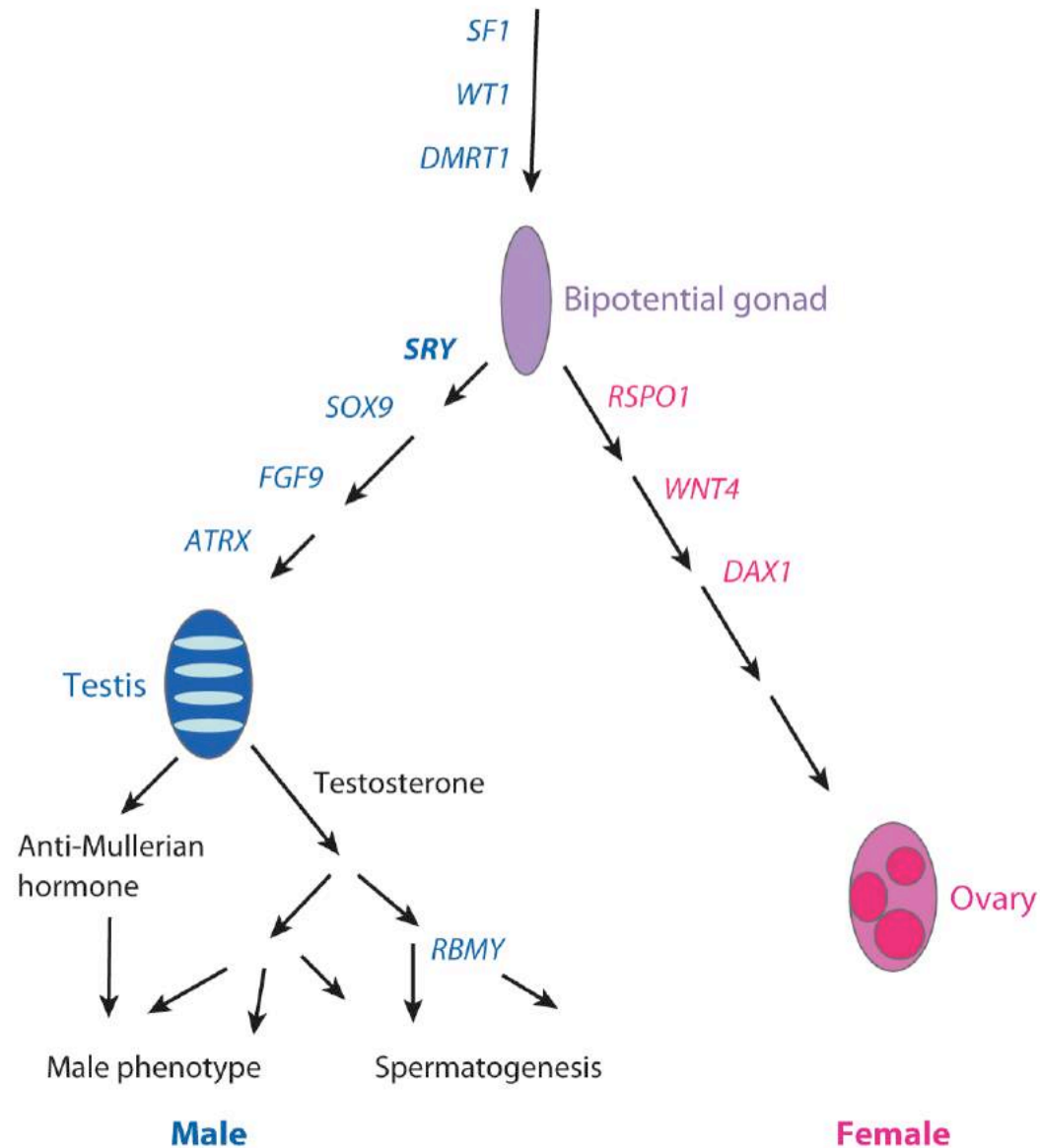


# Nemi differenciáció emlősökben

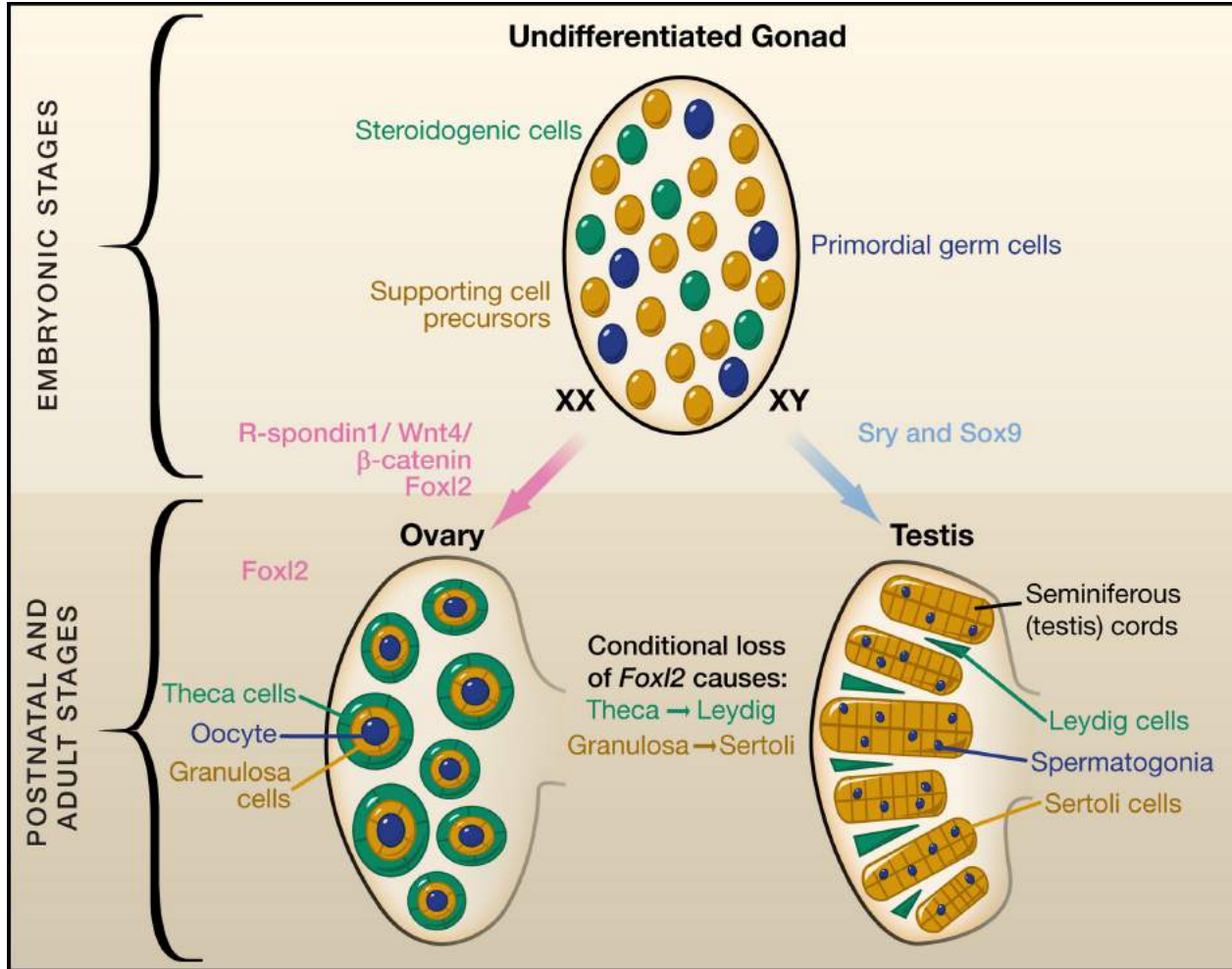


Katie Vicari

# A gonad-differenciáció genetikai kontrollja emlősökben



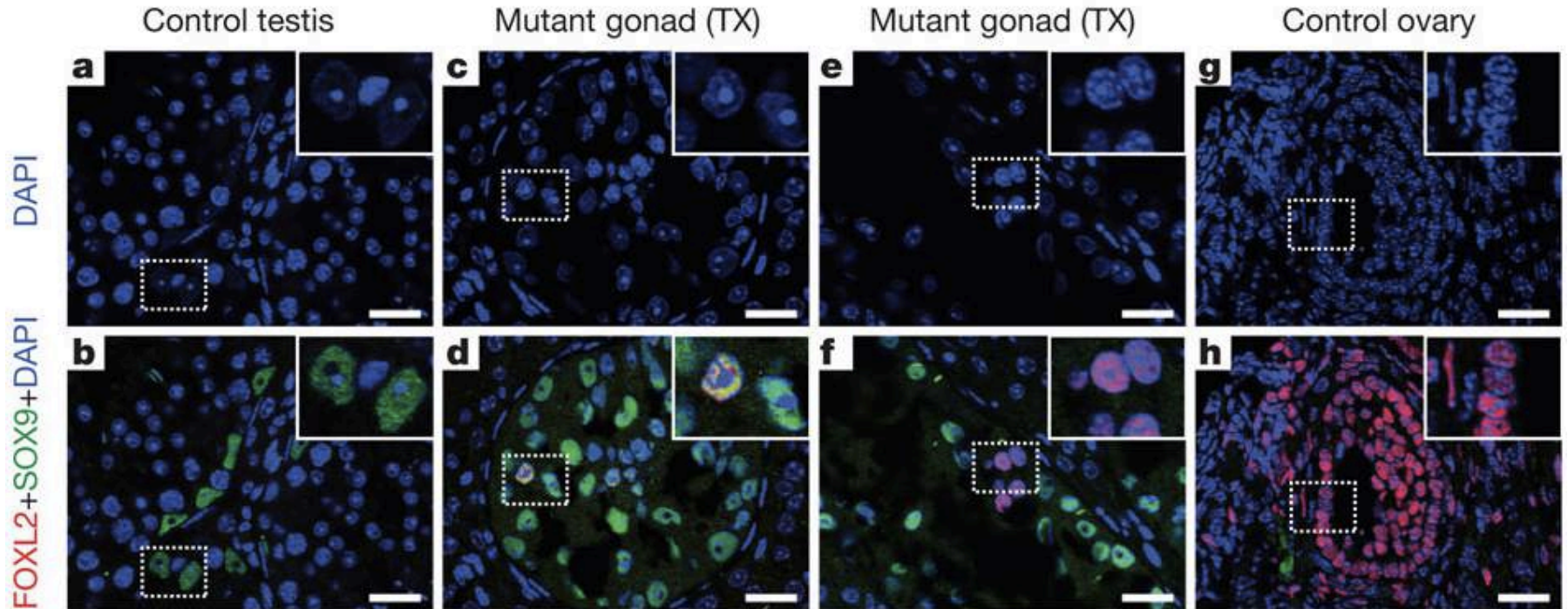
# A gonad-identitás genetikai kontrollja felnőtt emlősökben



# A gonad-identitás genetikai kontrollja felnőtt emlősökben

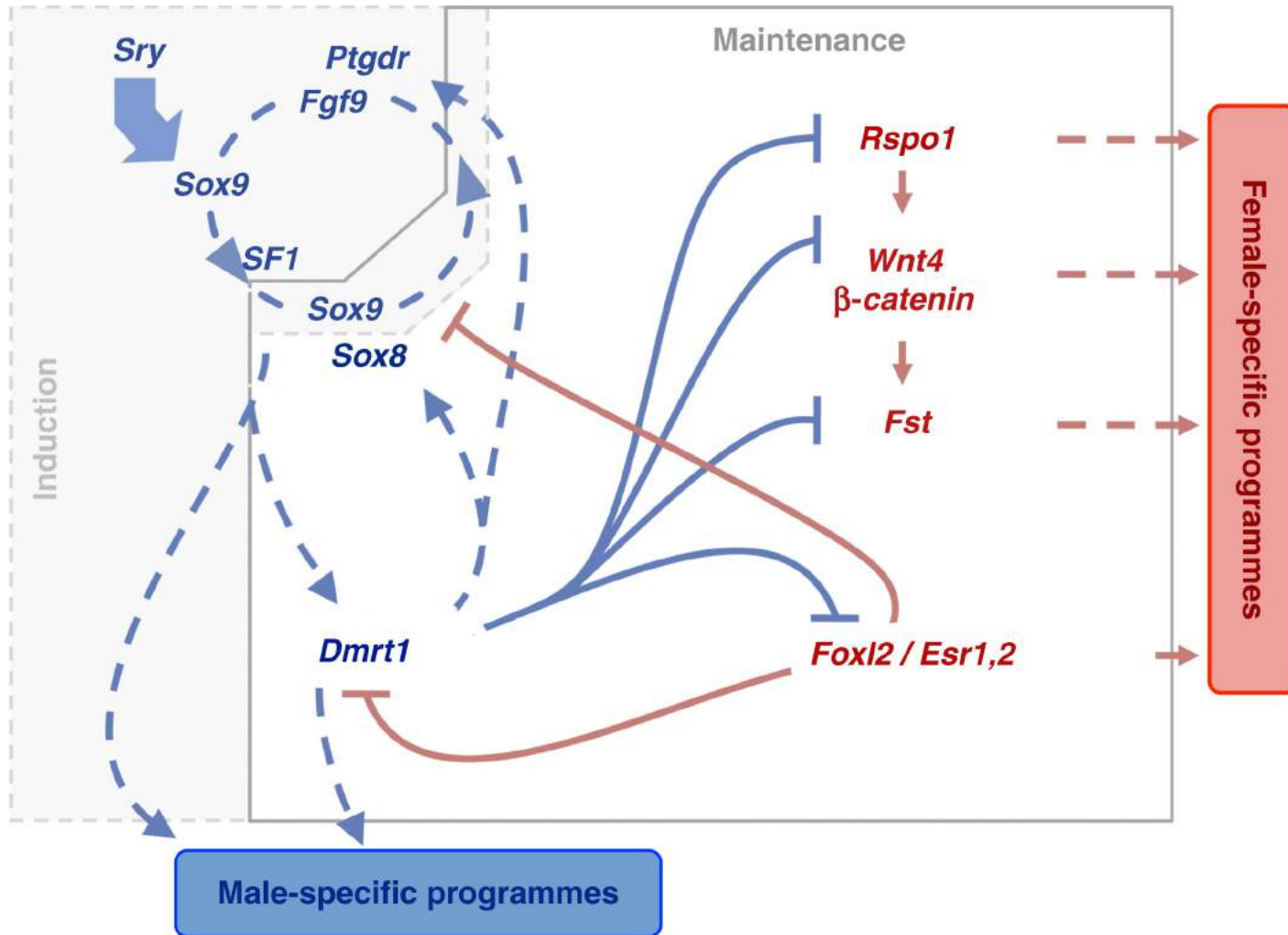


*UBC-cre/ERT2; Dmrt1<sup>flox/flox</sup>*



- a *Dmrt1*-funkció elvesztése Sertoli → granulosa átalakulást indukál felnőtt herében

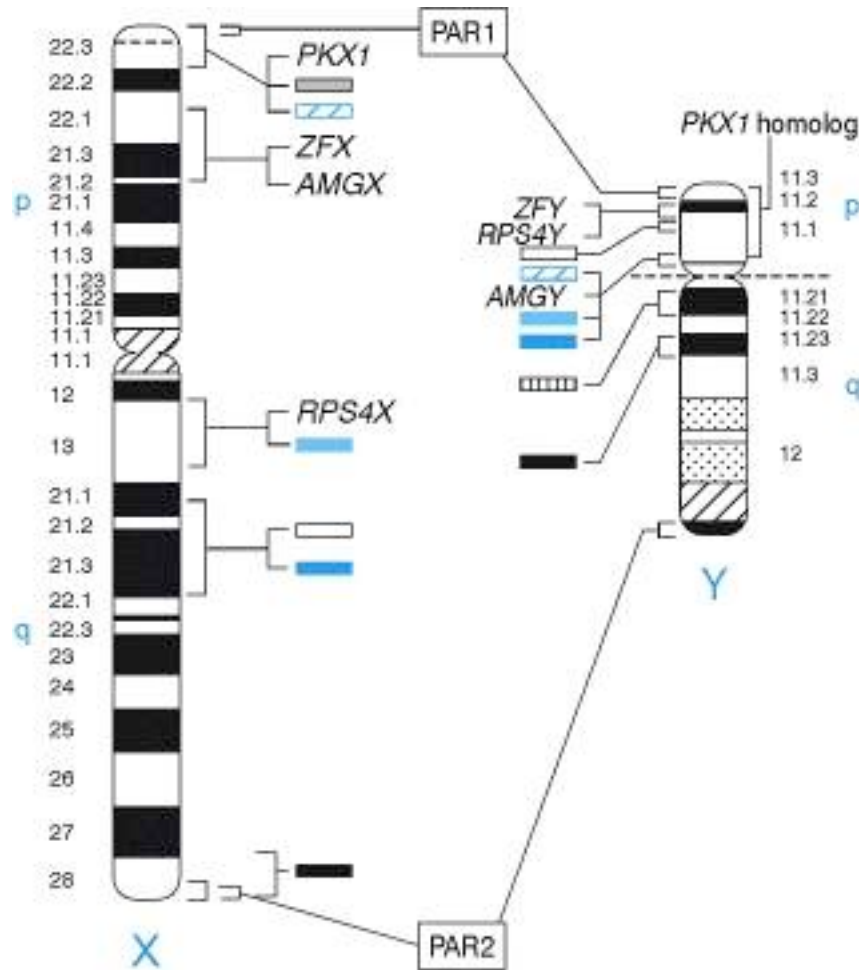
# A gonad-differenciáció és -identitás genetikai kontrollja



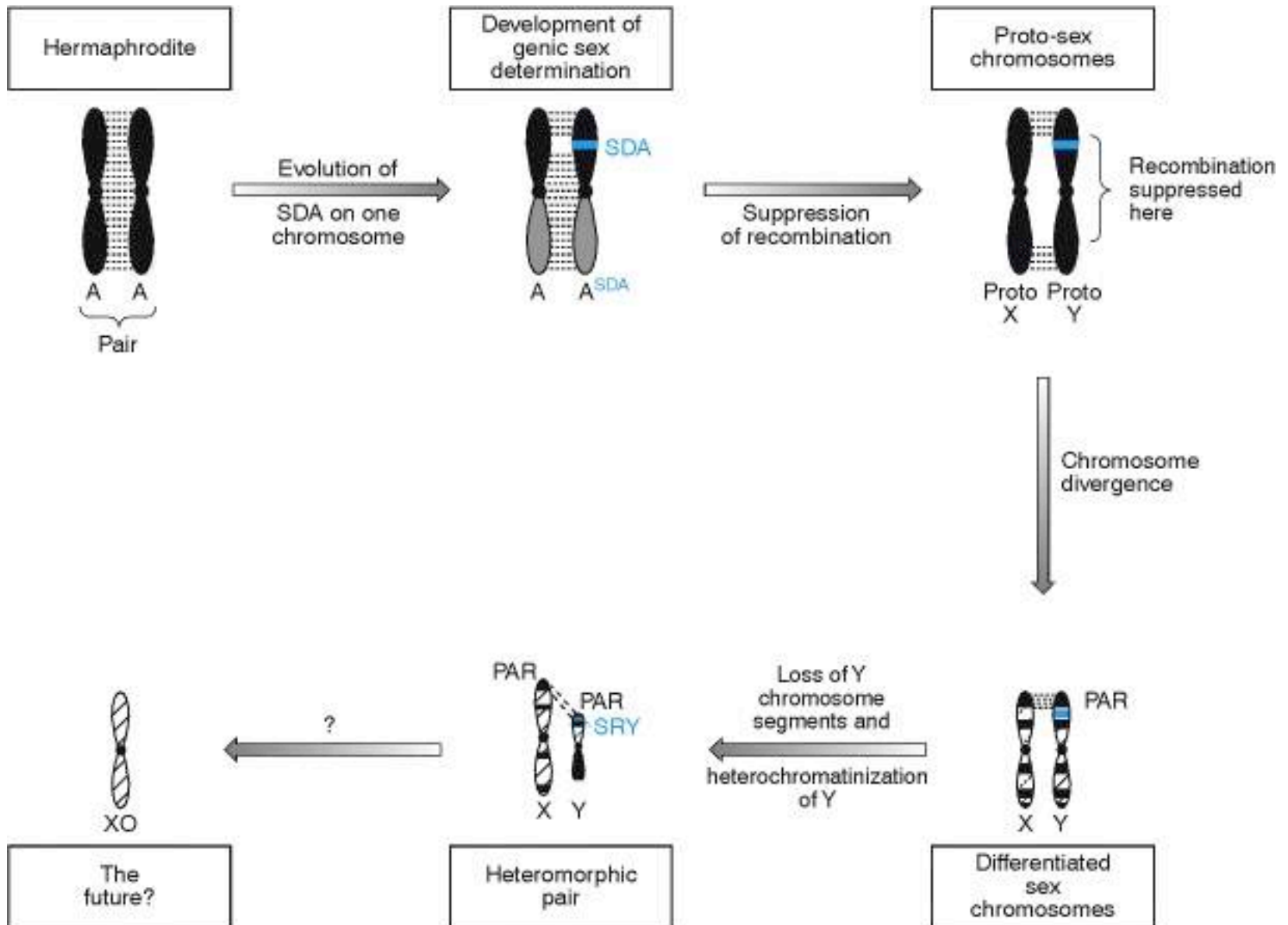
Current Biology

(Herpin & Schart (2011) *Curr Bio*)

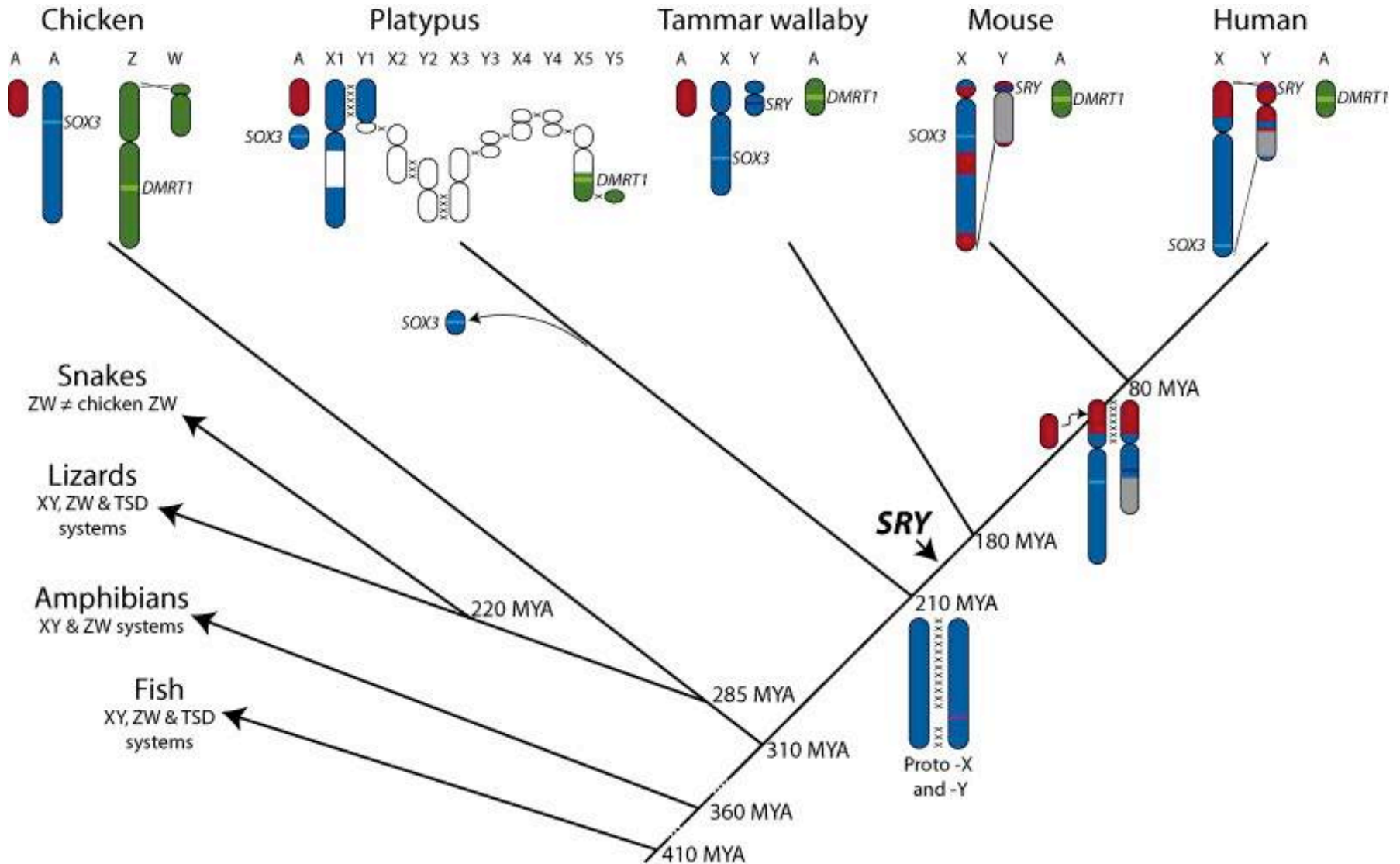
# Az emberi szex kromoszómák



# A szex kromoszóma evolúció lépései

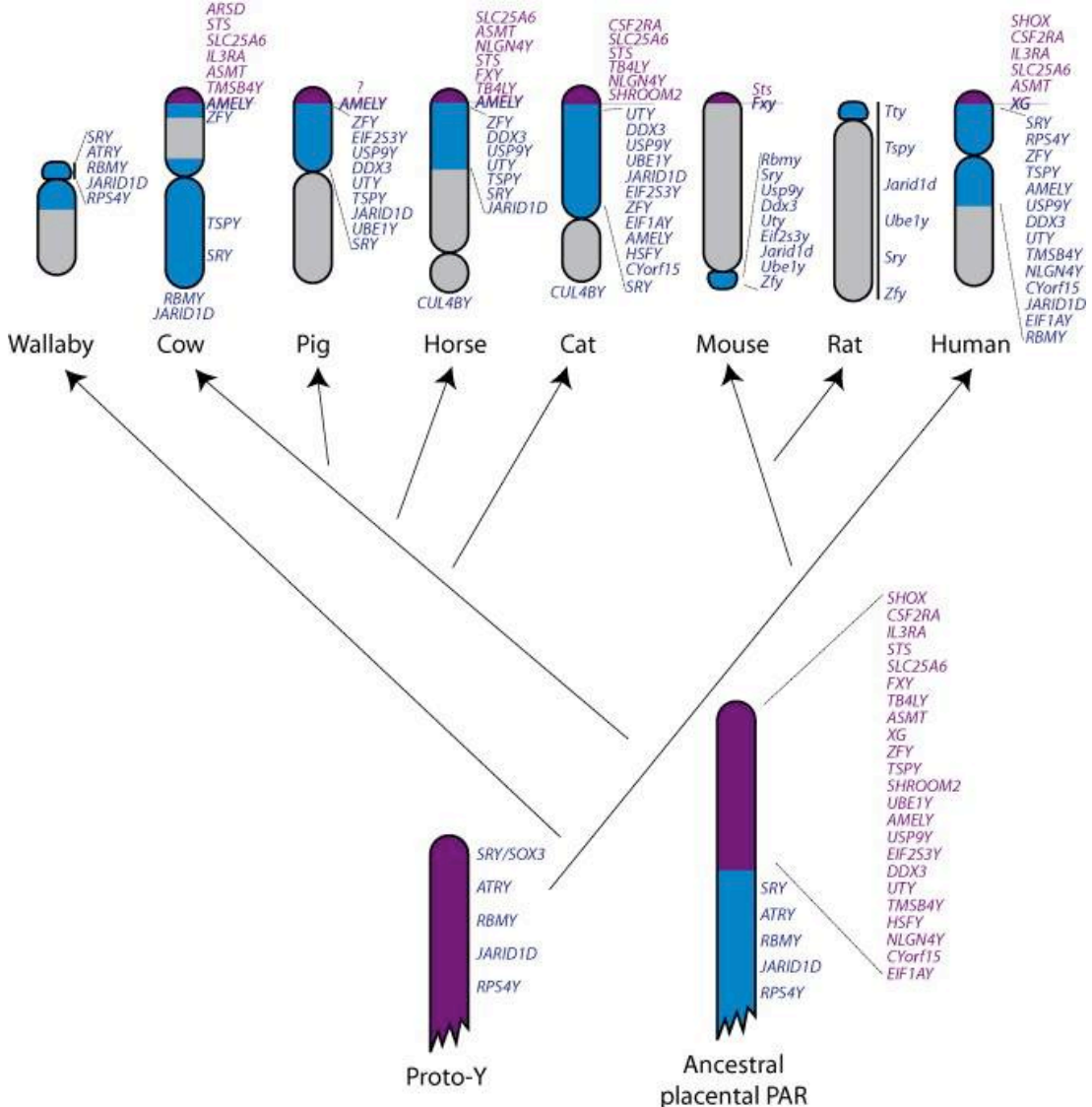


# Szex kromoszóma evolúció emlősökben



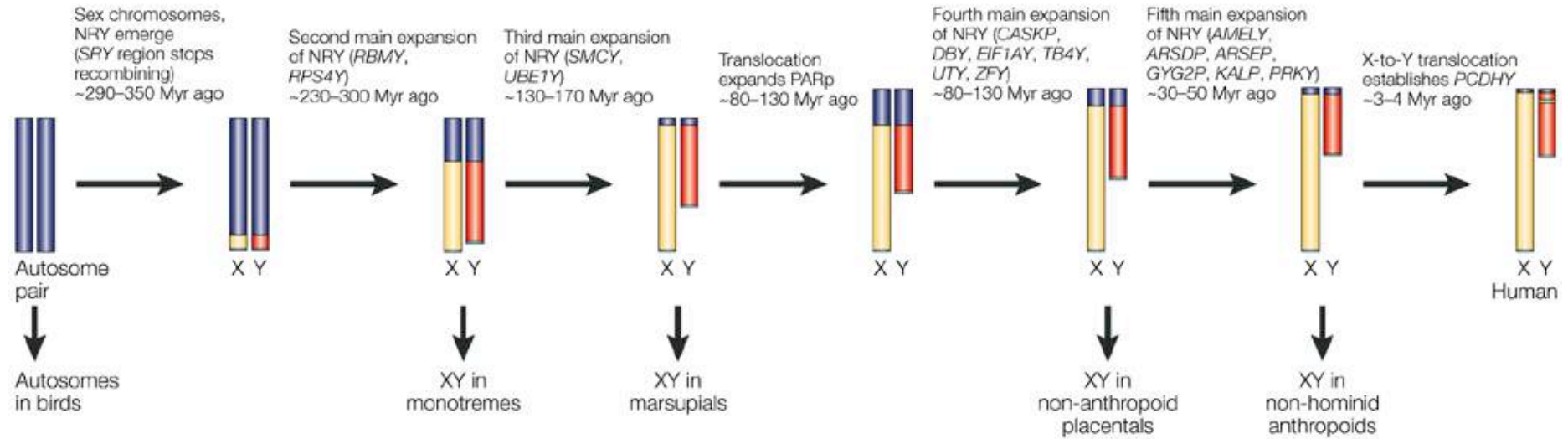


# Ma élő emlősök szex kromoszómái

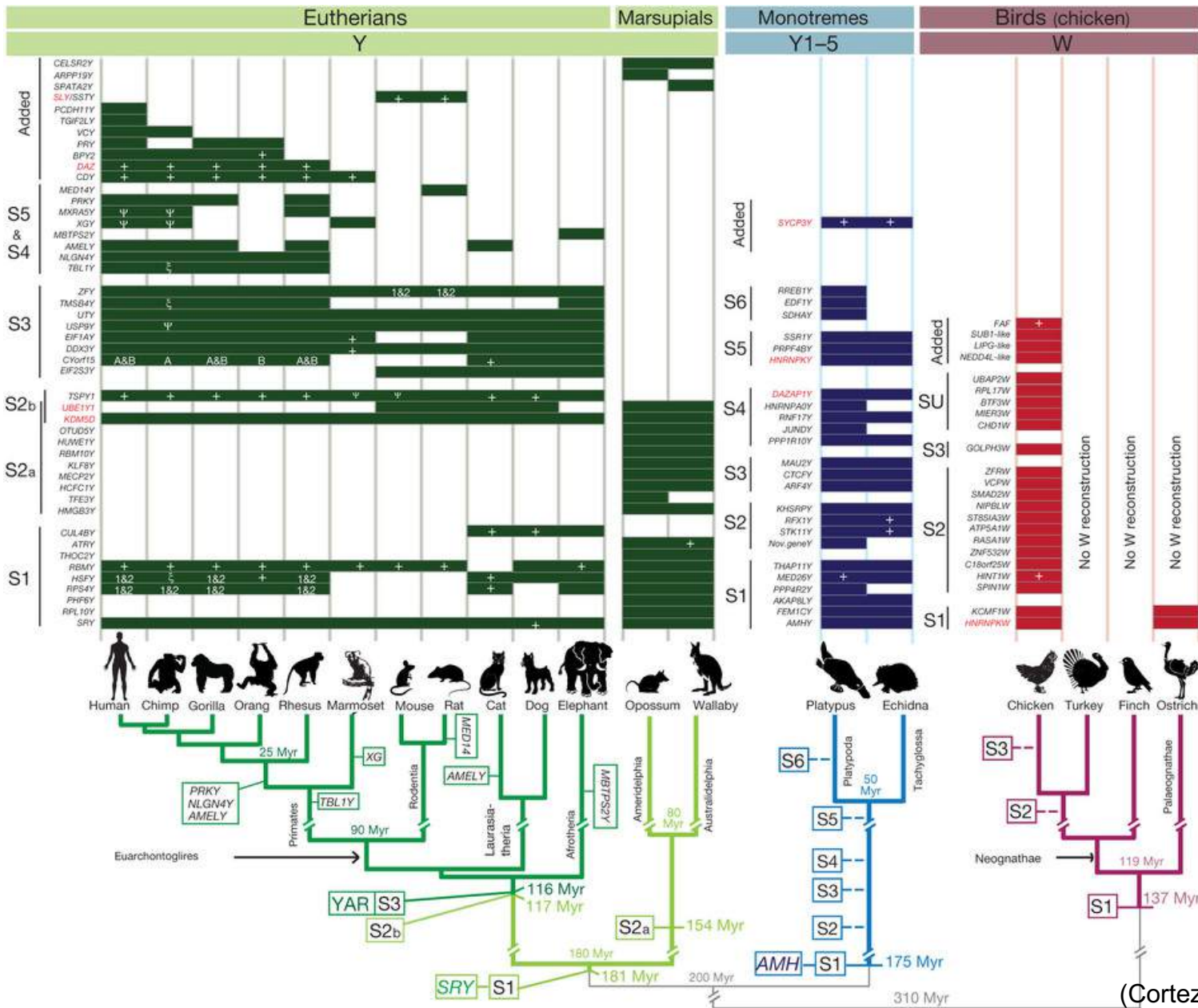


(Waters et al. (2007) *Sem in Cell & Dev Bio*)

# Humán Y kromoszóma evolúció

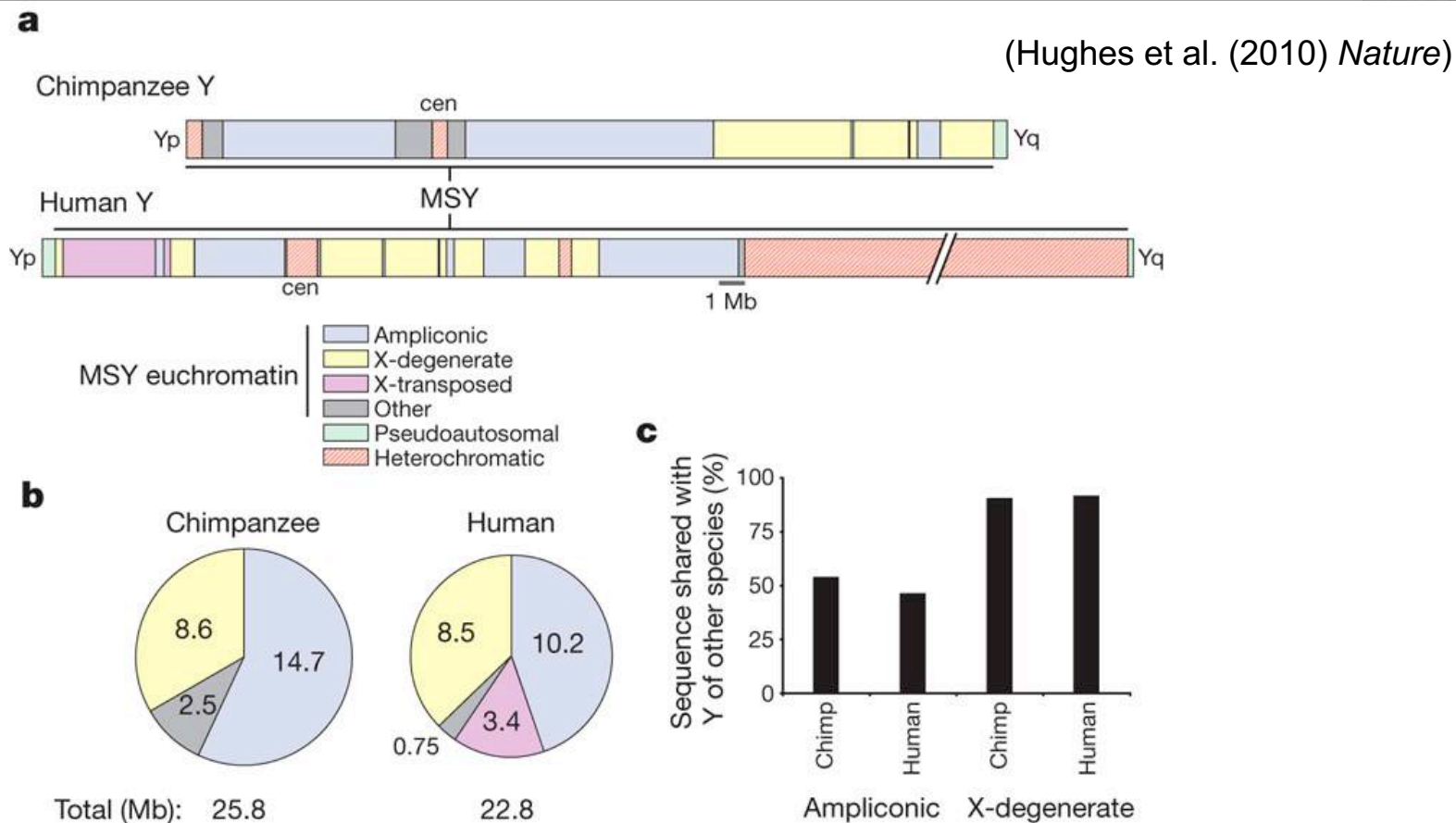


# Emlős Y kromoszóma evolúció



(Cortez et al., 2014 Nature)

# Az emberi és csimpánz Y kromoszómák nagymértékben különböznek



- a csimpánz Y kromoszómán csak kétharmad annyi külön gén és gén-család van, mint az emberin és csak 47%-a az emberi Y kromoszómán fellelhető fehérje kódoló elemeknek.

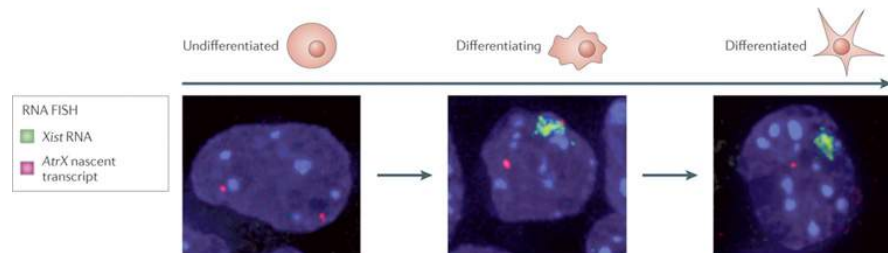
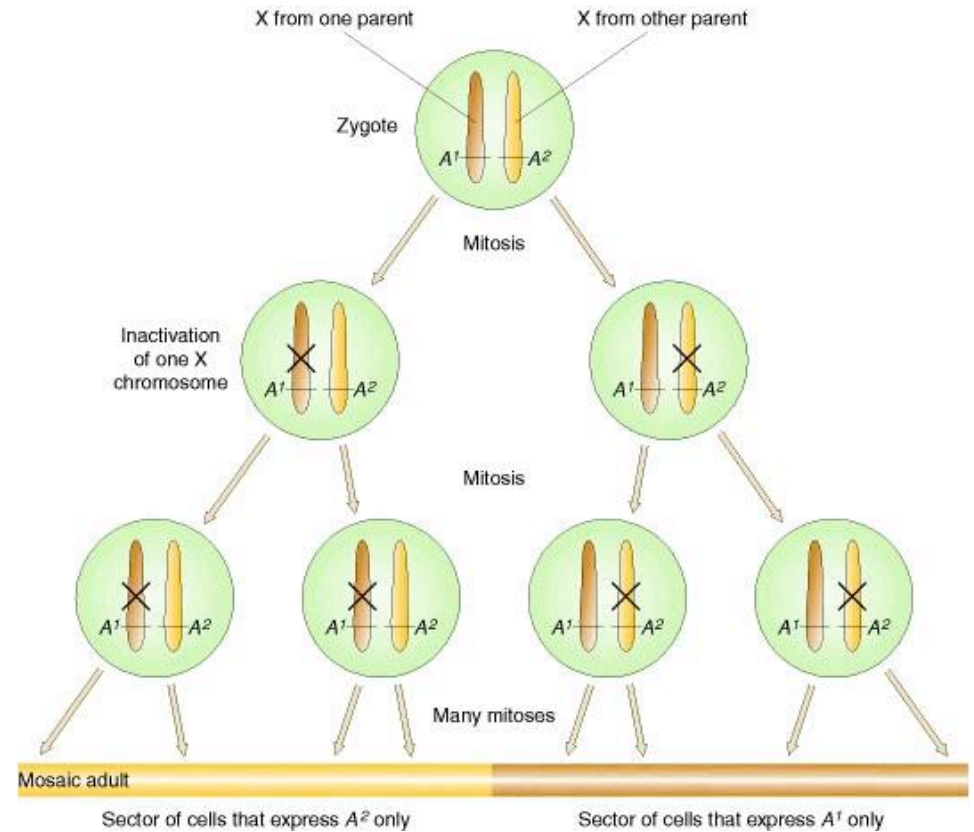
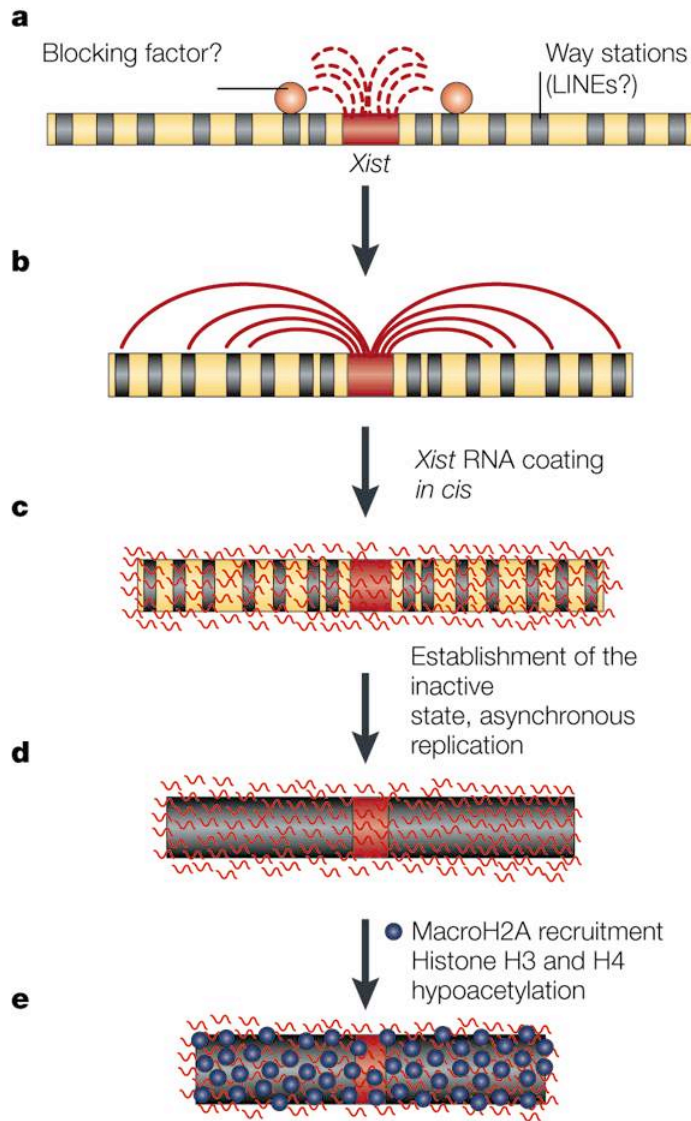
- a csimpánz Y kromoszóma 30%-a nem illeszthető a humán Y kromoszómához (ez a genom maradékának csak 2%-ra igaz)

# Az Y kromoszóma nem-rekombináldó régiójának genetikai térképe



Function	Copy number	Genes	PAR	Genes	Copy number	Function
Transcription factor - sex determination	1	<i>SRY</i>	1	<i>RPS4Y</i>	1	Protein of small ribosomal subunit
Testis transcript 1	m	<i>TTY1</i>	2	<i>ZFY</i>	1	Zinc finger transcription factor
Cyclin B binding protein	m	<i>TSPY</i>	3	<i>PCDHY</i>	1	Protocadherin - cell adhesion
Protein tyrosine phosphatase	m	<i>PRY</i>	4A	<i>PRKY</i>	1	Ser/Thr protein kinase
Testis transcript 1	m	<i>TTY1</i>	4B	<i>AMELY</i>	1	Tooth enamel formation
Testis transcript 2	m	<i>TTY2</i>		Centromere		
Cyclin B binding protein	m	<i>TSPY</i>	5	<i>USP9Y</i>	1	Deubiquinating enzyme
				<i>DBY</i>	1	DEAD-box - RNA helicase
				<i>UTY</i>	1	TPR-motif
				<i>TB4Y</i>	1	Actin sequestration
				<i>VCY</i>	2	Variable charged protein
Chromodomain protein	m	<i>CDY</i>		<i>SMCY</i>	1	Transcription factor
Membrane transport protein	m	<i>XKRY</i>		<i>EIF1AY</i>	1	Translation initiation factor
				<i>RBMY</i>	30	RNA-binding protein
Protein tyrosine phosphatase	m	<i>PRY</i>	6	<i>RBMY</i>	30	RNA-binding protein
Testis transcript 2	m	<i>TTY2</i>				
RNA-binding protein	4	<i>DAZ</i>				
Basic protein	m	<i>BPY2</i>				
Protein tyrosine phosphatase	m	<i>PRY</i>				
Chromodomain protein	m	<i>CDY</i>				
			7			
Y-chromosome genes not found on the X			PAR			Y-chromosome genes with homologs on the X

# Az X kromoszóma inaktivációján (XCI) alapuló dóziskompensáció

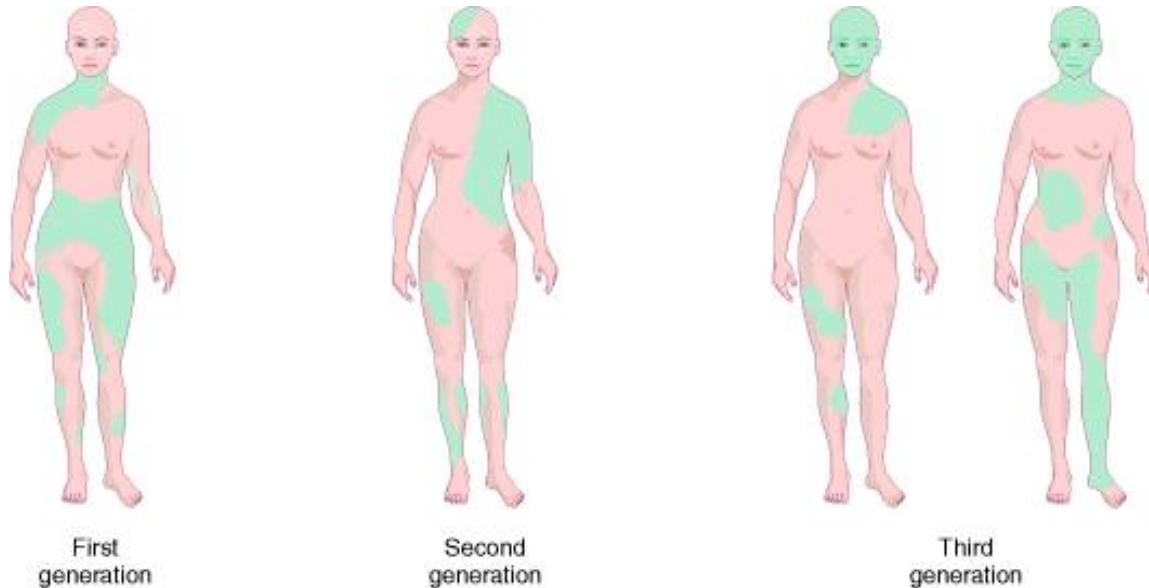


# Az XCI fenotípusos hatása



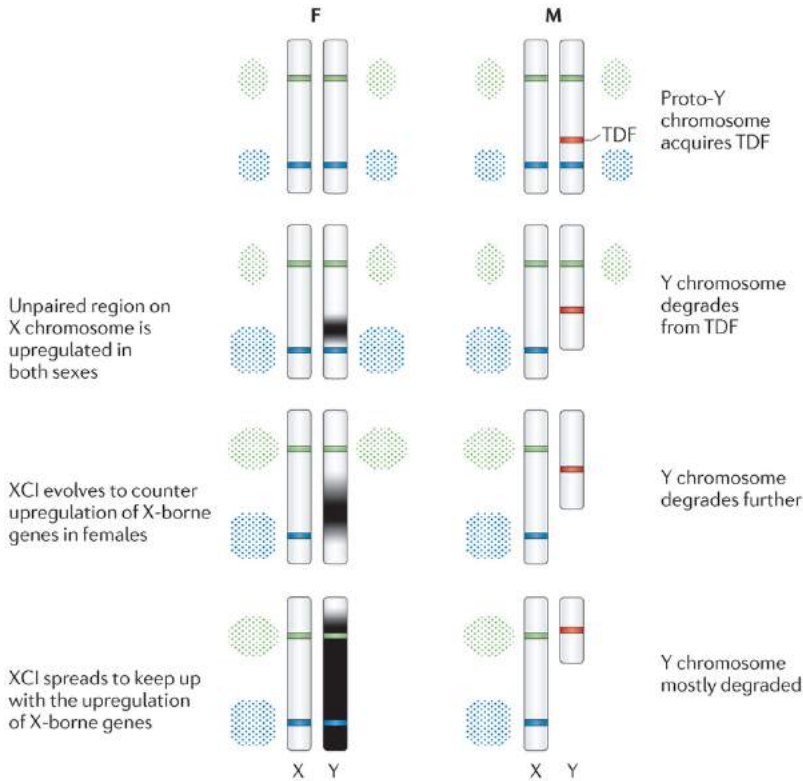
- X-hez kötött jellegek alléljai mozaikosan nyilvánulnak meg

- calico macskák:

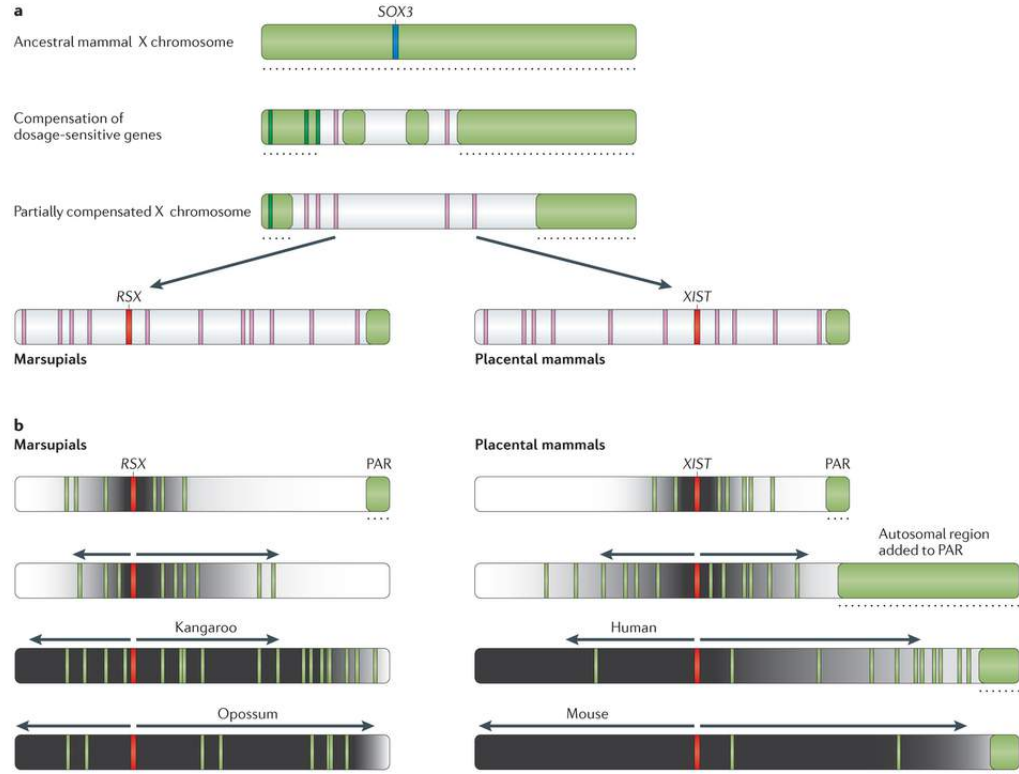


- három generáció heterozigóta nőtagjaiban megnyilvánuló anhydroticus ectodermalis dysplasia (izzadságmirigyek hiánya - zöld színnel jelölve).

# XCI evolúciója emlősökben



Nature Reviews | Genetics



Nature Reviews | Genetics

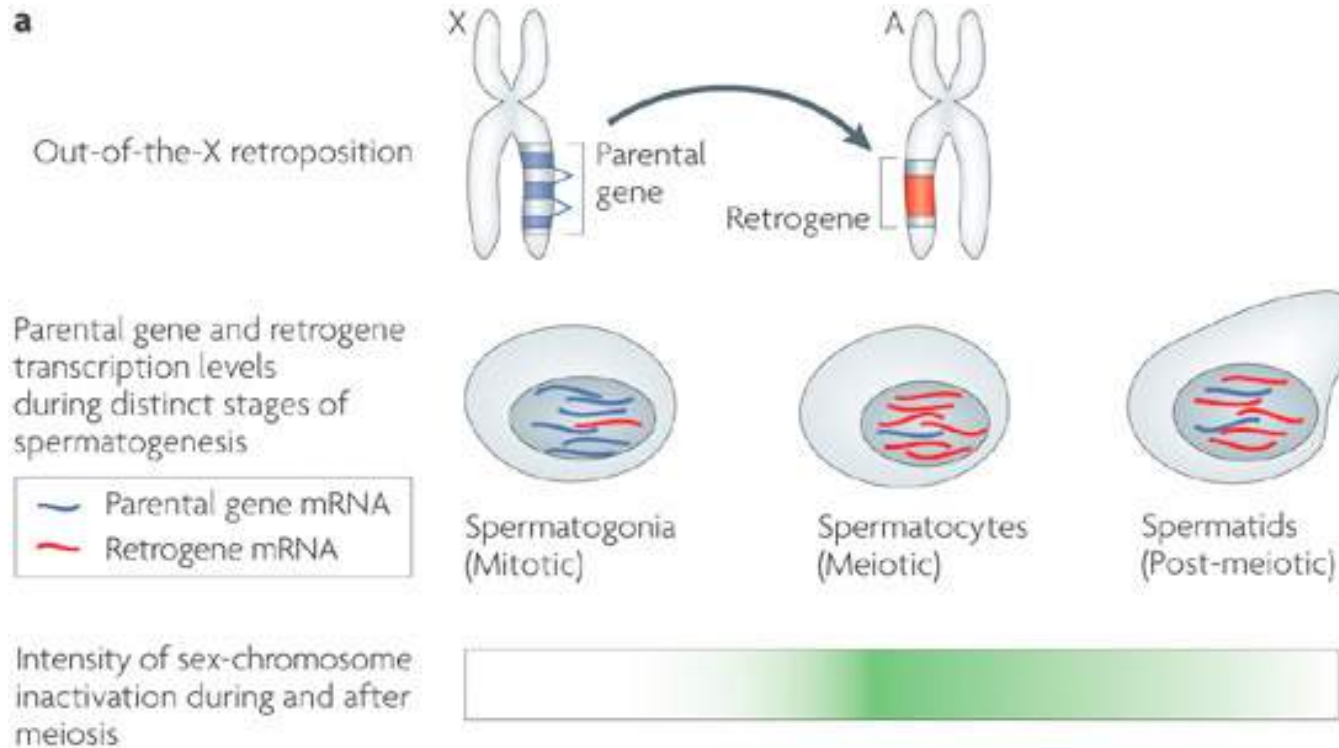
- a proto-Y degradációjával párhuzamosan az X kromoszómán felerősödik az Y-ról elvesző gének átírása, majd ezt ellensúlyozza fokozatosan a megjelenő XCI

- méhlepényesekben a *XIST*, míg erszényesekben az *RSX* (*RNA on the silent X*) transzkriptum felelős az XCI-ért
- különböző fajokban különböző mértékű az XCI – a zöld sávok escaper géneket jelölnek (Emberben a gének 15%-a átíródik, egérben csak 3%)

(Graves 2016 *Nat Rev Gen*)

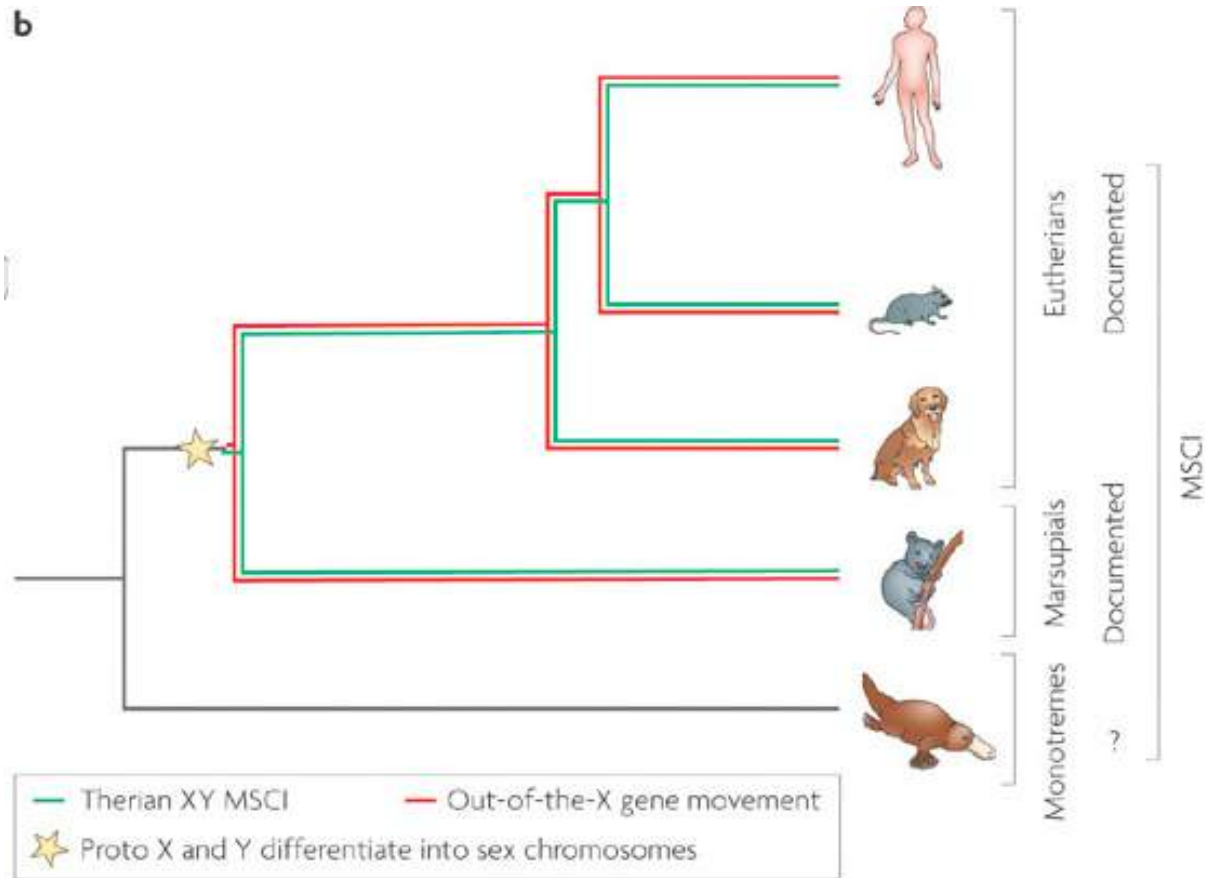


# Meiotikus szex kromoszóma inaktiváció és genetikai hatásai - retrotranszpozíció



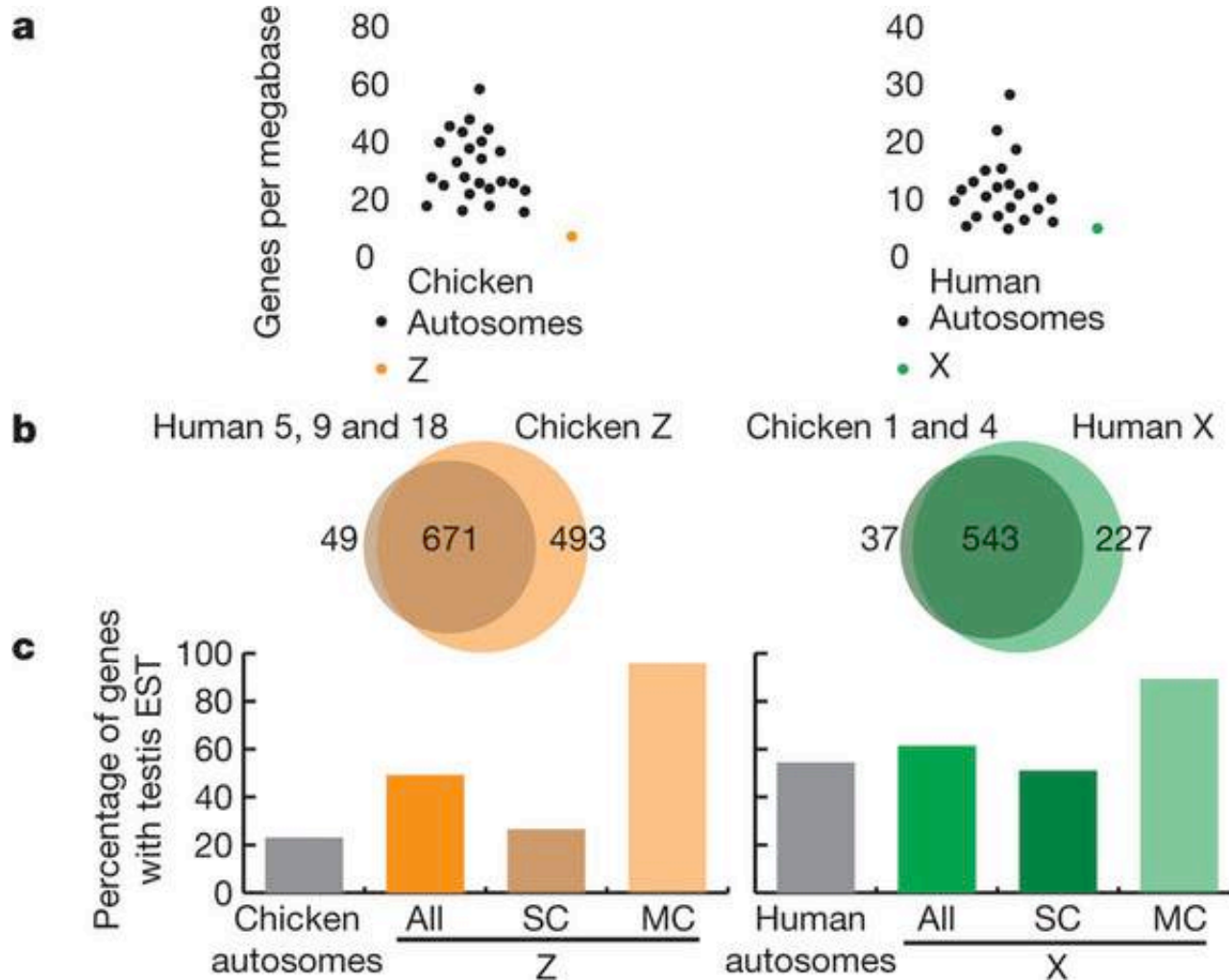
MSCI = meiotikus szex kromoszóma inaktiváció (az X és Y kromoszómák transzkripciók kikapcsolása a spermatogenezis során, meiózis alatt)

# Meiotikus szex kromoszóma inaktiváció és genetikai hatásai - retrotranszpozíció



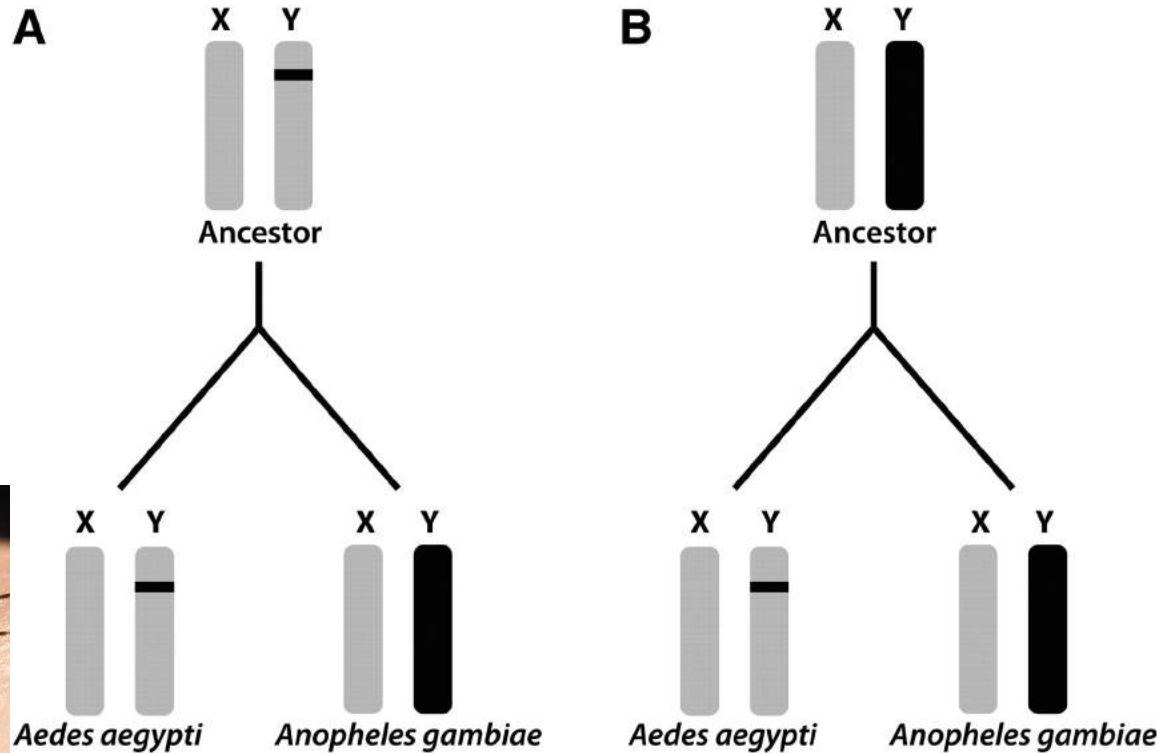
Az X-ről származó retorgének az átlagosnál gyakrabban és specifikusabban expresszálódnak spermatogenezis során, mint más, szintén a herékben kifejeződő retorgének. Ennek alapján valószínűsíthető, hogy erős szelekció biztosította rögzülésüket, hogy az MSCI alatti géncsendesítést kompenzálják.

# Meiotikus szex kromoszóma inaktiváció és genetikai hatásai - gén duplikáció



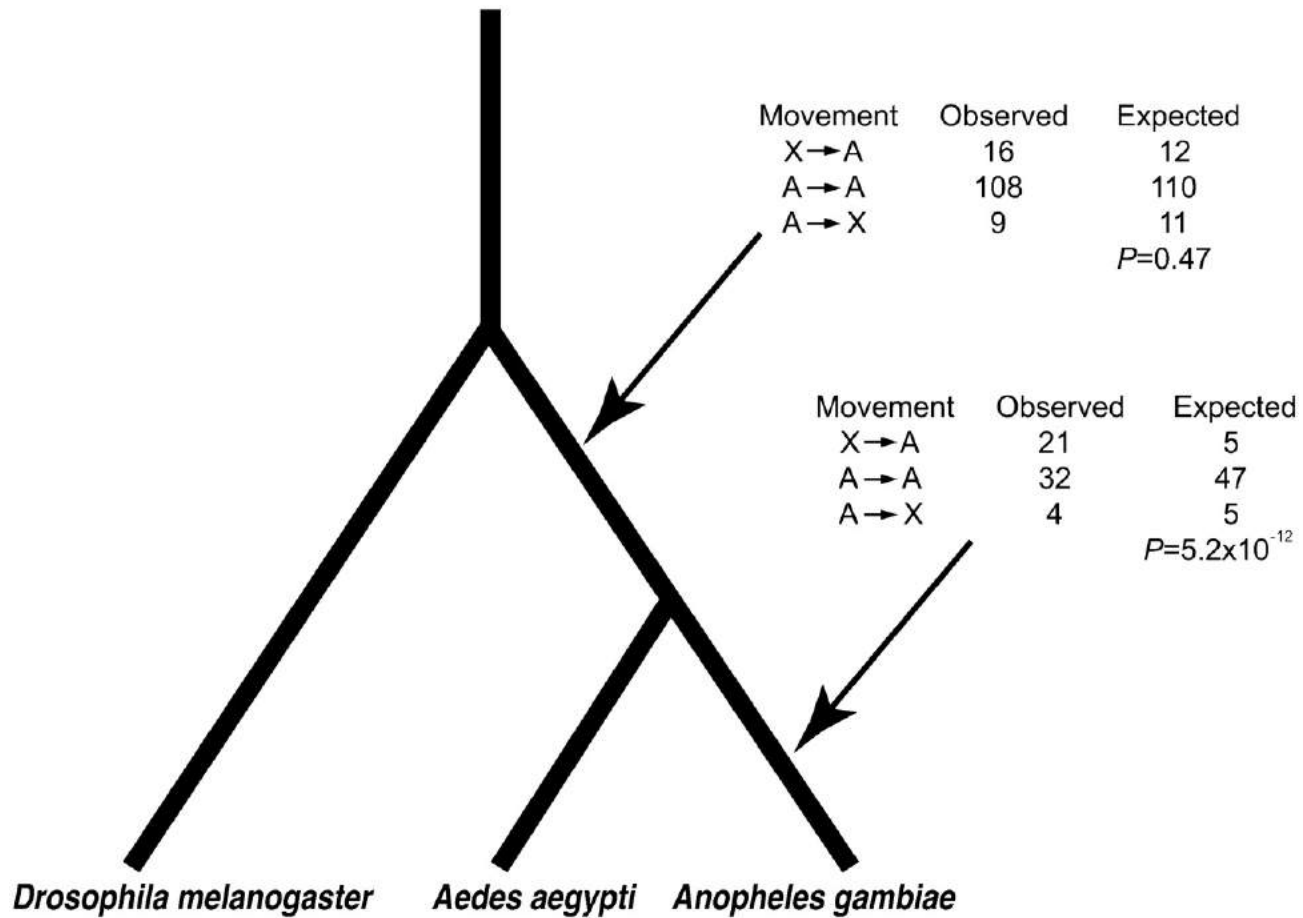
(Bellott et al. (2010) *Nature*)

# Szex kromoszóma evolúció szúnyogokban

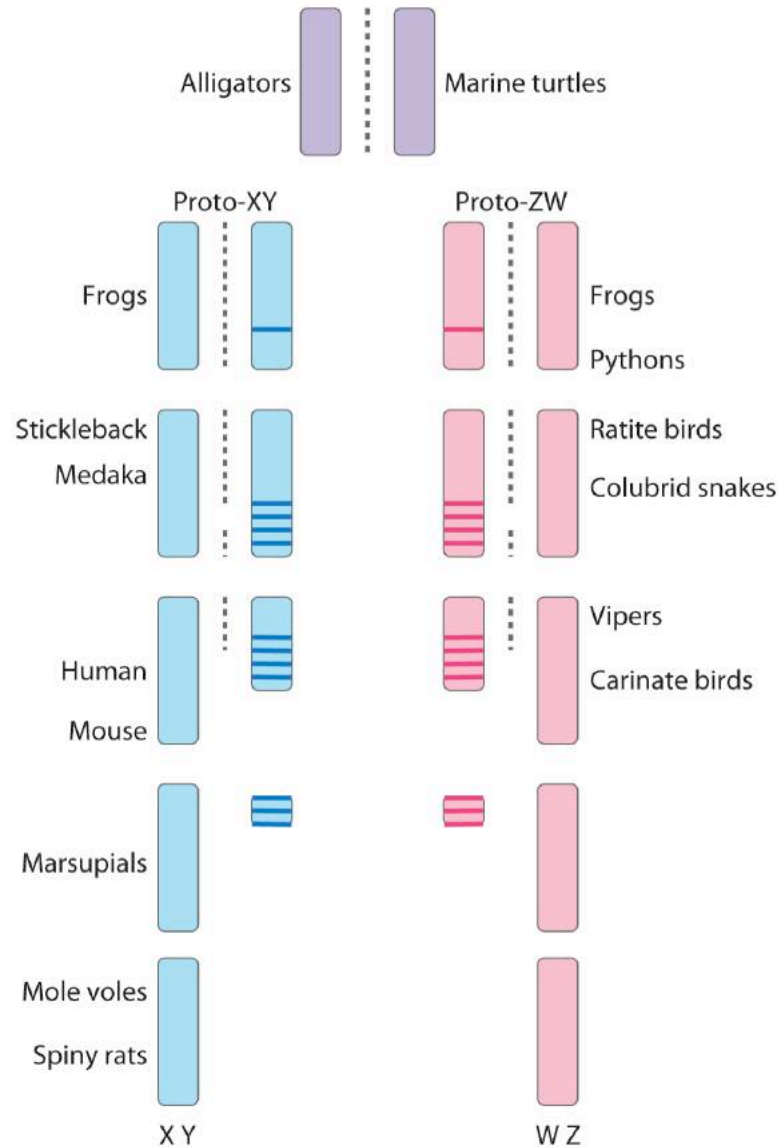


If the common ancestor of *Ae. aegypti* and *An. gambiae* had homomorphic sex chromosomes (Figure 1A), there should be an excess of retrogene movement off the X chromosome in *An. gambiae* only after the divergence of the two lineages (i.e., since *An. gambiae* evolved a differentiated X chromosome). In contrast, if the common ancestor had fully heteromorphic chromosomes (Figure 1B), then our prediction is that there will be an excess of gene movement off the *An. gambiae* X on both the shared ancestral branch and the *Anopheles*-specific branch after the split with *Aedes*.

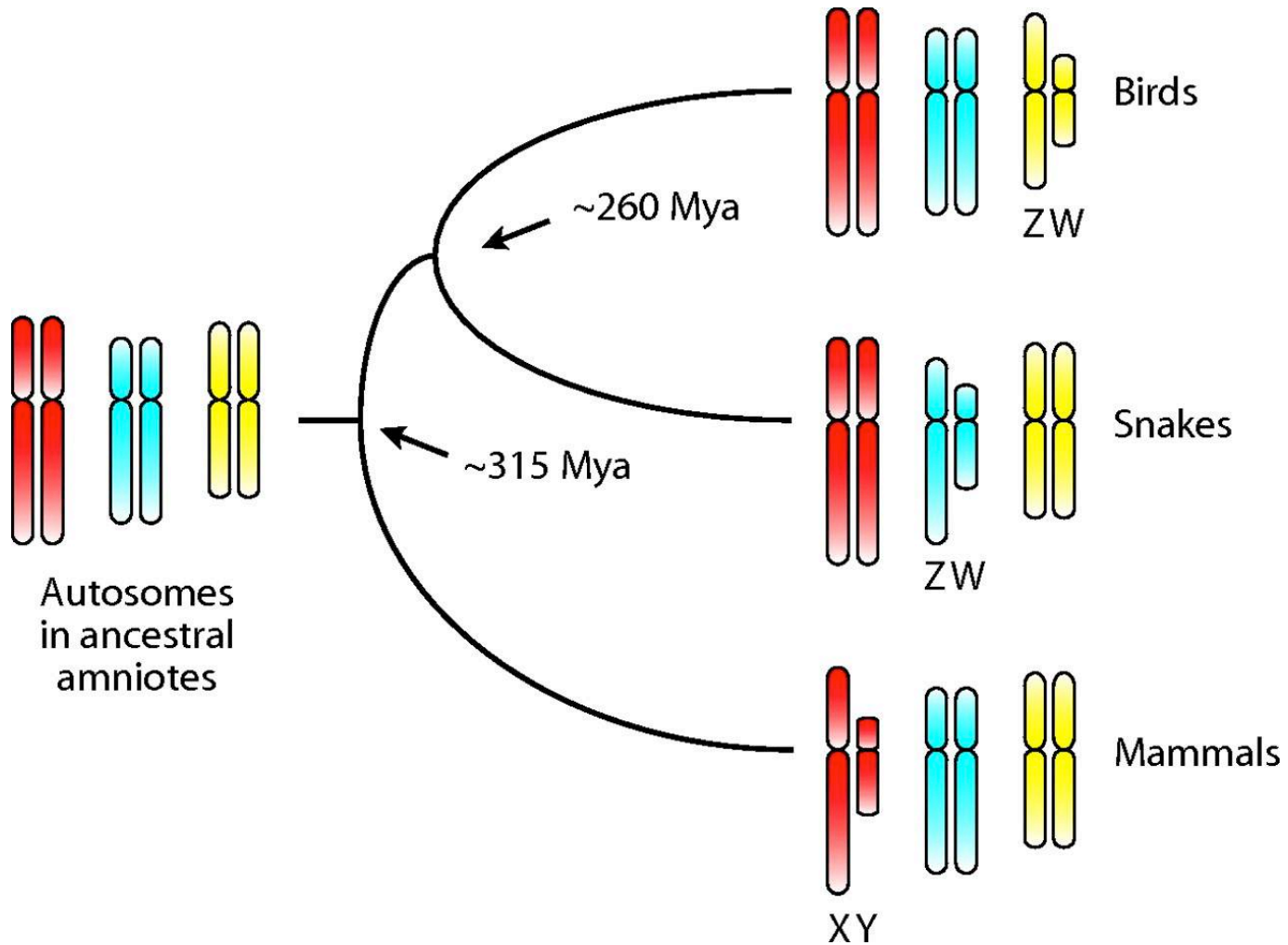
# Szex kromoszóma evolúció szúnyogokban



# Szex-specifikus elem kialakulása autoszómából

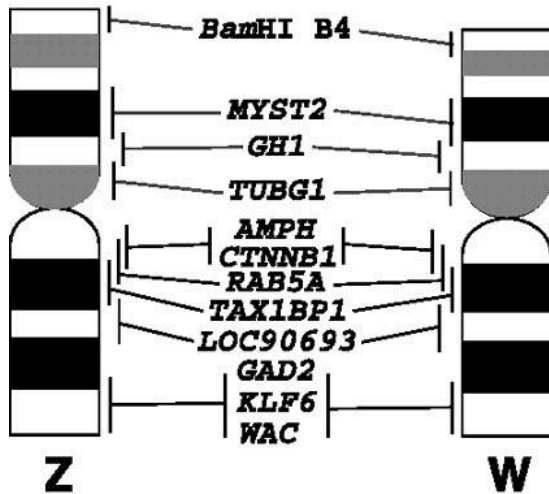


# Az amnióta szex kromoszómák független eredete

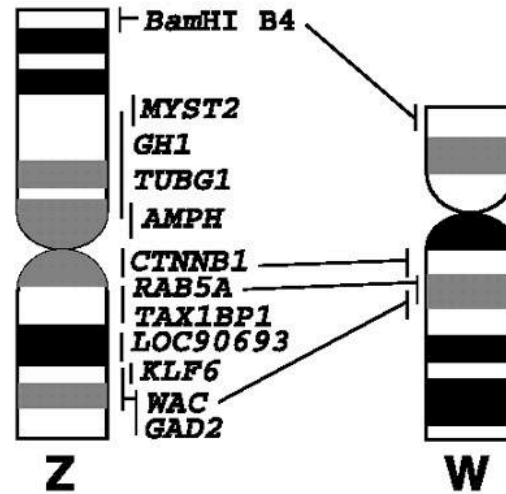


(Vallender and Lahn (2006) *PNAS*)

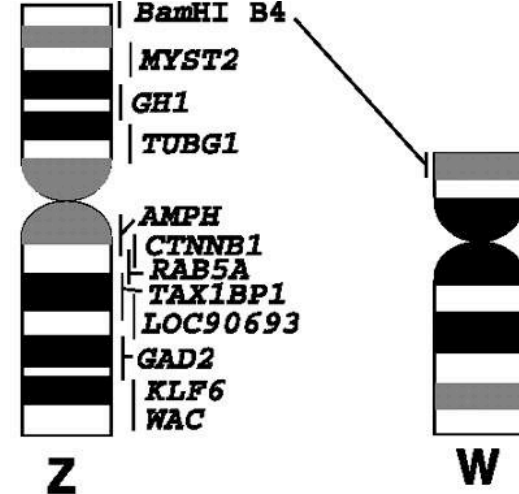
# Kígyó szex kromoszómák cytogenetikai térképe



*Python molurus*



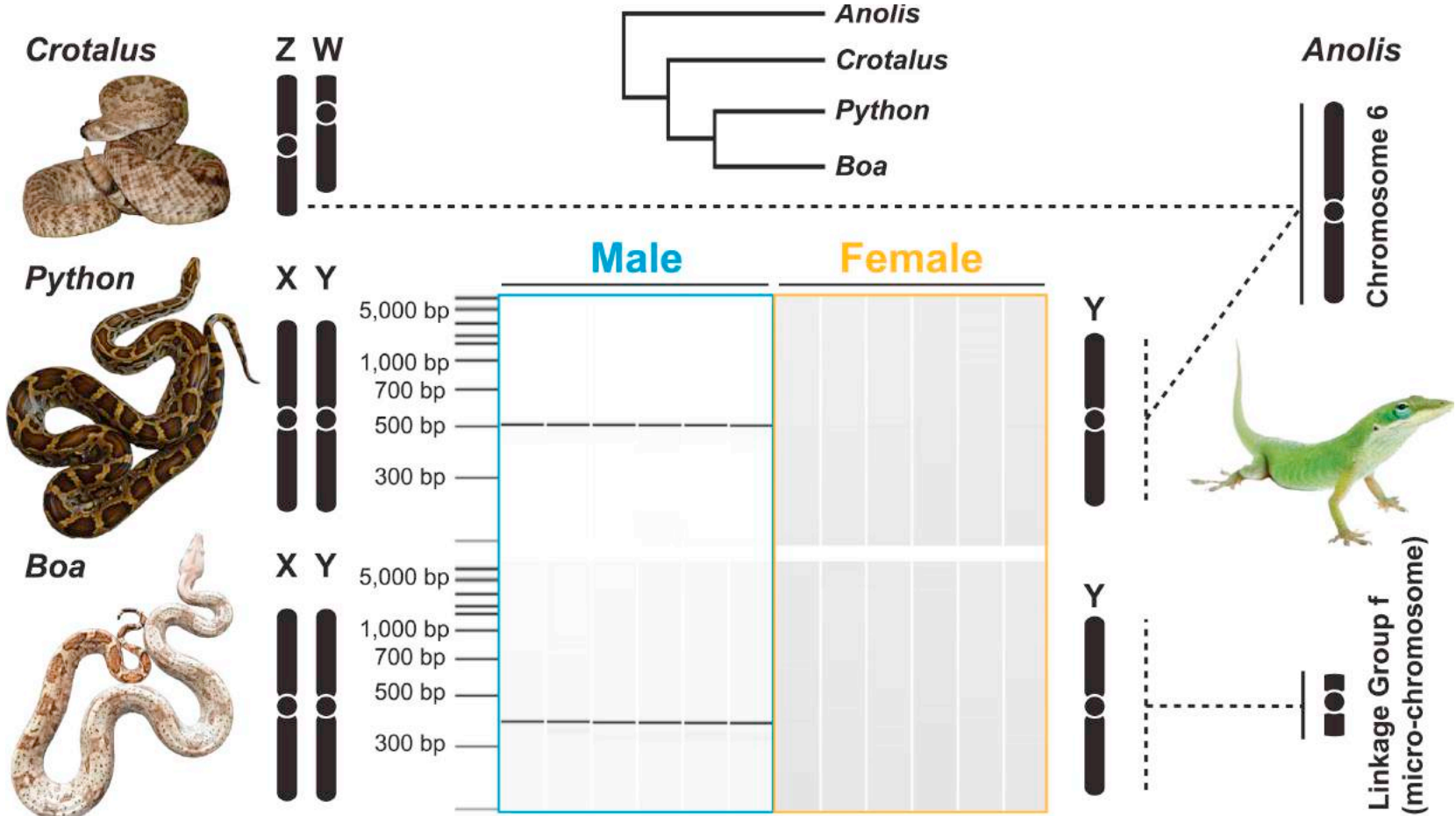
*Elaphe quadrivirgata*



*Trimeresurus flavoviridis*

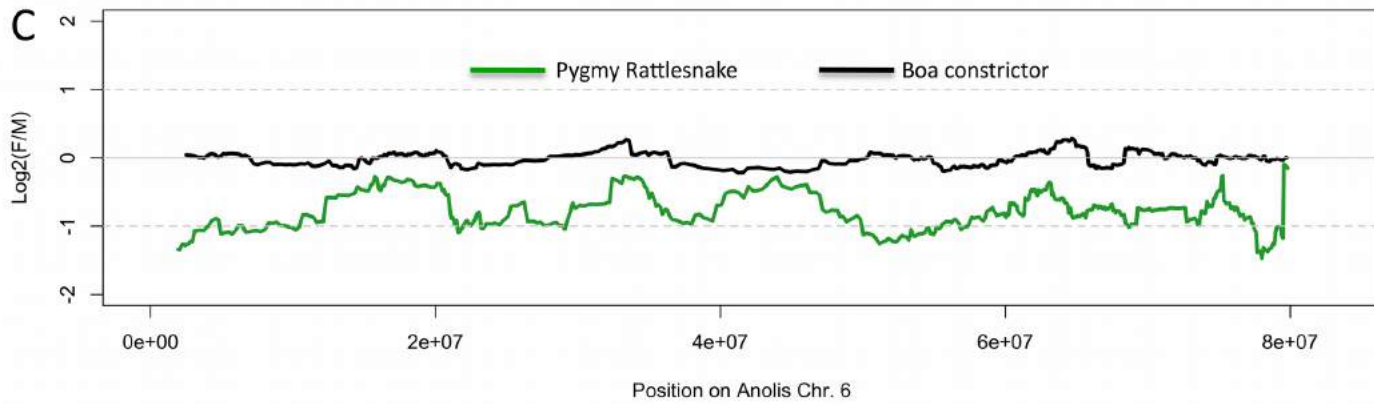
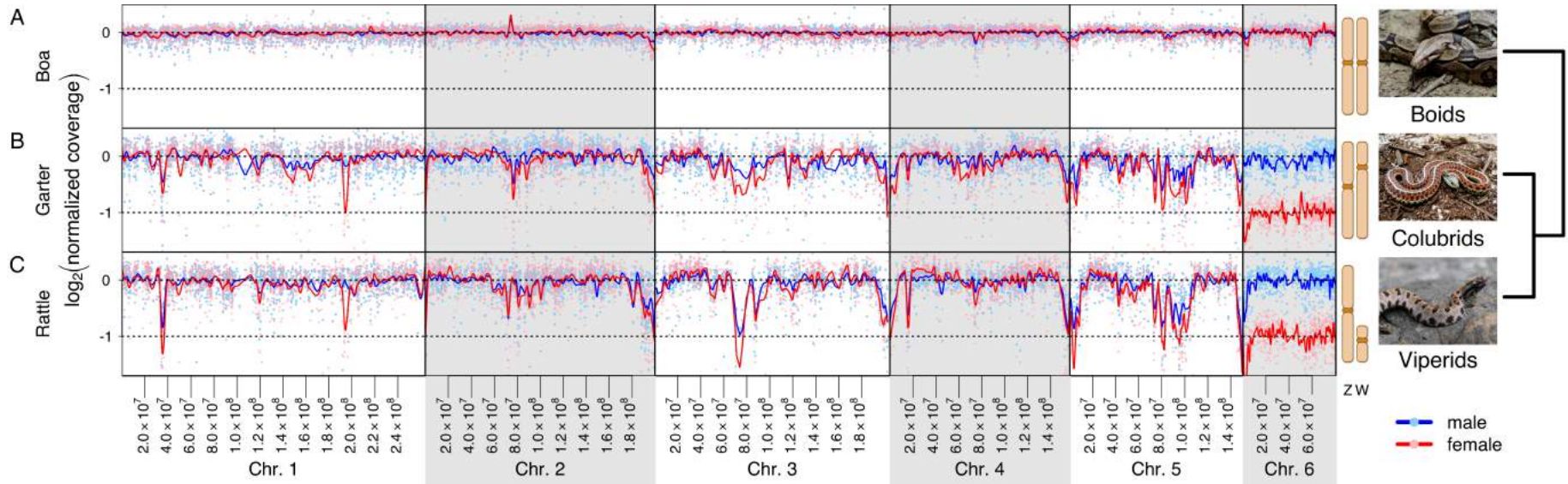


# DE: boákban és pitonokban nem is ZW rendszer van!



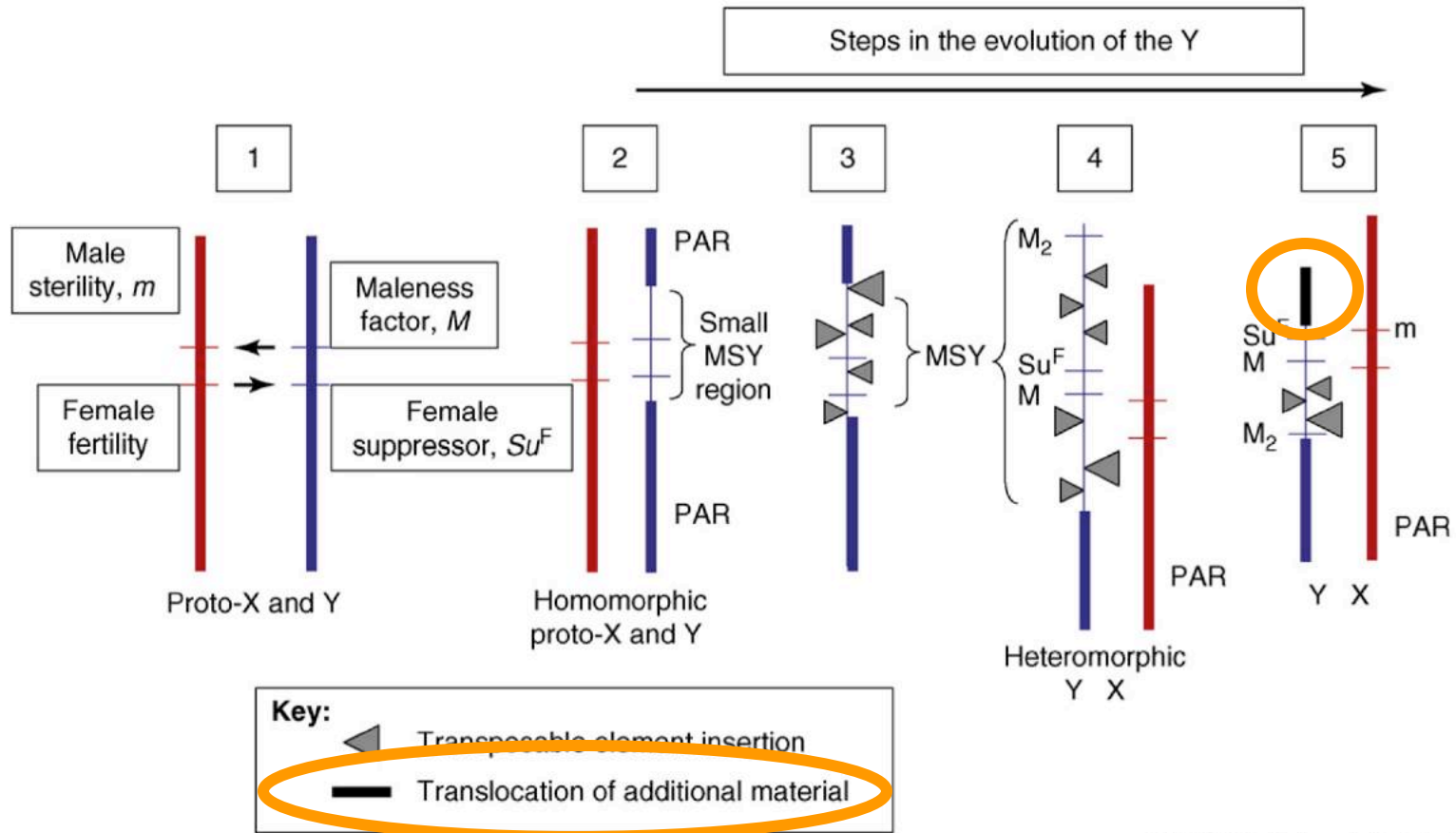
- Plusz bizonyíték: ZW rendszer esetében más fajknál partenogenezissel csak ZZ hímek jönnek létre, de boáknál nőstények
- Ráadásul ezeket párosítva vad hímmel, fele-fele arányban lesznek hímek és nőstények (csak XY rendszer esetében lehet ez)

# A kígyókban nem figyelhető meg dóziskompenzáció



(Vicoso et al. (2013) *PLOS Bio*)

# Szex kromoszómák evolúciója - II.

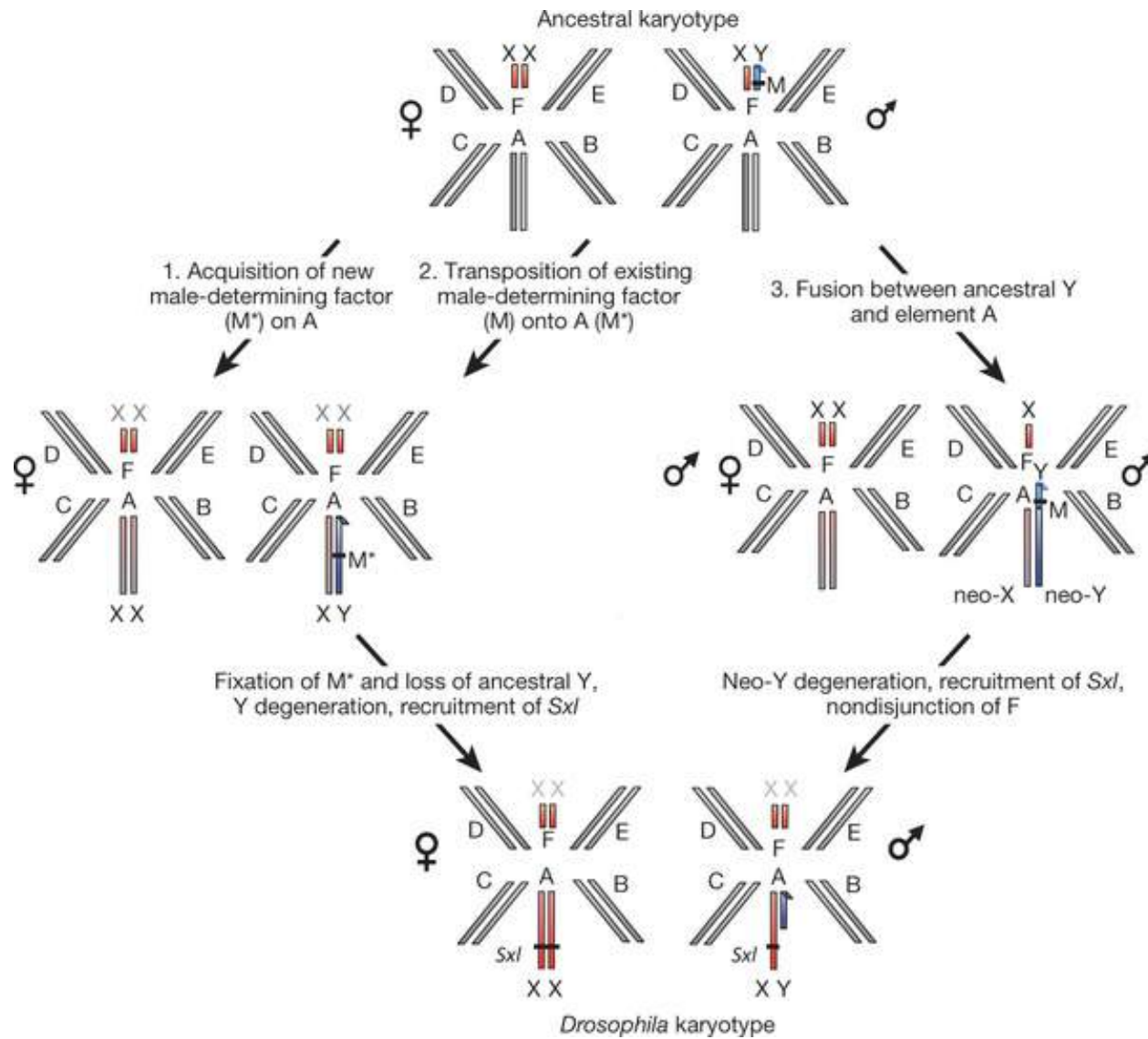


# Szex kromoszóma evolúció a Diptera csoportban

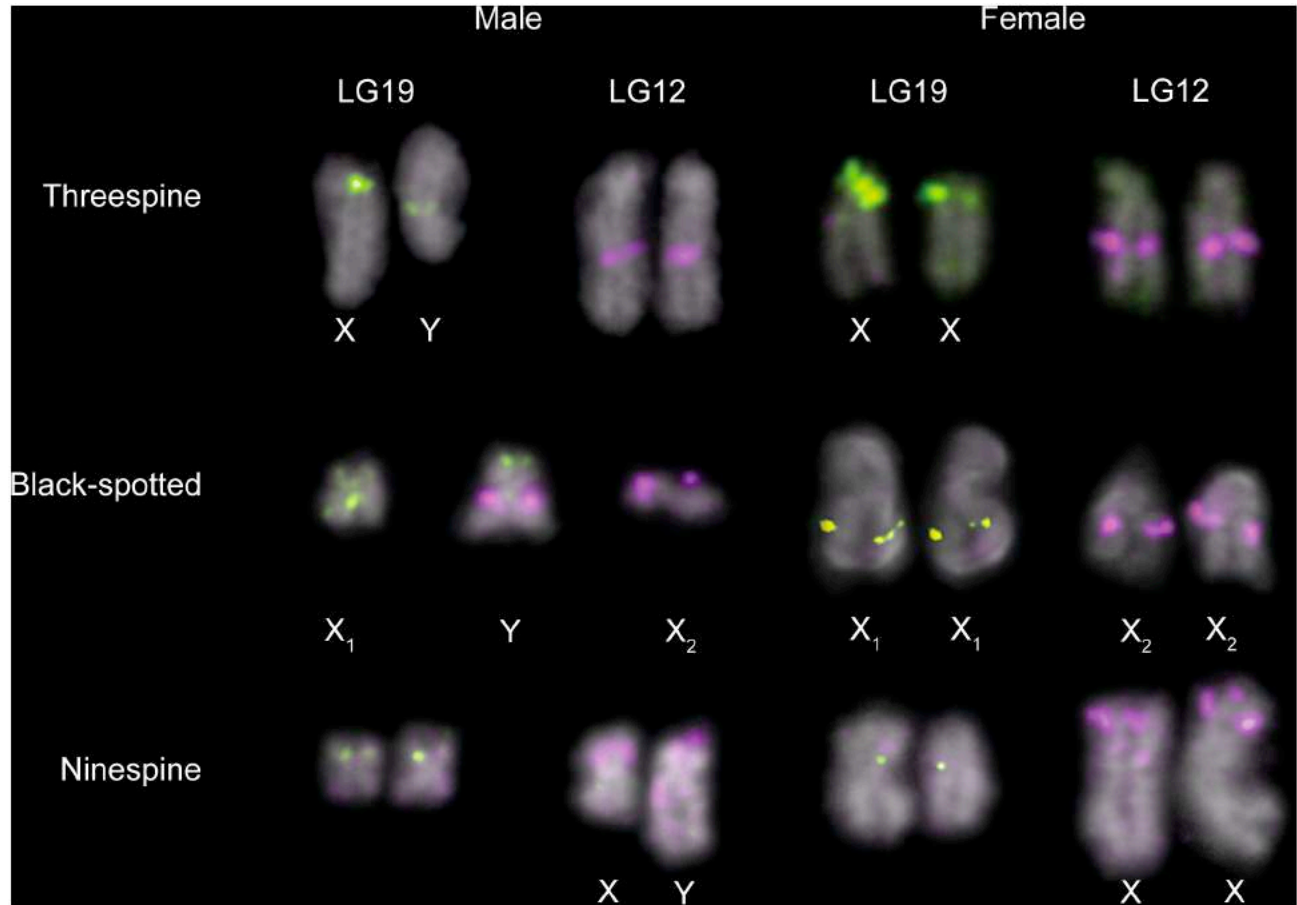
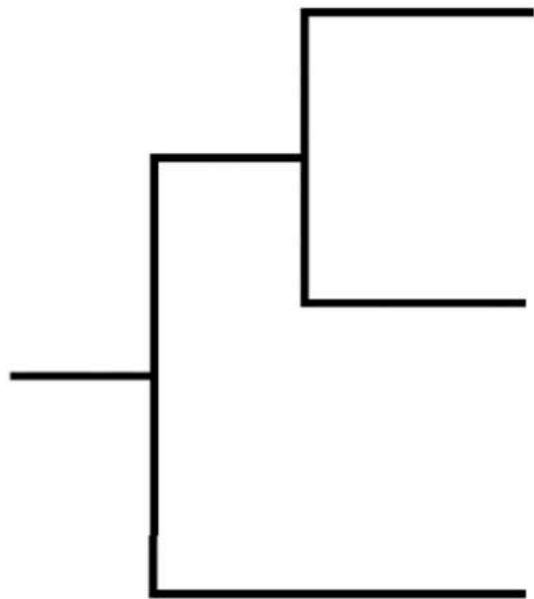


$\text{Log}_2$  (male/female coverage)

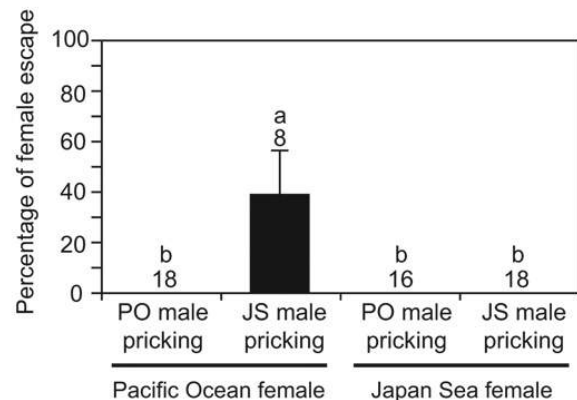
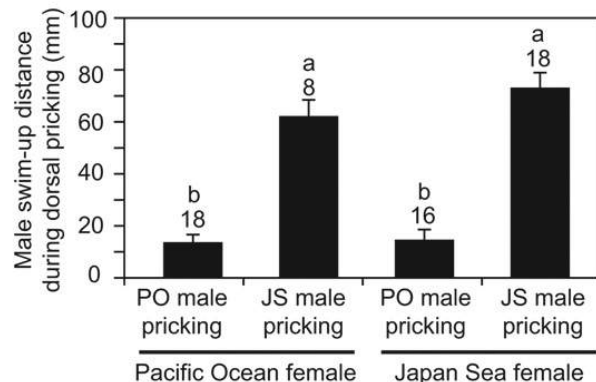
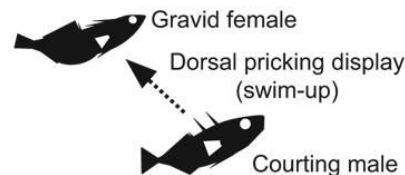
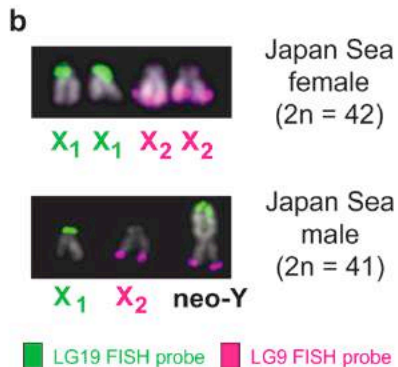
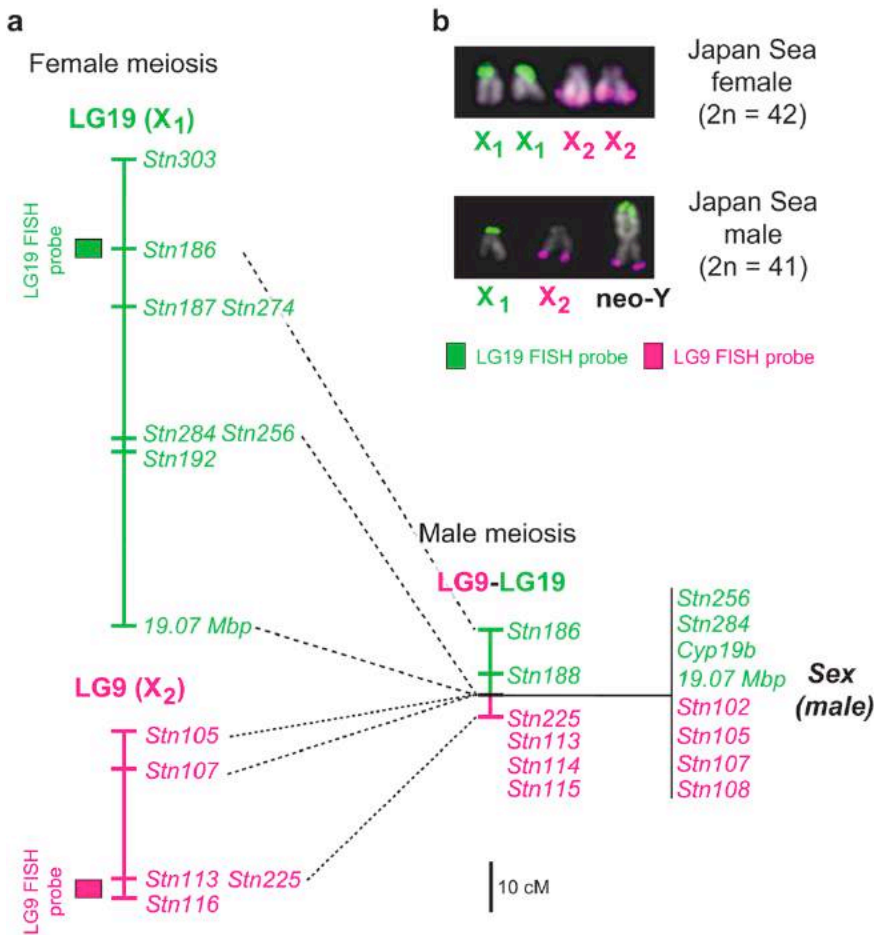
# Szex kromoszóma evolúció a Diptera csoportban



# Szex kromoszóma evolúció tüskés pikókban

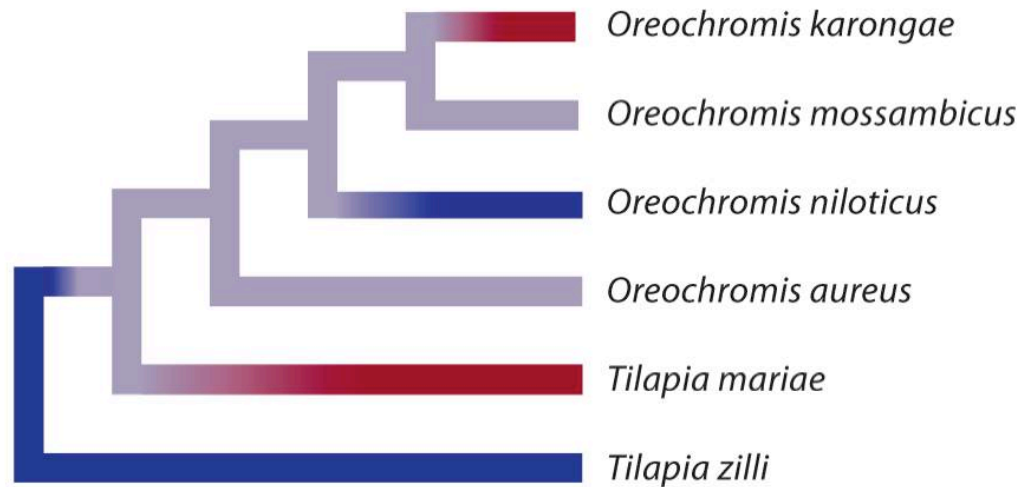


# Egy új szex-kromoszóma kialakulása lehet reprodukciós izoláció alapja



A dorzális túske hosszát és az agresszív udvarló magatartást egyaránt a LG9 kódolja.

# Bölcsőszájú sügérek szex determinációs rendszereinek gyors változása



- Female heterogametic (ZZ-ZW)
- Male heterogametic (XX-XY)
- Competing systems (ZZ-ZW and XX-XY)

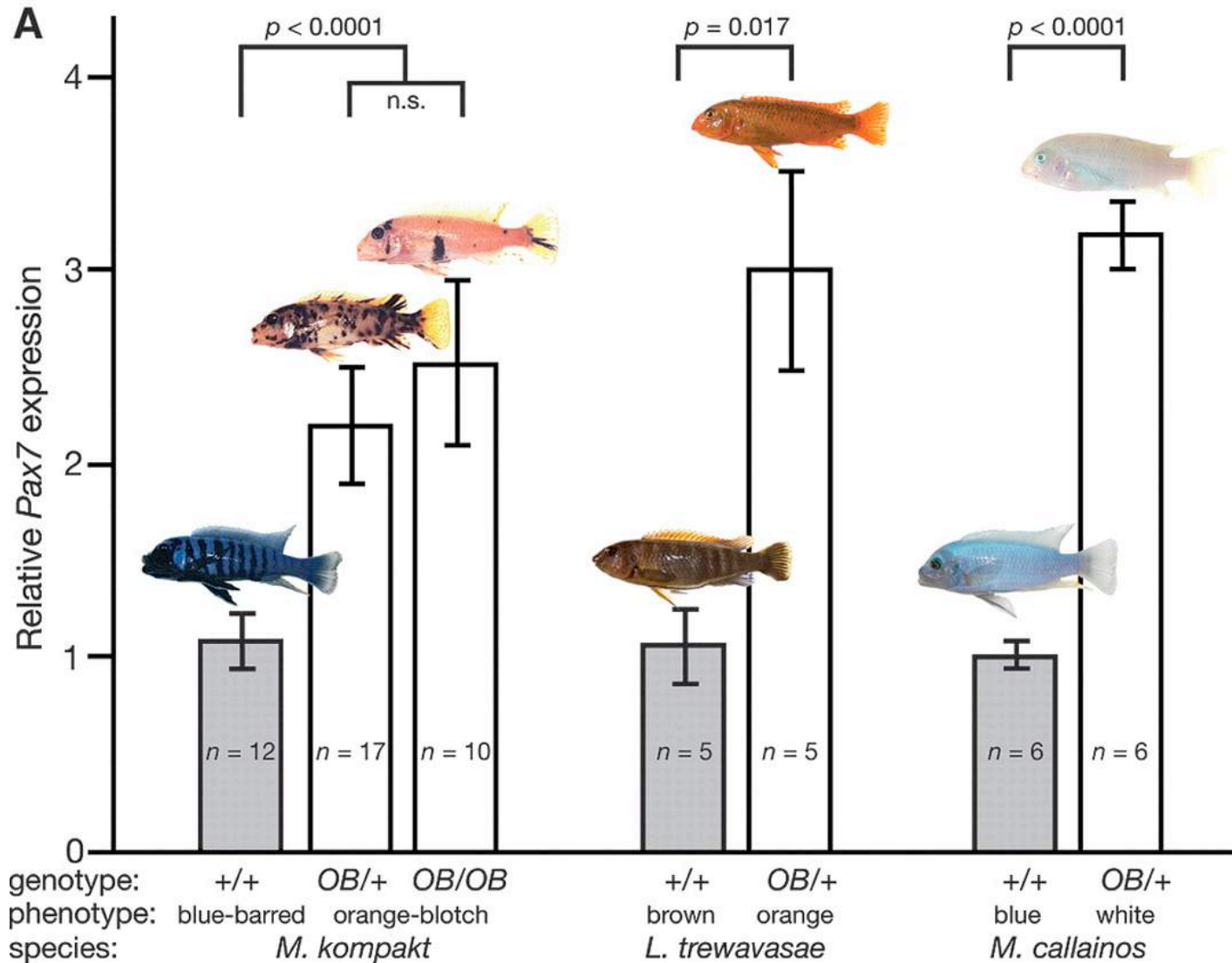


# Az OB fenotípus: hogyan oldhatja fel a szexuális konfliktust a szex kromoszómák evolúciója



- A “narancs foltos” (“orange blotch”) fenotípus előnyös a nőstényeknek, mert növeli a túlélési esélyeiket, de a hímek számára hátrányos, mert a nászruházatukat tönkreteszi

# A narancs foltos (OB) forma a *pax7* gén szabályozó mutációjából ered



(Roberts et al. (2009) *Science*)

# Az OB allél és a szex determinációs gén együtt öröklődik

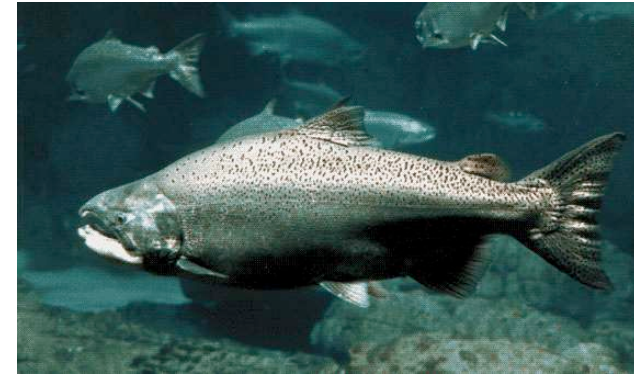
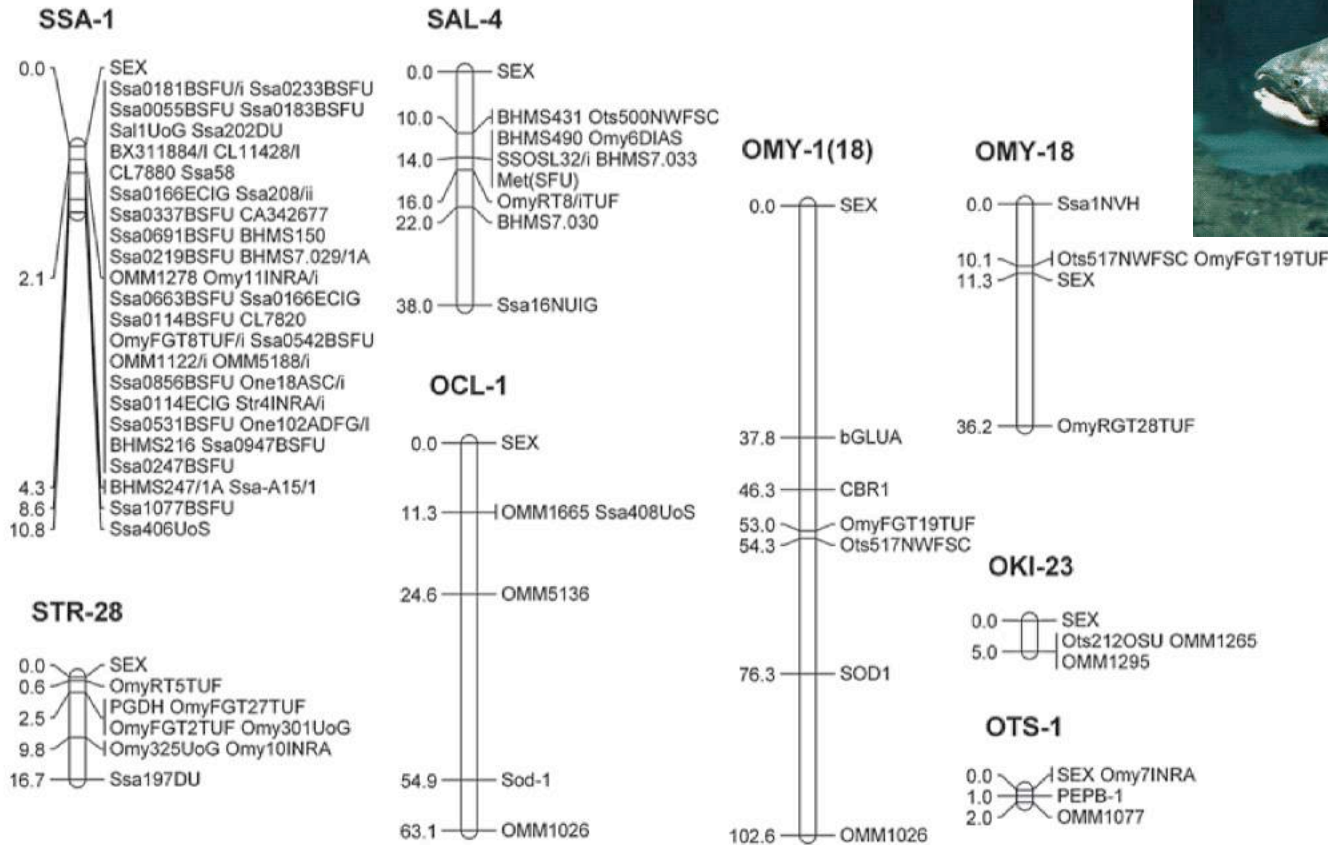


- az elmélet azt diktálná, hogy az antagonisztikus szelekcióból eredő genetikai konfliktust a jelleg nem-függő expressziója oldhatja fel.

A jelek szerint ez történt:

- az OB allél nem választható el a szex determinációs (W) faktortól, mindkettő az LG5-ön van.
- nagyon kevés OB hím létezik, és ezek is genetikailag nőstények a W lókuszon, csak valami más hatás miatt revertáltak.

# A lazacfélék egy különleges esetét képviselhetik a szex-determinációs rendszerek evolúciójának



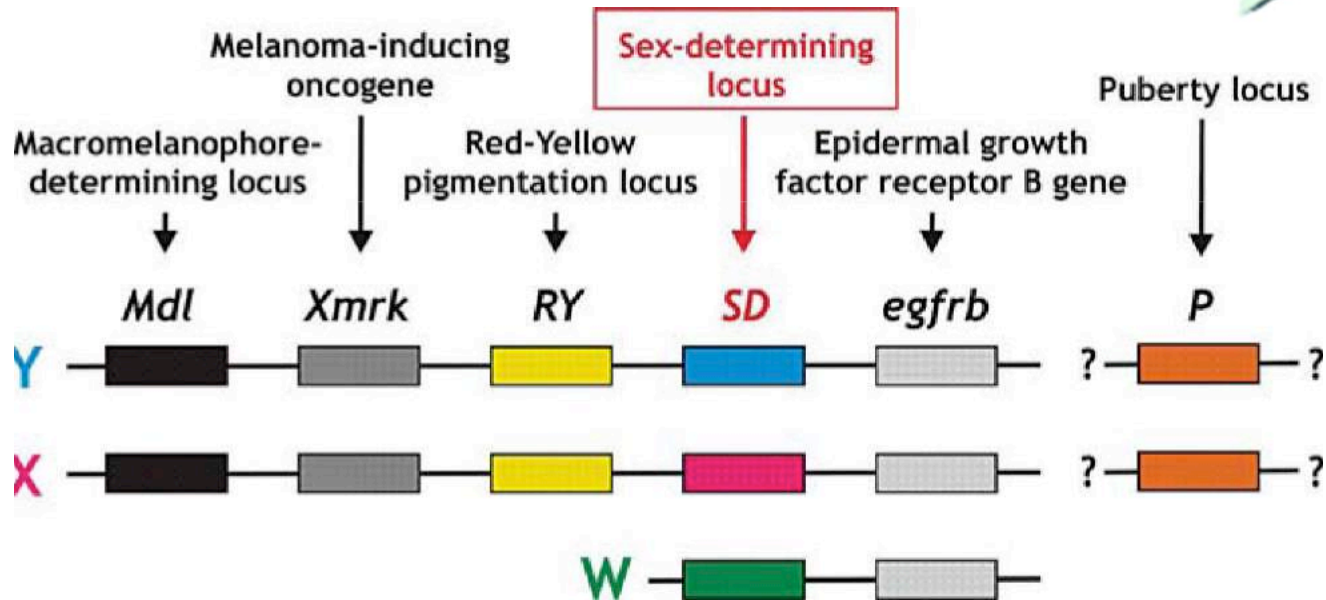
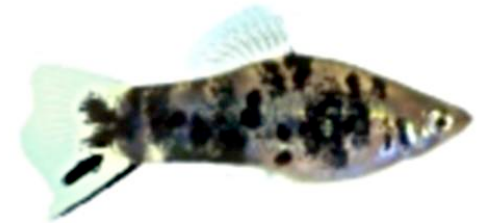
- a *SEX*-hez közeli genetikai markerek azonosak különböző fajokban => valószínűsíthető, hogy egy kisméretű szex-determinációs genomi régió transzpozíciójáról/transzlokációjáról van szó

# A szifók (*Xiphophorus maculatus*) különleges esete: XYW rendszer!



Nőstény genotípusok: XX, XW, YW

Hím genotípusok: XY, YY



Lehetséges magyarázatok:

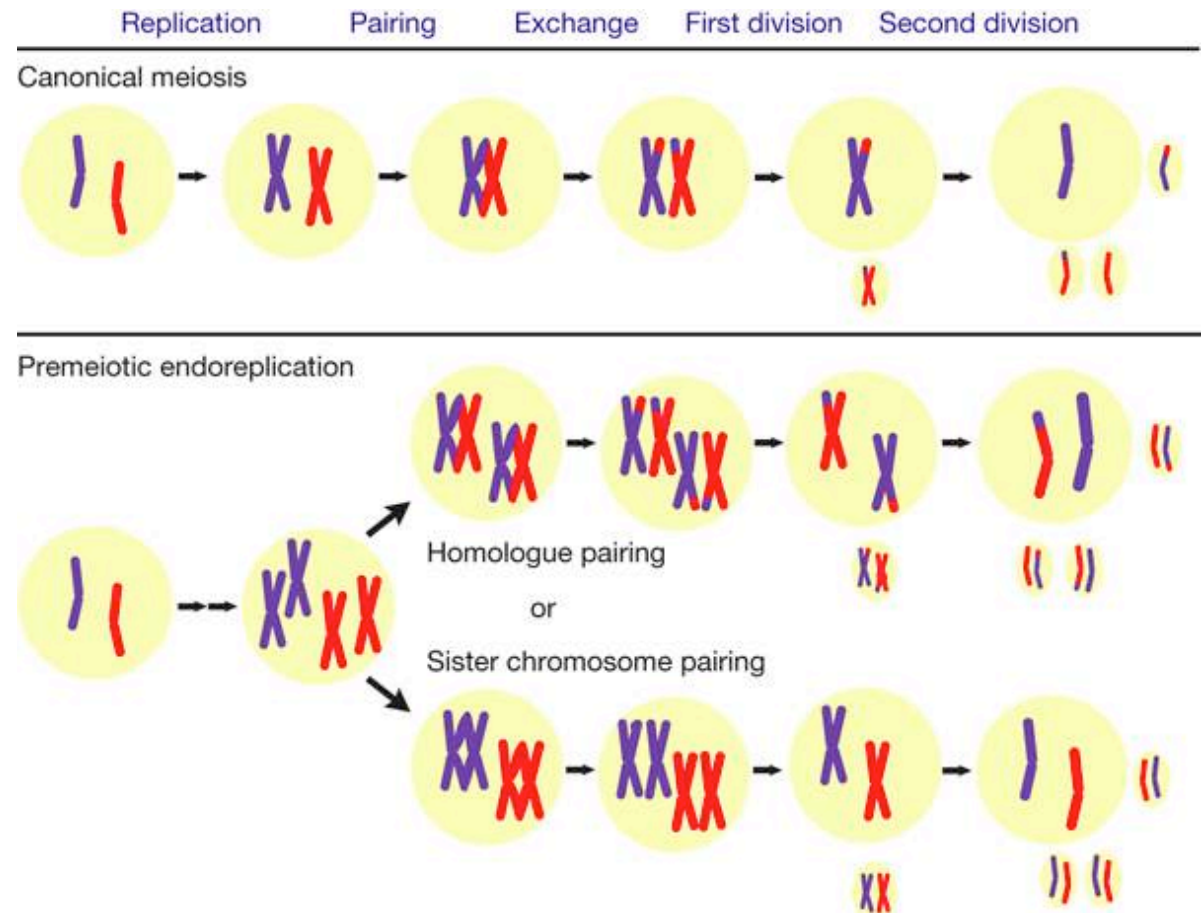
1. SD = a hím determinációs faktor, de csak az Y alléja aktív, az X és W nem. W-n található egy specifikus szupressora az SD<sup>Y</sup> allélnak.
2. Dózis hatás, amikor az Y kromoszómán két kópia van a szex meghatározó génből, az X-en egy, a W-n pedig egy sem.

# Egy hibrid teju faj és a heterozigócia fenntartása



- parthenogenezissel szaporodó fajokban az idő folyamán csökken a heterozigóta allélpárok aránya

- a tejuk ezt a meiózis során megvalósuló különleges testvér-kromoszóma párosítással kerülik el



# További olvasnivaló



Matt Ridley: The Advantage of Sex

<http://www.pbs.org/wgbh/evolution/sex/advantage/>

*Current Biology* - Biology of Sex Special Issue

<http://www.cell.com/current-biology/issue?pii=S0960-9822%2806%29X0354-8>

*Nature Scitable* - Chromosomes and Cytogenetics

<http://www.nature.com/scitable/topic/chromosomes-and-cytogenetics-7>

Strachan and Read: Human Molecular Genetics 2

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=hmg&part=A1680>

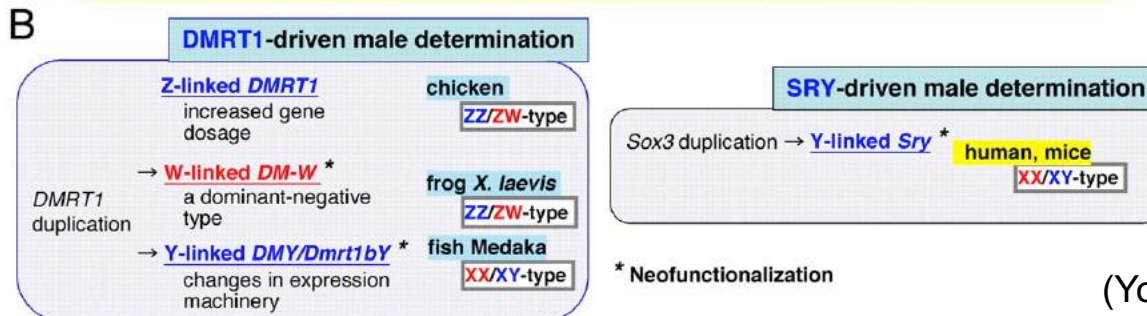
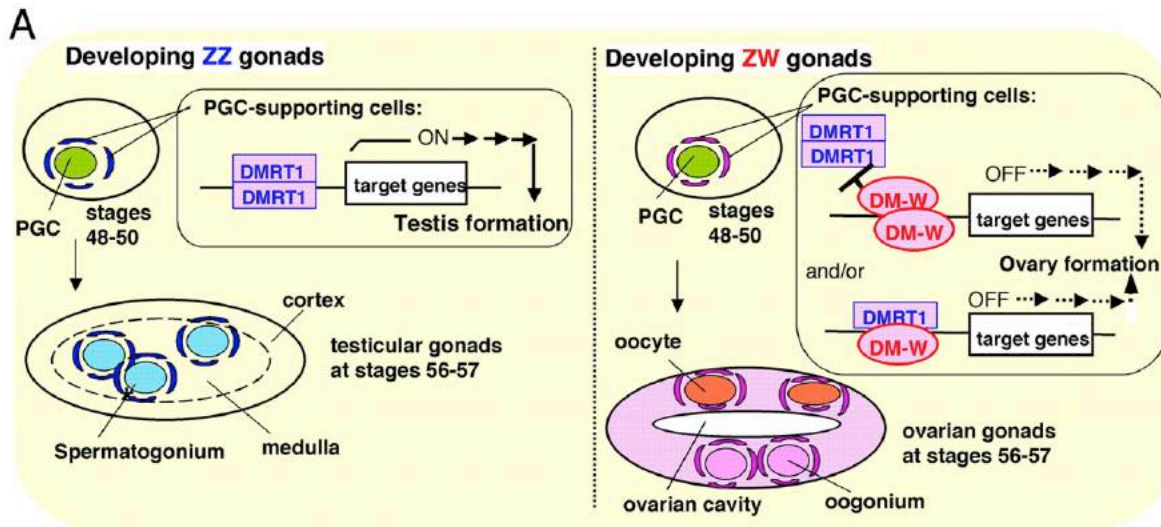
Gilbert: Developmental Biology (9th Edition) - Chapter 14: Sex Determination

<http://9e.devbio.com/chapter.php?ch=14>

# A *Xenopus laevis* ZW rendszere



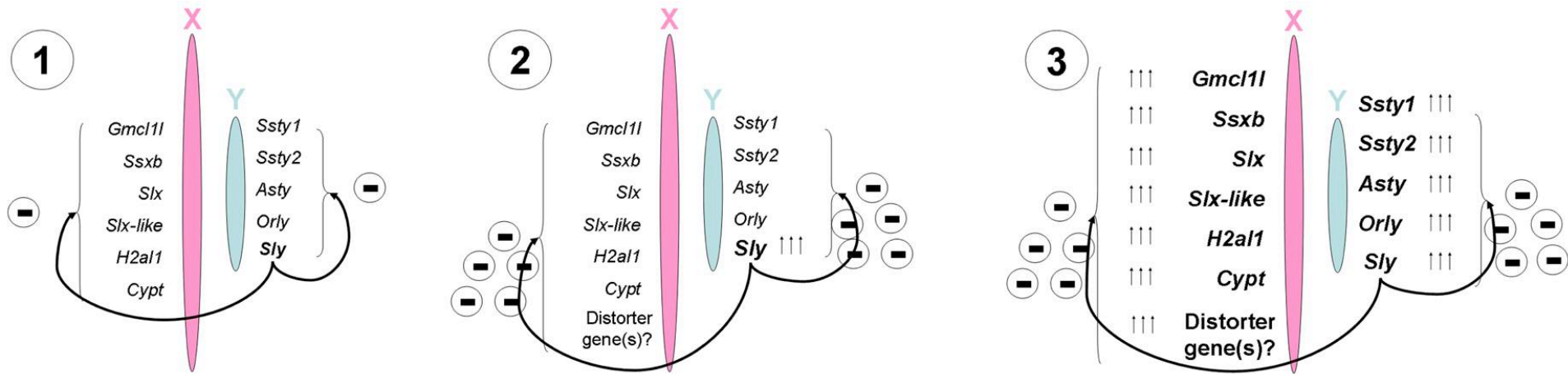
- nem dózis függő
- a W-n található, *DM-W* szex-determinációs gén határozza meg a nemet
- a *DM-W* a *DMRT1* domináns negatív formájaként működik



(Yoshimoto et al. (2010) *Development*)



# Sly alapú meiotikus szex kromoszóma inaktiváció és ezt kompenzáló gén duplikáció egérben



- az Y kromoszómán kódolt Sly fehérje a szex kromoszómákhoz kötődik és ez szerepet játszik az inaktivációjukban

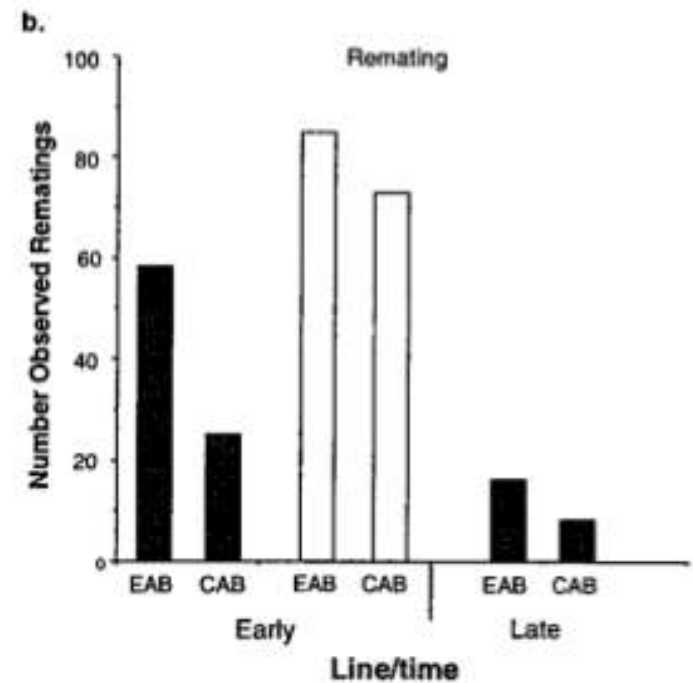
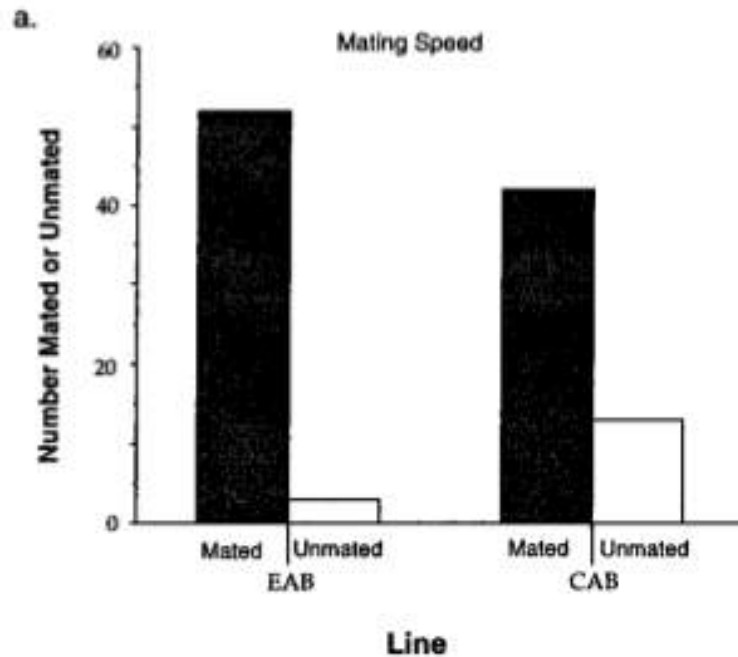
- a here specifikus gének ezért duplikáción mentek át, hogy meg tudják tartani (össz)expressziós szintjüket

# A nemek közti evolúciós verseny is magyarázza a kromoszómák összetételét



-William Rice kísérlete (1996, 1998): *Drosophilában* olyan rekombináció mentes rendszert hozott létre, ahol a teljes genetikai állomány Y kromoszómaként működött (egy külső pool-ból biztosította a nőstényeket)

-Kb 35 generáció után jelentős fitness előny alakult ki ezekben a hímekben a kontroll hímekhez képest

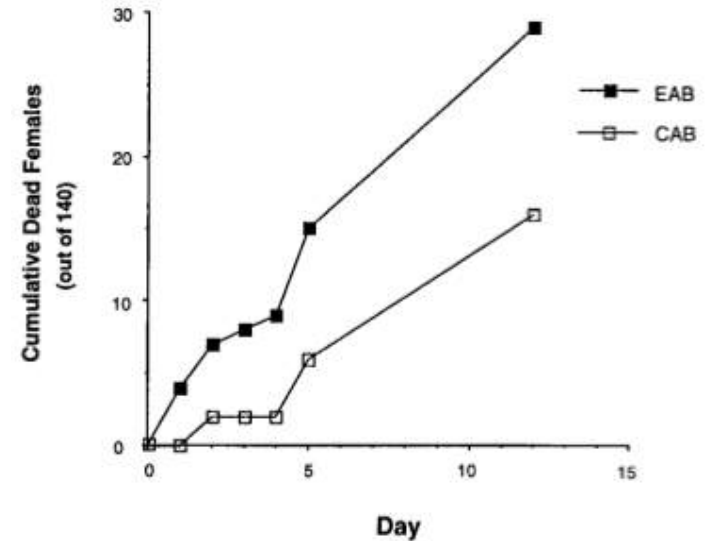
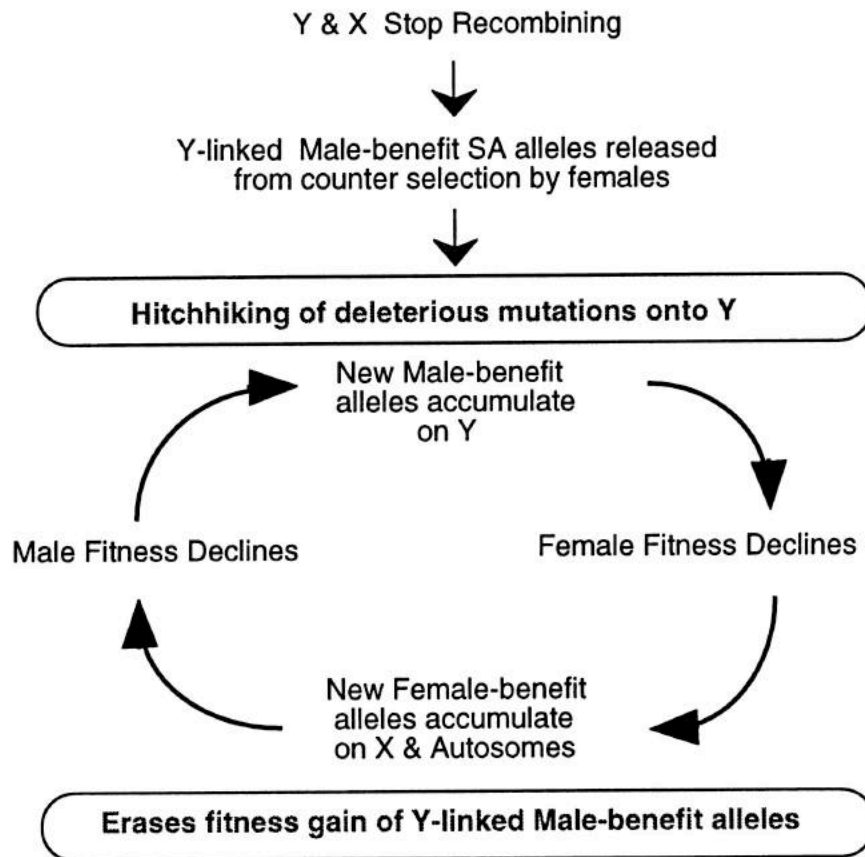


(Rice (1998) *PNAS*)

# A nemek közti evolúciós verseny is magyarázza a kromoszómák összetételét



-ennek az ára azonban a nőstény fitness csökkenése volt



(Rice (1998) *PNAS*)