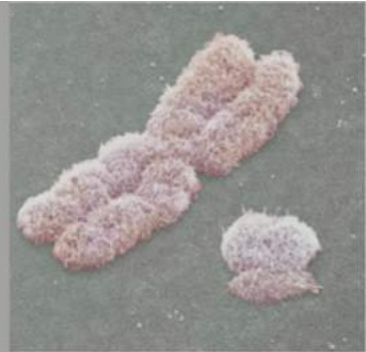




Genomika

Szex-kromoszómák és szex-determináció



Varga Máté – ELTE Genetikai Tanszék
(mvarga@ttk.elte.hu)

2019.10.21.

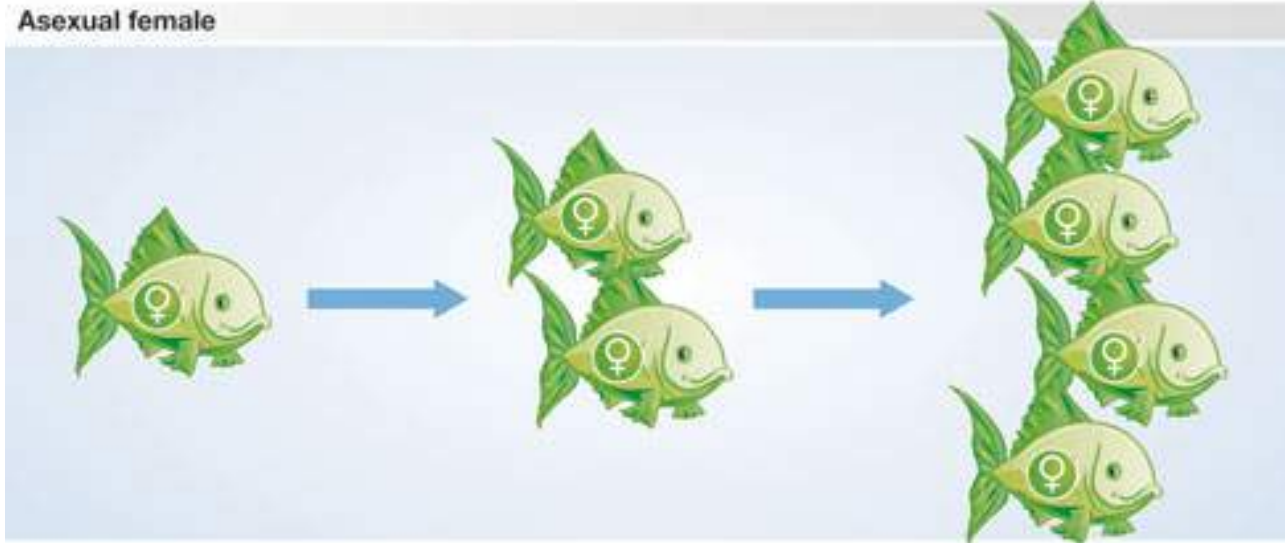
A szex előnye



Sexual female

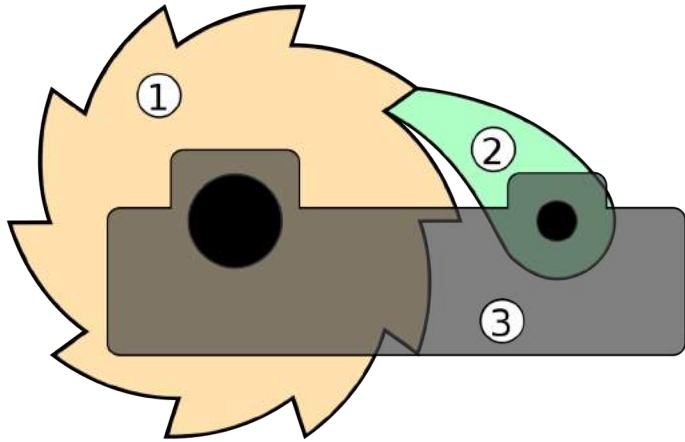


Asexual female

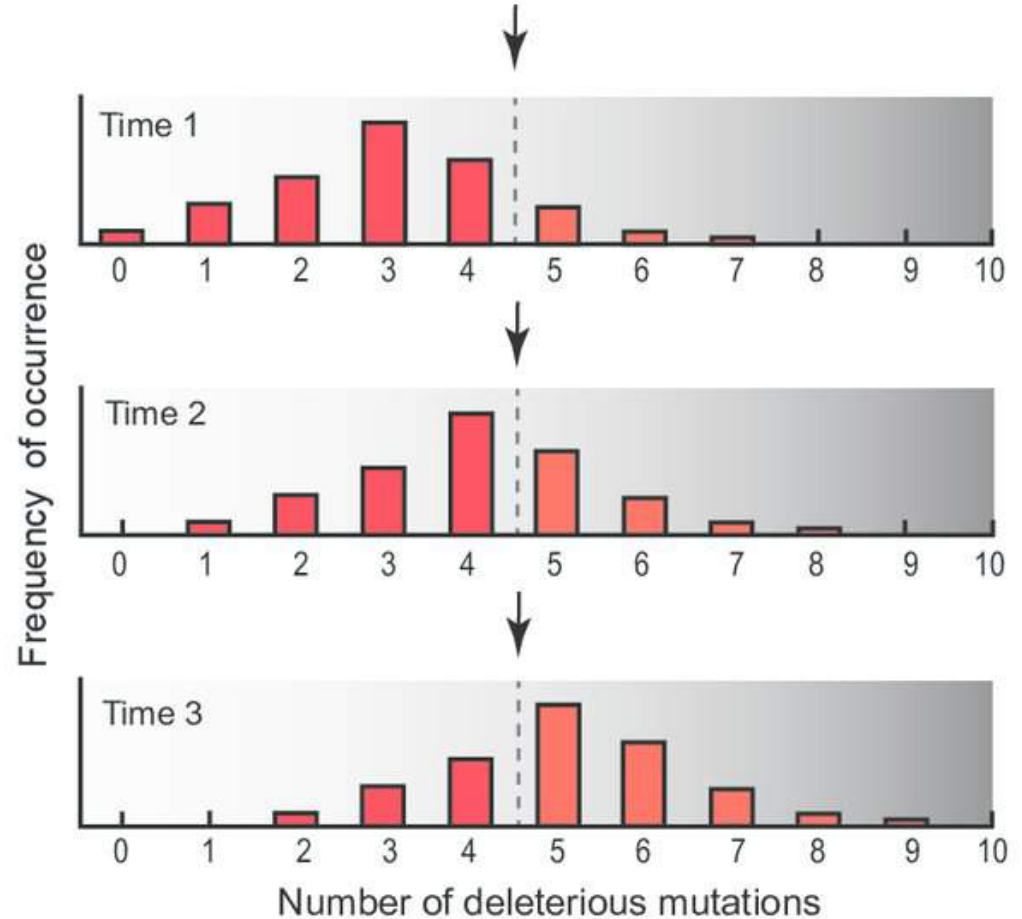


A szex evolúciósan drága, így felmerül a kérdés, hogy miért alakult ki és maradt fenn?

A szex előnye (ill. az aszexualitás hátránya)



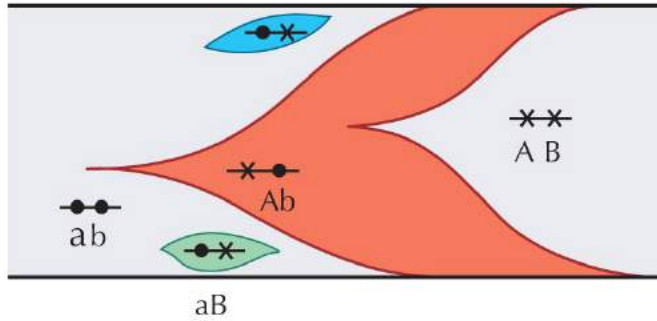
Aszexuális populációkban magas (és egyre növekvő) a hátrányos mutációk aránya, amelyeket nem lehet könnyen kijavítani. (aka. **Müller racsniya**)
Ez előbb utóbb a populáció pusztulását okozhatja.



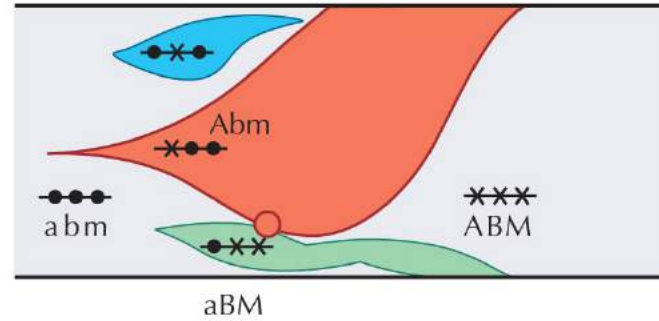
A szex előnye



A Asexual



B Sexual

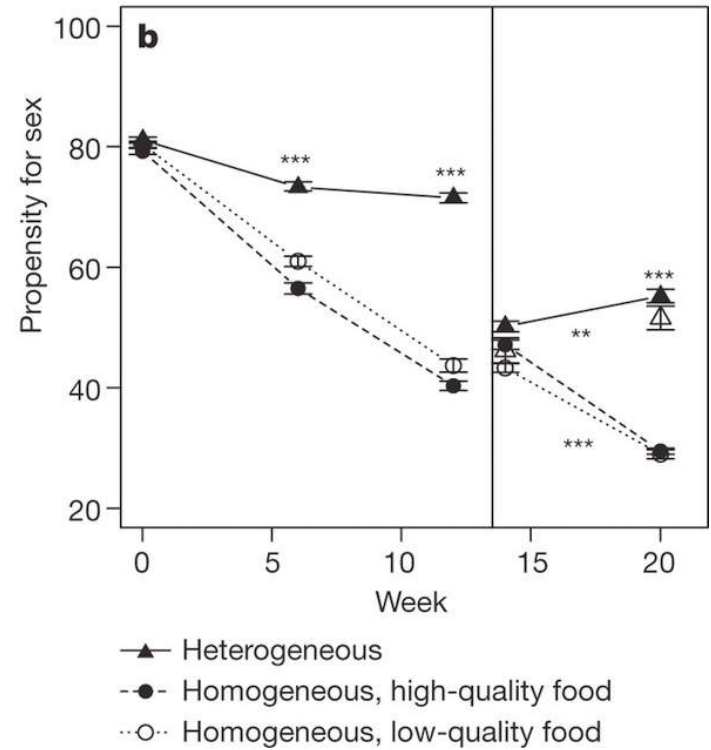


Az előnyös mutációk sokkal hamarabb képesek egy szexuálisan szaporodó populációban elterjedni, ami adaptáció esetén előny lehet.

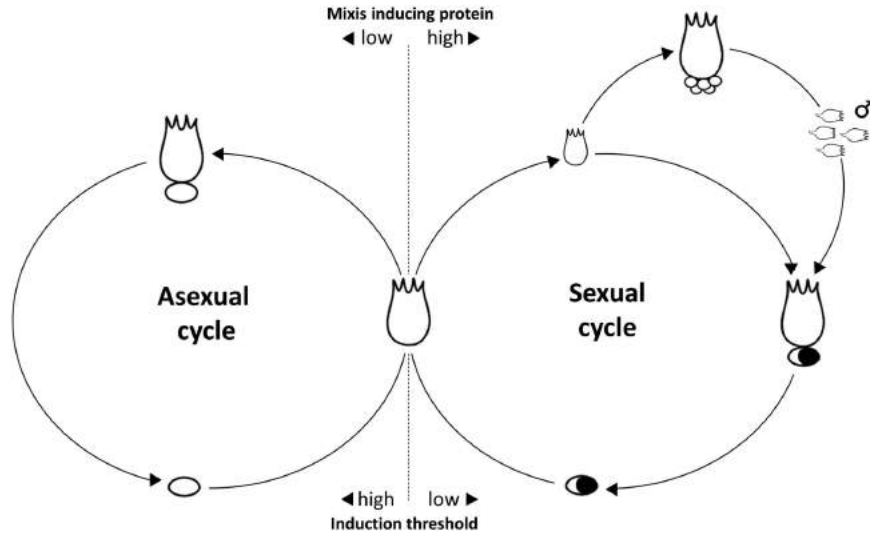


- a *Brachionus calyciflorus* nevű kerekeshéreg faj nőstényei képesek szexuális és aszexuális szaporodásra egyaránt

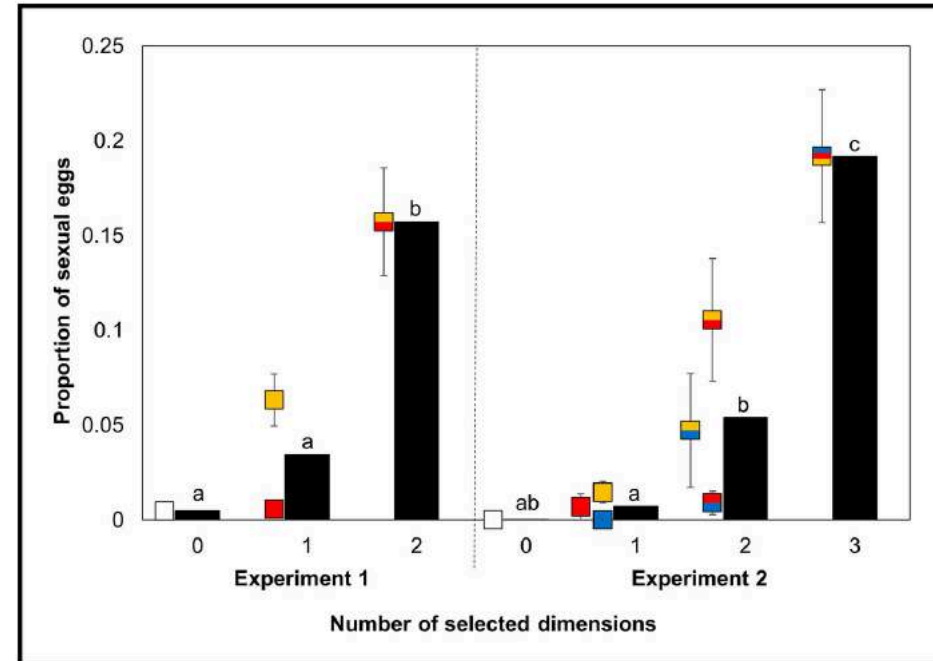
- előbbit elsősorban változó környezetben, míg utóbbit homogén körülmények közt gyakorolják



A szex előnye (ill. az aszexualitás hátránya)

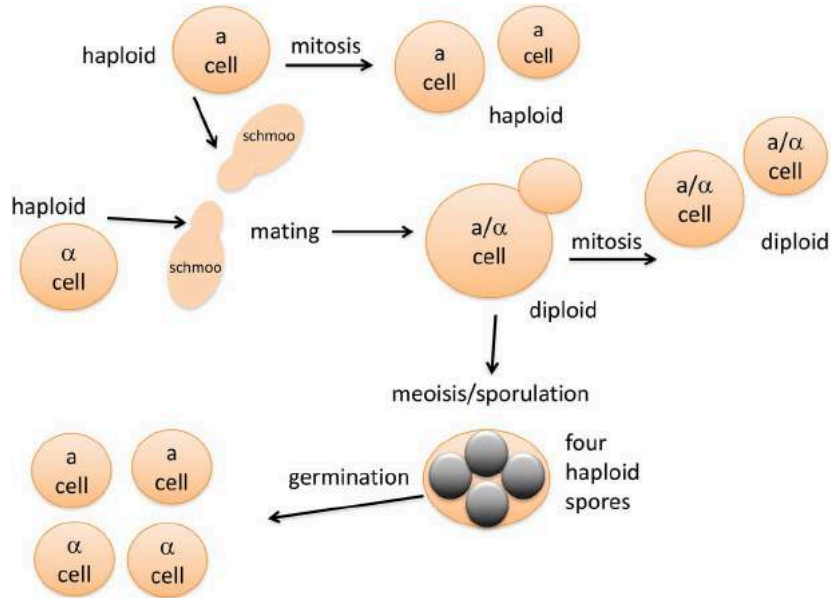


Environments	Experiment 1	Experiment 2
Control	○ ○ ○ ○	○ ○ ○ ○
[NaCl]	● ● ● ●	● ● ● ●
Temp.	● ● ● ●	● ● ● ●
[CuSO ₄]	—	● ● ● ●
[NaCl] & Temp.	● ● ● ●	● ● ● ●
[NaCl] & [CuSO ₄]	—	● ● ● ●
Temp. & [CuSO ₄]	—	● ● ● ●
All three environments	—	● ● ● ●
Conditions		
Stock population:	S2	S3
[NaCl]:	0.32 g/l	0.40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

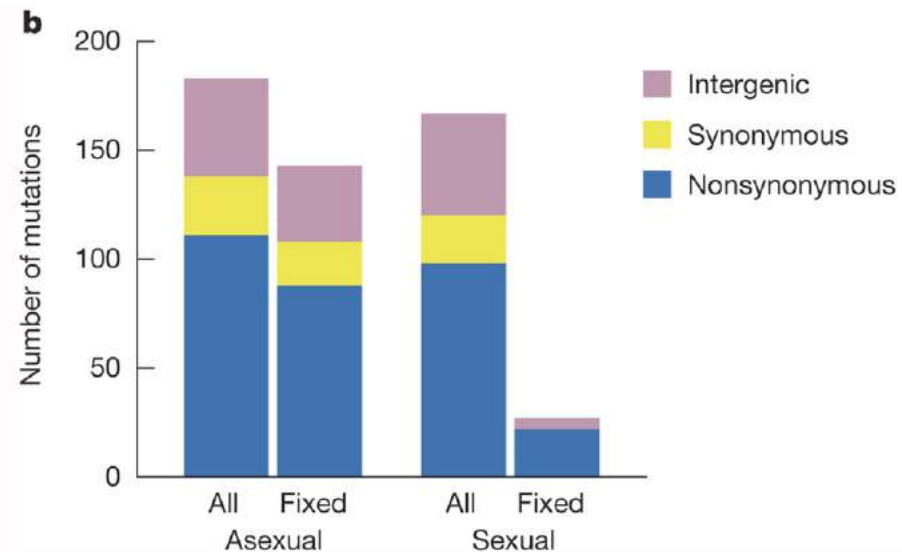
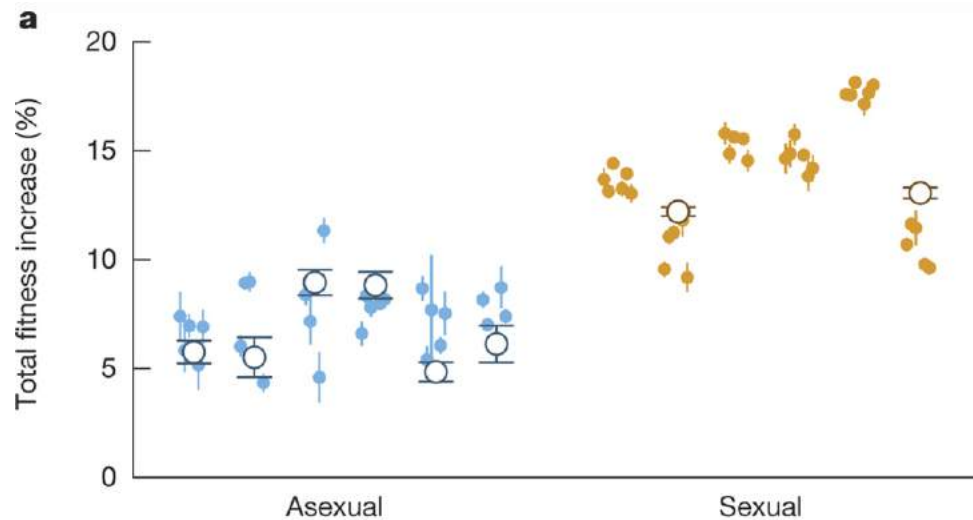


- Minél több paraméter változik a környezetben, annál több a szexuális módon létrehozott peték száma

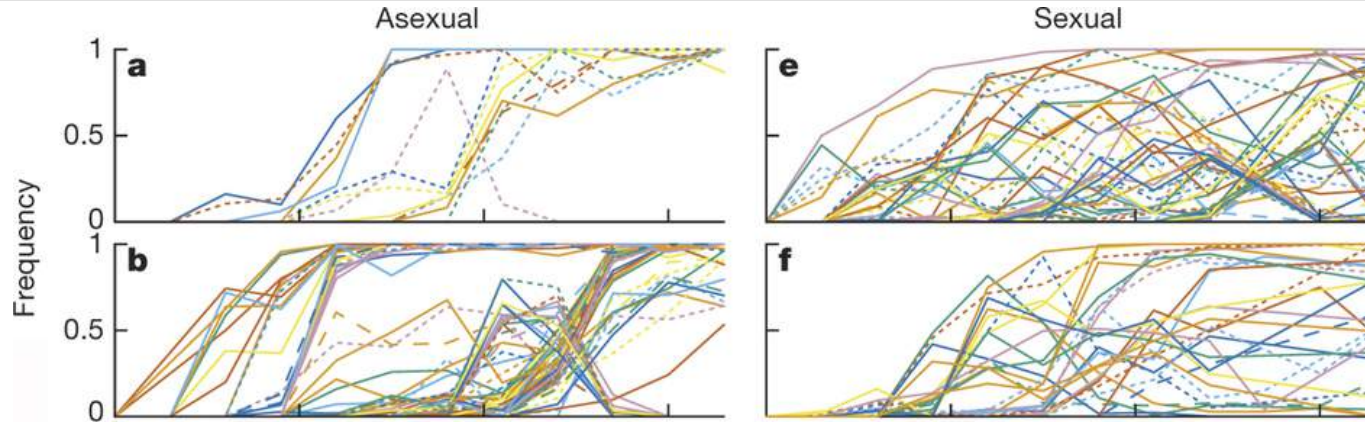
A szex előnye (ill. az aszexualitás hátránya)



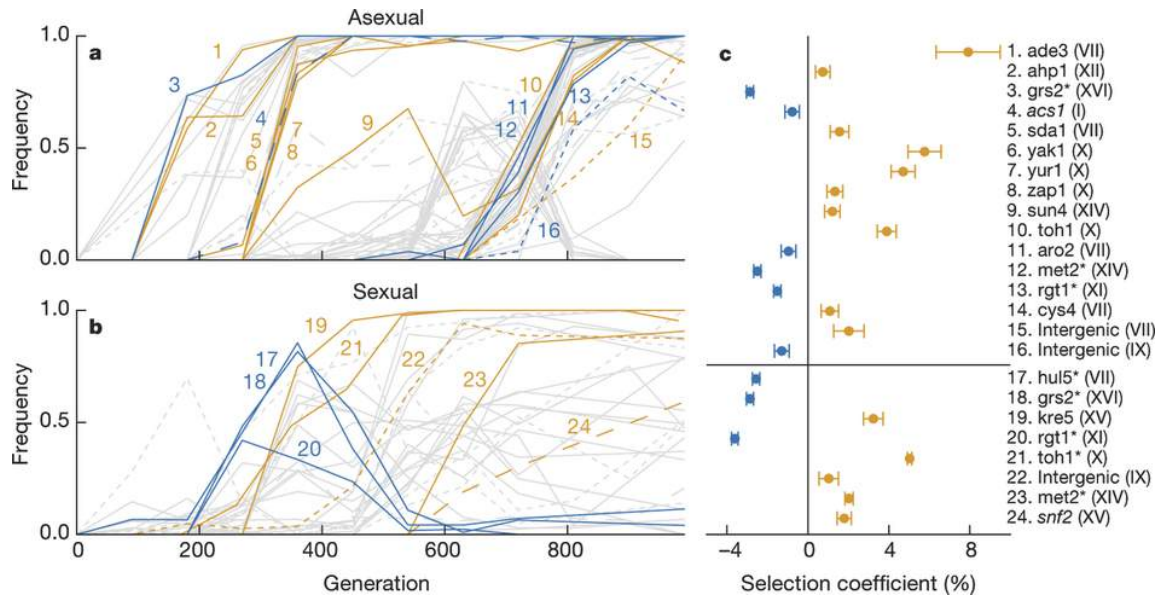
- szexuálisan szaporodó élesztő populációknak nagyobb a fitnessze, mint az aszexuálisan szaporodóknak
- aszexuális és szexuális populációkban kb. ugyanolyan ütemben jelennek meg különböző mutációtípusok, de a fixáció üteme nagyon eltér: a klonálisan szaporodóknál a fixálódó mutációk kb. 10x arányban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



A szex előnye (ill. az aszexualitás hátránya)

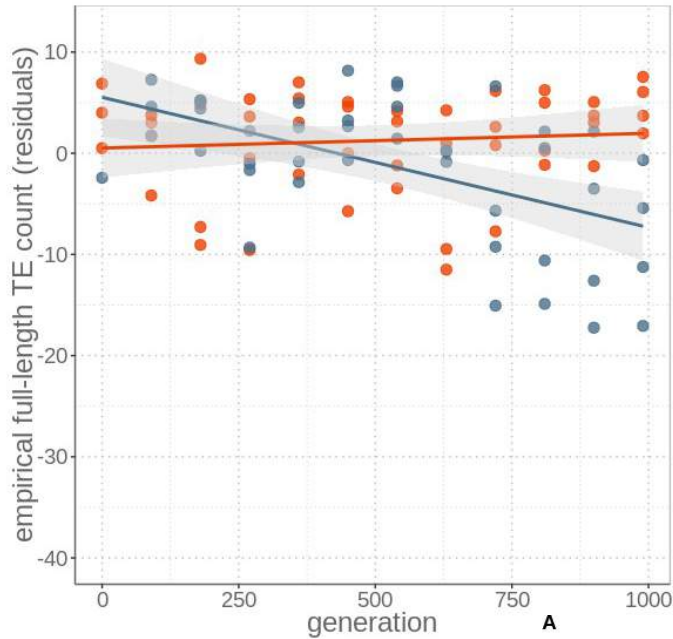


- aszexuálisan szaporodó populációkban sok mutáció “kapcsolva létezik”, így együtt terjednek el/tűnnek el

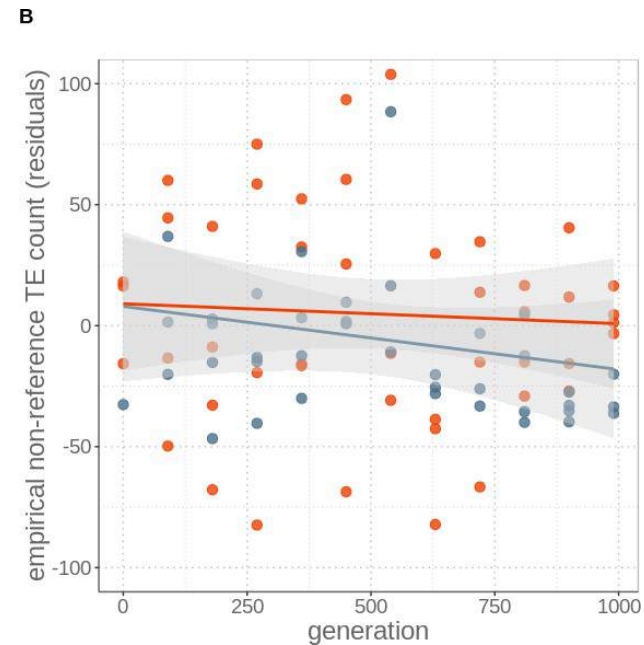
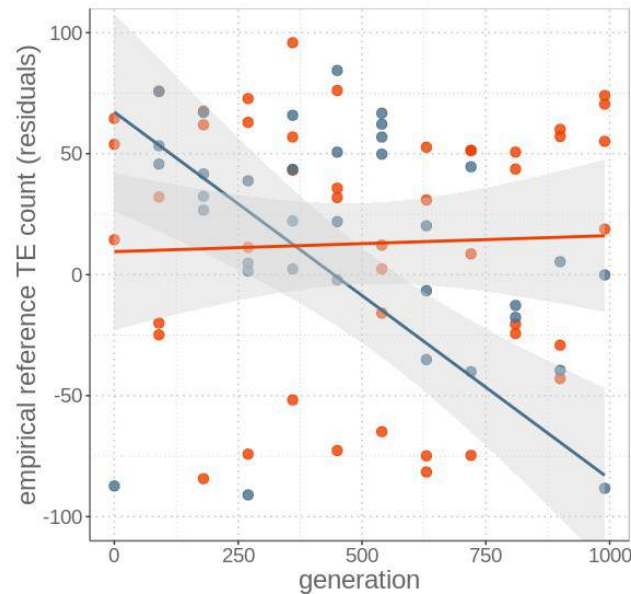


- klonális szaporodásnál sok hátrányos mutáció is fixálódhat, az előnyös mutációkkal együtt szegregálódva, összességében csökkentve a fitnesszt.

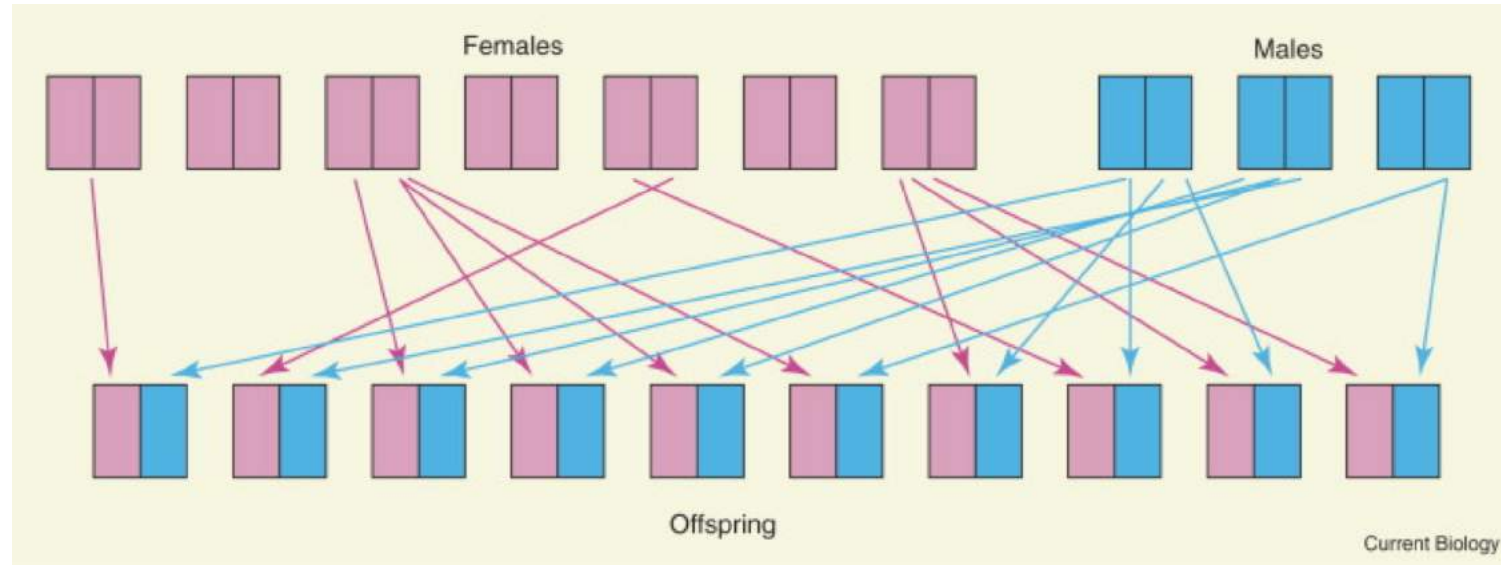
Szexuális szaporodás vs. transzpozonok



- aszexuálisan szaporodó élesztőpopulációkban fokozatosan csökken a transzpozonok száma
- Ennek oka nem abban keresendő, hogy a transzpozonok kevésbé aktívak, hanem, hogy a kiindulási populációnak a régi-transzpozonjai (még nem azonosított mechanizmussal) eltűnnek



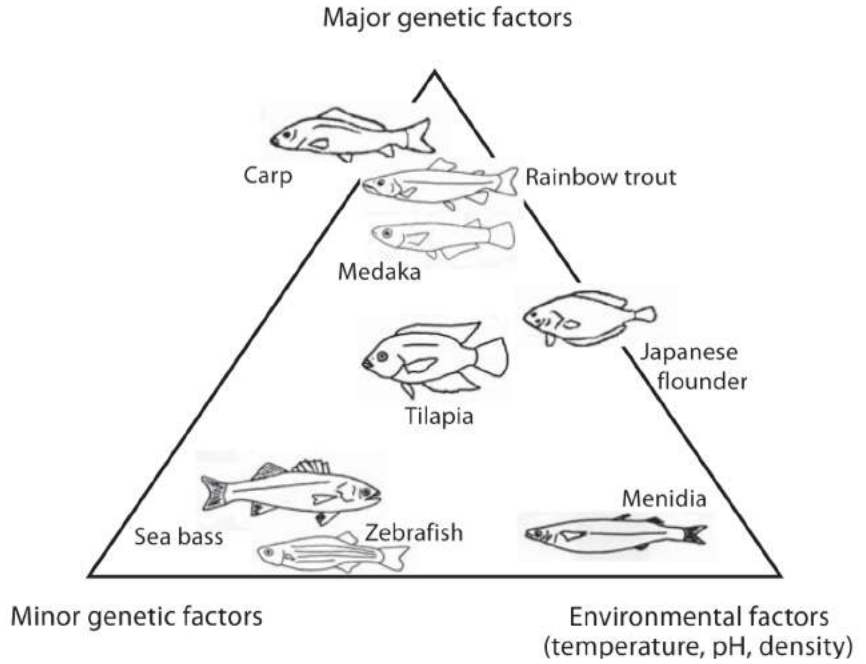
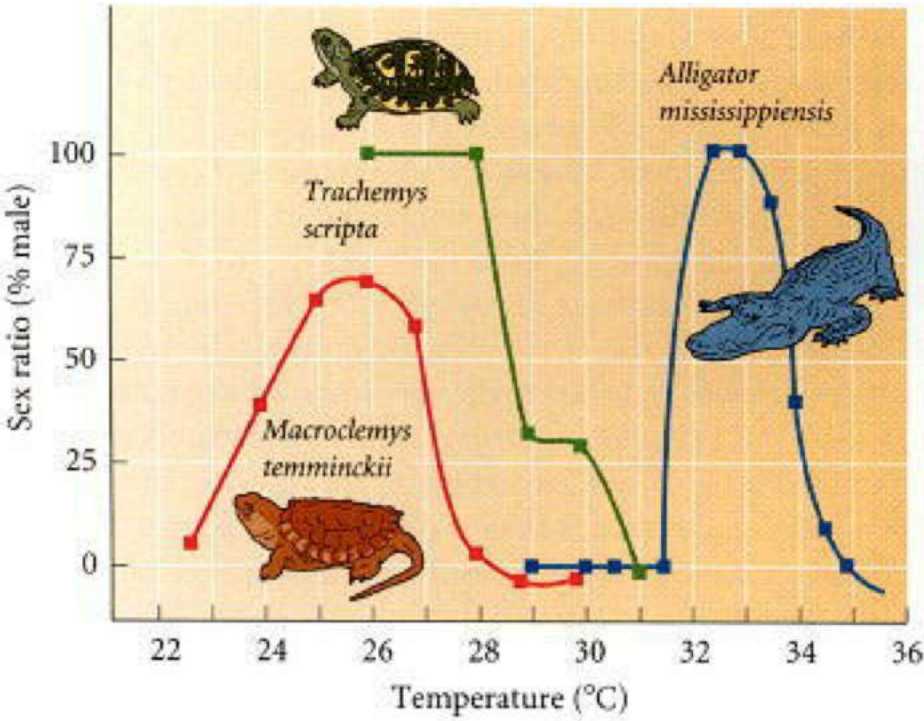
Az 1:1 szex-arány elméleti oka - a Düsing-Fisher model



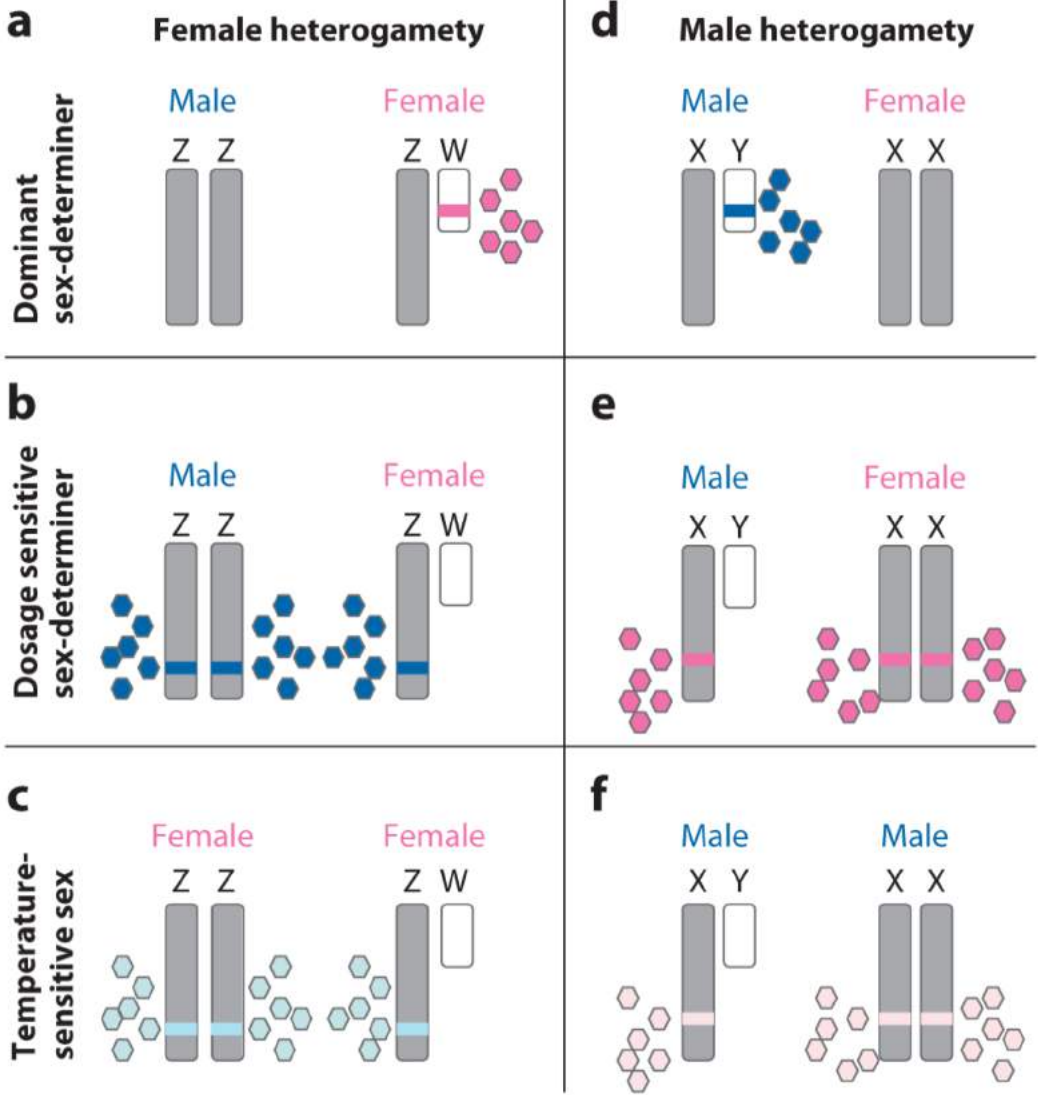
Ha több lány-, mint fiú utód van egy populációban, az átlagos lány kevésbé lesz sikeres, így az azok az anyák élveznek szelekciós előnyt genetikai anyaguk tovább örökítésében, akiknek több fiú utódjuk van, ill. vice versa.

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

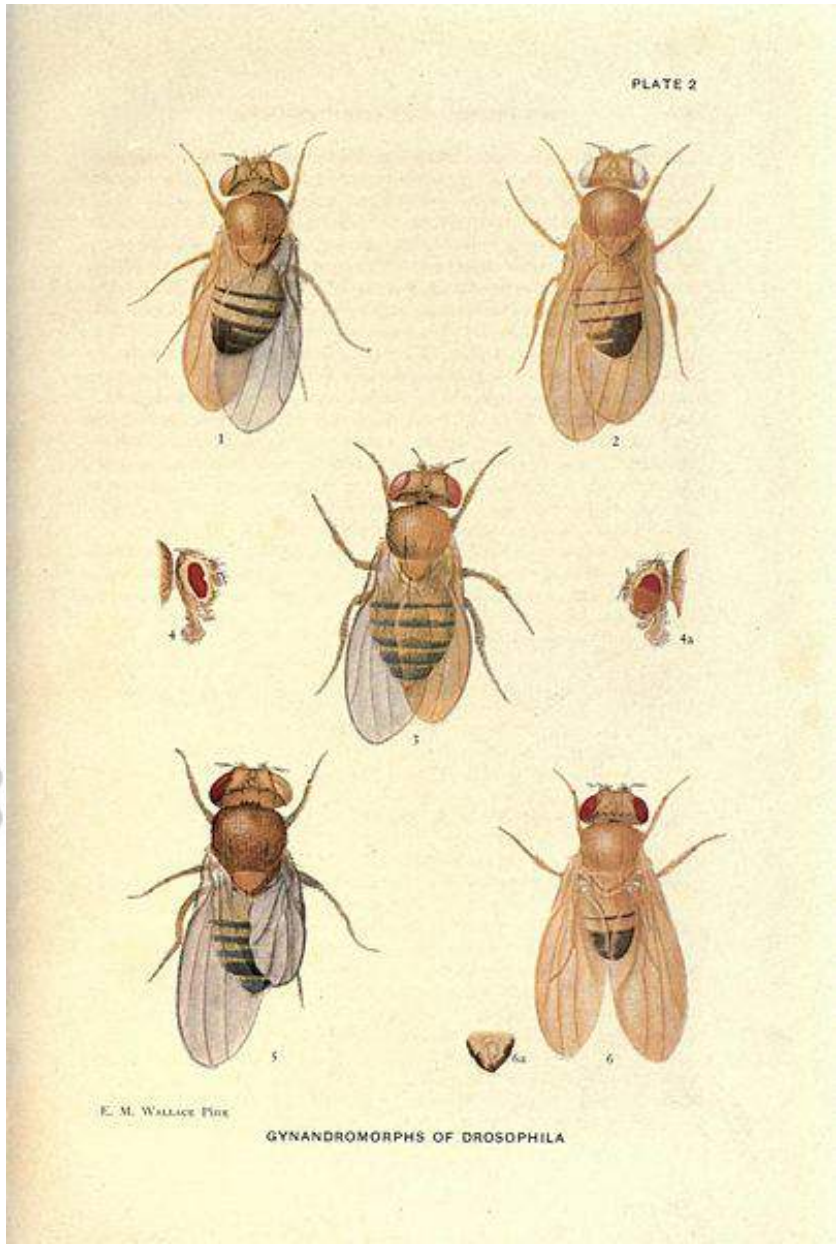
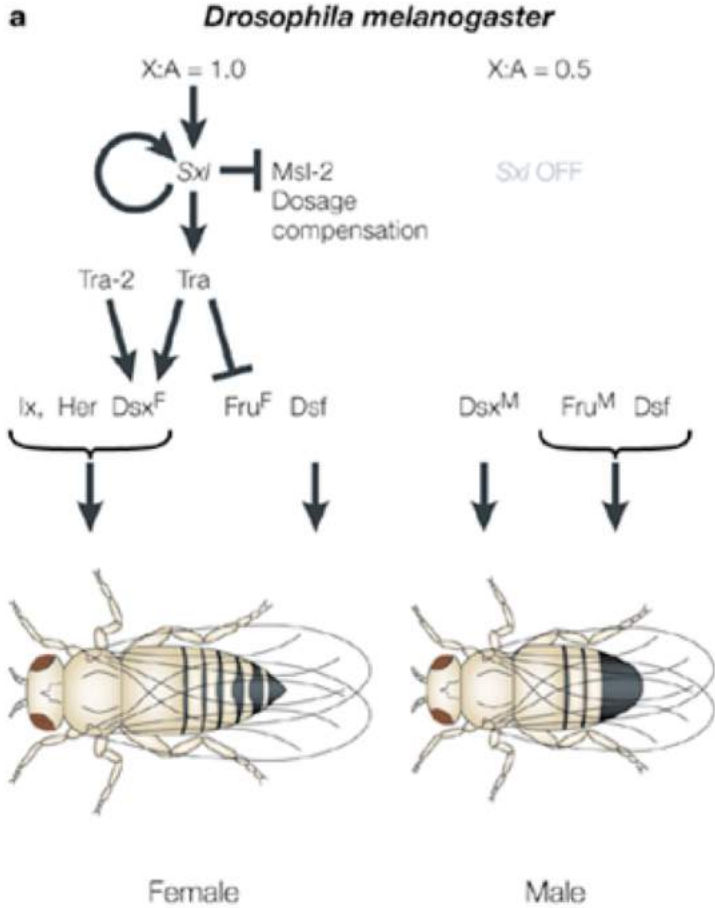


Genetikai szex-determinációs rendszerek (GSD)



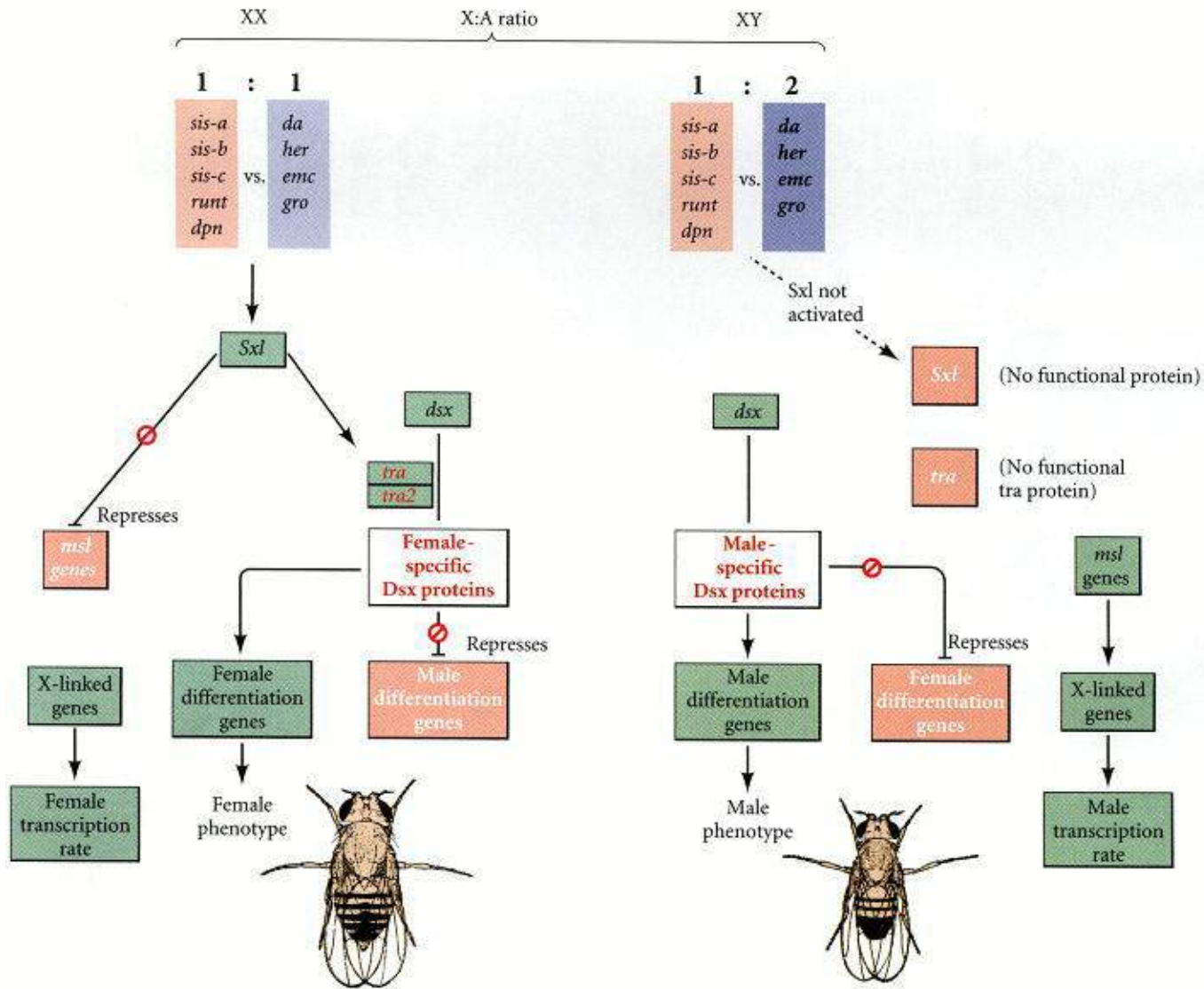
(Graves (2008) *Annu Rev Genet*)

Dózis-alapú szex meghatározás

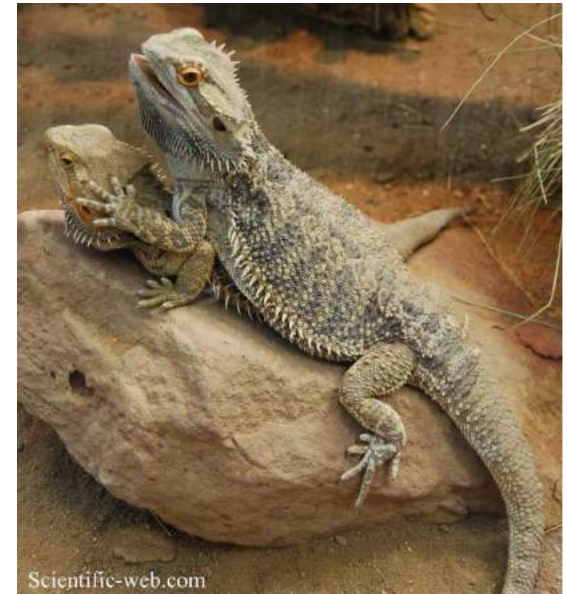
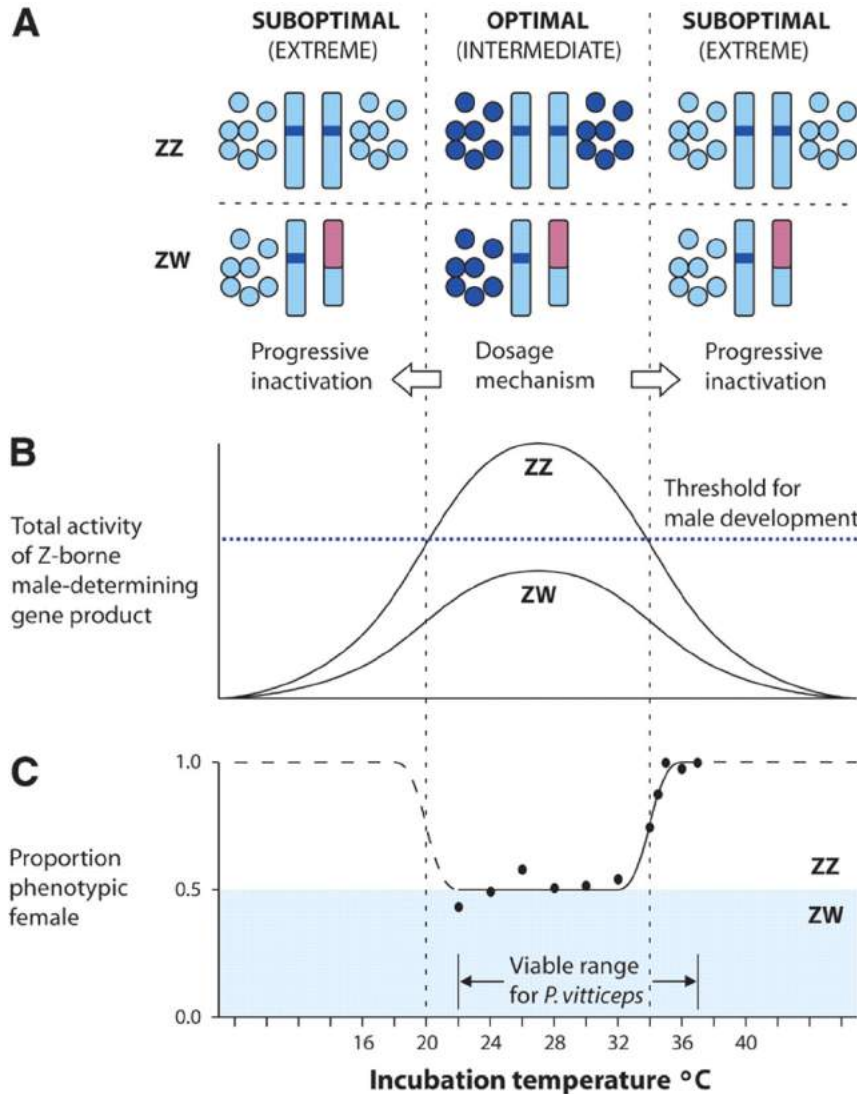


(Zarkower (2001) *Nat Rev Gen*)

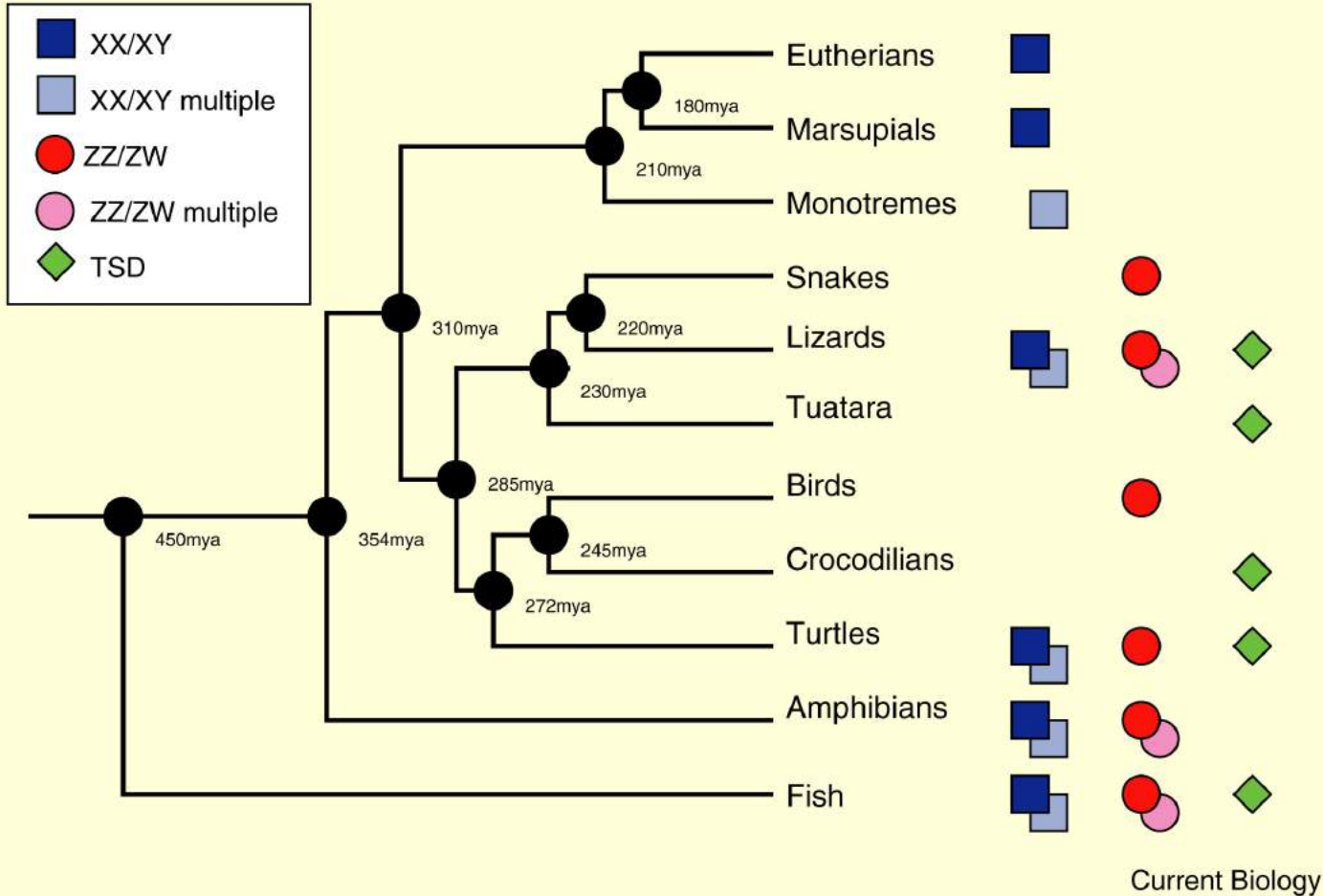
Dózis-alapú szex meghatározás



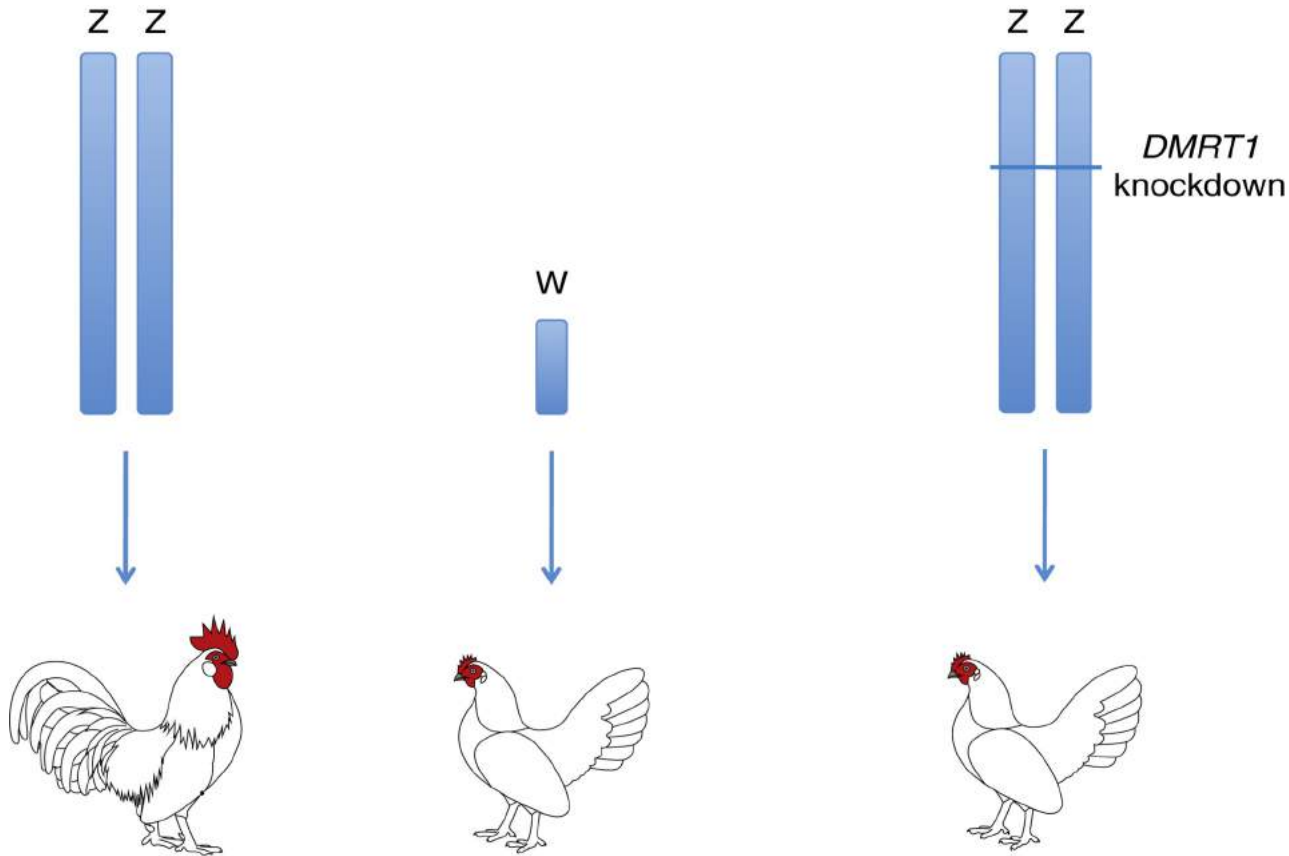
Szex determináció szakállas agámákban



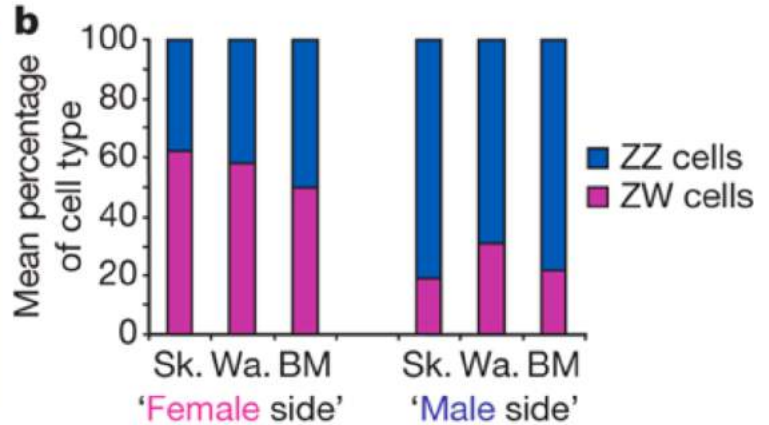
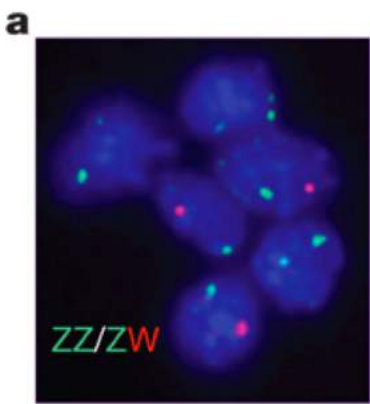
Gerinces szex determinációs rendszerek



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

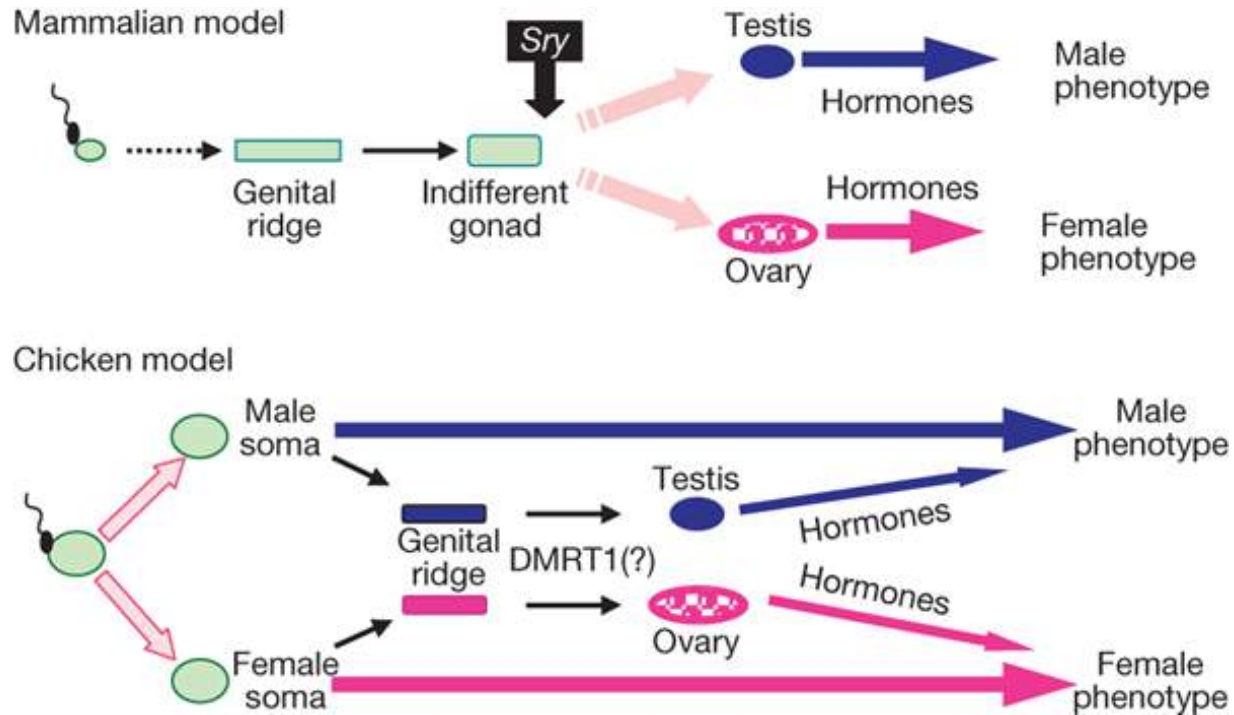


Más madár különlegességek: gynandomorphok



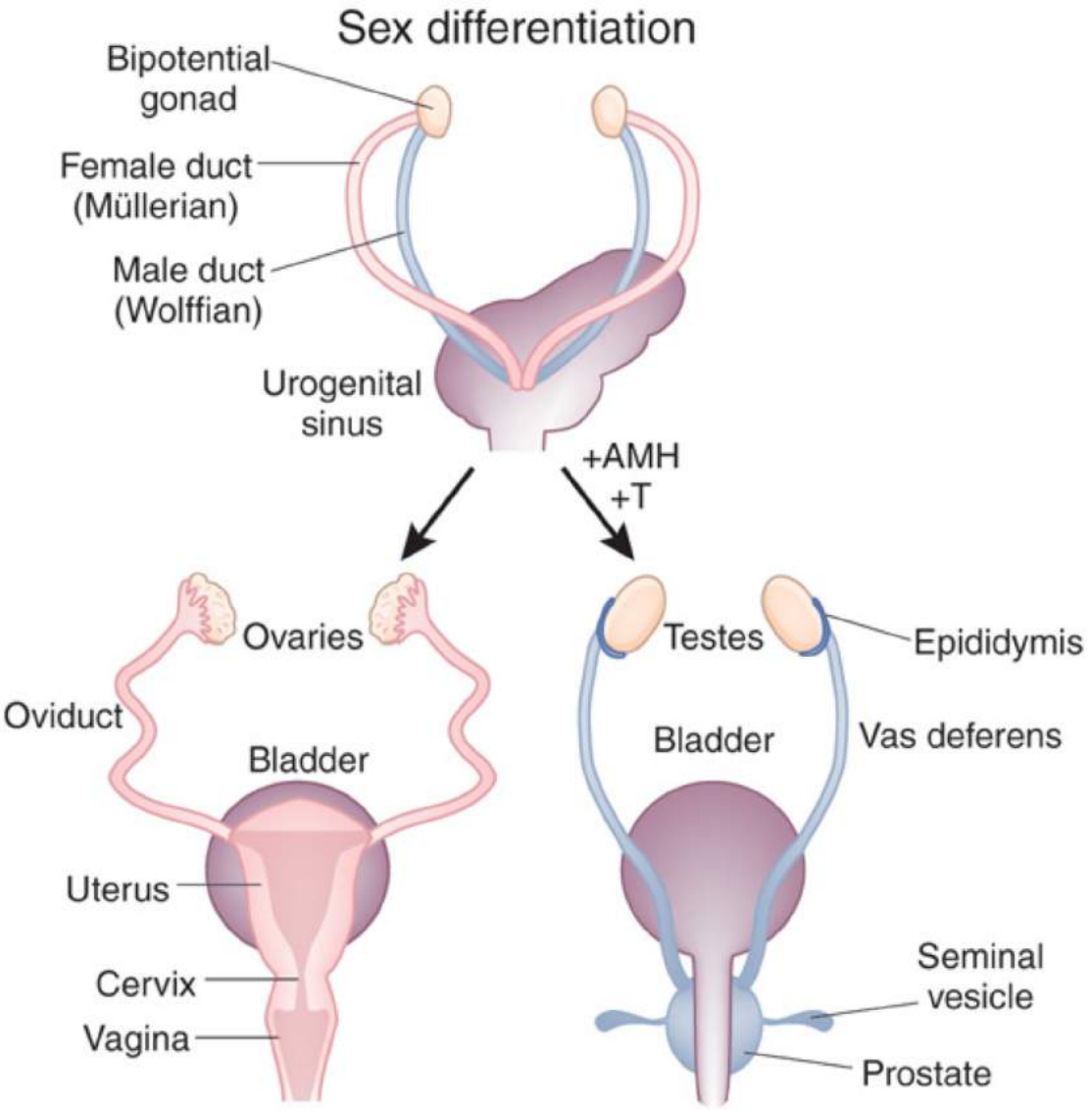
(Zhao et al. (2010) *Nature*)

Más madár különlegességek: gynandromorphok



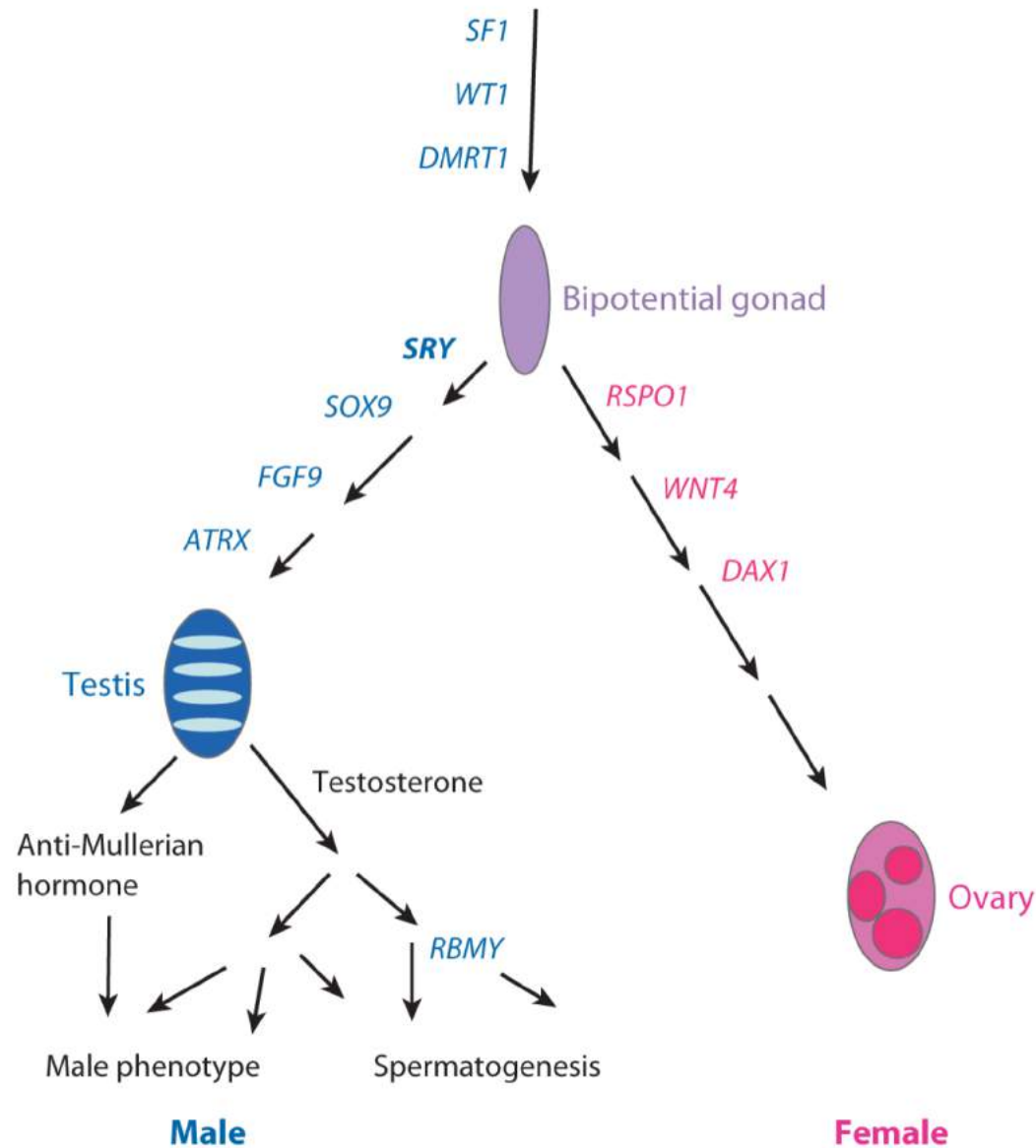
- a szomatikus sejtek identitása független az ivarszervektől!

Nemi differenciáció emlősökben

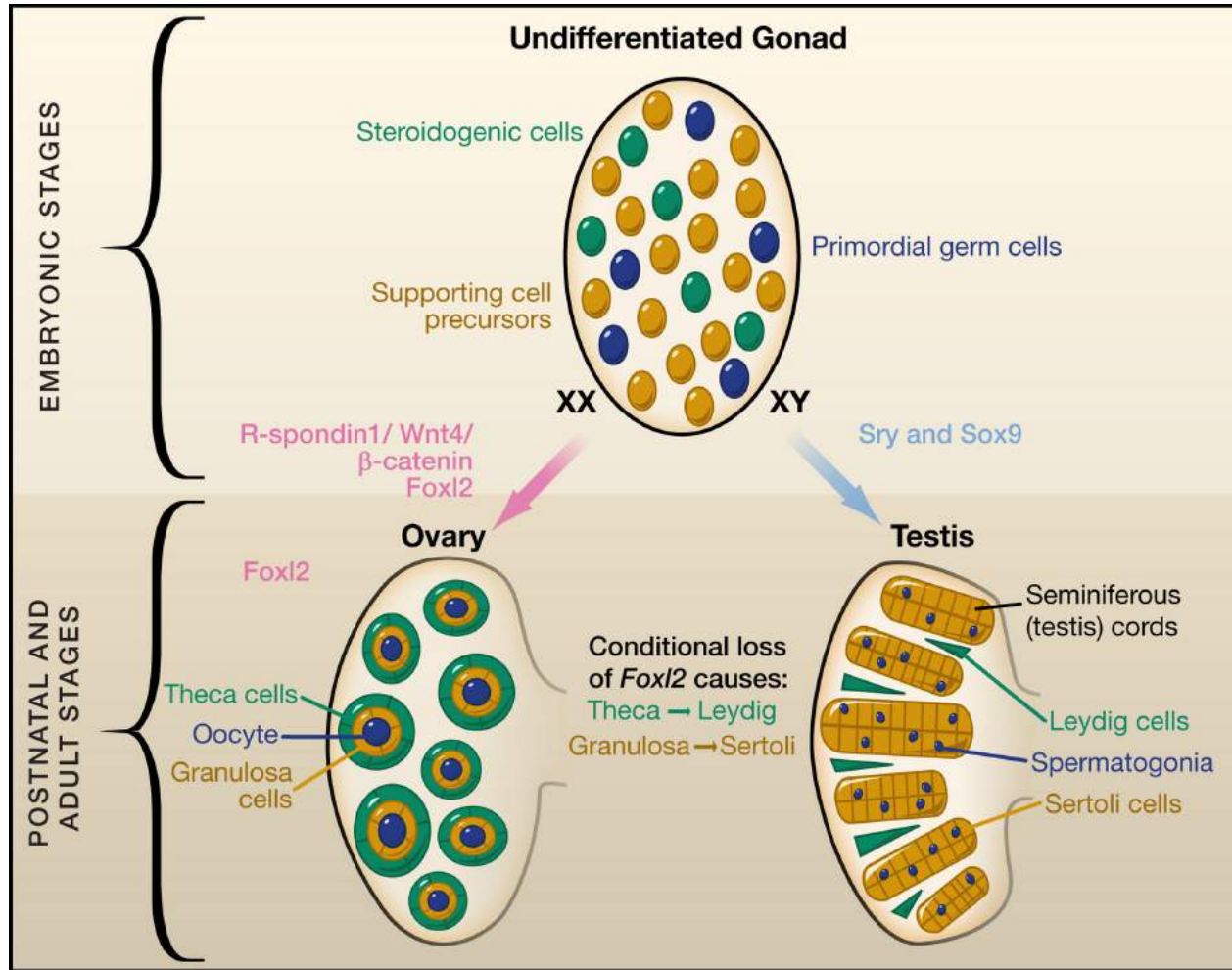


Katie Vicari

A gonad-differenciáció genetikai kontrollja emlősökben



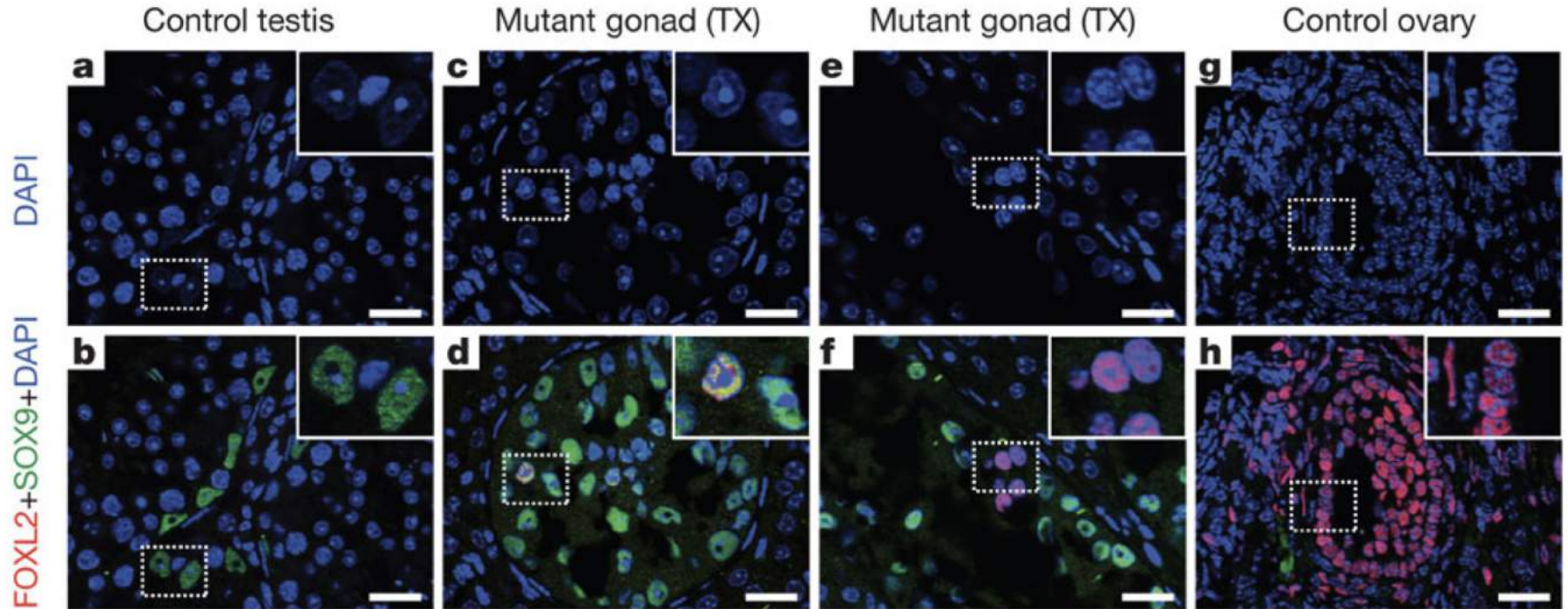
A gonad-identitás genetikai kontrollja felnőtt emlősökben



A gonad-identitás genetikai kontrollja felnőtt emlősökben

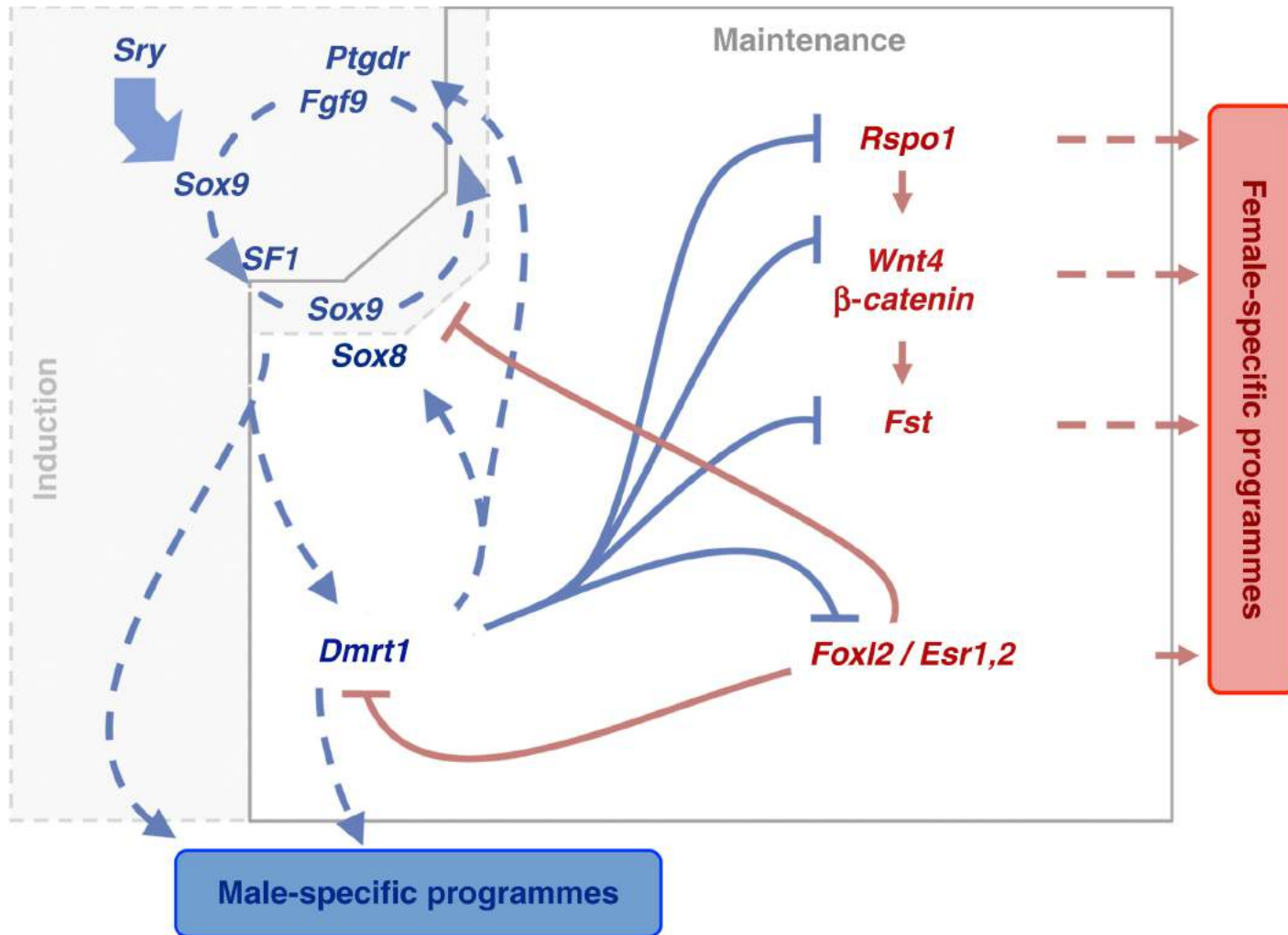


UBC-cre/ERT2; Dmrt1^{flox/flox}



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

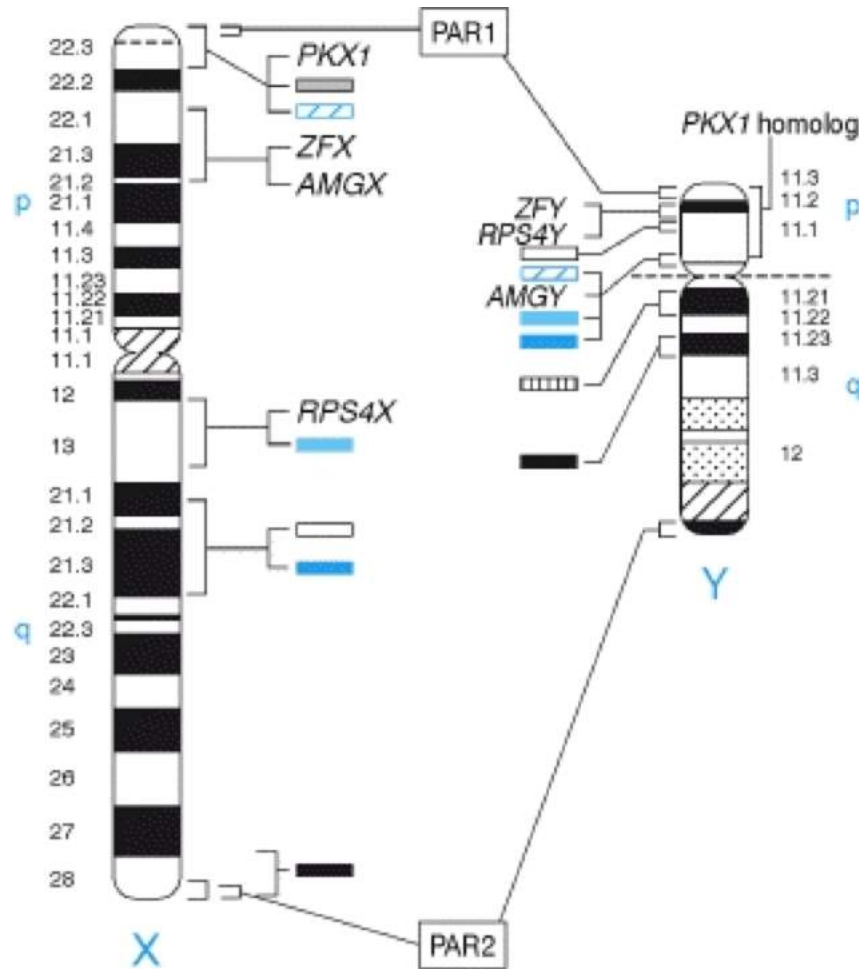
A gonad-differenciáció és -identitás genetikai kontrollja



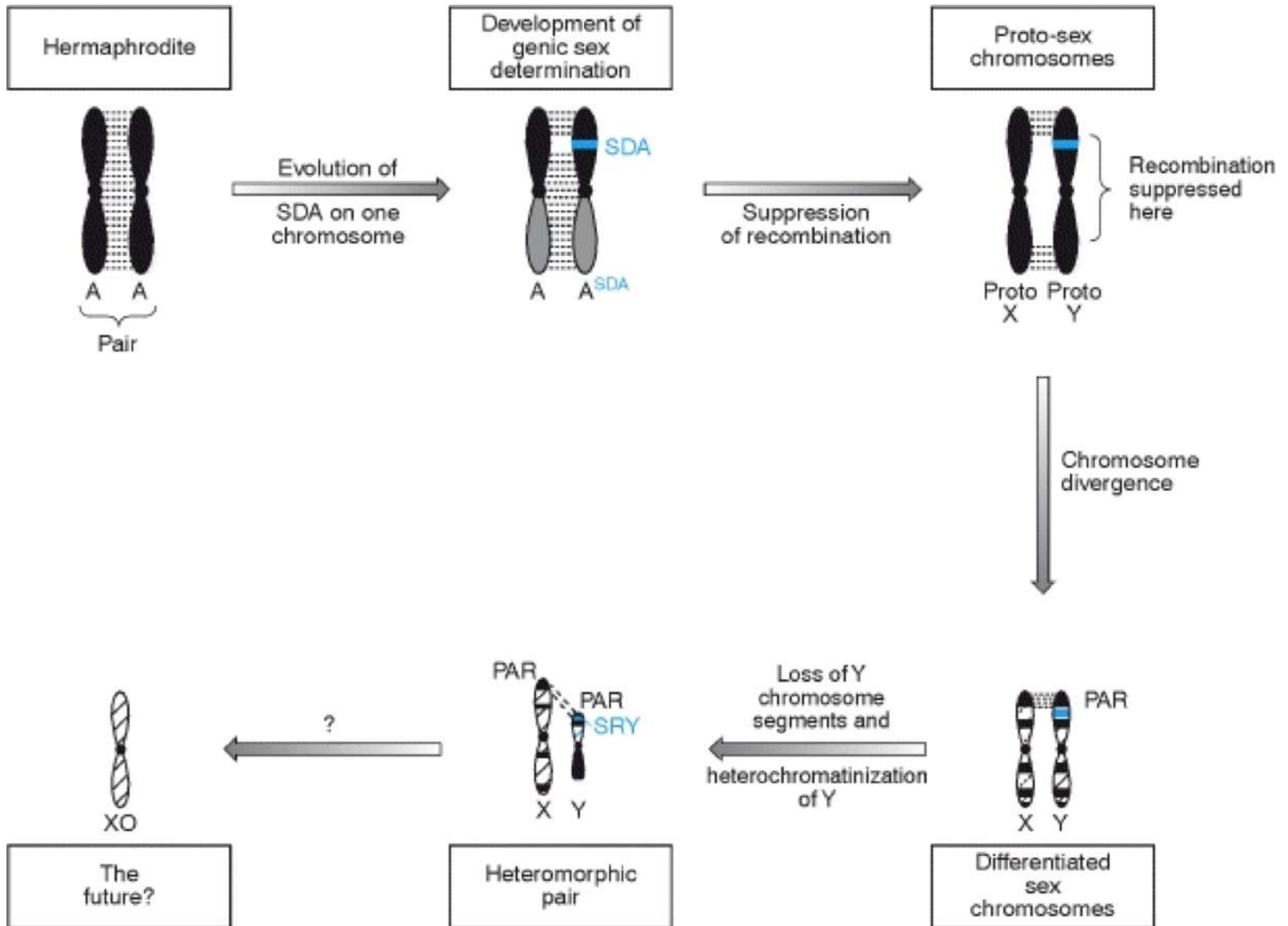
Current Biology

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

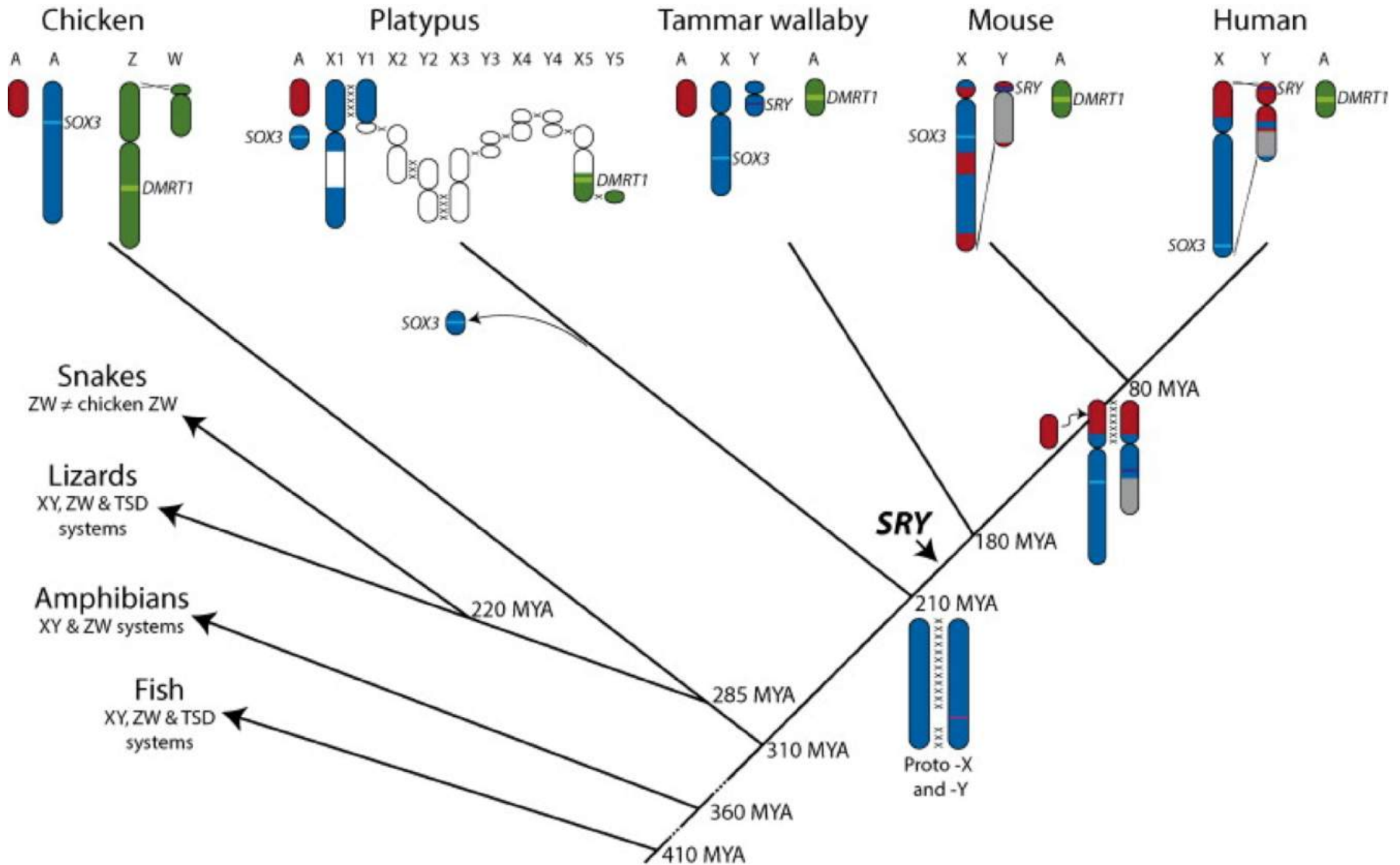
Az emberi szex kromoszómák



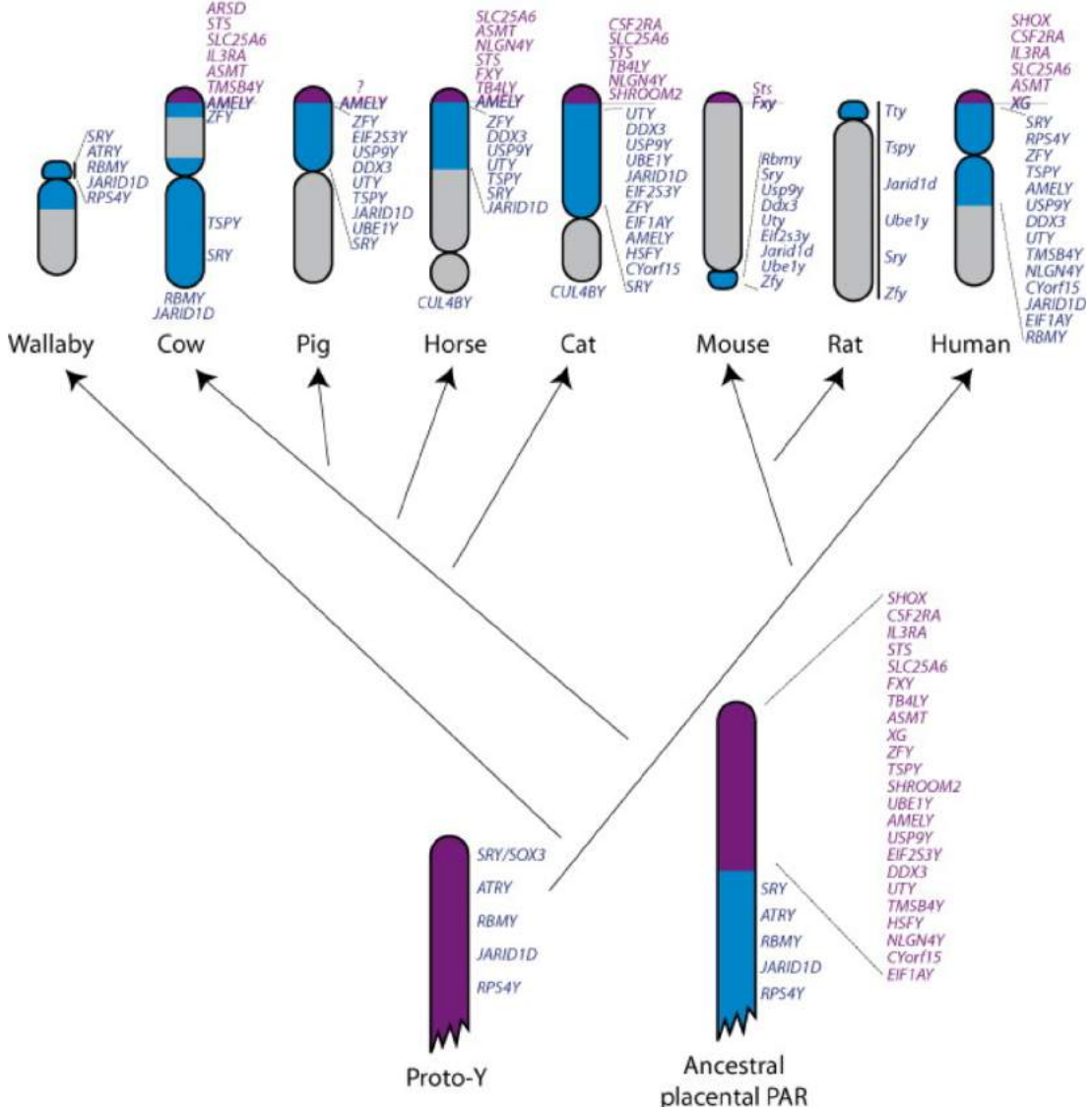
A szex kromoszóma evolúció lépései



Szex kromoszóma evolúció emlősökben

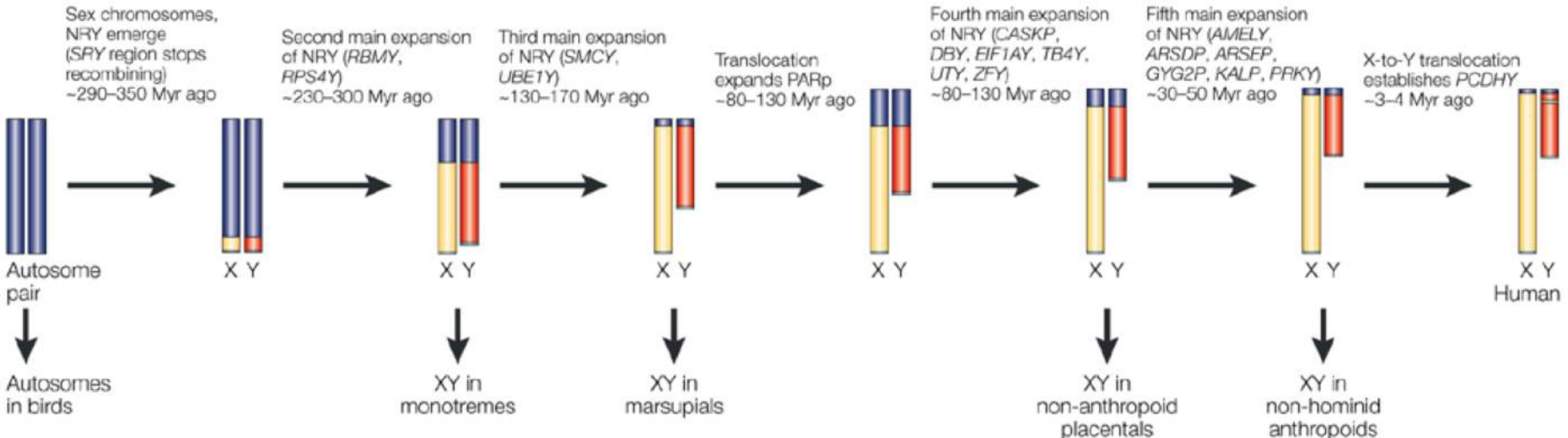


Ma élő emlősök szex kromoszómái

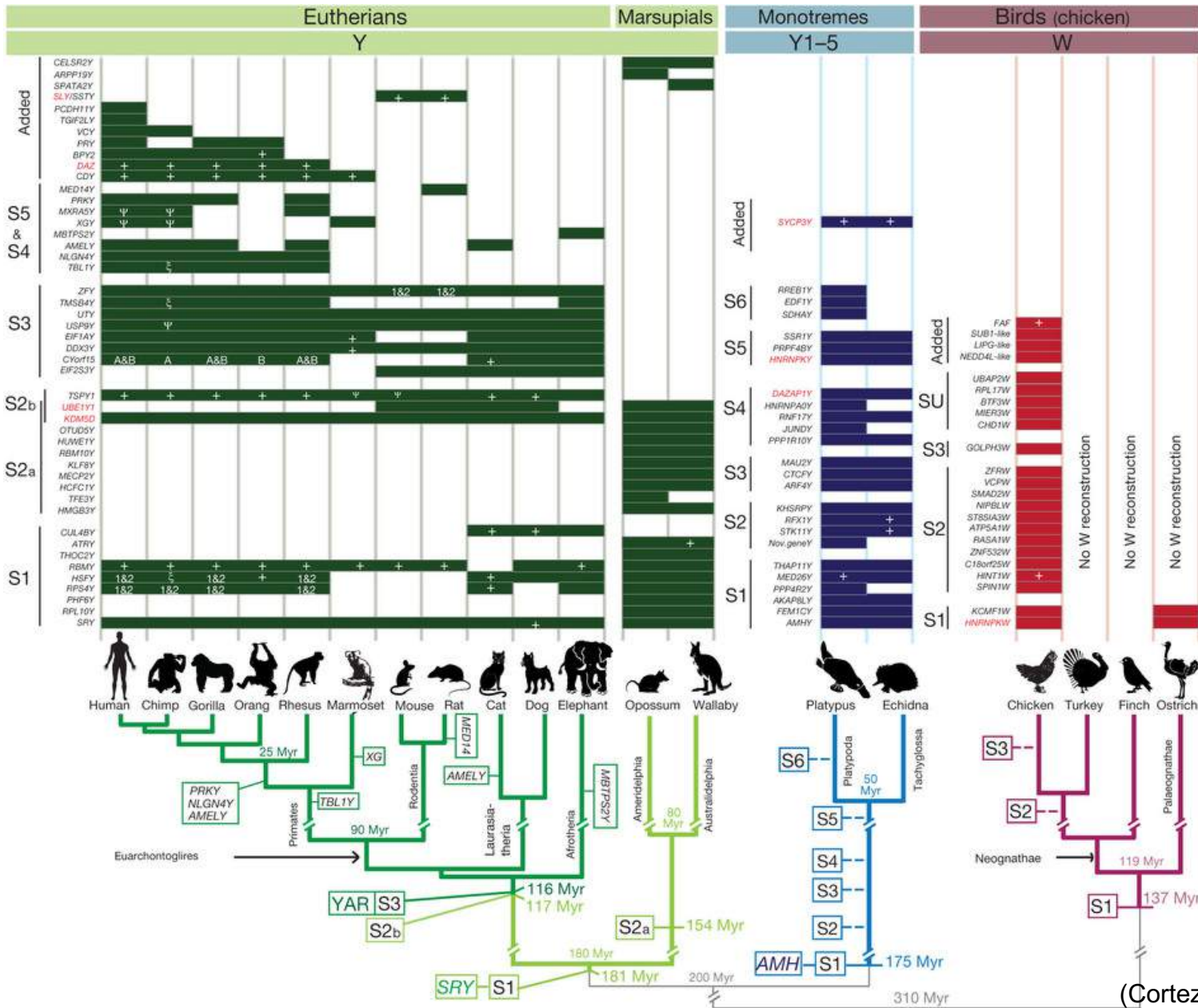


(Waters et al. (2007) *Sem in Cell & Dev Bio*)

Humán Y kromoszóma evolúció

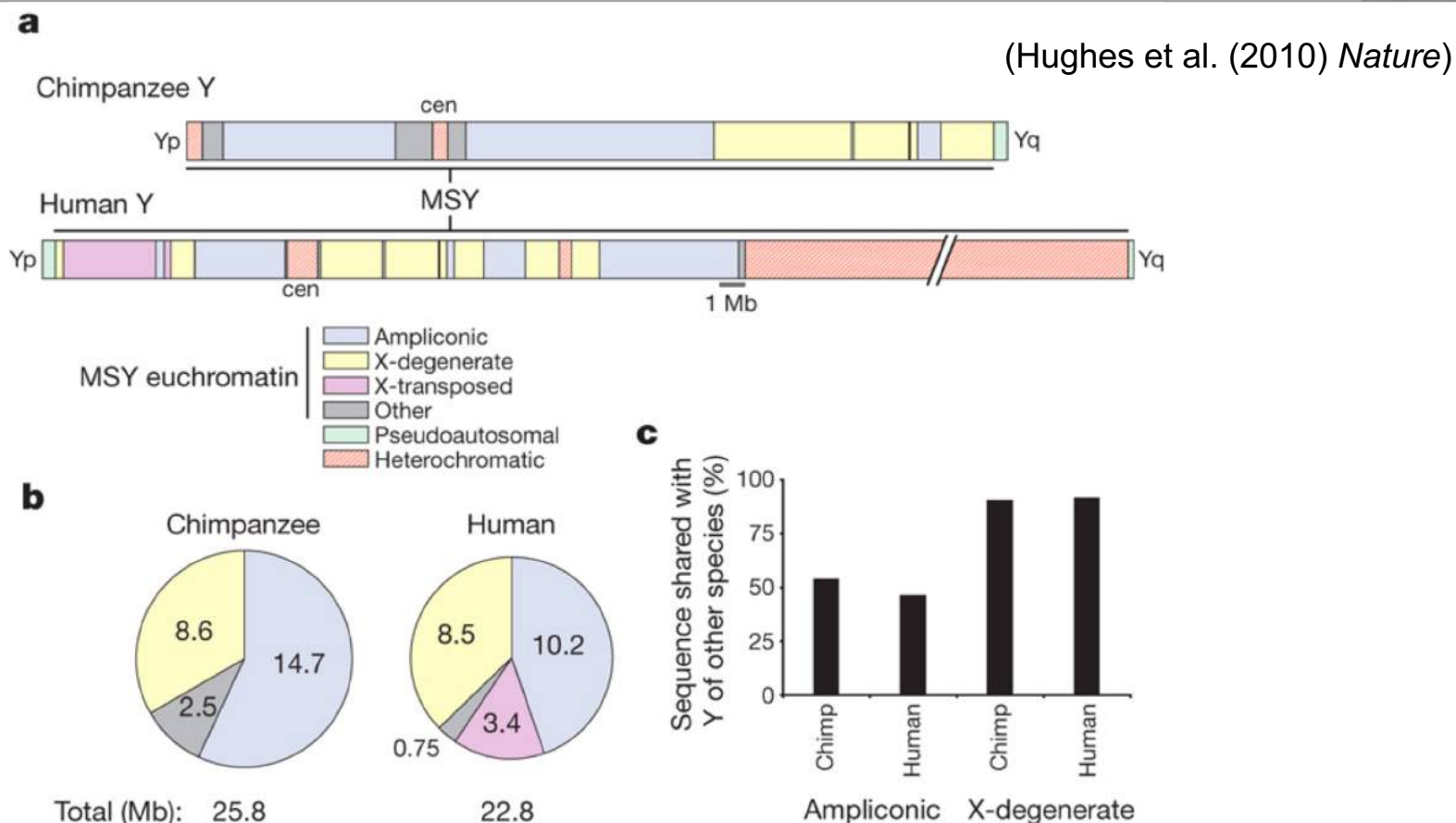


Emlős Y kromoszóma evolúció



(Cortez et al., 2014 Nature)

Az emberi és csimpánz Y kromoszómák nagymértékben különböznek



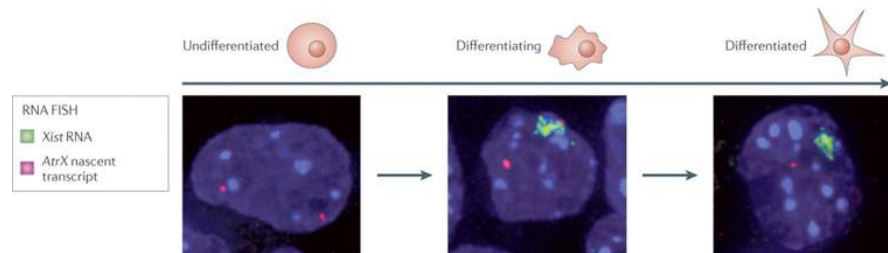
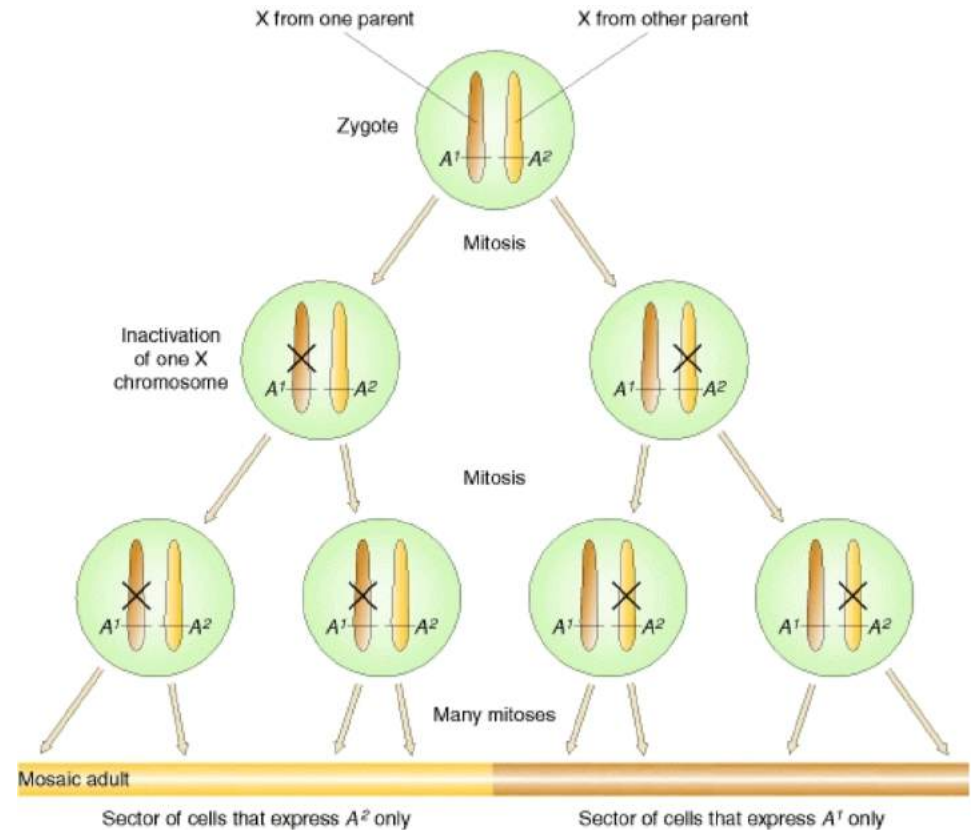
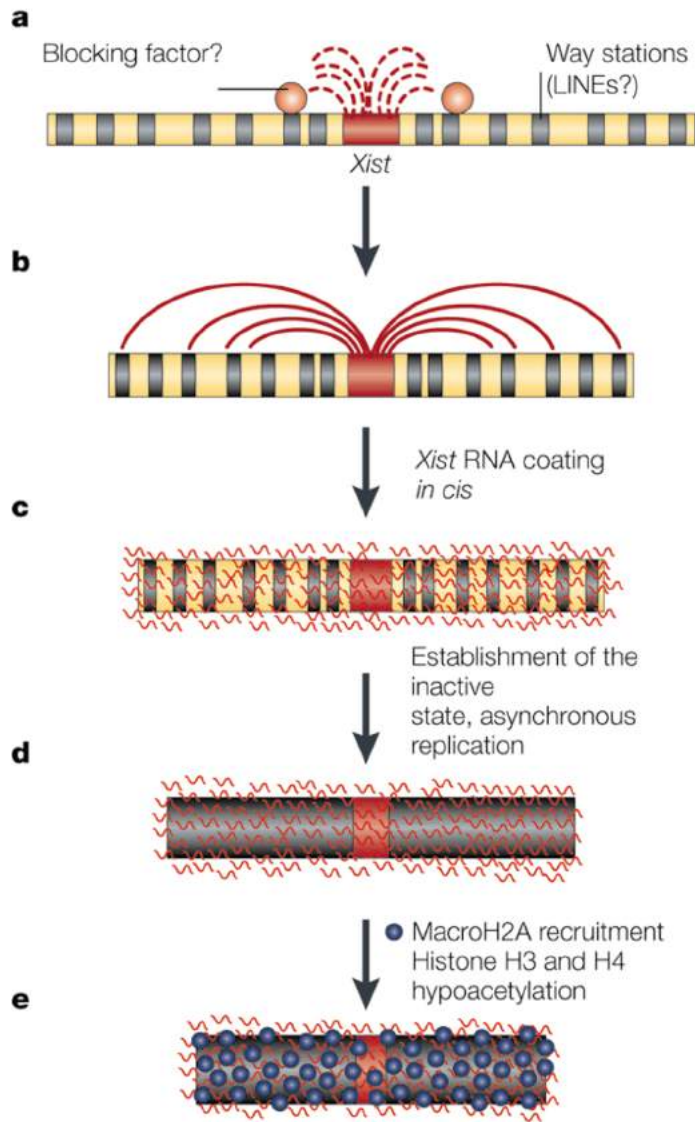
- a csimpánz Y kromoszómán csak kétharmad annyi külön gén és gén-család van, mint az emberin és csak 47%-a az emberi Y kromoszómán fellelhető fehérje kódoló elemeknek.
- a csimpánz Y kromoszóma 30%-a nem illeszthető a humán Y kromoszómához (ez a genom maradékának csak 2%-ra igaz)

Az Y kromoszóma nem-rekombinálandó 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>PCDH1Y</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			
Chromodomain protein	m	<i>CDY</i>		<i>USP9Y</i>	1	Deubiquinating enzyme
Membrane transport protein	m	<i>XKRY</i>		<i>DBY</i>	1	DEAD-box - RNA helicase
				<i>UTY</i>	1	TPR-motif
				<i>TB4Y</i>	1	Actin sequestration
			6	<i>VCY</i>	2	Variable charged protein
Protein tyrosine phosphatase	m	<i>PRY</i>		<i>SMCY</i>	1	Transcription factor
Testis transcript 2	m	<i>TTY2</i>		<i>EIF1AY</i>	1	Translation initiation factor
RNA-binding protein	4	<i>DAZ</i>	7	<i>RBMY</i>	30	RNA-binding protein
Basic protein	m	<i>BPY2</i>		Heterochromatin		
Protein tyrosine phosphatase	m	<i>PRY</i>				
Chromodomain protein	m	<i>CDY</i>				
Y-chromosome genes not found on the X			PAR	Y-chromosome genes with homologs on the X		

Az X kromoszóma inaktivációján (XCI) alapuló dóziskompenzáció



Az XCI fenotípusos hatása



- X-hez kötött jellegek alléljai mozaikosan nyilvánulnak meg

- calico macskák:



First generation



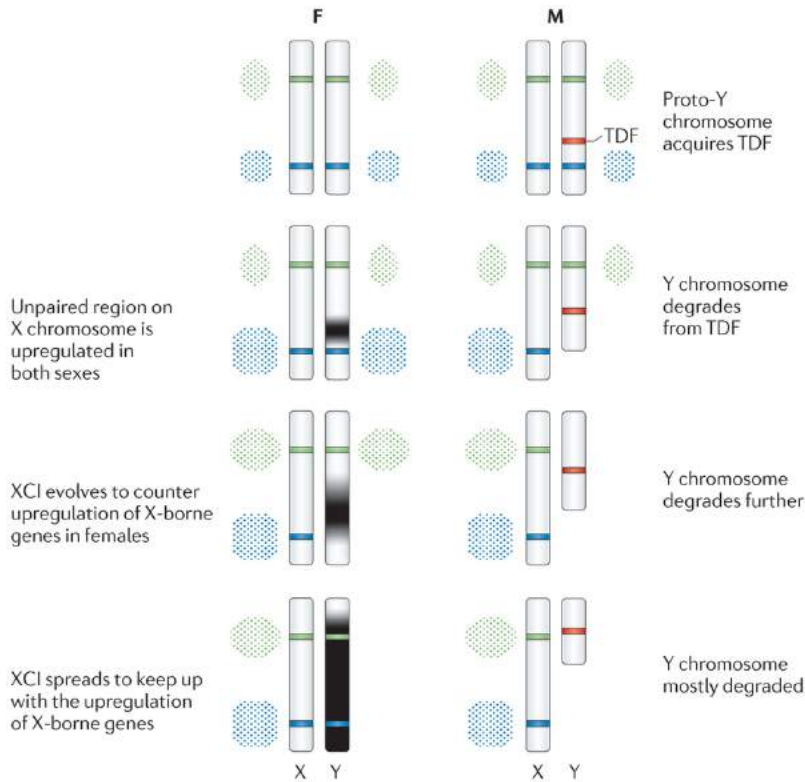
Second generation



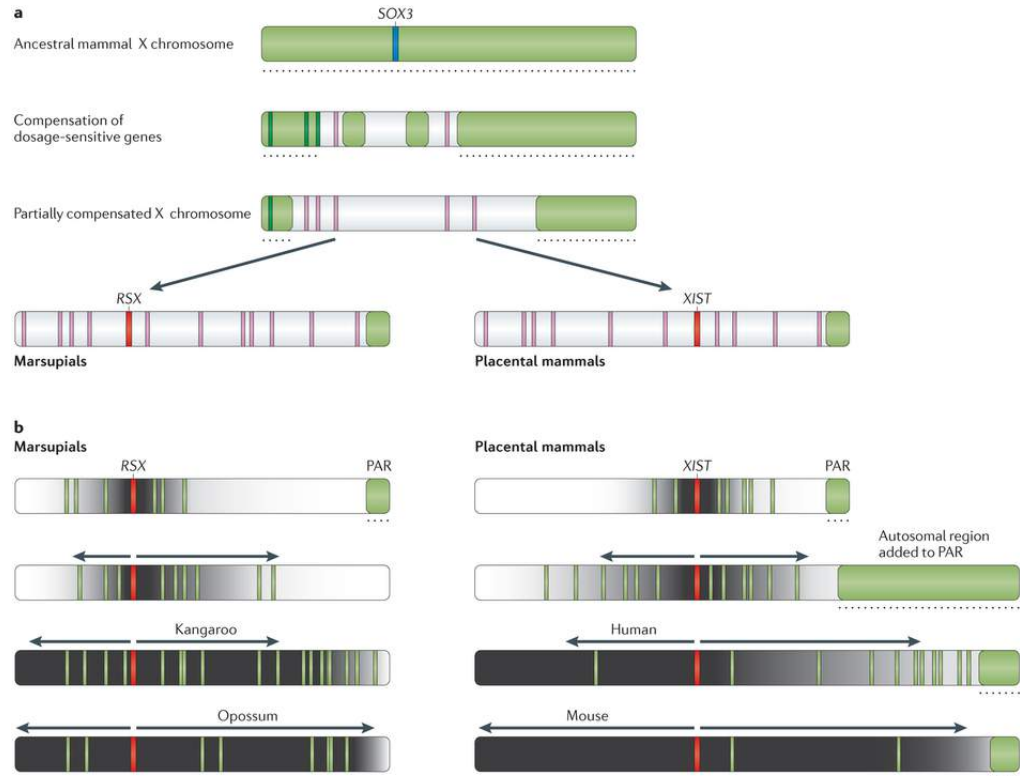
Third generation

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

XCI evolúciója emlősökben



Nature Reviews | Genetics



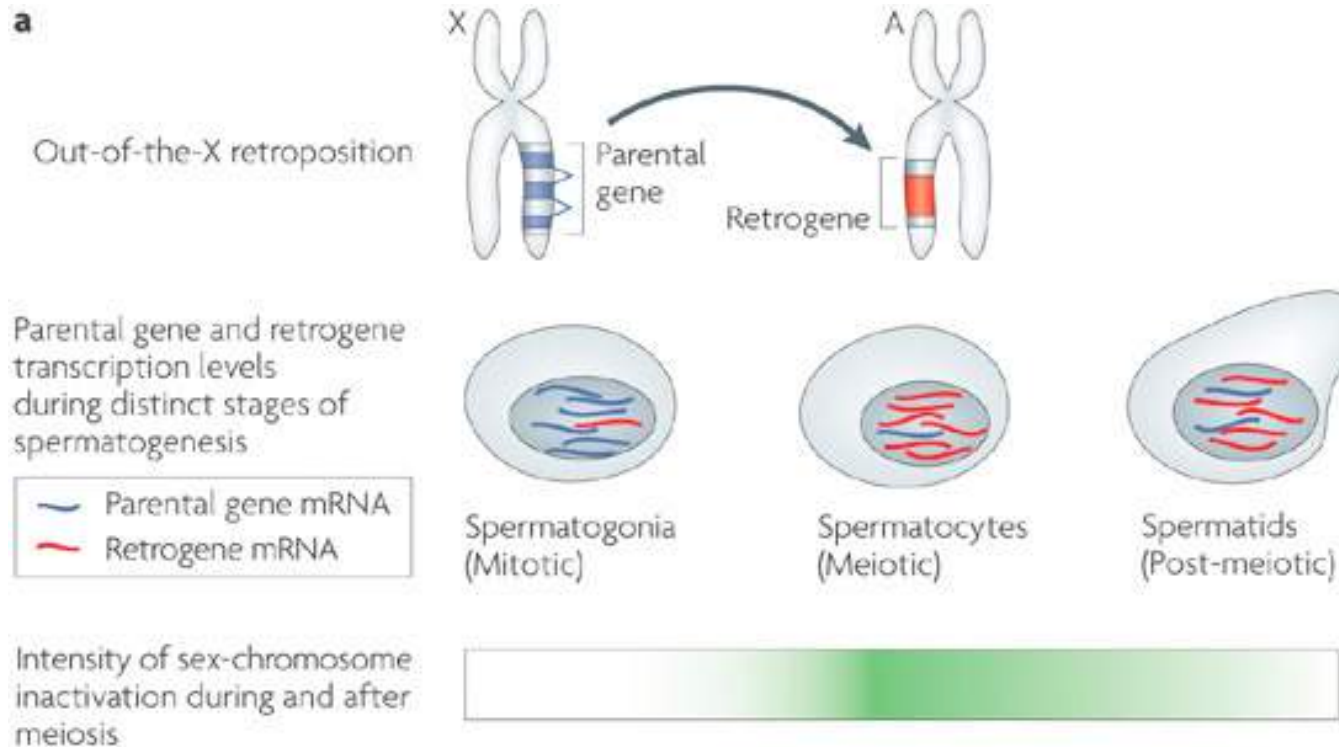
Nature Reviews | Genetics

- 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%)

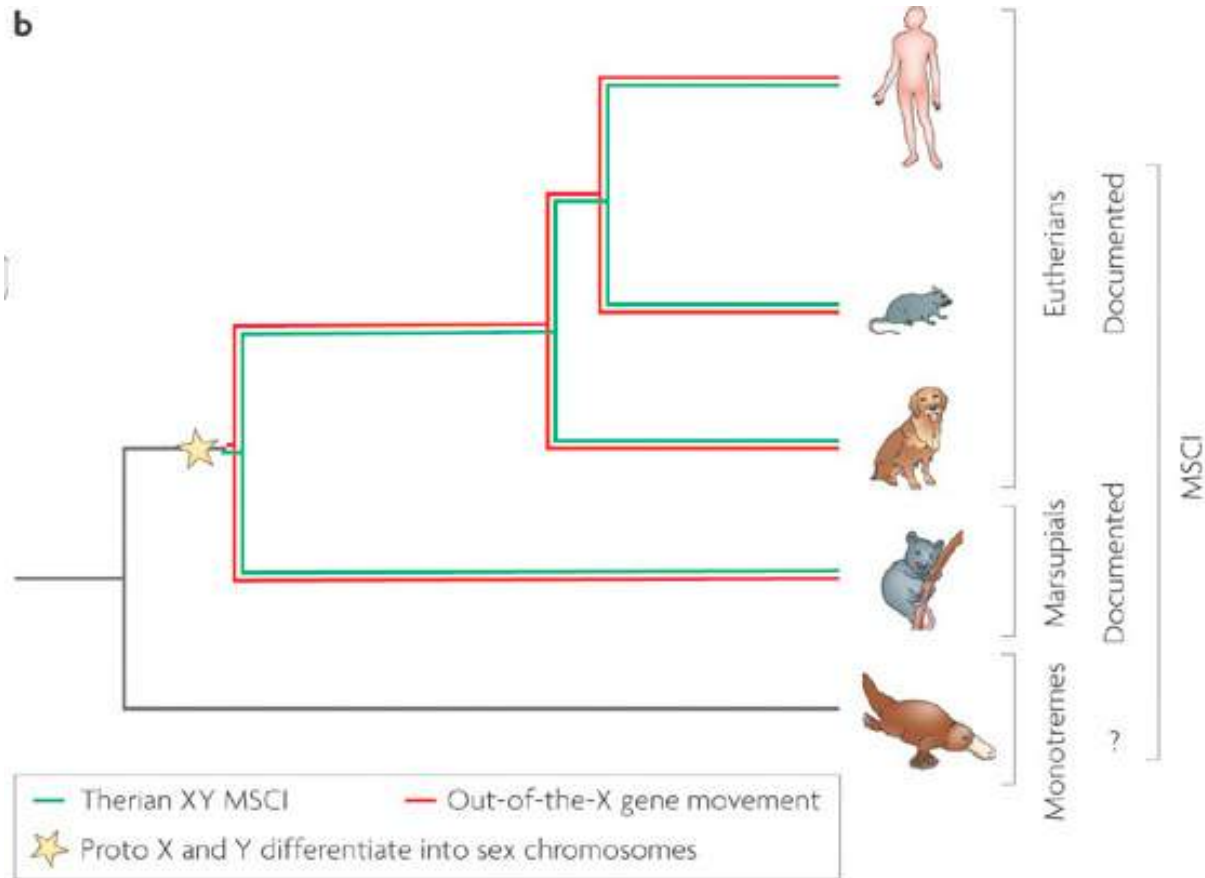
(Graves 2016 *Nat Rev Gen*)

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)

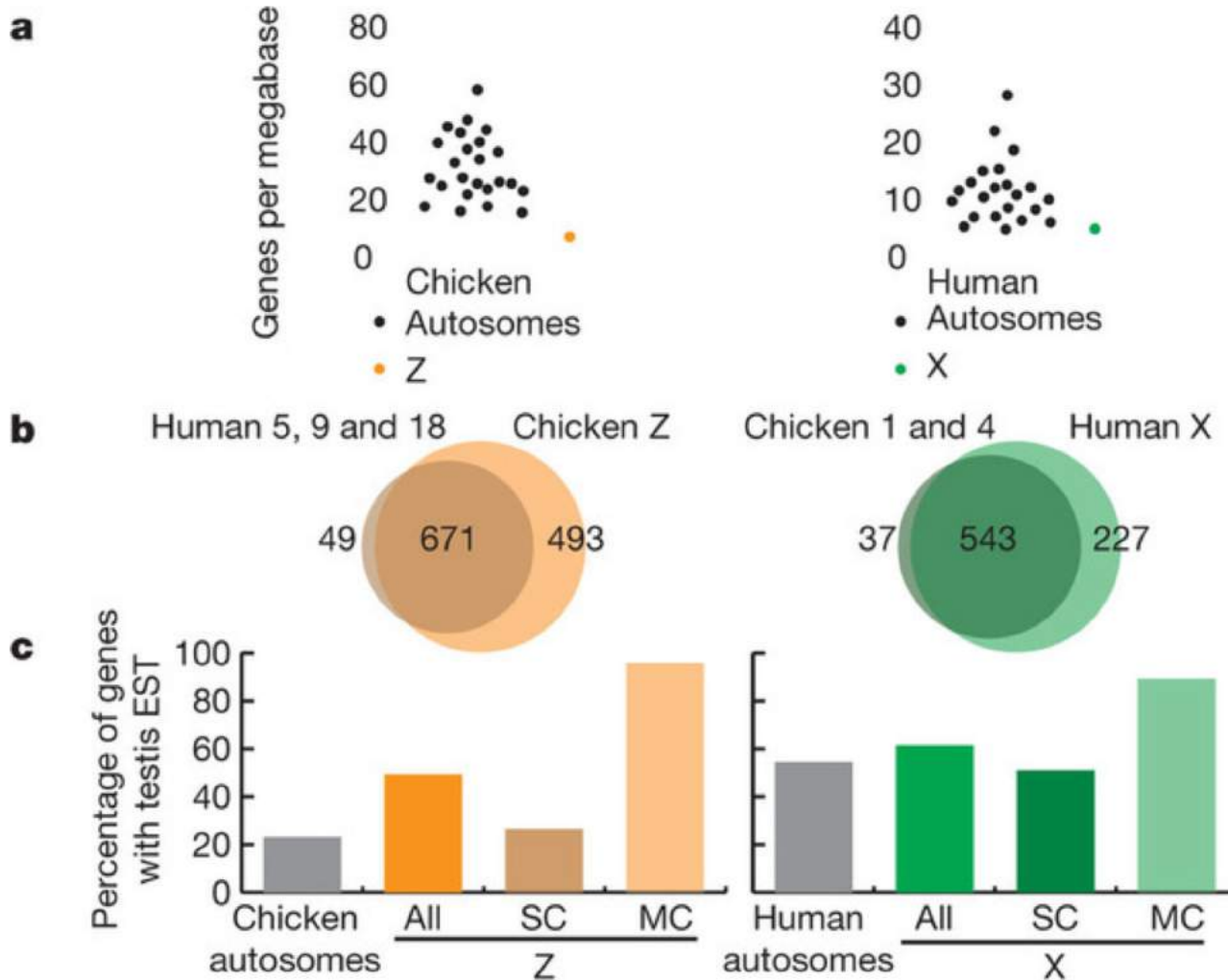
Meiotikus szex kromoszóma inaktiváció és genetikai hatásai - retrotranszpozíció



Nature Reviews | **Genetics**

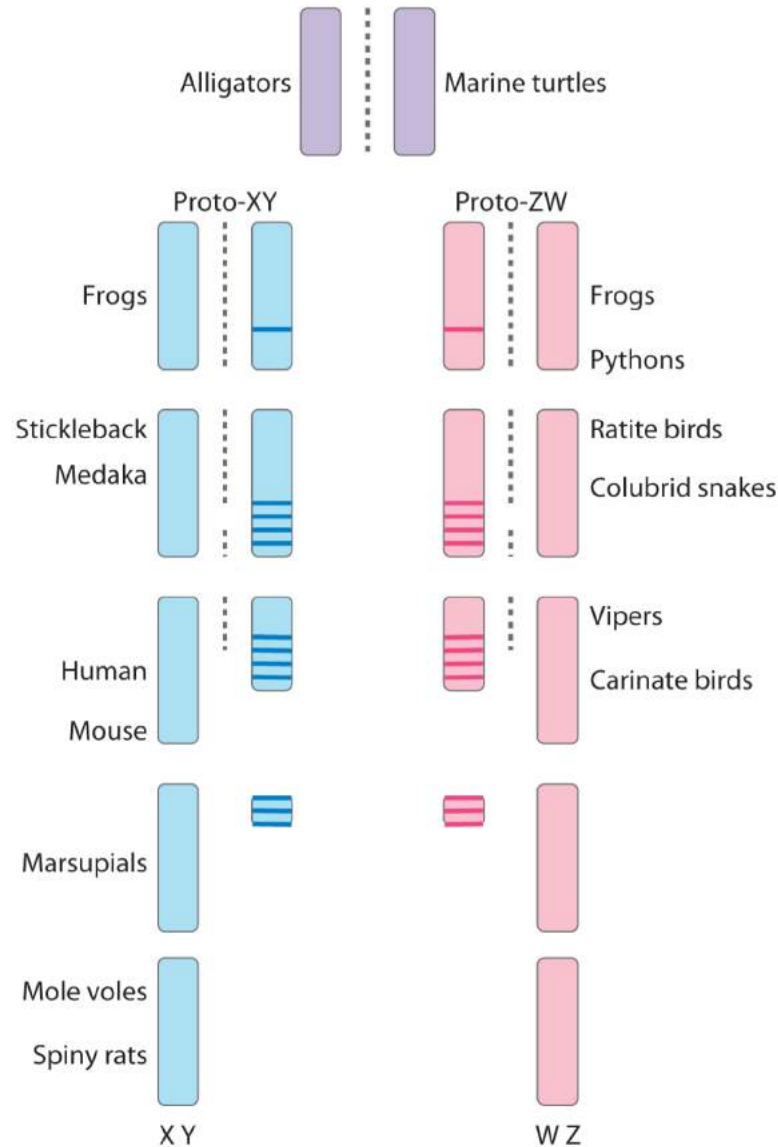
Az X-ről származó retorgének az átlagosnál gyakrabban és specifikusabban expresszálódnak spermatogenezis során, mint más, szintén a herékben kifejeződő retrogénnek. Ennek alapján valószínűsíthető, hogy erős szelekció biztosította rögzülésüket, hogy az MSCI alatti géncsendesítést kompenzálják.

Meiotikus szex kromoszóma inaktiváció és genetikai hatásai - gén duplikáció

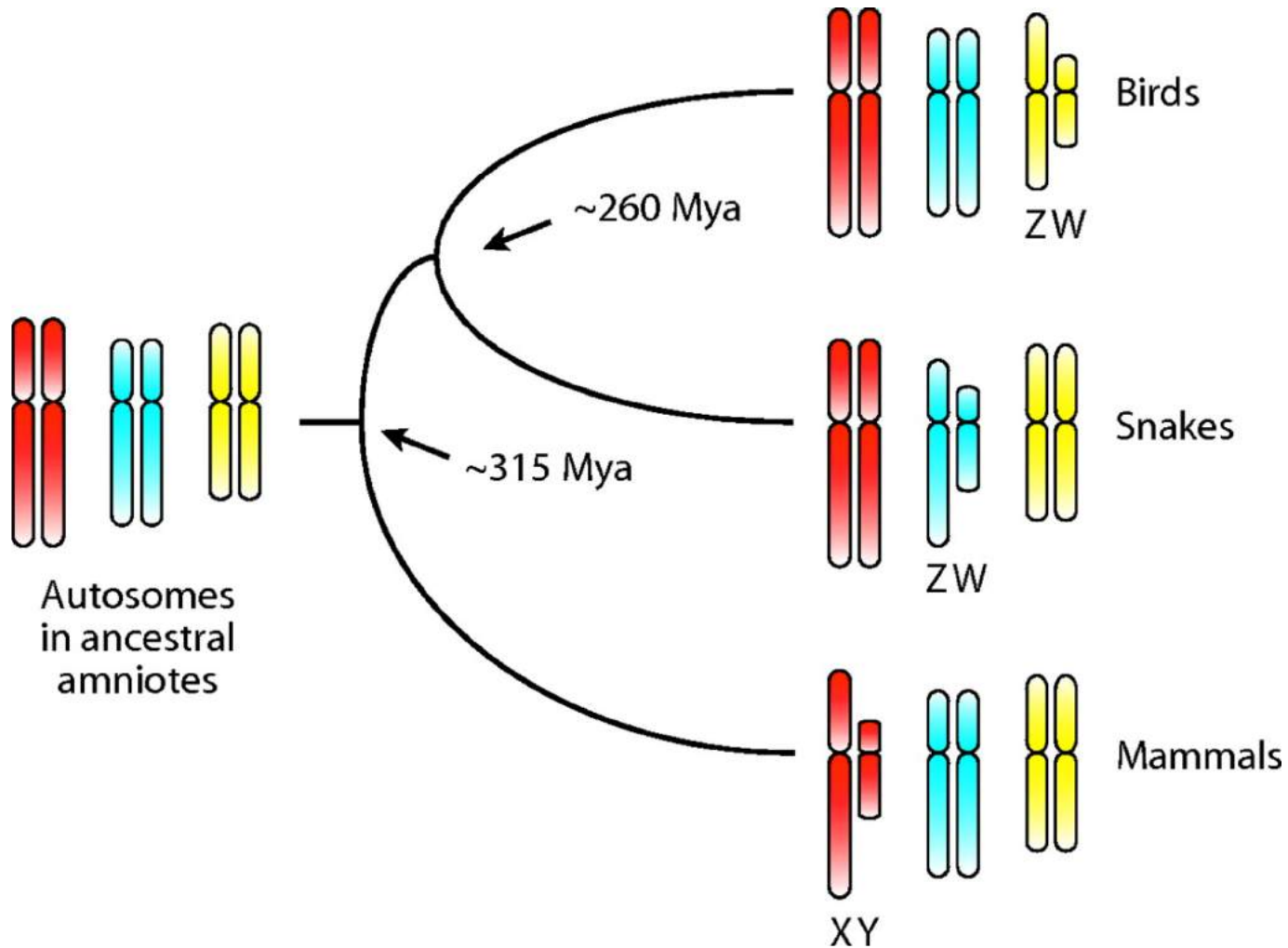


(Bellott et al. (2010) *Nature*)

Szex-specifikus elem kialakulása autoszómából

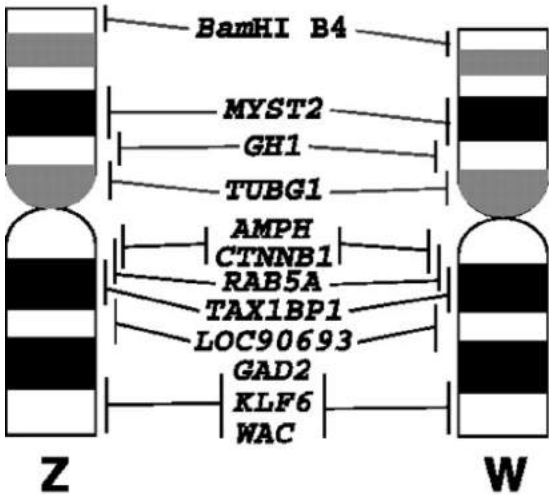


Az amnióta szex kromoszómák független eredete

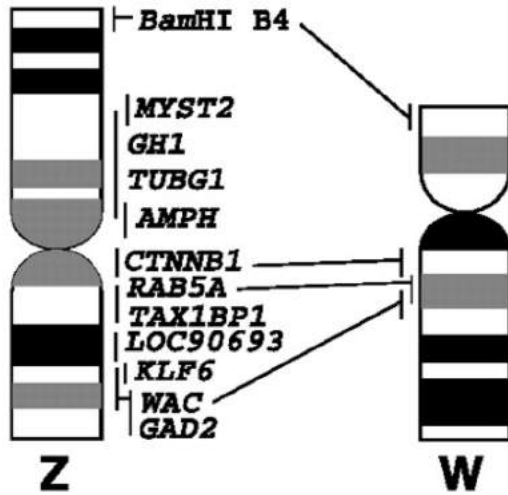


(Vallender and Lahn (2006) *PNAS*)

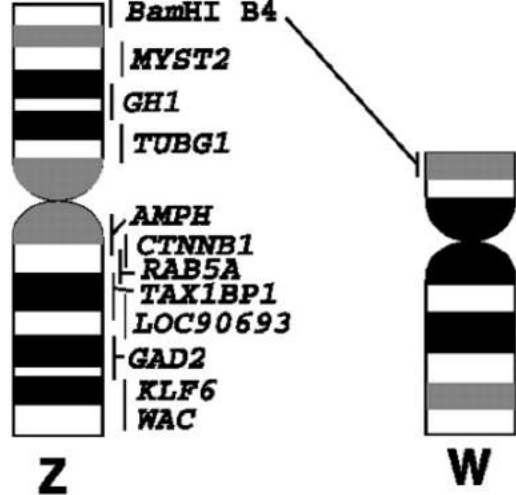
Kígyó szex kromoszómák cytogenetikai térképe



Python molurus



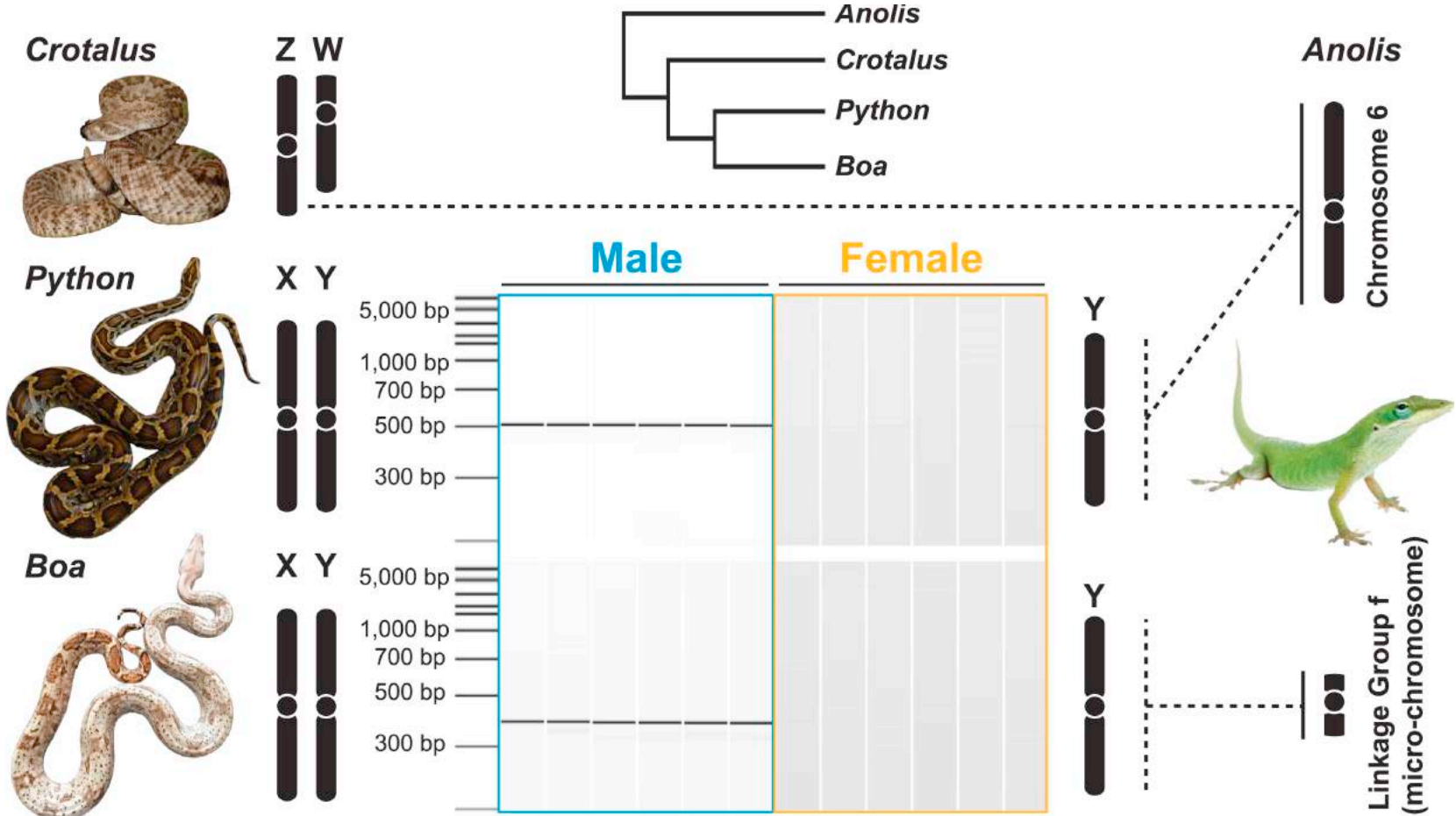
Elaphe quadrivirgata



Trimeresurus flavoviridis

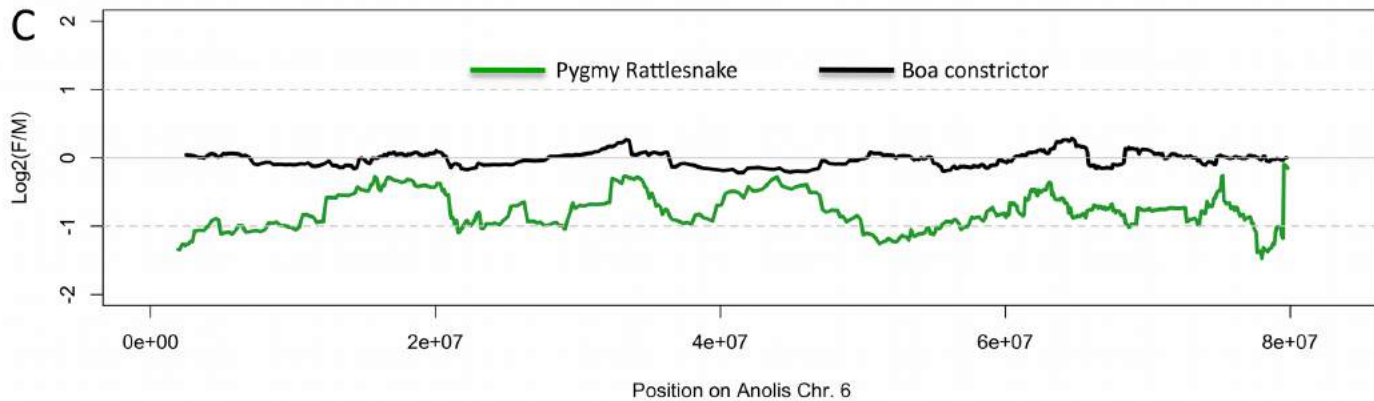
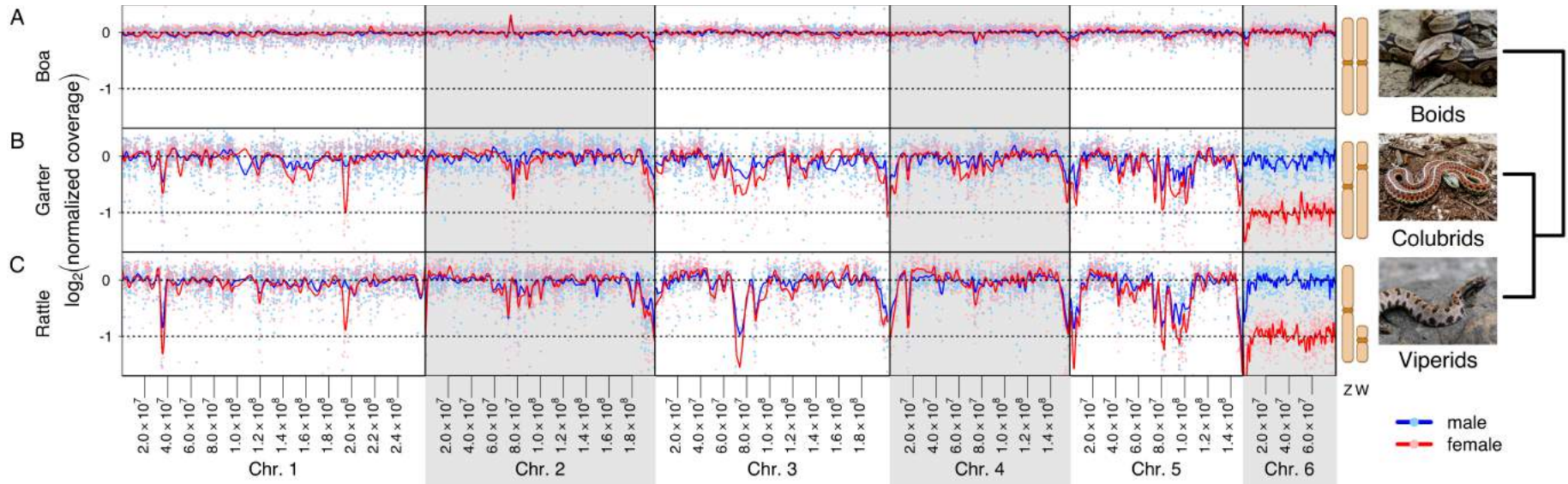
(Matusbara et al. (2006) PNAS)

DE: boákban és pitonokban nem is ZW rendszer van!



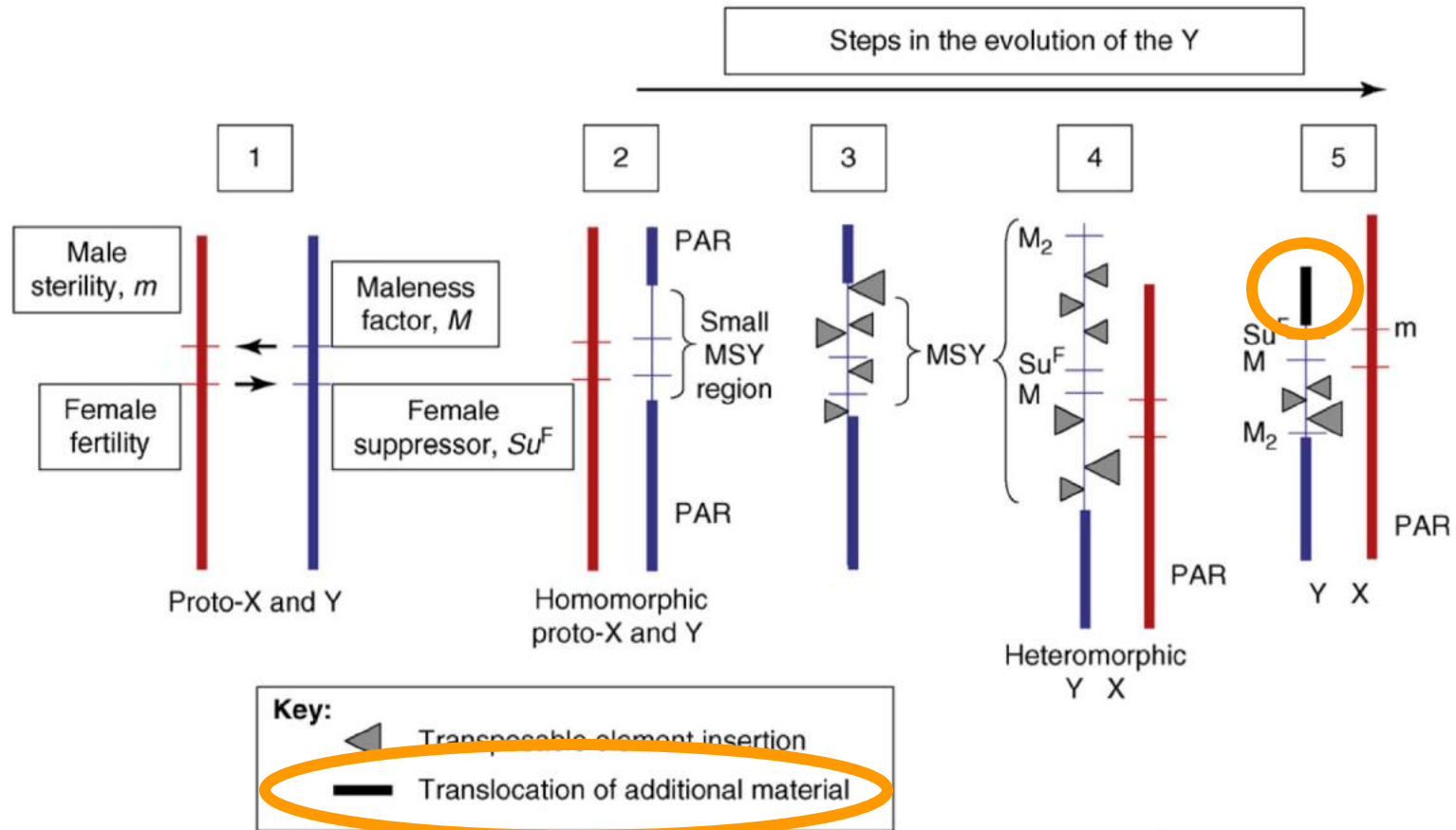
- Plusz bizonyíték: ZW rendszer esetében más fajoknál partenogenezissel csak ZZ hímek jönnek létre, de boáknál nőstények
- Ráadásul ezeket párosítva vad hímekkel, fele-fele arányban lesznek hímek és nőstények (csak XY rendszer esetében lehet ez)

A kígyókban nem figyelhető meg dóziskompenzáció

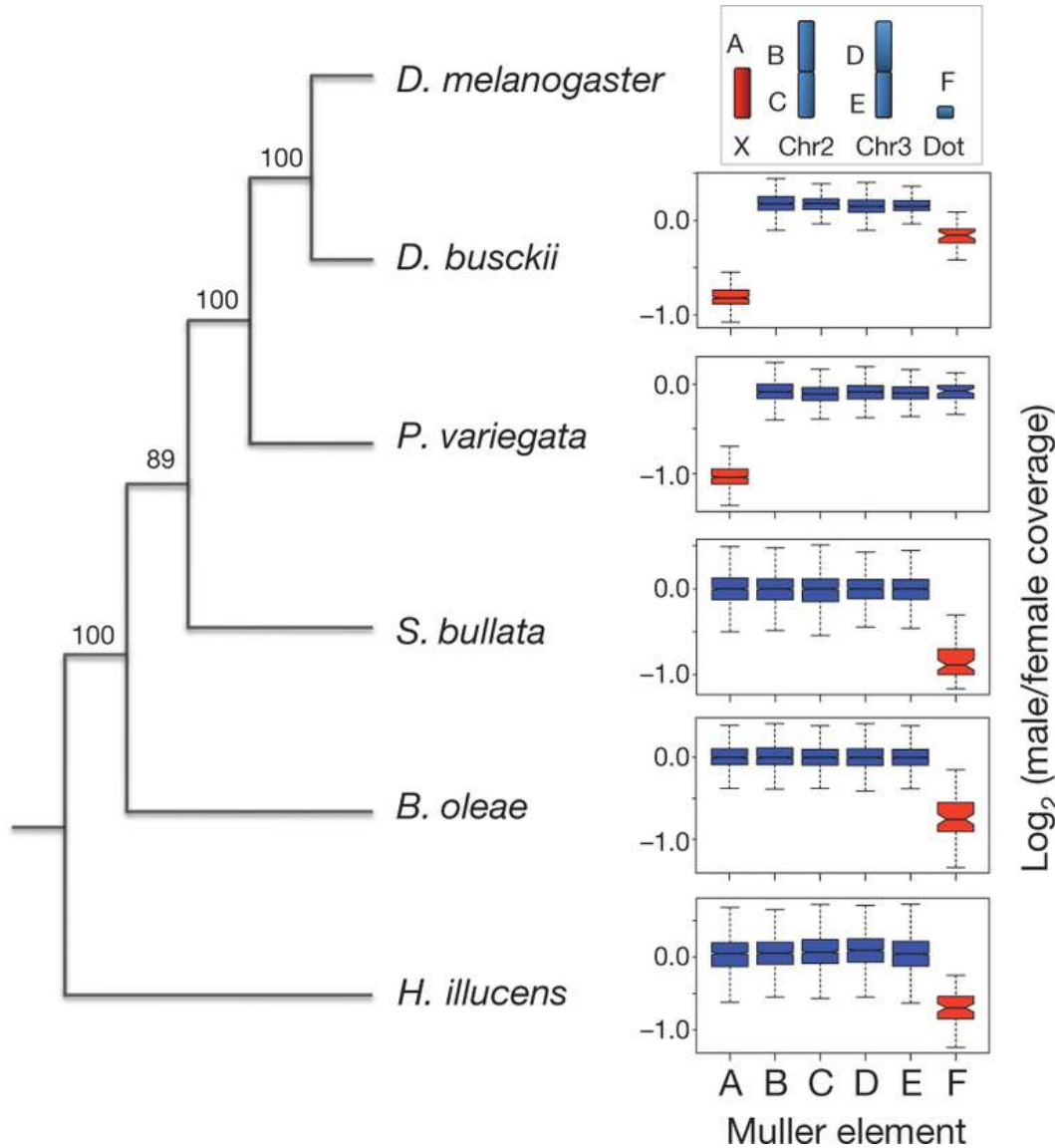


(Vicoso et al. (2013) *PLOS Bio*)

Szex kromoszómák evolúciója - II.

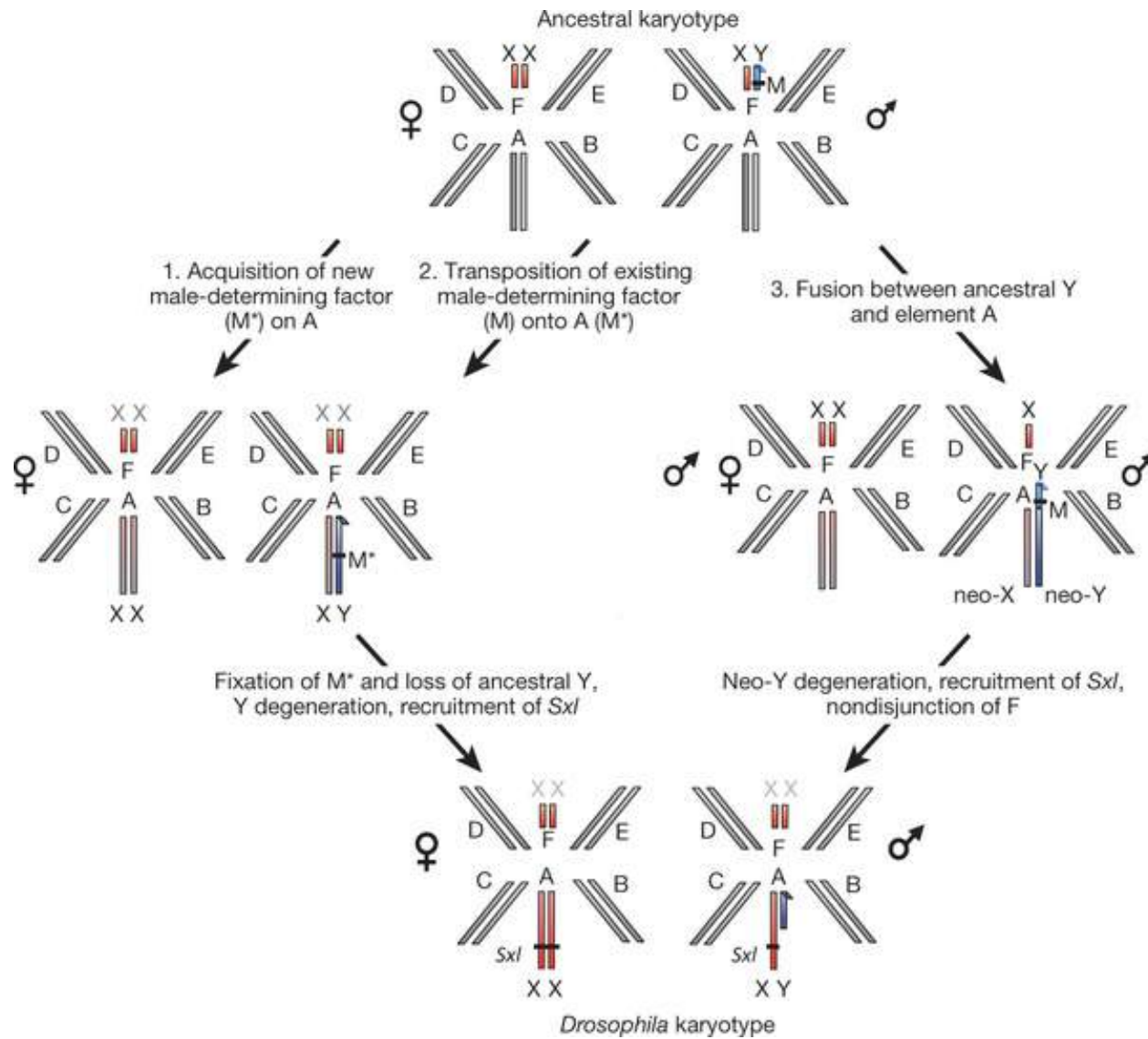


Szex kromoszóma evolúció a Diptera csoportban

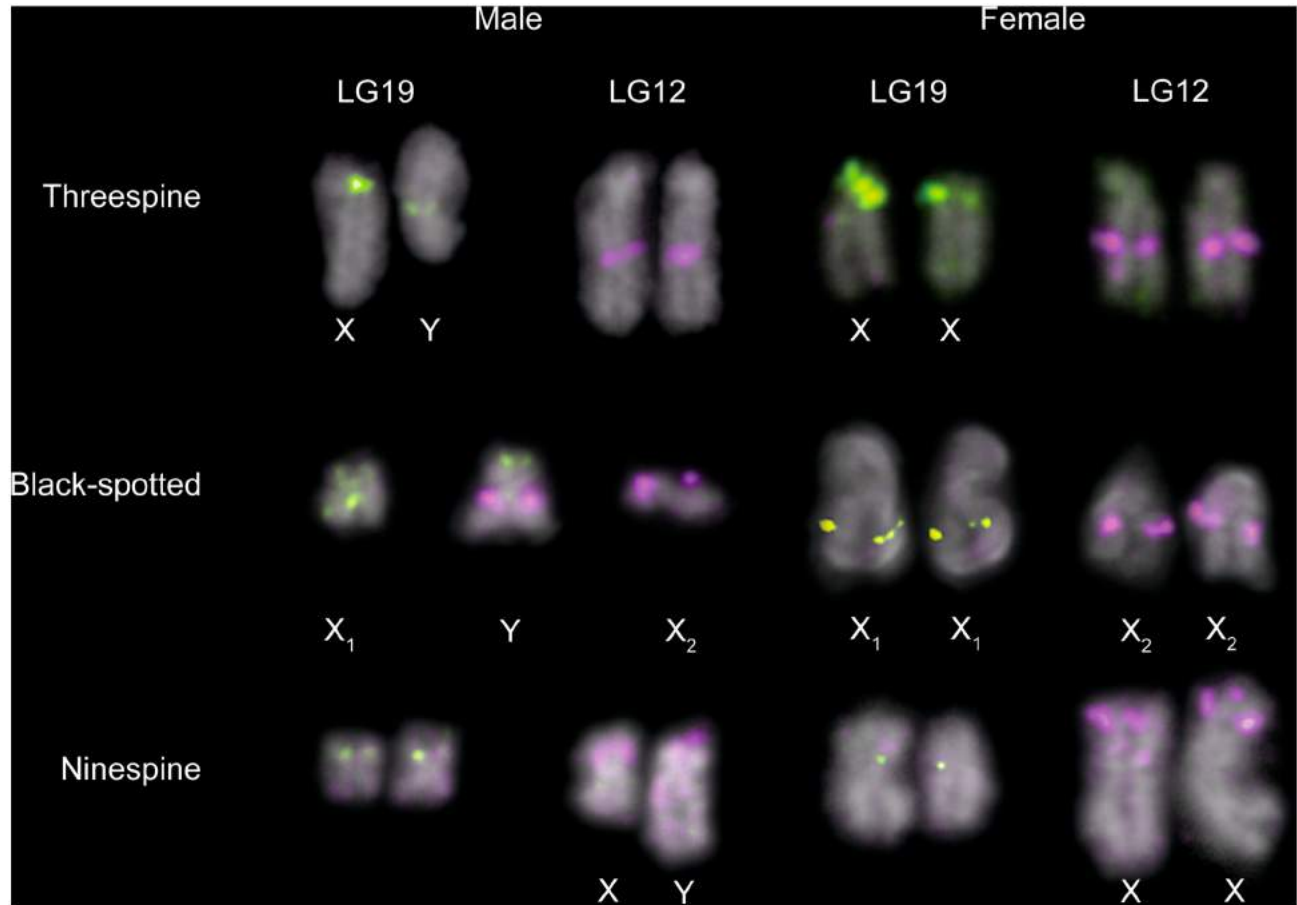
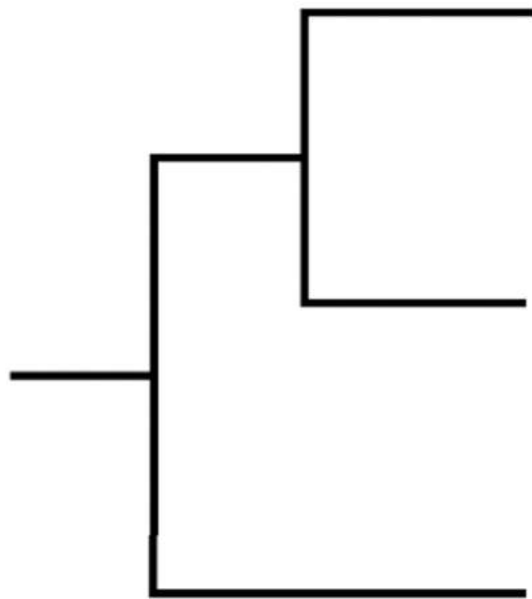


Log_2 (male/female coverage)

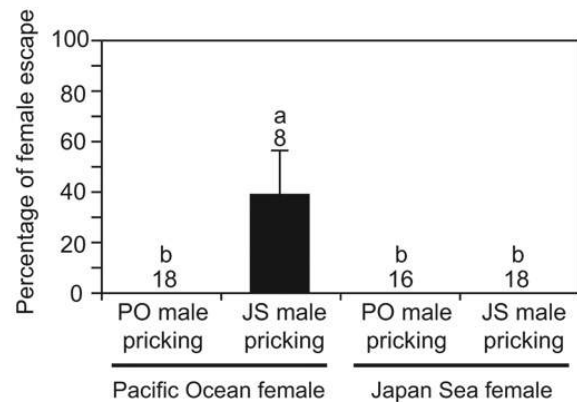
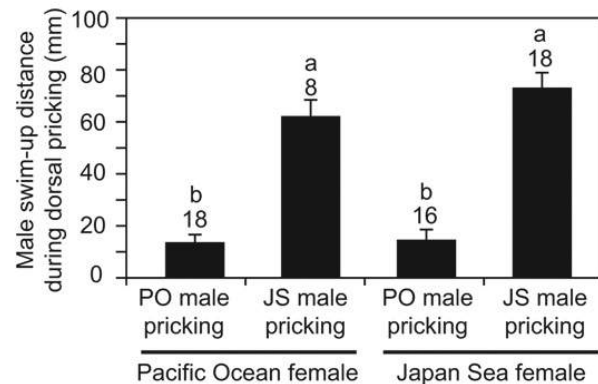
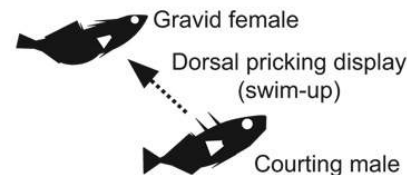
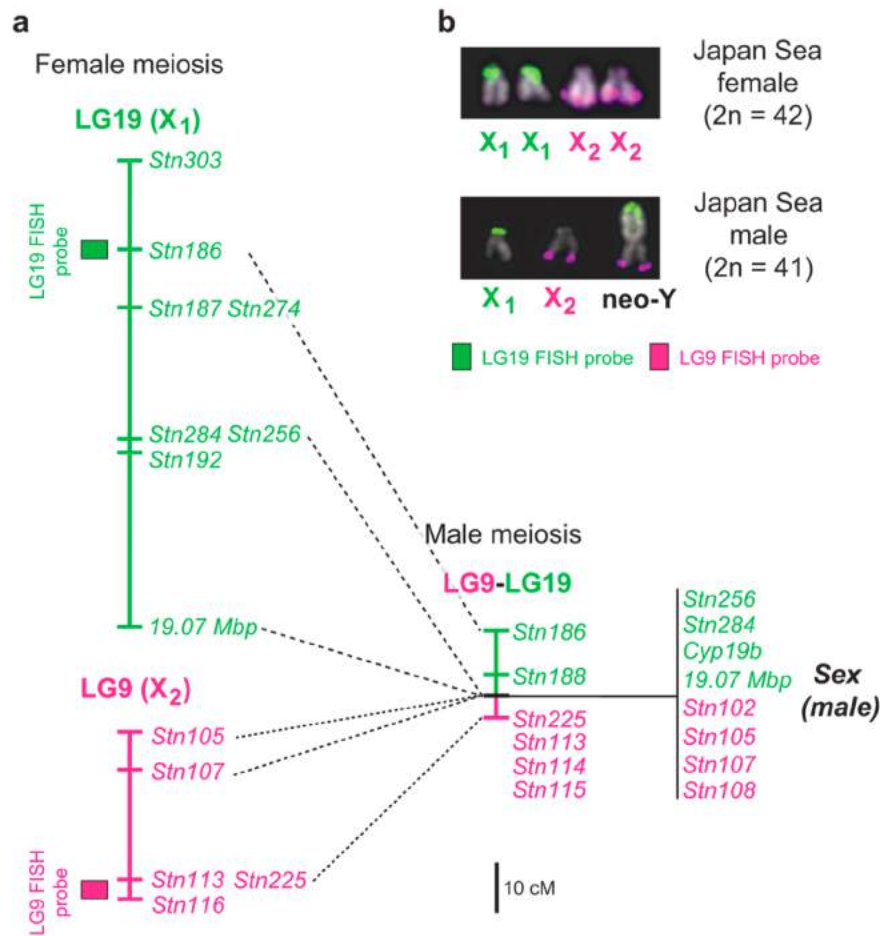
Szex kromoszóma evolúció a Diptera csoportban



Szex kromoszóma evolúció tüskés pikókban

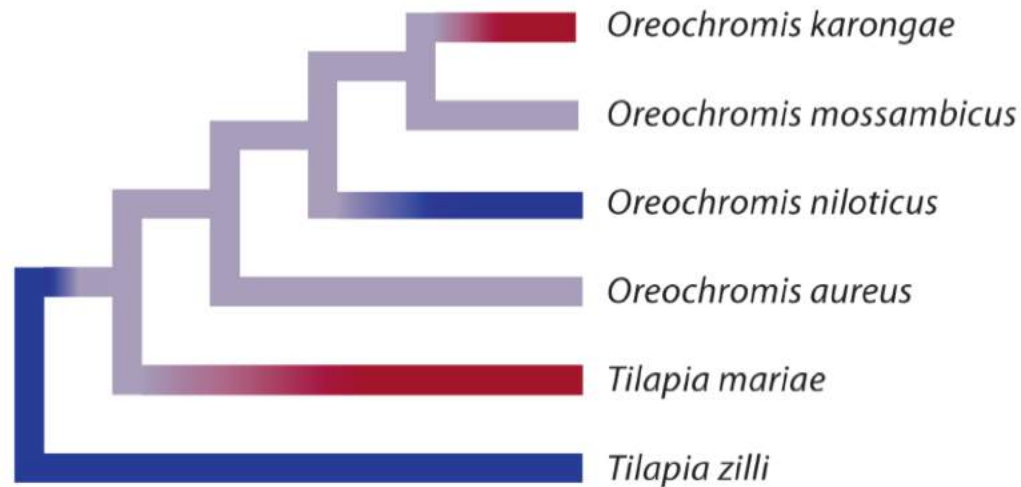





Egy új szex-kromoszóma kialakulása lehet reprodukciós izoláció alapja



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

Bölcsőszájú sügerek szex determinációs rendszereinek gyors változása



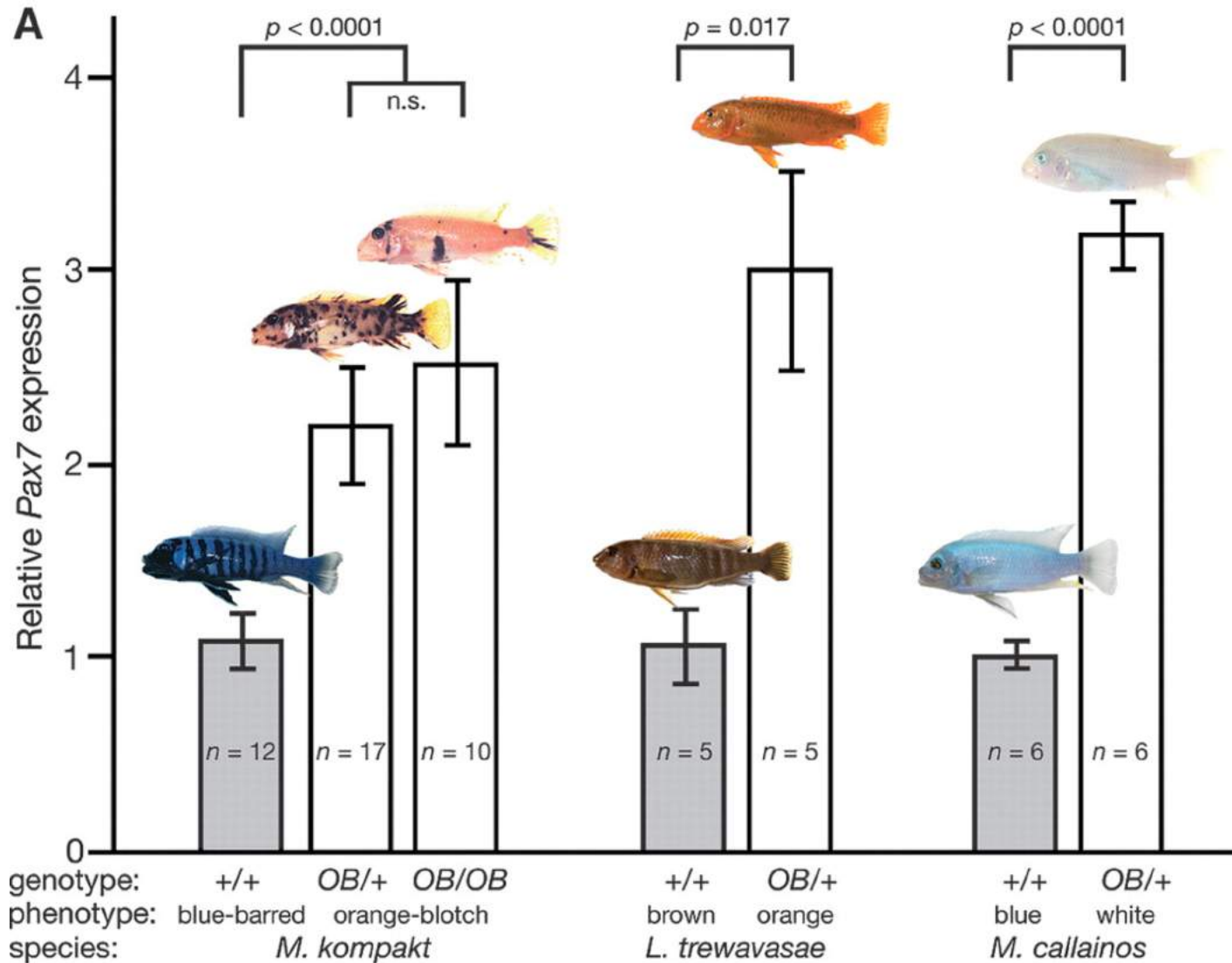
-  Female heterogametic (ZZ-ZW)
-  Male heterogametic (XX-XY)
-  Competing systems (ZZ-ZW and XX-XY)

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

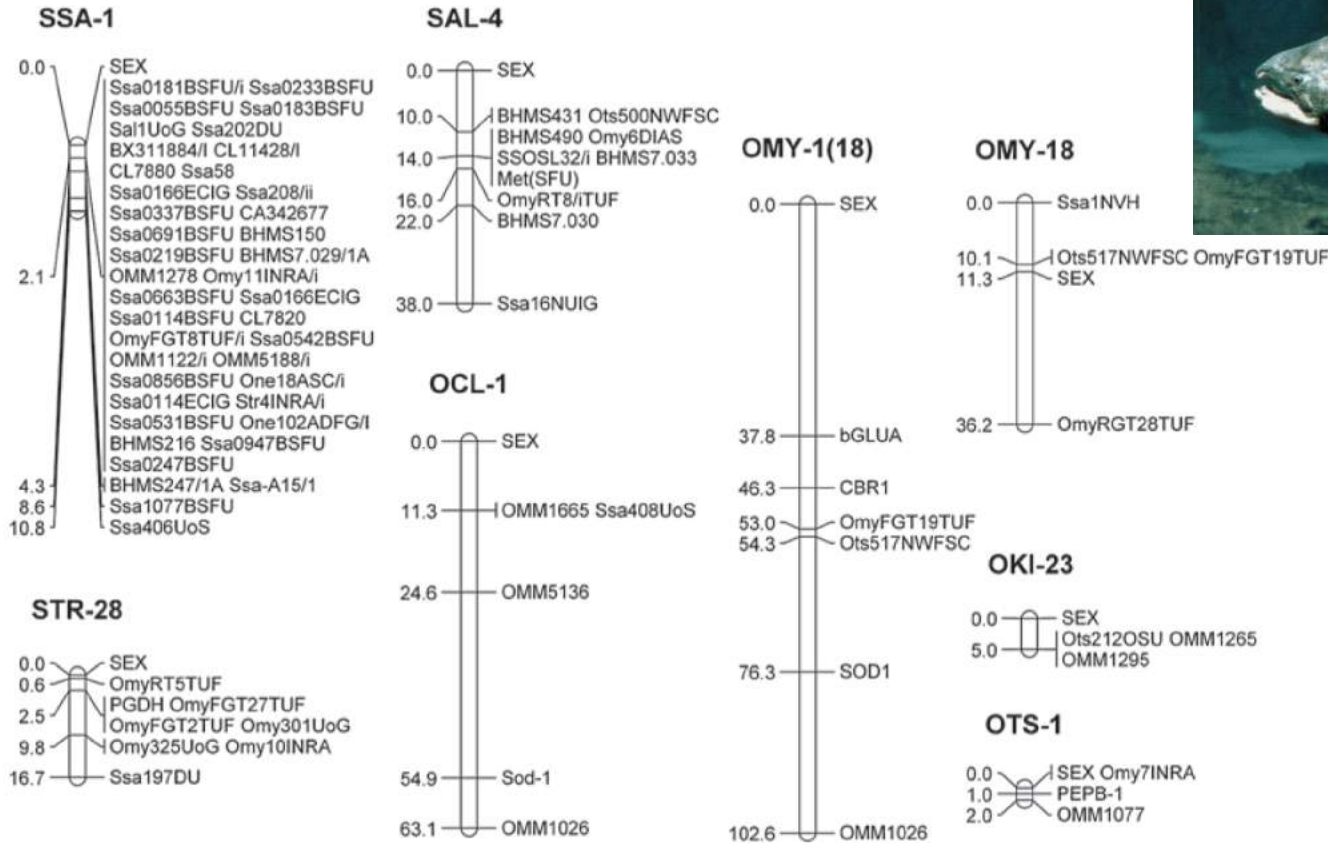


- az elmélet azt diktálná, hogy az antagonisztikus szelekcióból eredő genetikai konfliktust a jelleg nem-függő expressziója oldhatja fel.

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



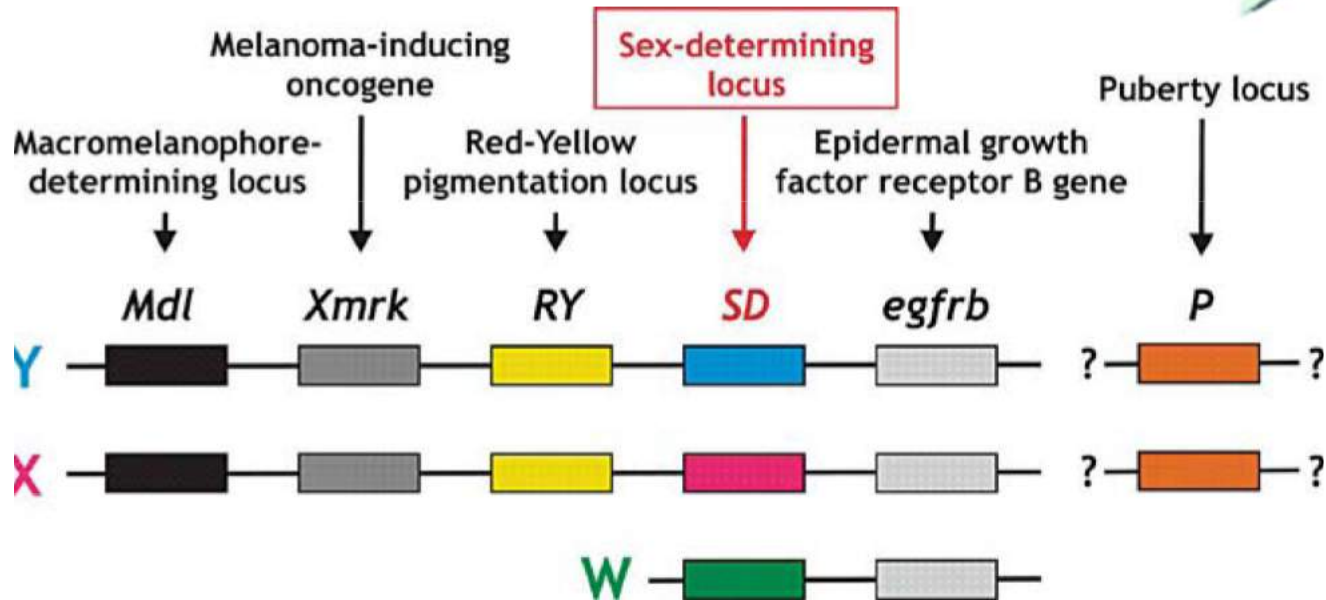
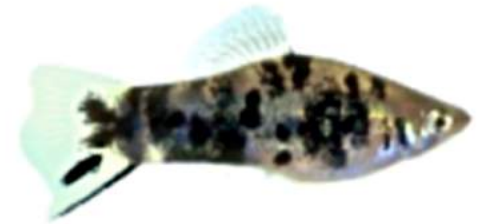
- a *SEX*-hez közeli genetikai markerek azonosak különböző fajokban => valószínűsíthető, hogy egy kisméretű szex-determinációs genomi régió transzpozíciójáról/transzlokációjáról van szó

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



Nőstény genotípusok: XX, XW, YW

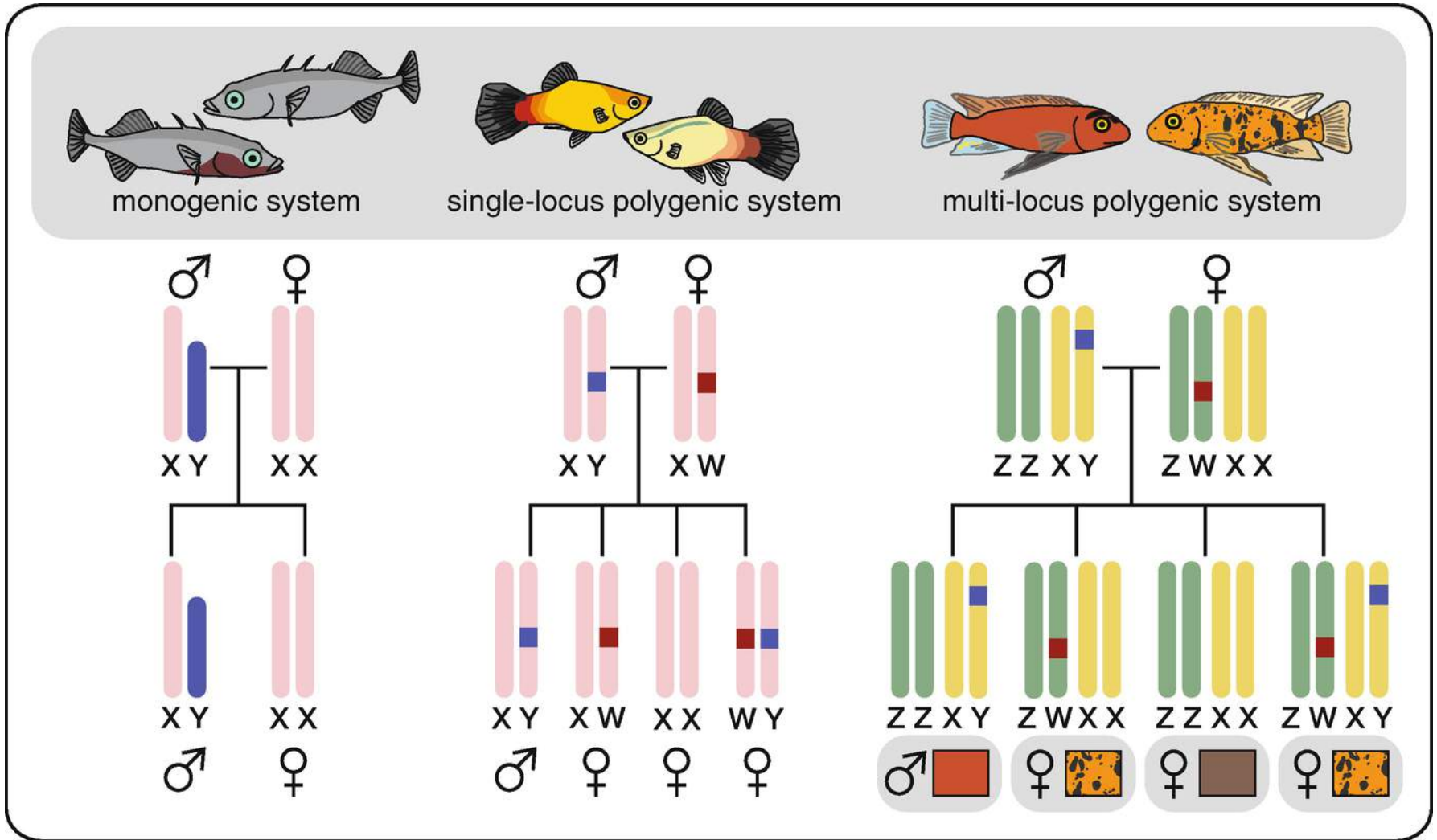
Hím genotípusok: XY, YY



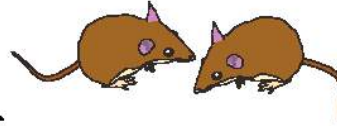
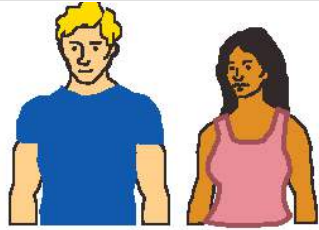
Lehetséges magyarázatok:

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^Y 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.

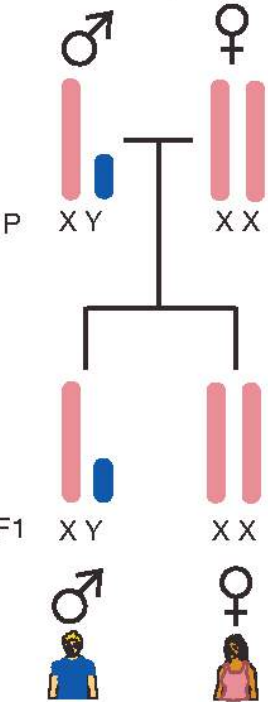
Több lókuszt érintő, poligénes szex-determinációs rendszerek halakban



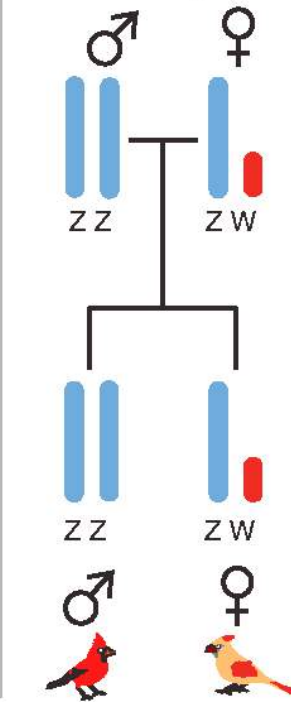
Poligénés szex-determinációs rendszerek emlősökben



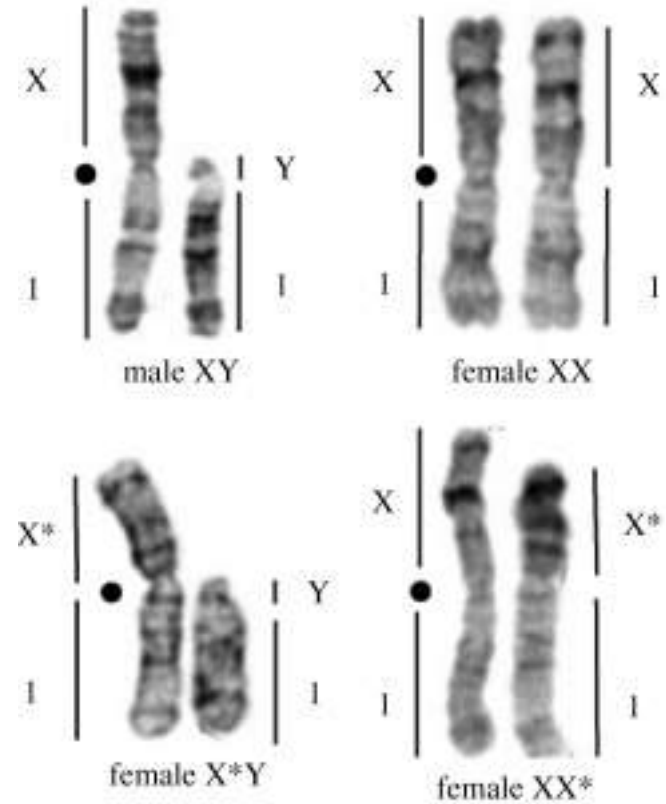
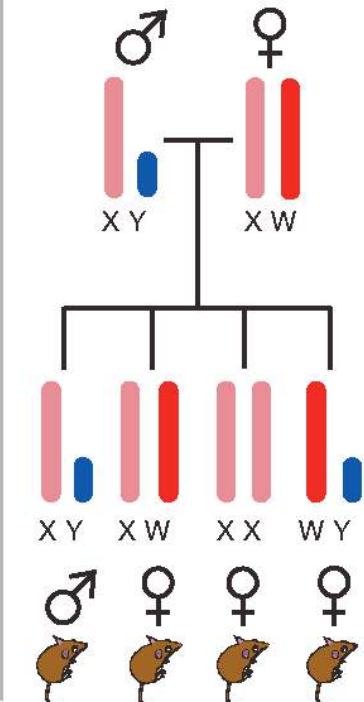
A
Male heterogametic



B
Female heterogametic

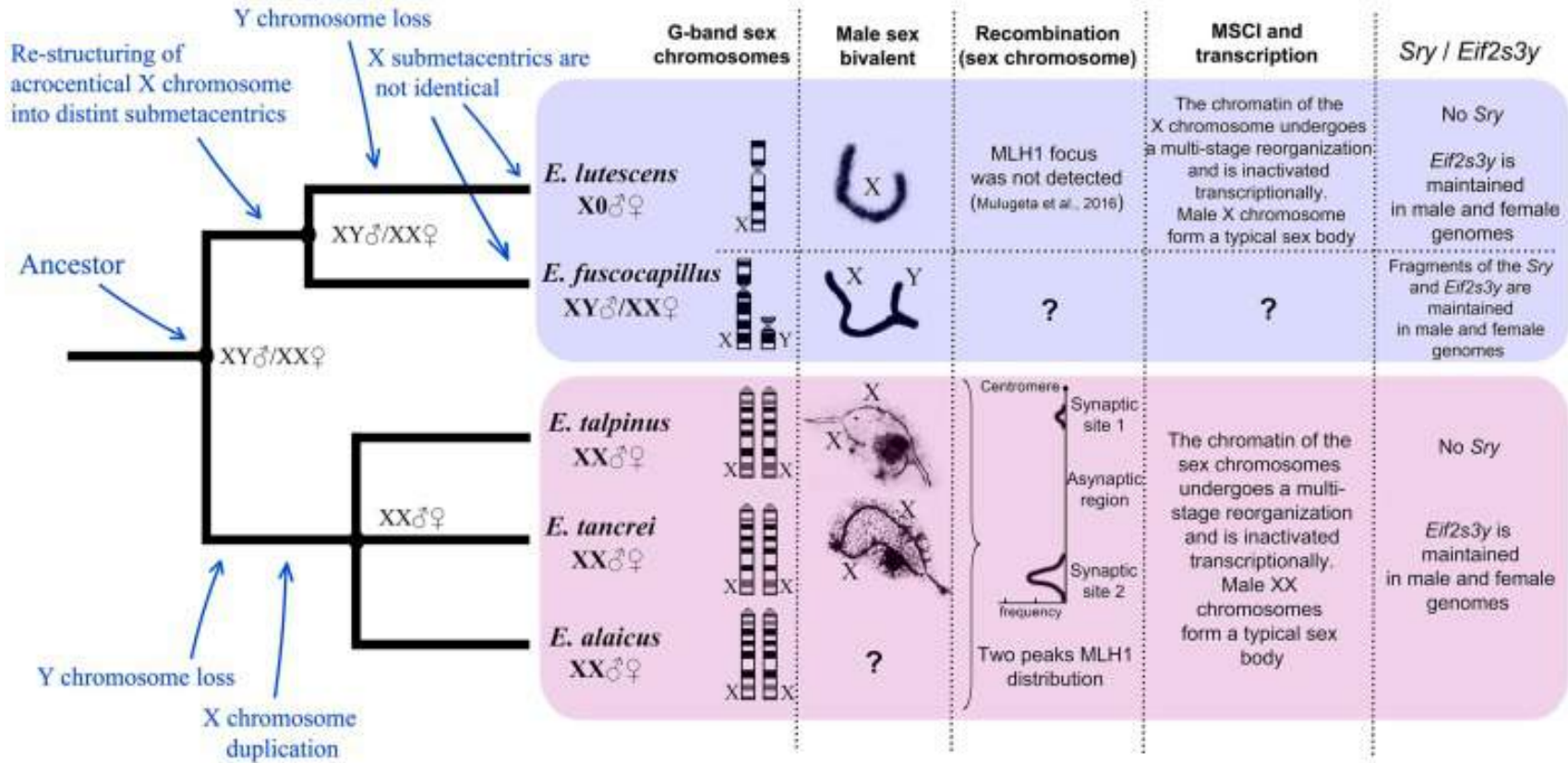


C
Single-locus polygenic



Egyes Dél-afrikai törpeegér (*Mus minotoides*) populációkban vannak Y kromoszómát hordozó nőstények is!

Szex-determináció Y kromoszóma (és *Sry*) nélkül emlősökben



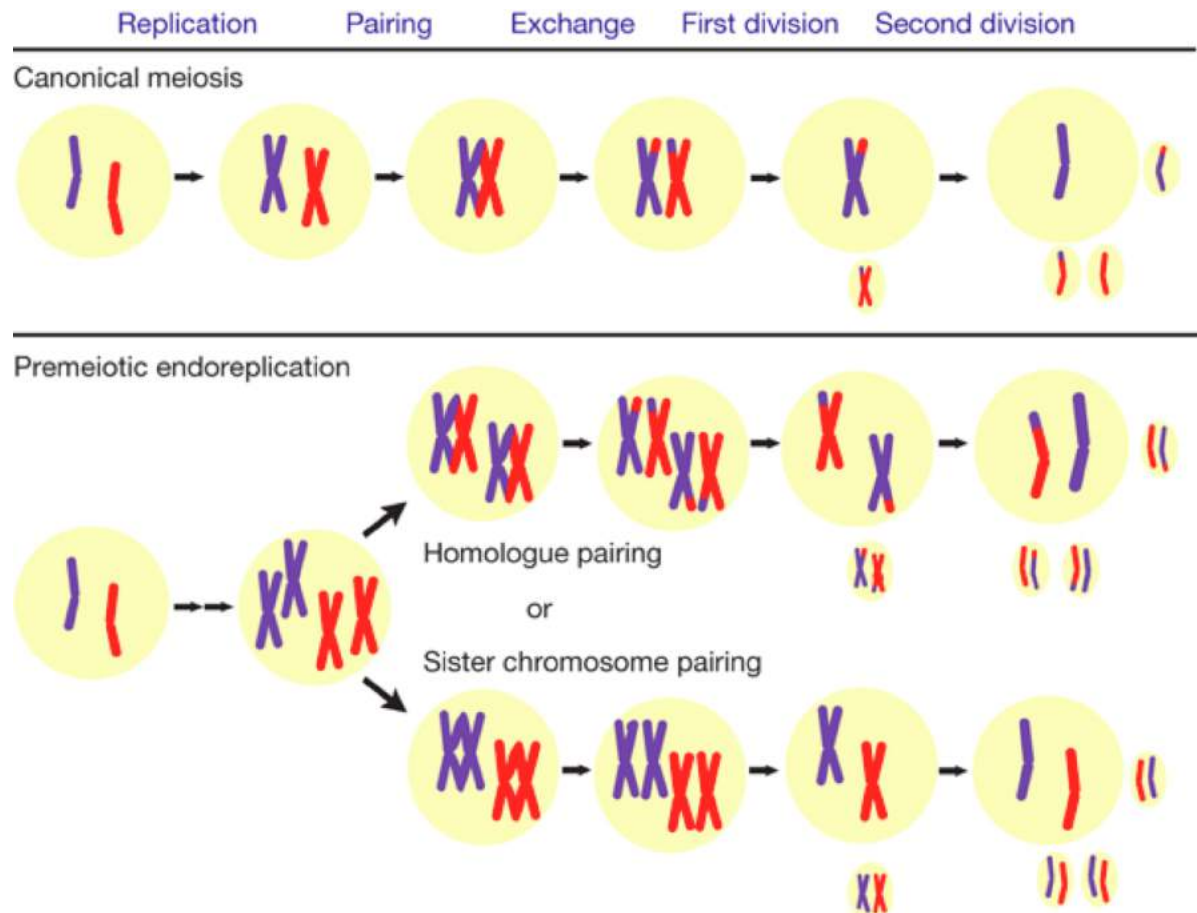
Vannak olyan cickány fajok, ahol nincs Y kromoszóma és az *Sry*-t sem találják.

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>