

Φυλοσύνδετη κληρονομικότητα

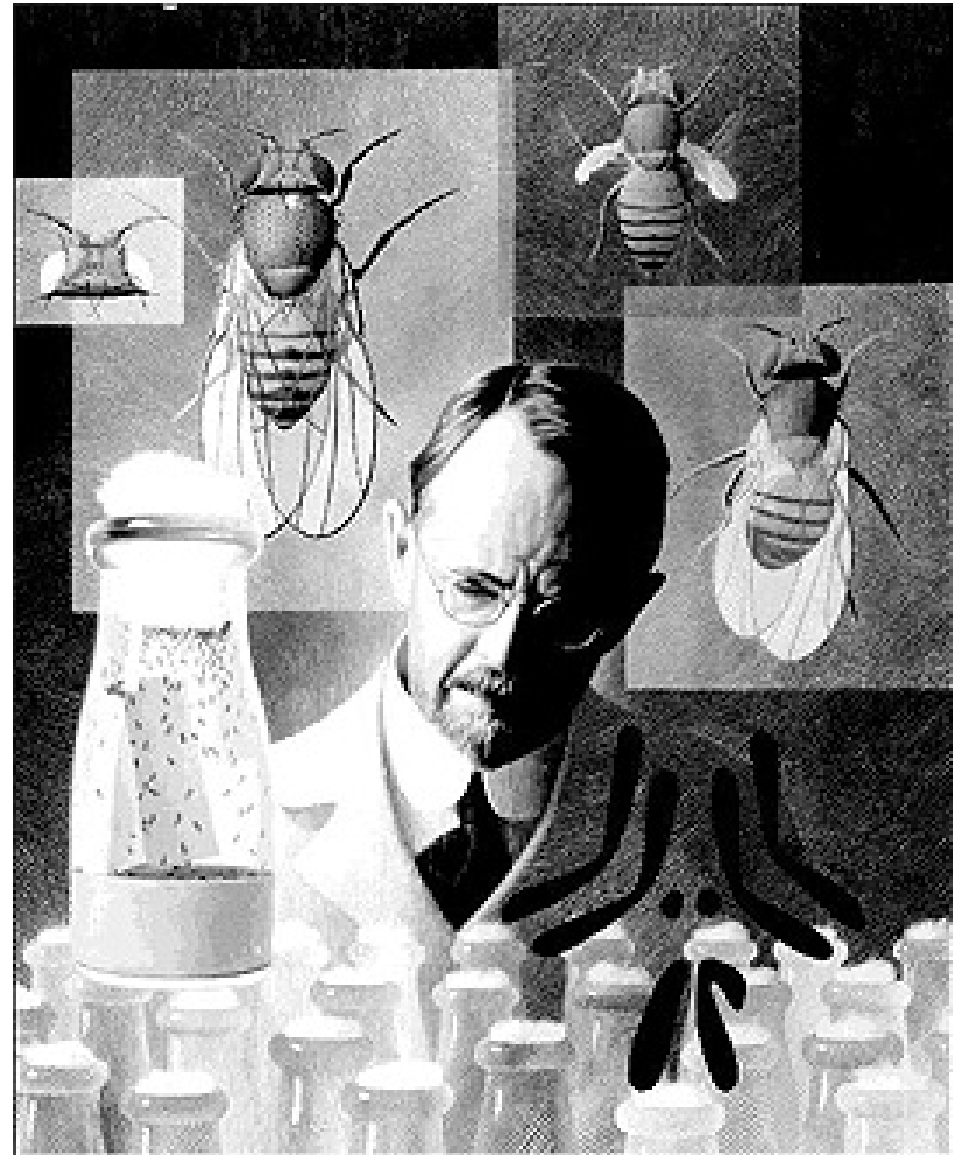


Π. Πάσχου, PhD

Thomas Hunt Morgan

Βραβείο Nobel 1933 στην
κατηγορία Φυσιολογία ή
Ιατρική.

Του δόθηκε για τα
αποτελέσματά της έρευνάς του
στο πανεπιστήμιο Columbia, η
οποία ξεκίνησε το 1910 με την
ανακάλυψη μιας μετάλλαξης
στη *Drosophila*.



- Ο Morgan ήταν ο πρώτος που συσχέτισε ένα γονίδιο με ένα συγκεκριμένο χρωμόσωμα
- Όπως ο Mendel, επέλεξε πολύ προσεκτικά το πειραματόζωό του – *Drosophila melanogaster*
 - Μεγάλος αριθμός απογόνων και μικρή διάρκεια γενιάς (2 βδομάδες)
 - Τρία ζευγάρια αυτοσωμικών χρωμοσωμάτων και ένα ζευγάρι φυλετικών χρωμοσώμάτων (XX θηλυκά, XY αρσενικά)

- Για ένα χρόνο έψαχνε για παραλλαγές στα άτομα που έτρεφε
 - Ανακάλυψε μια μοναδική αρσενική μύγα με λευκά μάτια αντί για τα κόκκινα που είναι συνηθισμένα
 - Άγριος τύπος – ο συνήθης χαρακτήρας
 - Μεταλλαγμένοι τύποι - Παραλλαγές



Τα πειράματα του Morgan

- Διασταύρωσε την αρσενική μύγα με τα λευκά μάτια με μια θηλυκή με κόκκινα μάτια
- F1 → όλα τα άτομα είχαν κόκκινα μάτια
 - Το κόκκινο επικρατές στο λευκό
- Διασταύρωση ανάμεσα σε άτομα της F1 έδωσε την χαρακτηριστική αναλογία 3:1 συνολικά
- Όμως τα λευκά μάτια εμφανίζονταν μόνο σε αρσενικά άτομα
 - Όλα τα θηλυκά και τα μισά αρσενικά είχαν κόκκινα μάτια
- Ο Morgan συμπέρανε ότι το χρώμα ματιών της δροσόφιλας σχετιζόταν με το φύλο

Summary of Results

PARENTS

(Female: +) x (Male: W)

OFFSPRING

Phenotype	Female: +	Male: +	
Number	5016	5087	TOTAL 10103
Proportion	0.49649	0.50351	
Ratio	1.000	:	1.014

X' = αλληλόμορφο για λευκά μάτια

XX x X'Y

X

X

X'

X' X

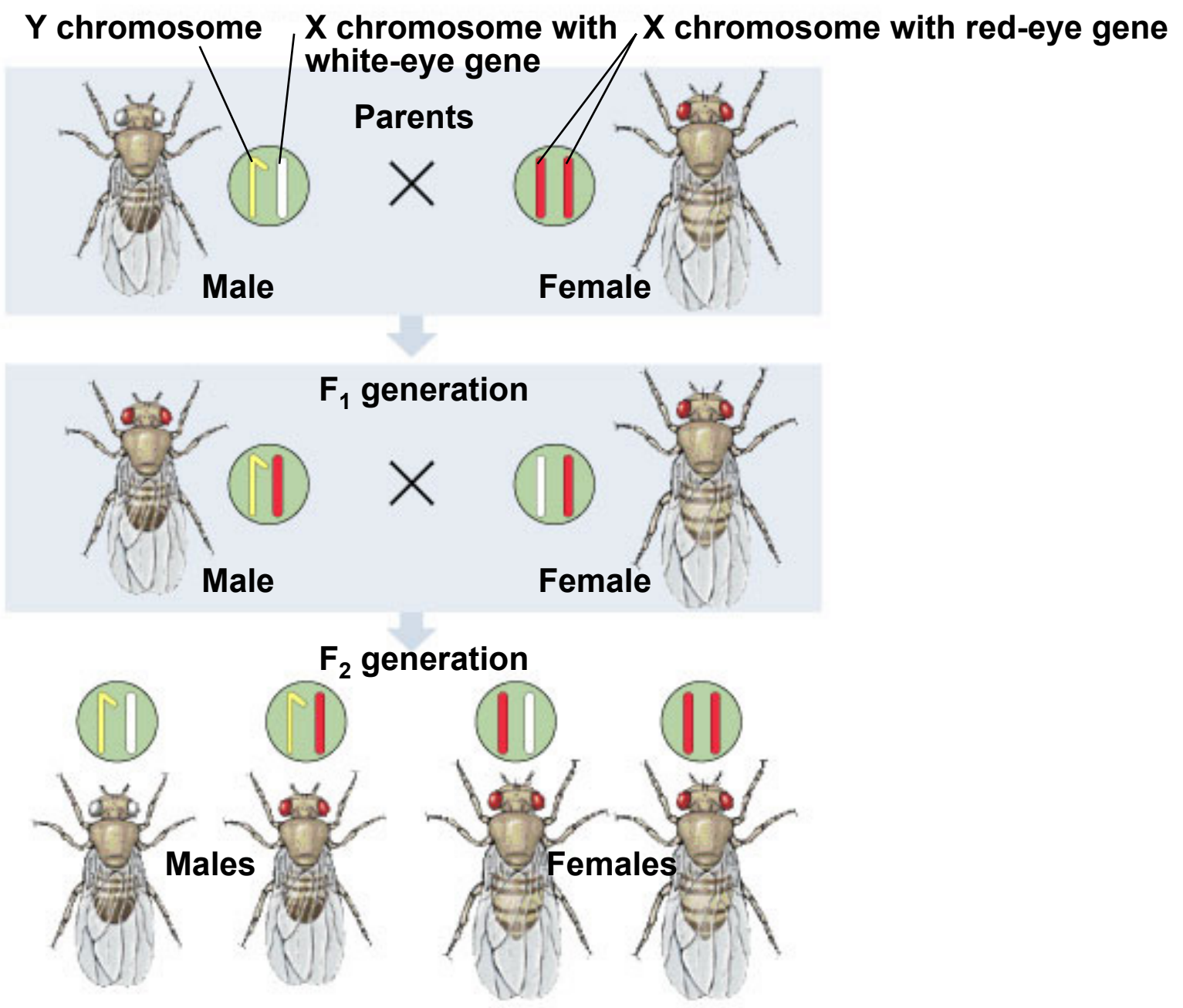
X' X

Y

X Y

X Y

	X	X
X'	X' X	X' X
Y	X Y	X Y



Reciprocal cross shows different results

- Red-eyed female \times white-eyed male
 - $XX \times X^wY$
 - F1:
 - all red
 - F2:
 - 1/4 white, 3/4 red
 - All white-eyed flies are male

- White-eyed female \times red-eyed male
 - $X^wX^w \times XY$
 - F1:
 - Females: all red
 - Males: all white
 - F2:
 - 1/2 white, 1/2 red
 - Same in M and F

X' =αλληλόμορφο για λευκά μάτια

$X'X' \times XY$

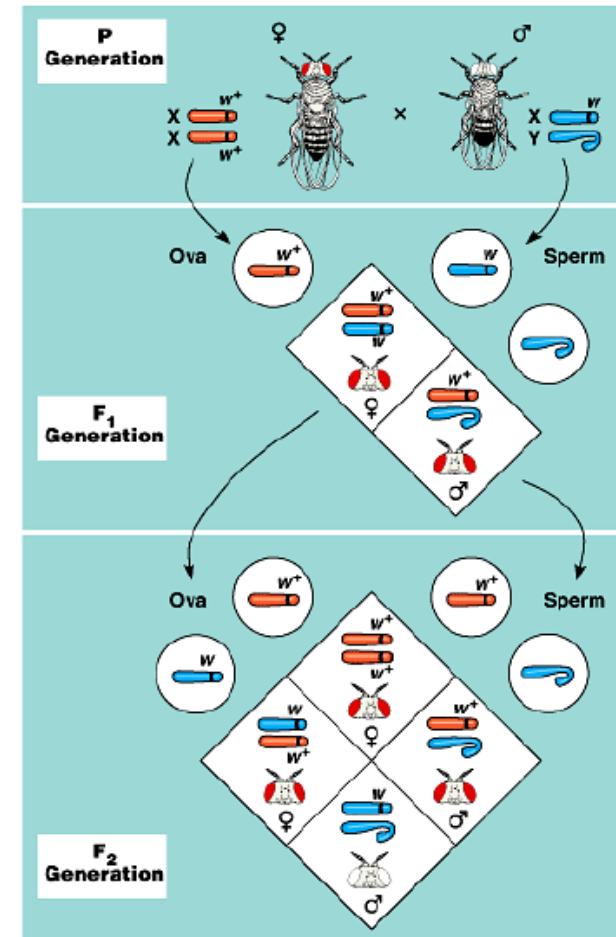
X'

X'

X	$X' X$	$X X'$
Y	$X' Y$	$X' Y$

Το συμπέρασμα του Morgan

- Ο Morgan συμπέρανε ότι το γονίδιο που φέρει τη μετάλλαξη για το λευκό χρώμα ματιών είναι φυλοσύνδετο
- Τα θηλυκά άτομα (XX) που έχουν κόκκινο χρώμα ματιών μπορεί να είναι ομοζυγώτες ή ετεροζυγώτες για το κόκκινο αλληλόμορφο
- Τα αρσενικά άτομα (XY) φέρουν μόνο ένα αλληλόμορφο στο μοναδικό τους X (ημιζυγώτες-hemizygotes) και θα έχουν χρώμα ματιών ανάλογα με αυτό το ένα αλληλόμορφο

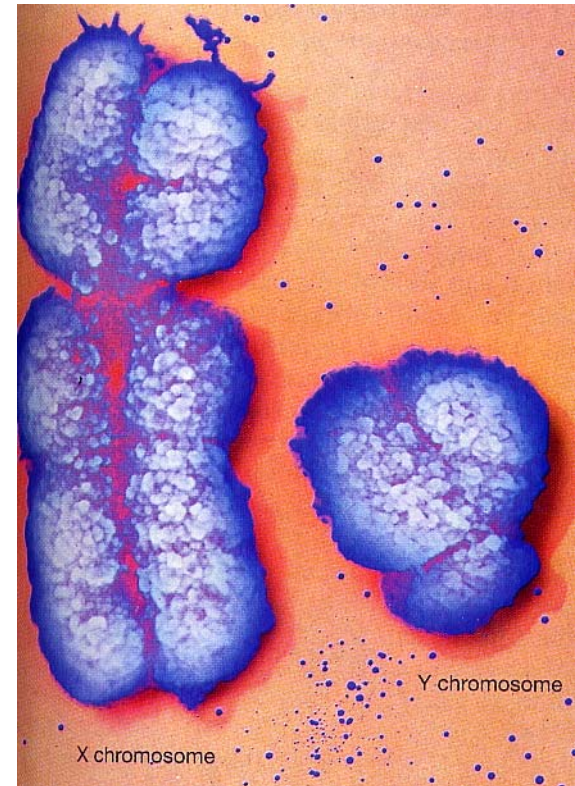


Ανθρώπινα χρωμοσώματα

- Τα σωματικά κύτταρα έχουν 23 ζεύγη χρωμοσωμάτων
 - 22 ζεύγη αυτοσωμικών χρωμοσωμάτων
 - 1 ζεύγος φυλετικών χρωμοσωμάτων
 - XX = θηλυκό
 - XY = αρσενικό

Φυλετικά χρωμοσώματα

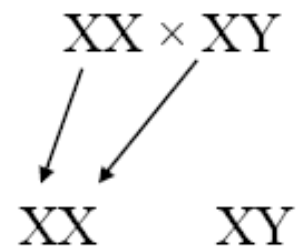
- Διαφέρουν στην εμφάνιση
- Έχουν μια μικρή ομολογία (ψευδοαυτοσωμικές περιοχές)
- Φυλοσύνδετα γονίδια
 - Βρίσκονται μόνο στο ένα από τα δύο φυλετικά χρωμοσώματα
- Μόνο 20 γονίδια στο Y
 - Σχετίζονται με ανδρικά χαρακτηριστικά
- 1500 γονίδια στο X
 - Σχετίζονται με πολλά χαρακτηριστικά (λίγα έχουν σχέση μόνο με το φύλο)



Φυλοσύνδετα χαρακτηριστικά (X-linked)

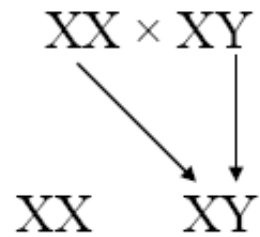
- Χαρακτηριστικά που ελέγχονται από γονίδια μόνο στο X, ονομάζονται φυλοσύνδετα αν και δεν έχουν τα περισσότερα σχέση με τον φαινότυπο του φύλου.
- Ένα αλληλόμορφο στην περιοχή του X που δεν έχει ομολογία στο Y, θα εκφραστεί στα αρσενικά άτομα ακόμη κι αν είναι υπολειπόμενο.
- Στα θηλυκά άτομα εξακολουθούν να χρειάζονται δύο αντιγραφα για την έκφραση ενός υπολειπόμενου φυλοσύνδετου χαρακτήρα.

Sex-Linked Inheritance



A father transmits his X chromosome
to his daughters.

Sex-Linked Inheritance



A father transmits his Y chromosome
to his sons.

Φυλοσύνδετα αλληλόμορφα

- X^B = φυσιολογικό
 X^b = μετάλλαξη
- Τα θηλυκά άτομα με γονότυπο $X^B X^b$ είναι φορείς χωρίς τη νόσο αλλά κάθε γιός τους έχει 50% πιθανότητα να νοσηί
- Τα άτομα $X^b X^b$ και $X^b Y$ είναι προσβεβλημένα

Φυλοσύνδετα νοσήματα

(τα περισσότερα υπολειπόμενα)

- Στα οικογενειακά δέντρα παρατηρούμε:
 - Περισσότερα προσβεβλημένα αρσενικά άτομα από ότι θηλυκά γιατί το υπολειπόμενο αλληλόμορφο στο X, εκφράζεται πάντα στους άνδρες
 - Ένας εγγονός μπορεί να κληρονομήσει μια ασθένεια από τον παππού του μέσω της μητέρας του που είναι φορέας
- Παραδείγματα: *αχρωματοψία, μυϊκή δυστροφία, αιμοφιλία*

Αχρωματοψία

- Τρεις τύποι κωνίων στον αμφιβληστροειδή που ανιχνεύουν το πράσινο, κόκκινο ή μπλε χρώμα.
- Τα γονίδια για το μπλε είναι αυτοσωμικά - για το κόκκινο και το πράσινο είναι φυλοσύνδετα.
- Οι άνδρες έχουν πολύ πιο συχνά αχρωματοψία από τις γυναίκες
- Περίπου το 8% των Ευρωπαίων ανδρών έχουν αχρωματοψία.

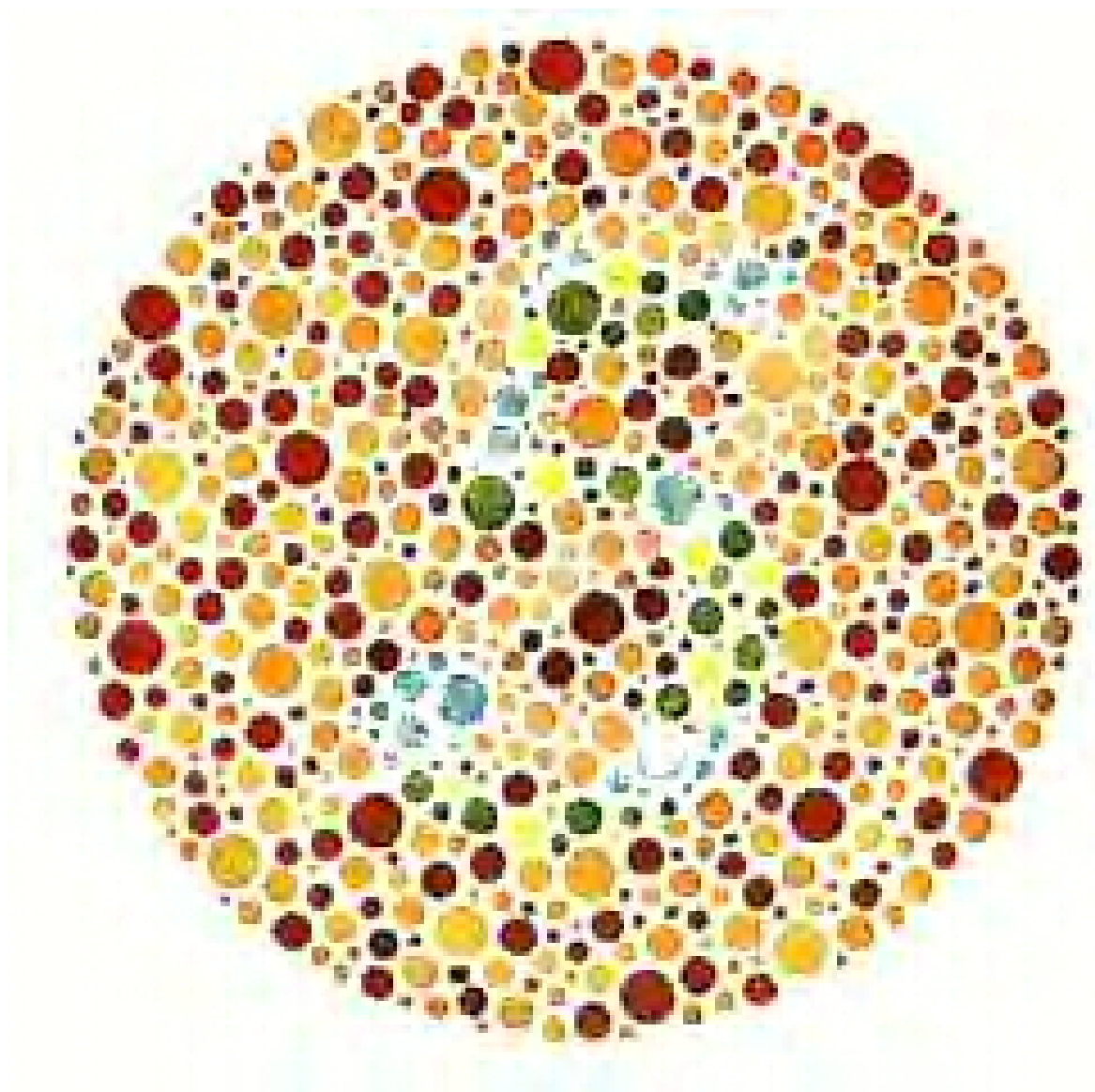
Στην πραγματικότητα υπάρχουν τρεις τύποι
αχρωματοψίας

Πρωτανοπία: οι ασθενείς δεν βλέπουν το κόκκινο και δεν
διακρίνουν το πράσινο και το κόκκινο

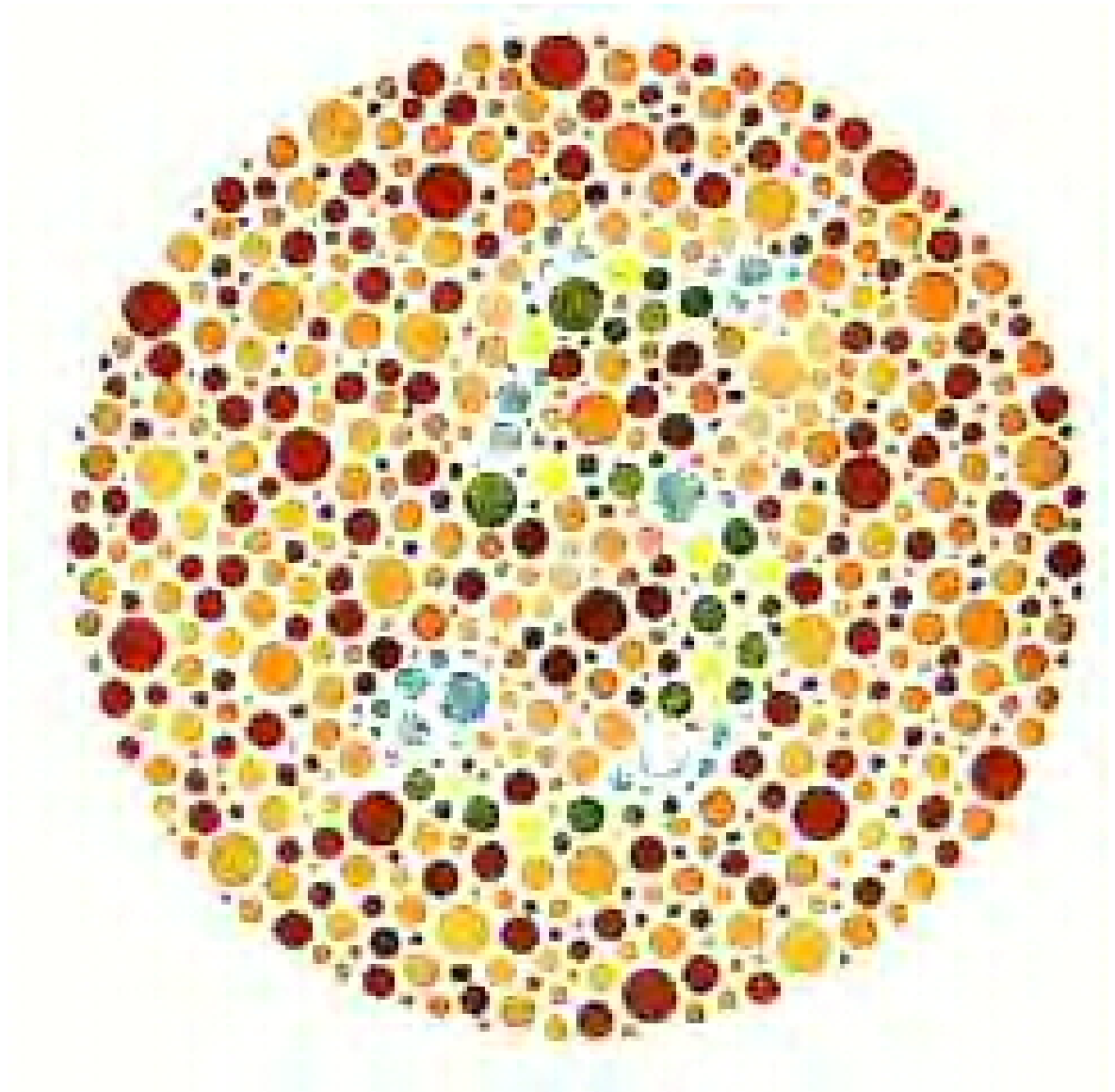
Δευτεροπία: δεν βλέπουν το πράσινο

Τριτανοπία: δεν βλέπουν το μπλε και δεν διακρίνουν το
κίτρινο από το μπλε

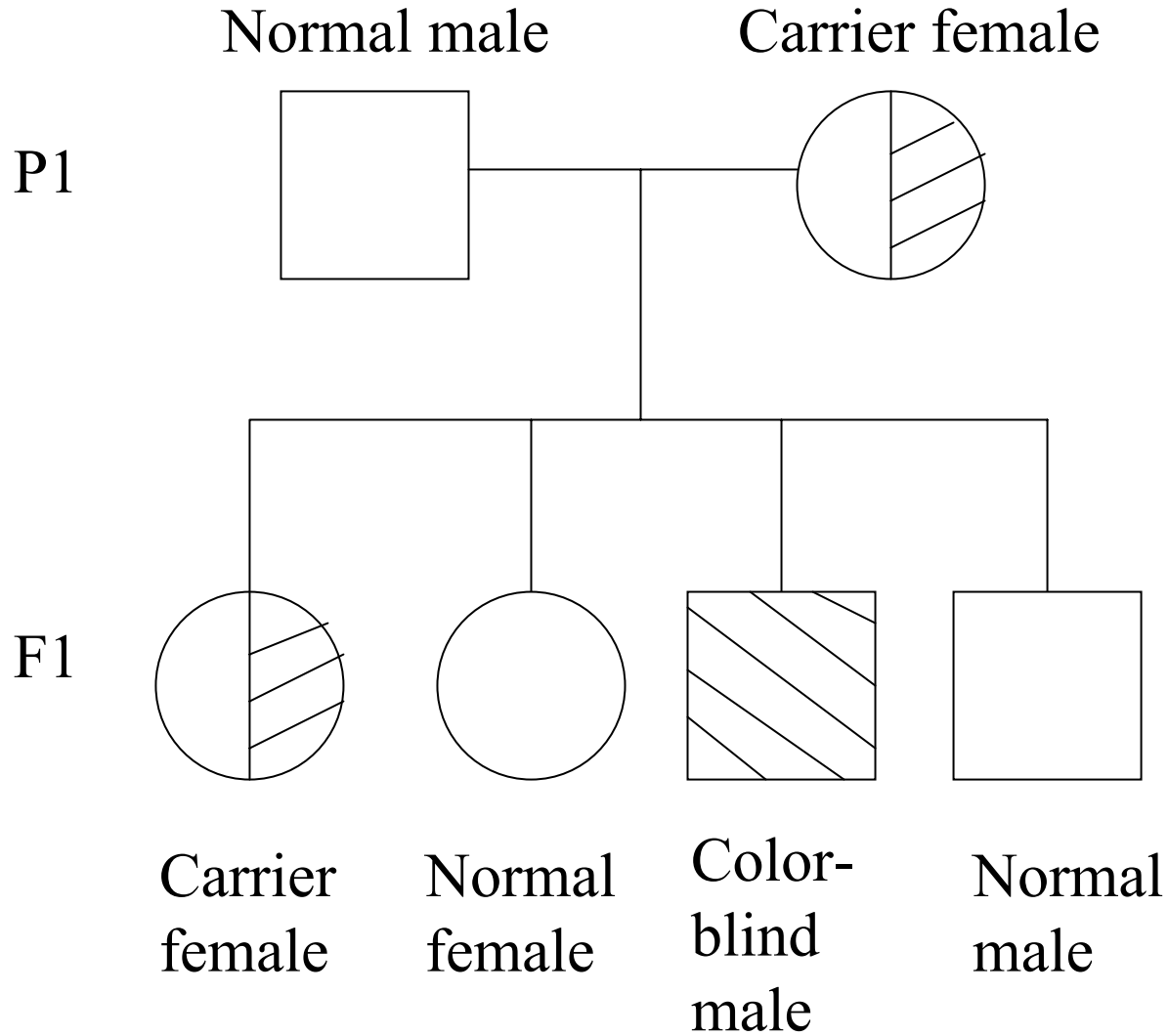
Τι
βλέπετε?



Ένα άτομο με
φυσιολογική
όραση βλέπει
τον αριθμό 5



A pedigree for color-blindness



Μυική δυστροφία

- Χαρακτηρίζεται από την απίσχναση των μυών.
- Η πιο συχνή μορφή είναι η δυστροφία Duchenne (1/3,500 άνδρες στις ΗΠΑ).
- Οι μύες αδυνατίζουν, συχνές πτώσεις και αδυναμία να σηκωθούν, αναπηρικό καροτσάκι από την ηλικία των 12 ετών – θάνατος μέχρι την ηλικία των 20 ετών (αναπνευστική και καρδιακή ανεπάρκεια)

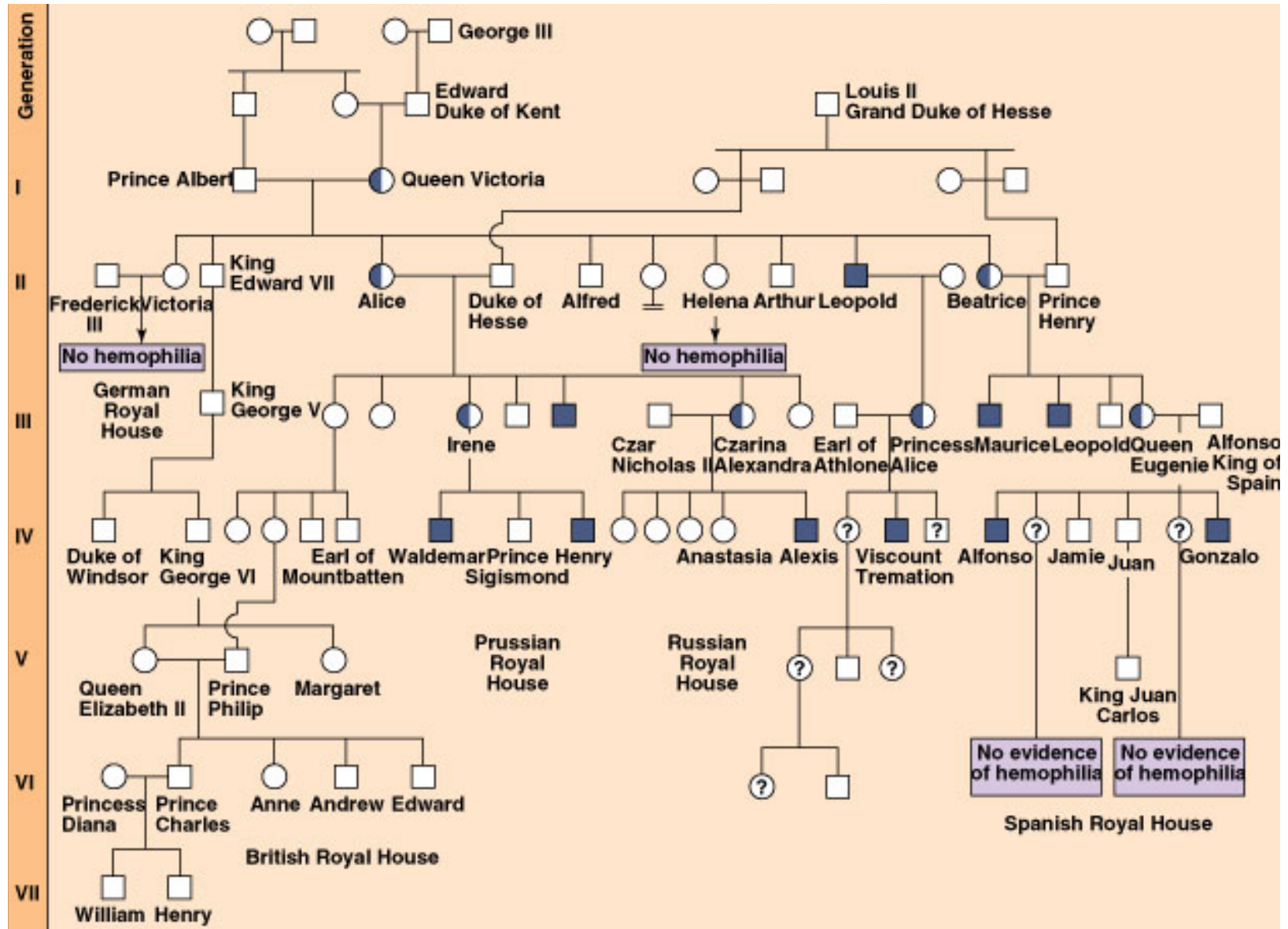
Μυική δυστροφία

- Οφείλεται στην απουσία της δυστροφίνης (***dystrophin***)
- Σημαντική για τη διατήρηση της κυτταρικής μεμβράνης των μυικών κυττάρων
- Φυλοσύνδετο νόσημα – διατίθεται έξεταση για την ανίχνευση φορέων
- 5-15% των περιπτώσεων οφείλονται σε μωσαϊκισμό των γαμετοκυττάρων της μητέρας (η μετάλλαξη υπάρχει μόνο σε κάποια ωάρια αλλά όχι στα σωματικά κύτταρα)

Αιμοφιλία

- Έλλειψη ενός παράγοντα θρόμβωσης (αιμοφιλία A – έλλειψη παράγοντα πήξεως VIII)– αιμορραγικά επεισόδια στα προσβεβλημένα άτομα
- Εξωτερική και εσωτερική αιμορραγία (γύρω από τις αρθρώσεις)
- Αντιμετώπιση – μεταγγίσεις και χορήγηση παράγοντα θρόμβωσης (βιοτεχνολογία)

Η οικογένεια της βασίλισσας Βικτόριας



Σύνδρομο του εύθραυστου X (fragile X syndrome)

- Φυλοσύνδετο νόσημα με ιδιαίτερο πρότυπο κληρονομικότητας
- 1/1500 άνδρες και 1/2500 γυναίκες
- Μετάλλαξη μιας επαναλαμβανόμενης τριπλέτας (CGG) σε ένα γονίδιο στο X
- Τα παιδιά είναι αυτιστικά ή υπερκινητικά με δυσκολίες στο λόγο

Σύνδρομο του εύθραυστου X (fragile X syndrome)

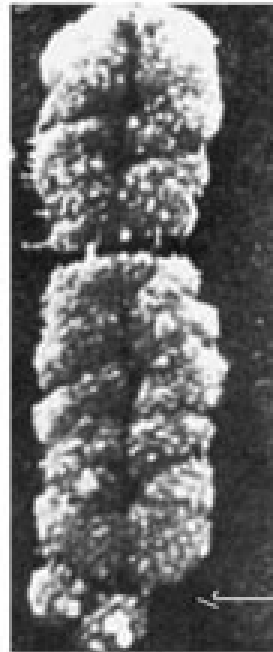
- Οι ενήλικες άνδρες έχουν μεγάλους όρχεις και μεγάλα αυτιά
- Κοντό ανάστημα και μακρύ πρόσωπο με μεγάλο σαγόνι
- Όσο μεγαλύτερος ο αριθμός των επαναλήψεων CGG τόσο πιο σοβαρά τα συμπτώματα



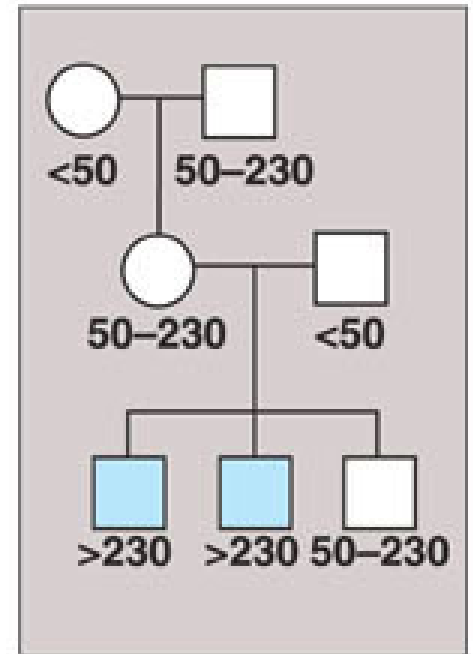
a. Young person with fragile X syndrome

Same individual when mature

Fragile X syndrome



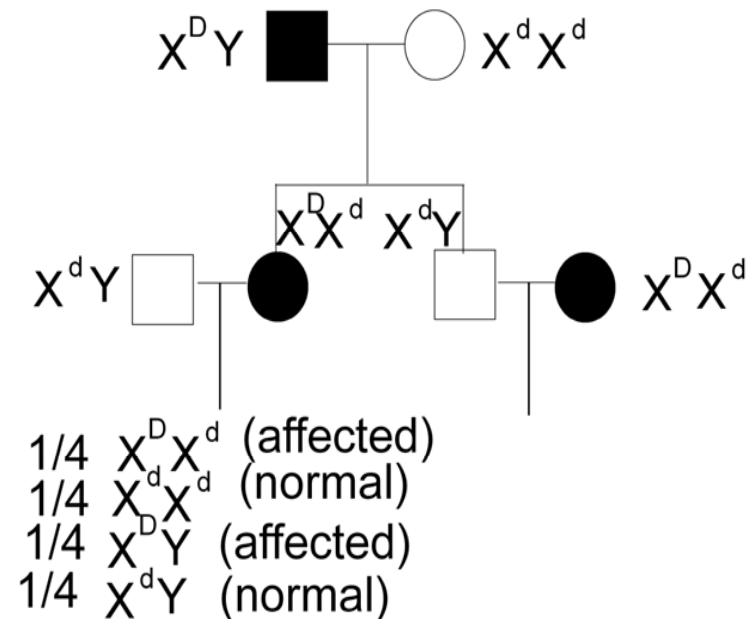
b. Fragile X chromosome



c. Inheritance pattern for fragile X syndrome

Φυλοσύνδετα επικρατή χαρακτηριστικά

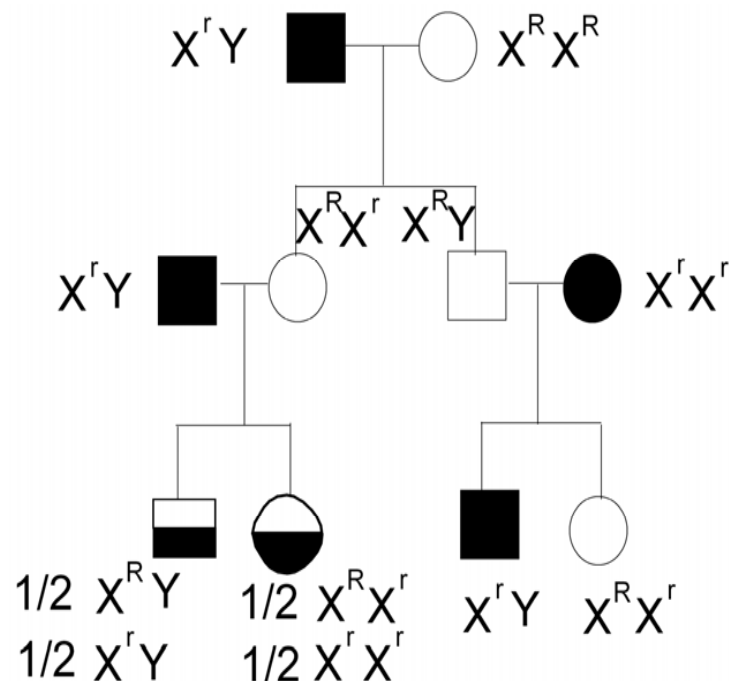
- Προσβεβλημένοι τόσο γυναίκες όσο και άνδρες
- Οι γυναίκες έχουν συνήθως λιγότερο σοβαρά συμπτώματα
- Οι προσβεβλημένοι άνδρες δεν μεταβιβάζουν τη μετάλλαξη στους γιούς τους
- Όλες οι κόρες των προσβεβλημένων ανδρών νοσούν
- Οι κόρες των προσβεβλημένων ανδρών έχουν 50% κίνδυνο να μεταβιβάσουν τη μετάλλαξη (σε γιούς ή κόρες)



Φυλοσύνδετα υπολειπόμενα χαρακτηριστικά

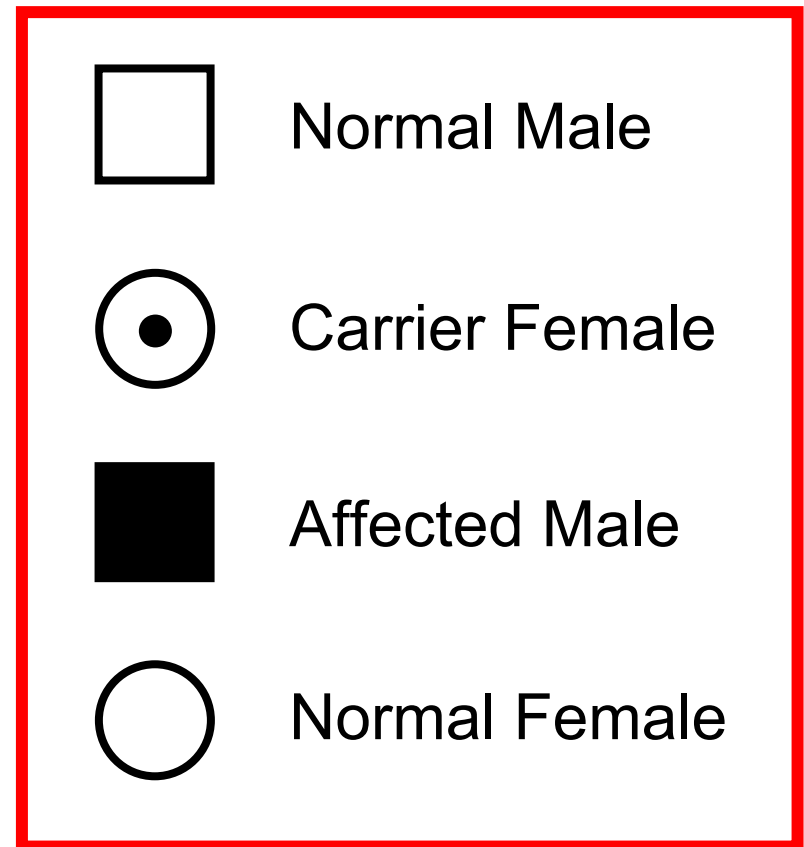
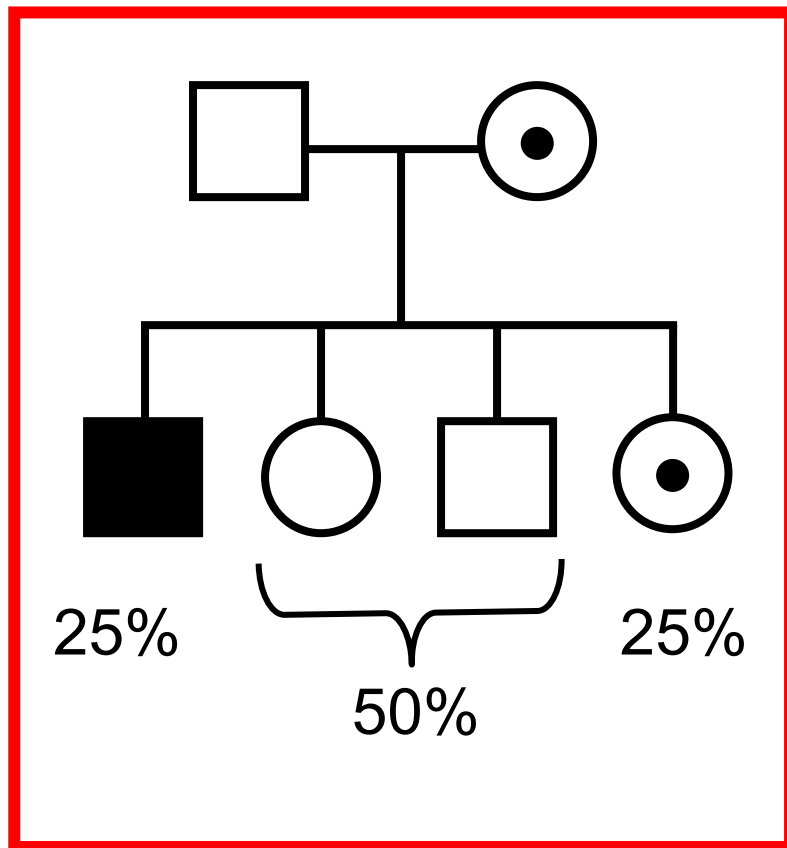
- Οι άνδρες κληρονομούν το X από τη μητέρα τους
- Οι πατέρες κληρονομούν το X μόνο στις κόρες τους
- Οι γυναίκες εκφράζουν το χαρακτήρα μόνο αν είναι ομοζυγώτες (υπολειπόμενο αλληλόμορφο)
- Οι άνδρες ημιζυγώτες εκφράζουν το χαρακτήρα

- Οι περισσότεροι ασθενείς είναι άνδρες
- Ένας άνδρας που νοσεί δεν μεταβιβάζει τη μετάλλαξη στους γιούς του
- Όλες οι κόρες ενός προσβεβλημένου άνδρα είναι φορείς και όχι ασθενείς
- Οι γιοι μιας γυναίκας φορέα έχουν 50% κίνδυνο να νοσήσουν
- Οι κόρες μιας γυναίκας φορέα έχουν 50% κίνδυνο να είναι φορείς



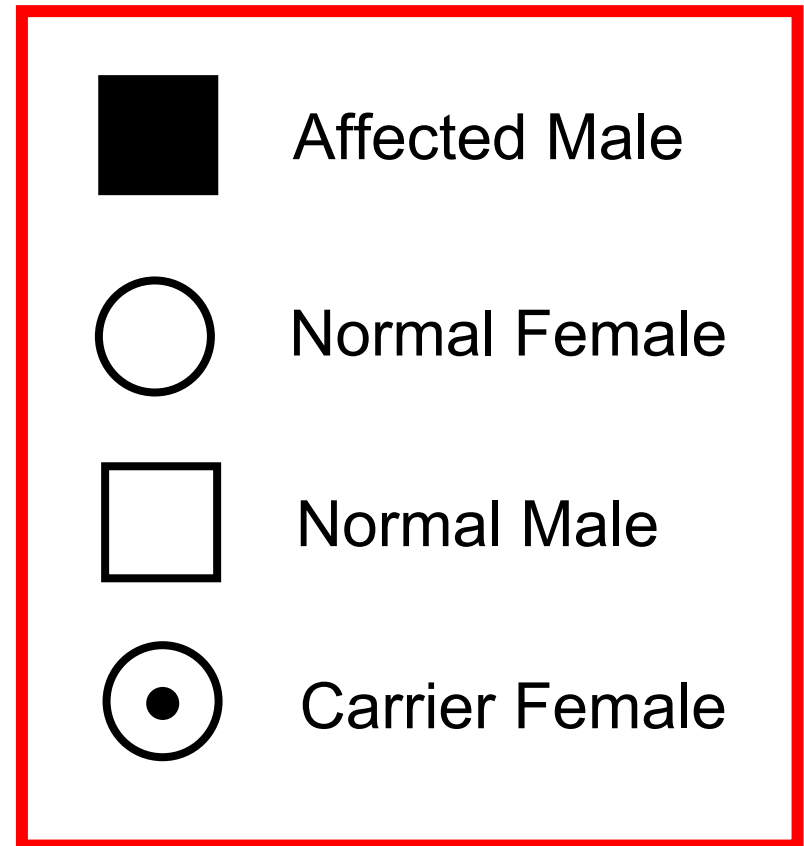
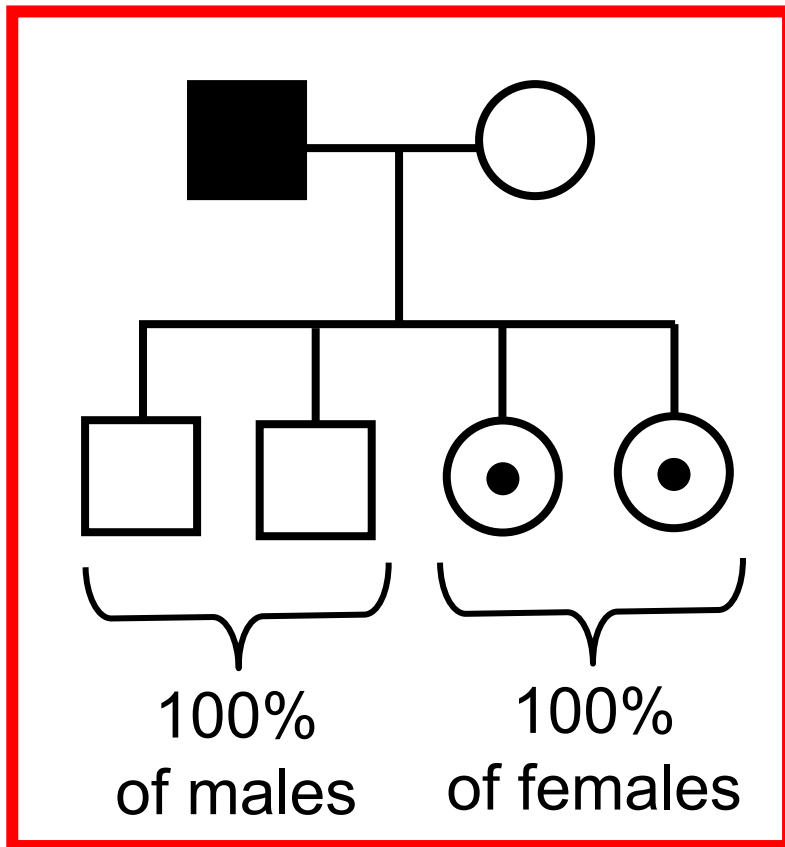
X-LINKED RECESSIVE

Typical Pedigree I



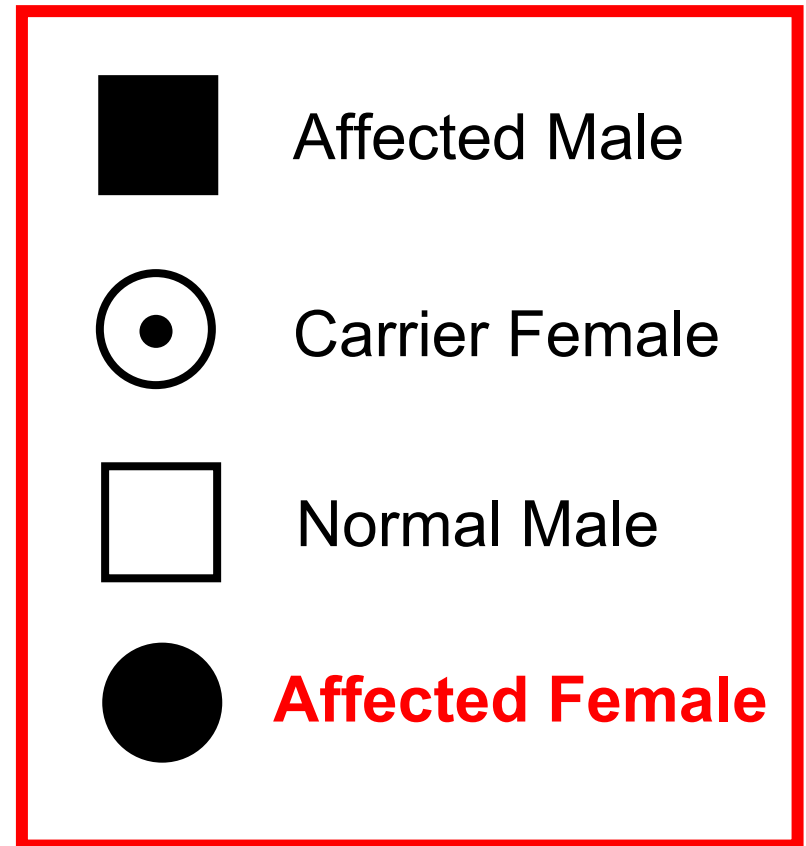
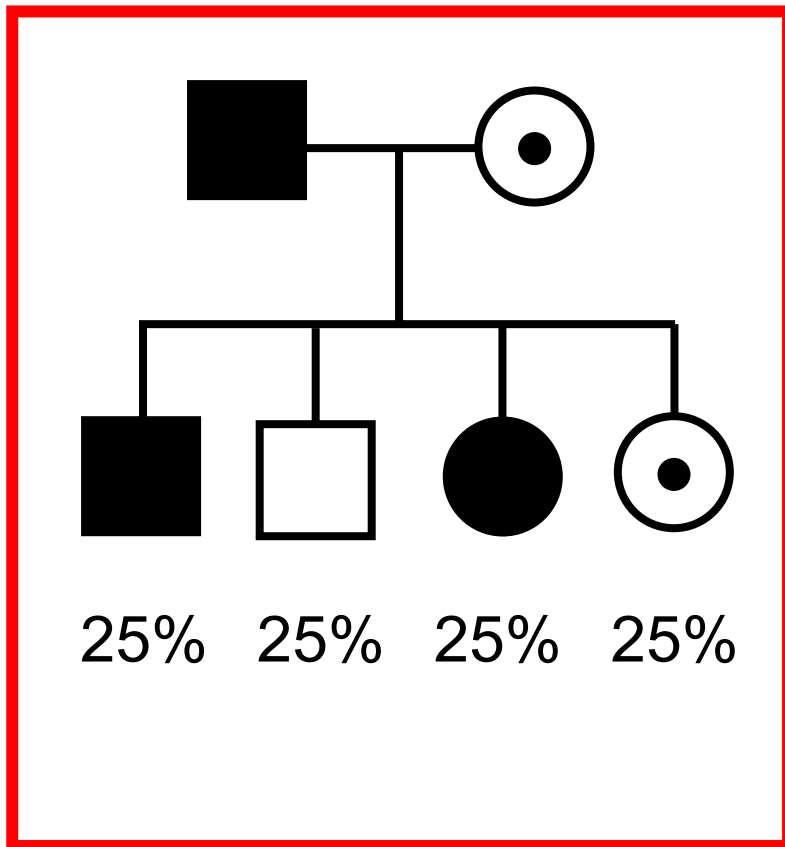
X-LINKED RECESSIVE

Typical Pedigree II



X-LINKED RECESSIVE

Typical Pedigree III



'Punnett squares' for X-linked genotypes

		Mother $X^c X$	
		X	X^c
Father XY	X	XX 25%	$X^c X$ 25%
	Y	XY 25%	$X^c Y$ 25%

X^c = ένα χρωμόσωμα X που φέρει το αλληλόμορφο για μια υπολειπόμενη νόσο (π.χ. Αχρωματοψία)

X = το φυσιολογικό αλληλόμορφο

		Mother XX	
		X	X
Father $X^c Y$	X^c	$X^c X$ 25%	$X^c X$ 25%
	Y	XY 25%	XY 25%

		Mother $X^c X^c$	
		X^c	X^c
Father XY	X	$X^c X$ 25%	$X^c X$ 25%
	Y	$X^c Y$ 25%	$X^c Y$ 25%

Αχρωματοψία:

αλληλόμορφα: X^+ = φυσιολογική όραση,

X^c = αχρωματοψία

(X^+ επικρατές)

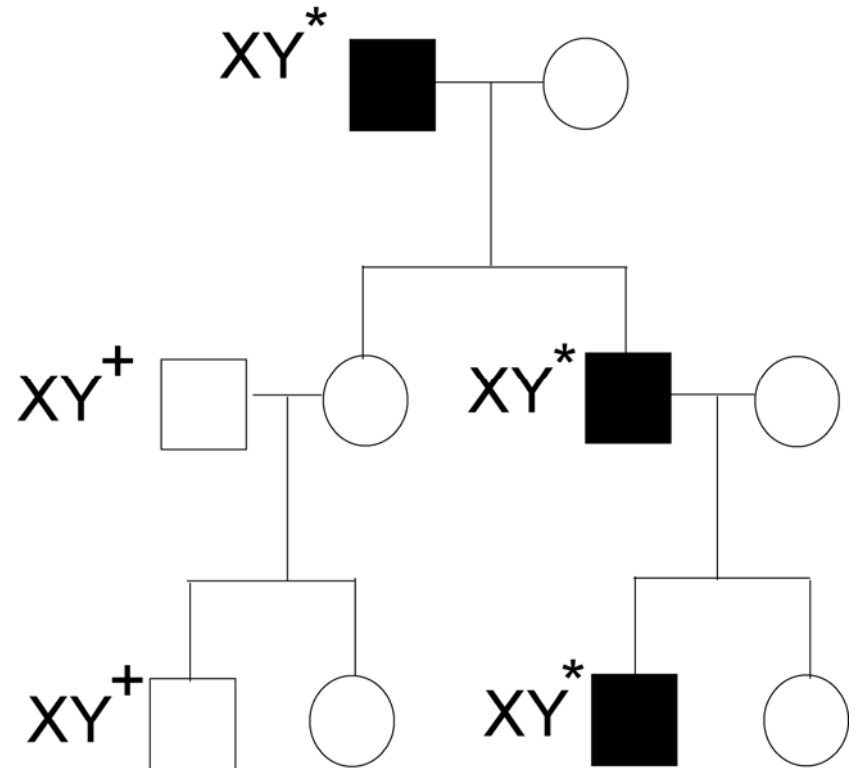
θηλυκοί γονότυποι

αρσενικοί γονότυποι

φυσιολογικό
αχρωματοψία
φορέας

Ολανδρική κληρονομικότητα Y-linked

- Τα αλληλόμορφα στο Y εκφράζονται μόνο στους άνδρες και ποτέ στις γυναίκες XX
- Ο πατέρας κληρονομεί αυτά τα χαρακτηριστικά στους γιούς του
- Δεν υπάρχουν επικρατή ή υπολειπόμενα αλληλόμορφα (ημιζυγωτία)



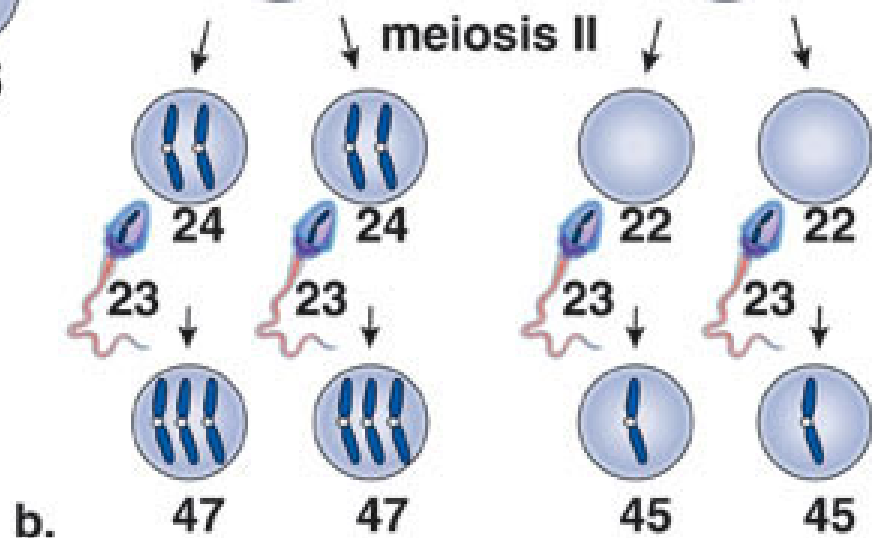
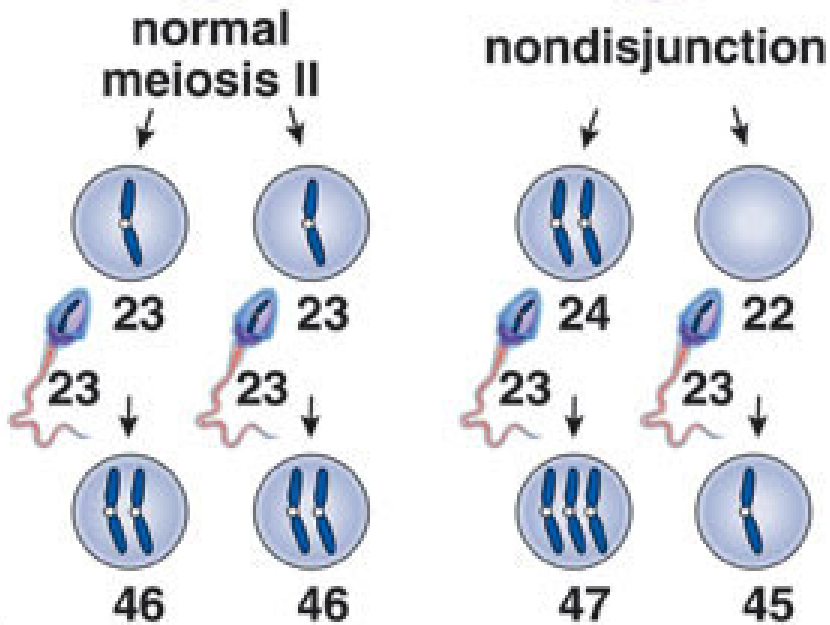
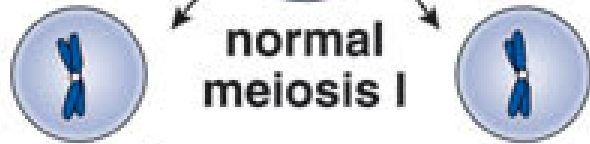
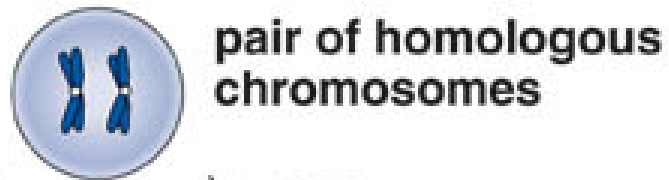
Φυλοεπηρεαζόμενα χαρακτηριστικά (sex influenced traits)

- Αυτοσωμικά αλληλόμορφα που είναι επικρατή στο ένα φύλο και υπολειπόμενα στο άλλο (παράδειγμα: η φαλάκρα)
- Εμφανίζεται και στα δύο φύλα αλλά είναι πιο σπάνια στις γυναίκες
- Αυτοσωμικός χαρακτήρας αλλά επικρατής στους άνδρες και υπολειπόμενος στις γυναίκες – οι άνδρες ετεροζυγώτες έχουν φαλάκρα αλλά οι γυναίκες ετεροζυγώτες όχι.

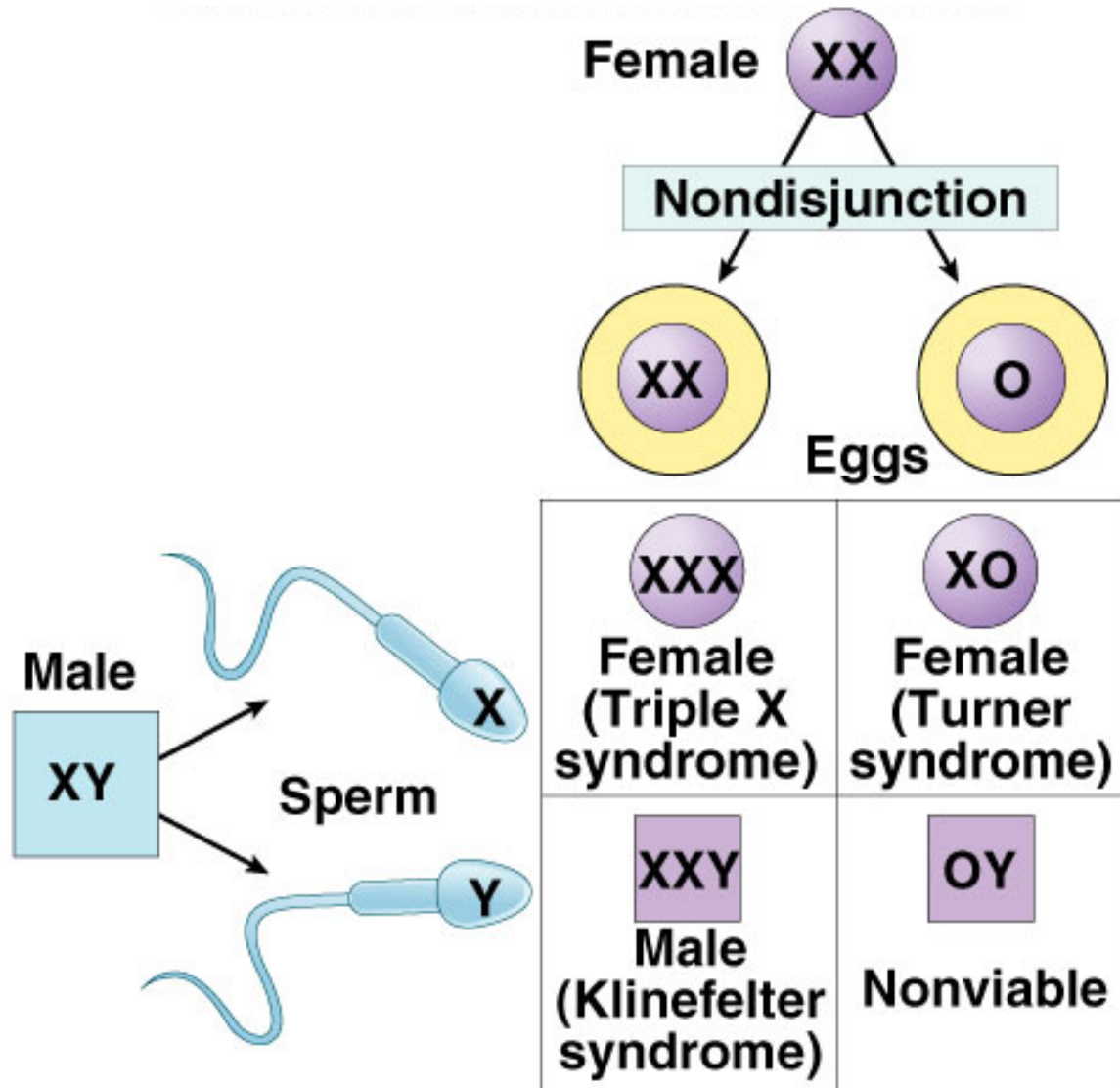


Φυλοπεριορισμένα χαρακτηριστικά (sex-limited traits)

- Εκφράζονται στο ένα φύλο αλλά όχι στο άλλο (ανατομικοί και φυσιολογικοί περιορισμοί)
- Παράδειγμα: η παραγωγή γάλακτος από το μαστό (οι αντίστοιχοι αδένες υπάρχουν μόνο στις γυναίκες)
- Η προδιάθεση για καρκίνο του προστάτη περιορίζεται στους άνδρες (μόνο οι άνδρες έχουν προστάτη)



Ανώμαλος χρωμοσωμικός διαχωρισμός

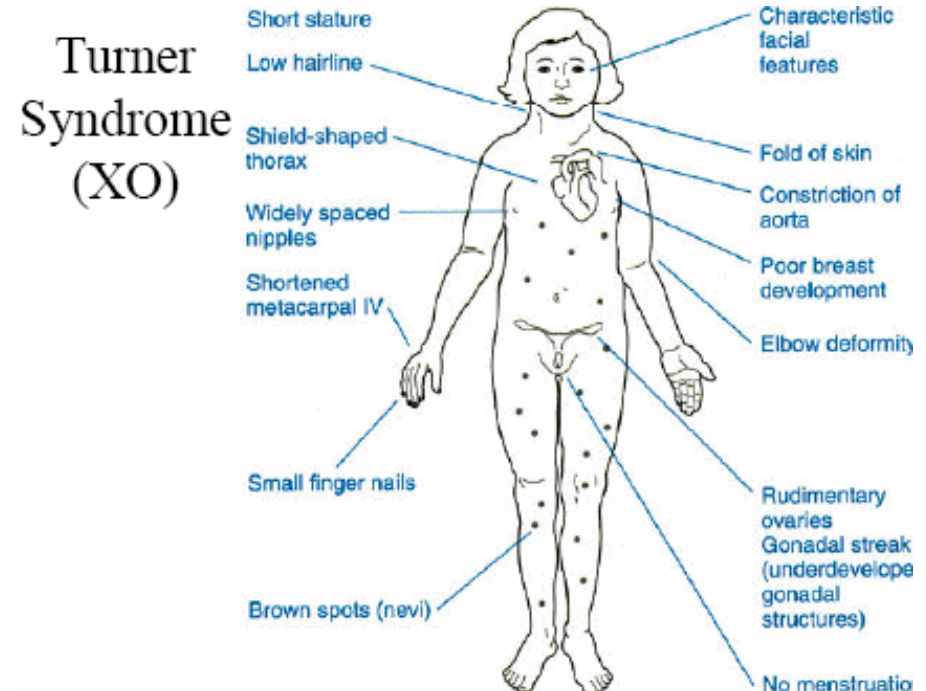


Αλλαγές στον αριθμό των φυλετικών χρωμοσωμάτων

- τρισωμίες
 - ΧΧΥ: σύνδρομο Klinefelter
 - ΧΥΥ: σύνδρομο Jacobs
 - ΧΧΧ: σύνδρομο πολλαπλών Χ
- μονοσωμία
 - ΧΟ : σύνδρομο Turner

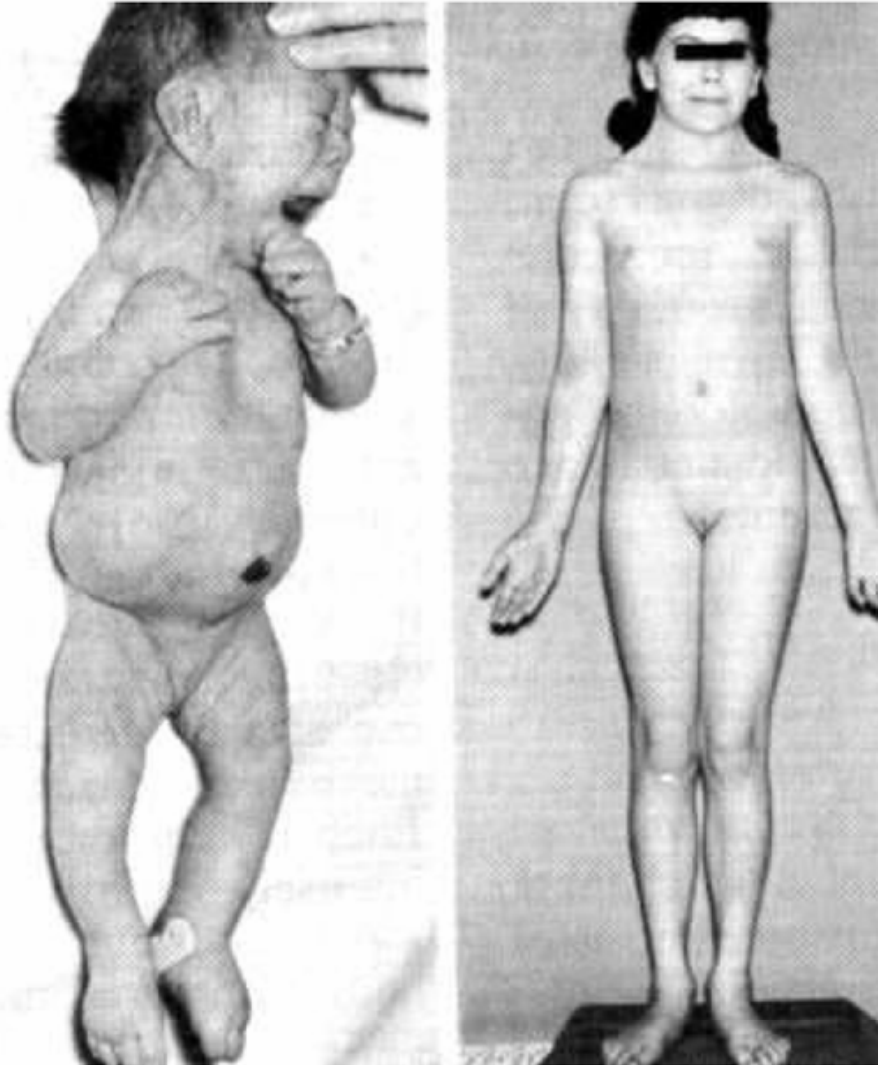
Σύνδρομο Turner - XO

- συχνότητα: 1:4000 γεννήσεις κοριτσιών
- Φυσιολογική νοημοσύνη
- Γενικά χαρακτηριστικά:
 - Γυναικείος φαινότυπος
 - Υποτυπώδεις ωθήκες
 - Κοντό ανάστημα
 - Αυχενική πτυχή (Webbing of the neck)
 - Ευρύ στήθος
 - Νεογνικό λεμφοίδημα
 - Καθυστερημένη σεξουαλική ανάπτυξη – υποανάπτυκτα δευτερογενή χαρακτηριστικά φύλου
 - Στειρότητα – απουσία εμμηνορυσίας



Συνήθως λάθος στην πατρική μείωση

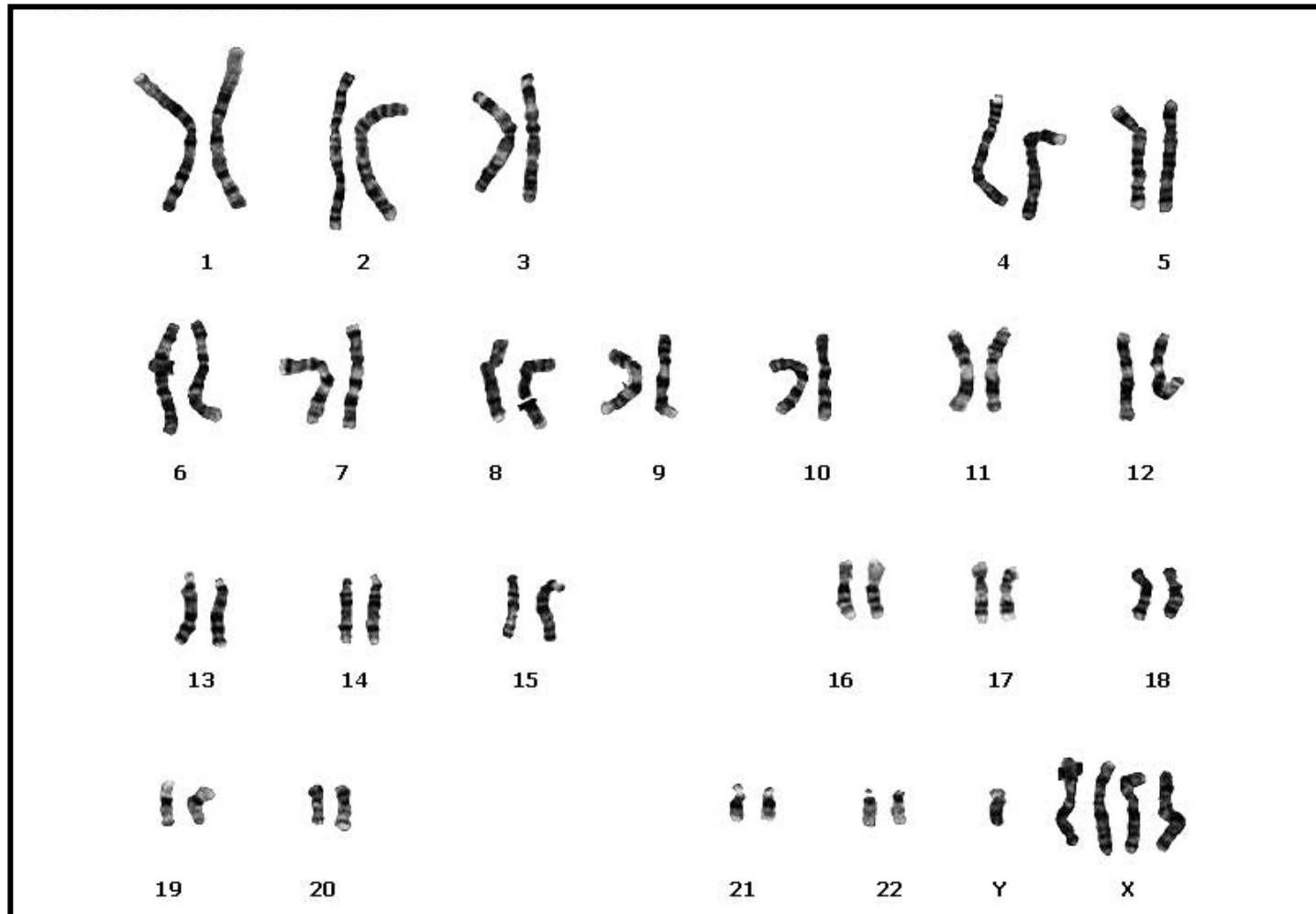
Μονοσωμία ΧΟ



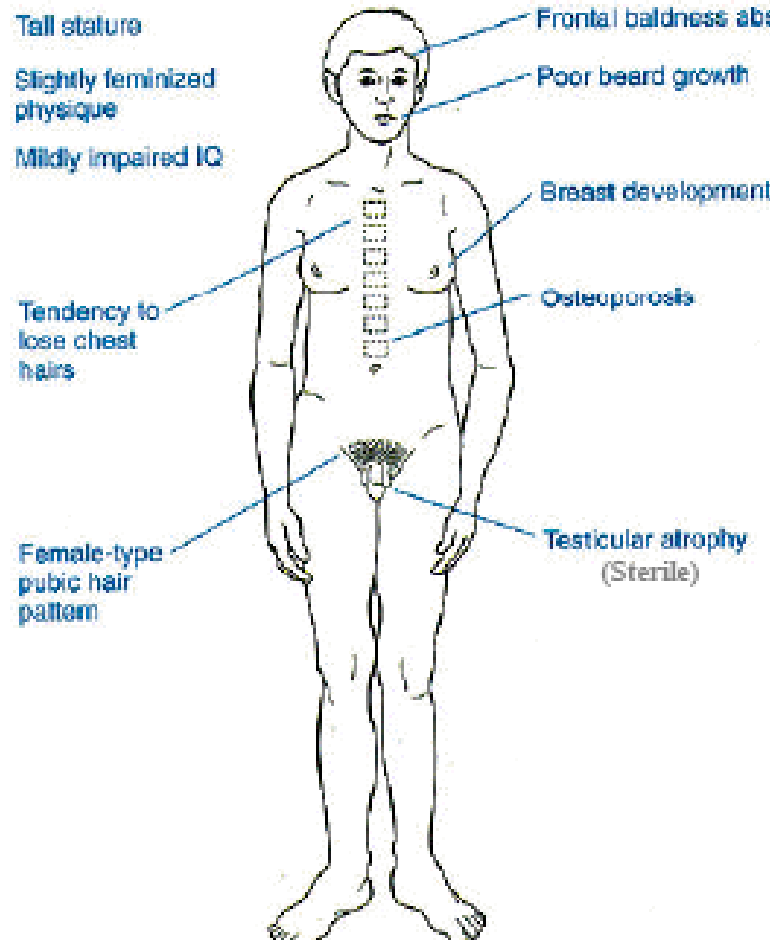
Σύνδρομο KLINEFELTER

- Άνδρες με δύο ή περισσότερα X και ένα Y (XXY, XXXY)
- συχνότητα: 1:1000 γεννήσεις αγοριών
- Οριακά φυσιολογική νοημοσύνη (IQ 85)
- Γενικά χαρακτηριστικά:
 - Ανδρικός φαινότυπος – υψηλότερο ανάστημα
 - Ατροφία όρχεων – μειωμένη σύνθεση ανδρογόνων – γυναικομαστία - στειρότητα
 - Δευτερεύοντα χαρακτηριστικά γυναικείου φύλου

Καρυότυπος Klinefelter



Klinefelter Syndrome (XXY)



- Άνδρες με πολλαπλά Χ – παρόμοιος φαινότυπος με το Klinefelter αλλά πιο σοβαρά συμπτώματα

48, XXXY

48, XXYY

49, XXXXY

49, XXXYY

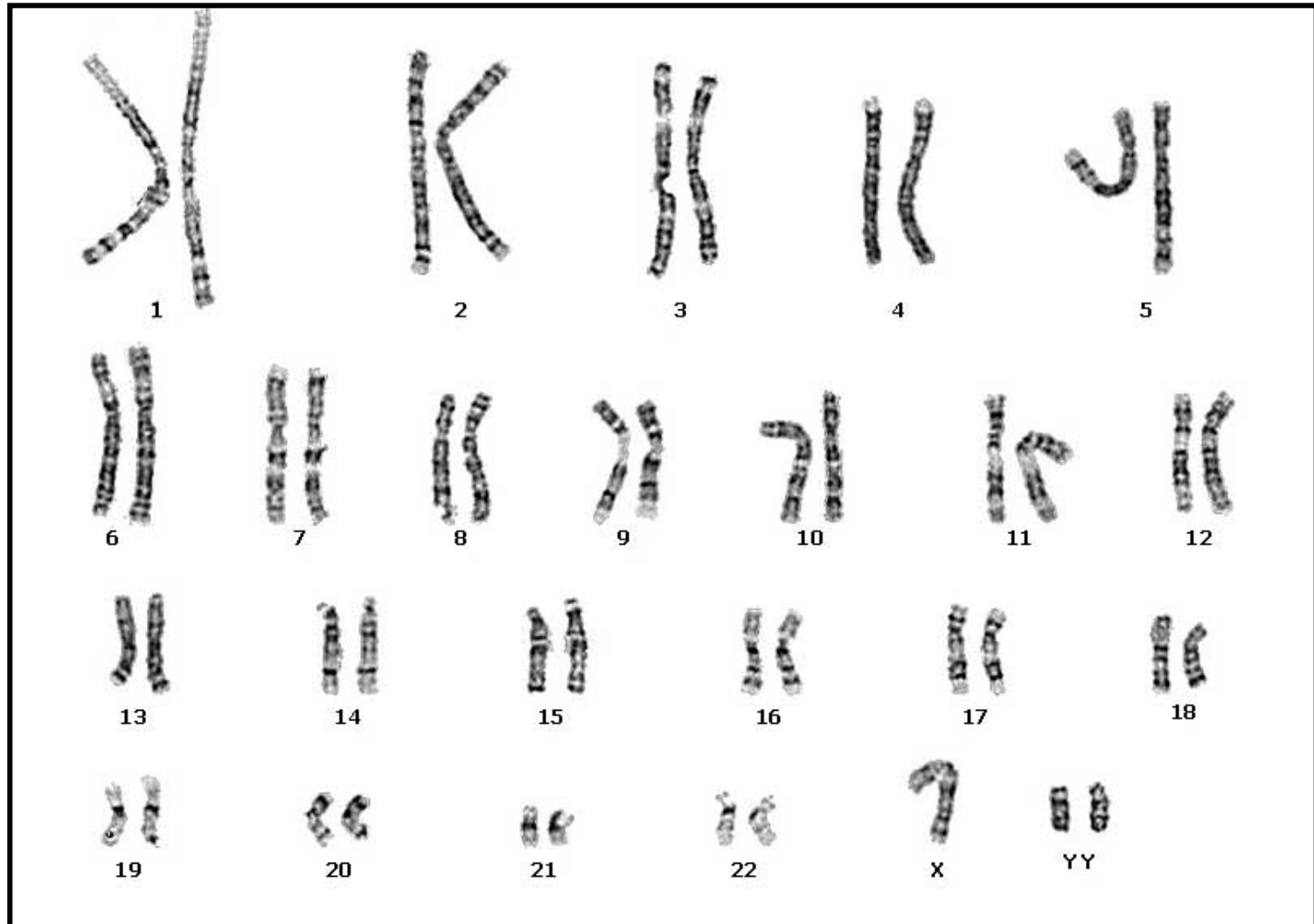
Τριπλό X (47, XXX)

- συχνότητα: 1:1000 γεννήσεις κοριτσιών
- Φυσιολογική έως οριακή νοημοσύνη (5% με IQ 85)
- Γενικά χαρακτηριστικά:
- Γυναικείος φαινότυπος
 - Χωρίς σημαντικές ανωμαλίες
 - Καθυστερημένη εμμηναρχή
 - Πρόωρη εμμηνόπαυση
 - Οι περισσότεροι απόγονοι φυσιολογικοί
- Οι γυναίκες XXXX είναι συνήθως ψηλές με σοβαρή διανοητική καθυστέρηση

Σύνδρομο JACOBS

- συχνότητα: 1:1000 γεννήσεις αγοριών
- Φυσιολογική νοημοσύνη
- Γενικά χαρακτηριστικά:
 - Ανδρικός φαινότυπος
 - Υψηλό ανάστημα
 - Ακμή στους ενήλικες
 - Δεν έχει αποδειχθεί επιθετική συμπεριφορά
 - Οι περισσότεροι απόγονοί τους είναι φυσιολογικοί

Καρυότυπος Jacob's



- Γυναίκες με πολλαπλά Χ
 - 47, ΧΧΧ – κυρίως φυσιολογικές γυναίκες
 - 48, ΧΧΧΧ
 - 49, ΧΧΧΧΧ

Υπαναπτυγμένα δευτερεύοντα χαρακτηριστικά,
στεριότητα και νοητική καθυστέρηση

Αντιστάθμιση δόσης

- Στα θηλαστικά τα αρσενικά άτομα έχουν ένα X ενώ τα θηλυκά έχουν δύο.
- Πώς αντισταθμίζεται αυτή η διαφορά στη δόση γονιδίων σε αρσενικά και θηλυκά άτομα?
- Για τα υπόλοιπα χρωμοσώματα δεν είναι βιώσιμη κατάσταση η ύπαρξη ενός μόνο αντιγράφου
- Πώς είναι δυνατό το X να υπάρχει σε ένα ή δύο αντίγραφα και να δίνει φυσιολογικούς απογόνους?

Πώς αντισταθμίζεται αυτή η διαφορά στη δόση γονιδίων σε αρσενικά και θηλυκά άτομα?

- Αντιστάθμιση δόσης →

Το ένα από τα δύο X στις γυναίκες αδρανοποιείται

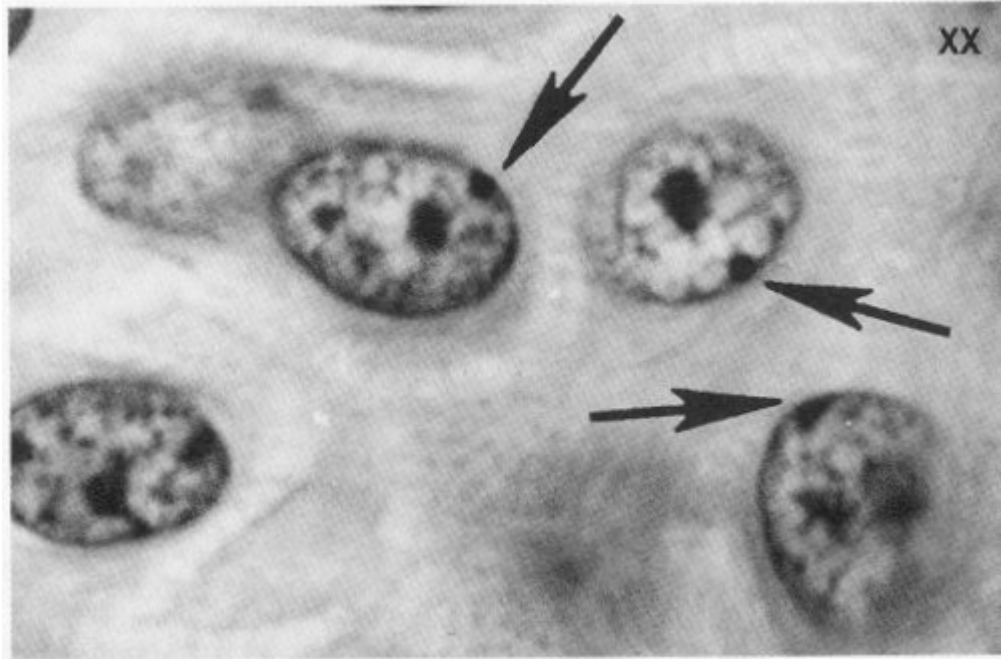
Αδρανοποίηση του X

- Υπόθεση Lyon (1961): Αν και τα θηλυκά θηλαστικά κληρονομούν δύο X χρωμοσώματα, μόνο το ένα παραμένει ενεργό
- Κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του θηλυκού ατόμου, ένα X χρωμόσωμα ανά κύτταρο συμπυκνώνεται σε ένα σωμάτιο Barr
- Έτσι αδρανοποιούνται τα περισσότερα γονίδιά του (δεν εκφράζονται)
- Οπότε άνδρες και γυναίκες έχουν την ίδια δόση (ένα αντίγραφο) γονιδίων του X χρωμοσώματος
- Το συμπυκνωμένο Barr ενεργοποιείται πάλι κατά την παραγωγή γαμετών στις ωοθήκες

Επιβεβαίωση της υπόθεσης Lyon

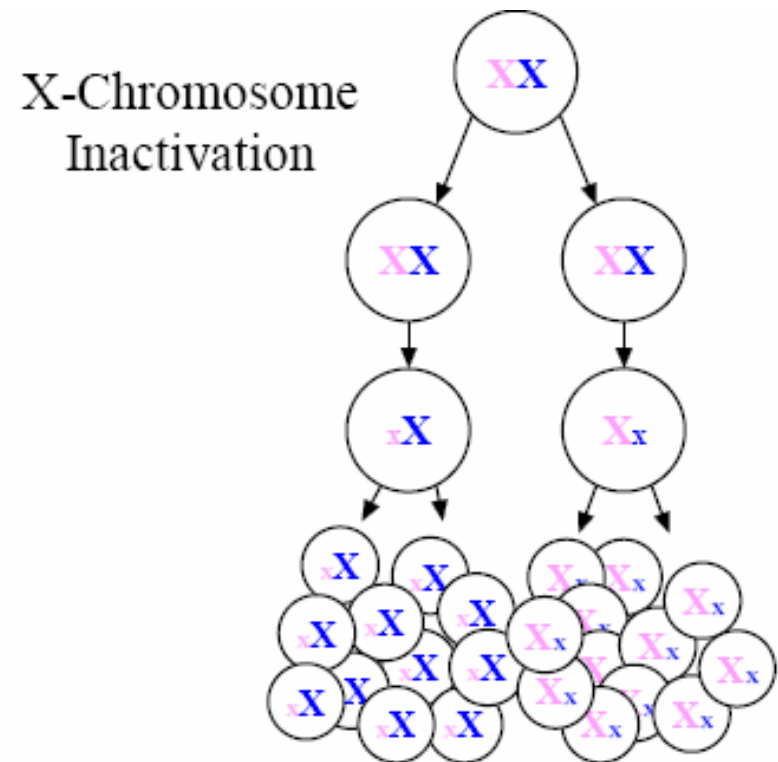
- Τα αδρανοποιημένα X φαίνονται μικροσκοπικά στον πυρήνα: Barr body
- Αριθμός σωματίων Barr = αριθμός X - 1
- Συμβαίνει σε όλα τα θηλαστικά με μικρές παραλλαγές
- >15% των φυλοσύνδετων γονιδίων διαφεύγουν από την αδρανοποίηση

Σωματίο Barr

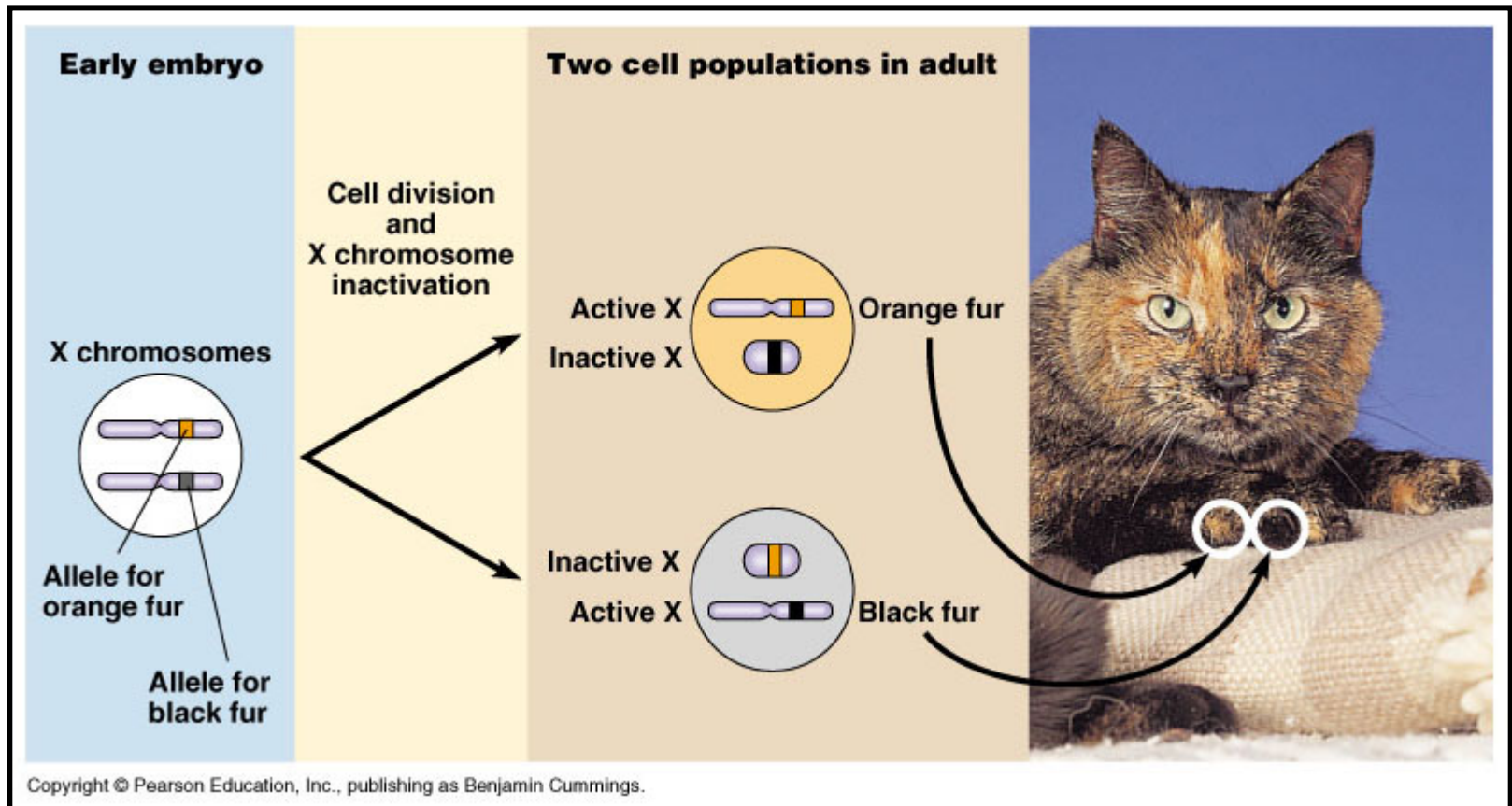


Η αδρανοποίηση του X συμβαίνει νωρίς στην εμβρυική ζωή και δημιουργεί μωσαϊκά

- Όταν το έμβρυο έχει περίπου 200 κύτταρα, κάθε κύτταρο αδρανοποιεί τυχαία και ανεξάρτητα από τα άλλα κύτταρα ένα από τα δύο X. Το ανενεργό X παραμένει ανενεργό σε όλη τη ζωή του οργανισμού για πολλές κυτταρικές γενιές.
- Μετά την αδρανοποίηση ενός X, όλα τα θυγατρικά του κύτταρα (μιτωτικά αντίγραφα) έχουν αδρανοποιημένο το ίδιο X
- Αποτέλεσμα: τα θηλυκά άτομα είναι μωσαϊκά κυττάρων



X inactivation and the tortoiseshell cat



Μωσαϊκισμός για το X

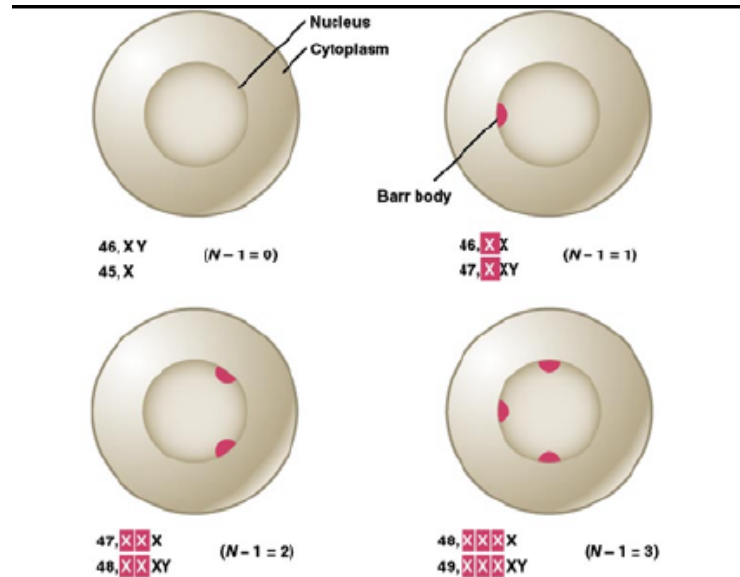
- Ένα θηλυκό άτομο που είναι ετερόζυγο για ένα φυλοσύνδετο χαρακτηριστικό, θα εκφράζει το αλληλόμορφο σε ένα ποσοστό των κυττάρων της ενώ στα υπόλοιπα όχι (μωσαϊκισμός – έκφραση ή ύπαρξη διαφορετικών αλληλομόρφων σε διαφορετικά κύτταρα)
- Παράδειγμα στον άνθρωπο – ανιδρωτική εξωδερμική δυσπλασία → επικρατές φυλοσύνδετο αλληλόμορφο ελέγχει την παρουσία ιδρωτοποιίων αδένων
 - Τα ετεροζυγωτά θηλυκά εμφανίζουν κηλίδες, άλλες με ιδρωτοποιούς αδένες και άλλες χωρίς

Πολλαπλά Χ

- Σε κύτταρα με περισσότερα από δύο Χ, μόνο ένα παραμένει ενεργό και τα υπολοιπα αδρανοποιούνται
- Μια γυναίκα 47, ΧΧΧ θα έχει δύο σωμάτια Barr στα κύτταρά της

Only One X is Active in Females

Phenotype	Sex Chromosome Composition	Number of Barr bodies
Normal female	XX	1
Normal male	XY	0
Turner syndrome (female)	X0	0
Triple X syndrome (female)	XXX	2
Klinefelter syndrome (male)	XXY	1

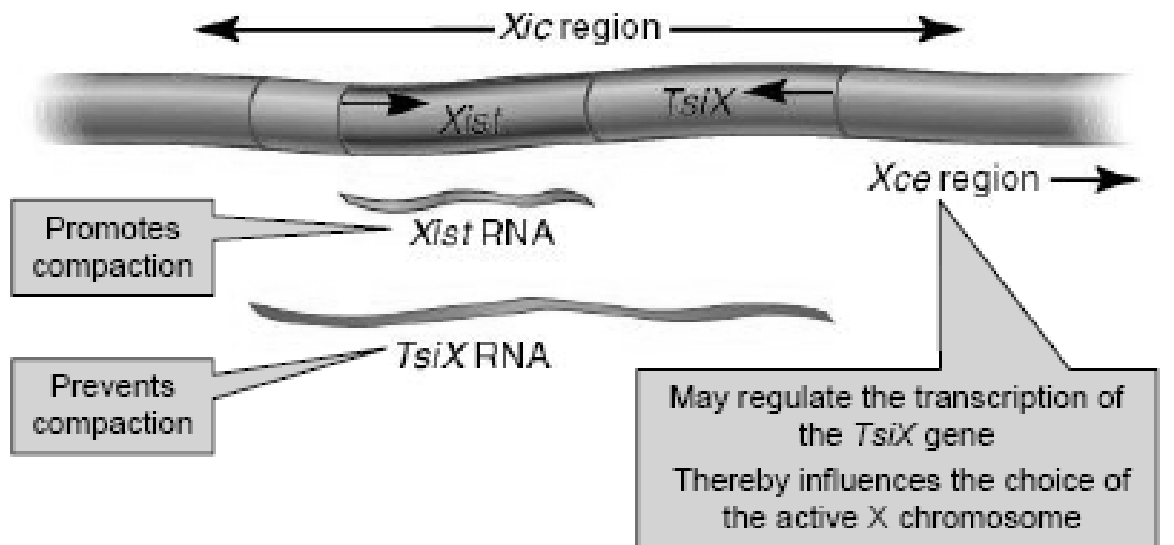


Επιγενετική κληρονομικότητα

- Η αδρανοποίηση του X περιλαμβάνει την προσθήκη μεθυλομάδων (-CH₃) στις κυτοσίνες του χρωμοσώματος X που θα γίνει σωματίο Barr
- Ένα από τα δύο X έχει ένα ενεργό γονίδιο XIST (X-inactive specific transcript)
 - Το XIST παράγει πολλαπλά αντίγραφα ενός μορίου RNA, το οποίο καλύπτει το X στο οποίο εδρεύει
 - Έτσι ξεκινάει η αδρανοποίηση του X αλλά ο ακριβής μηχανισμός δεν είναι γνωστός
 - Επίσης δεν είναι γνωστό πώς καθορίζεται ποιο από τα δύο X θα αδρανοποιηθεί

In Mammals, the *Xic* Locus Regulates X Chromosome Inactivation

Portion of the X chromosome



Ερωτήσεις...

- Γιατί μια γυναίκα ετερόζυγη για αιμοφιλία Α δεν εμφανίζει συμπτώματα από τα μισά της κύτταρα?
- Αφού το ένα από τα δύο Χ αδρανοποιείται, γιατί άτομα ΧΟ δεν είναι φυσιολογικές γυναίκες?

Στους ανθρώπους πώς προσδιορίζεται το φύλο από τα XX ή XY?

- Διπλή ή μονή δόση του X?
- Παρουσία ή απουσία του Y?
- Τα άτομα XX, XO, XXX, XXXX είναι ♀
- Τα άτομα XY, XXY, XYY, XXYY είναι ♂
- Κάποια από αυτά είναι σύνδρομα (XO Turner, XXY Klinefelter), οπότε πρέπει να εμπλέκονται και άλλοι παράγοντες στον φαινότυπο ♂/♀

Το φύλο σαν χαρακτήρας ποικιλότητας

- Μιλάμε για το φύλο σαν βιολογική και όχι κοινωνική διαφορά
- Στην αρχή της εμβρυικής ζωής οι γονάδες είναι αδιαφοροποίητες
- Οι γονάδες διαφοροποιούνται στις βδομάδες 7-10
- Το κεντρικό νευρικό σύστημα διαφοροποιείται τους μήνες 3-5

Διαφοροποίηση του φύλου μετά τη γέννηση

- Με τη γέννηση έχουν προσδιοριστεί οι βασικές διαφορές των πρωτευόντων χαρακτήρων του φύλου
- Έχουν επίσης διαφοροποιηθεί οι ορμόνες, το νευρικό σύστημα, η σκελετική διάπλαση και μορφολογία
- Ιδιαίτερα στην εφηβεία διαφοροποιούνται επιπλέον τα δευτερογενή χαρακτηριστικά του φύλου

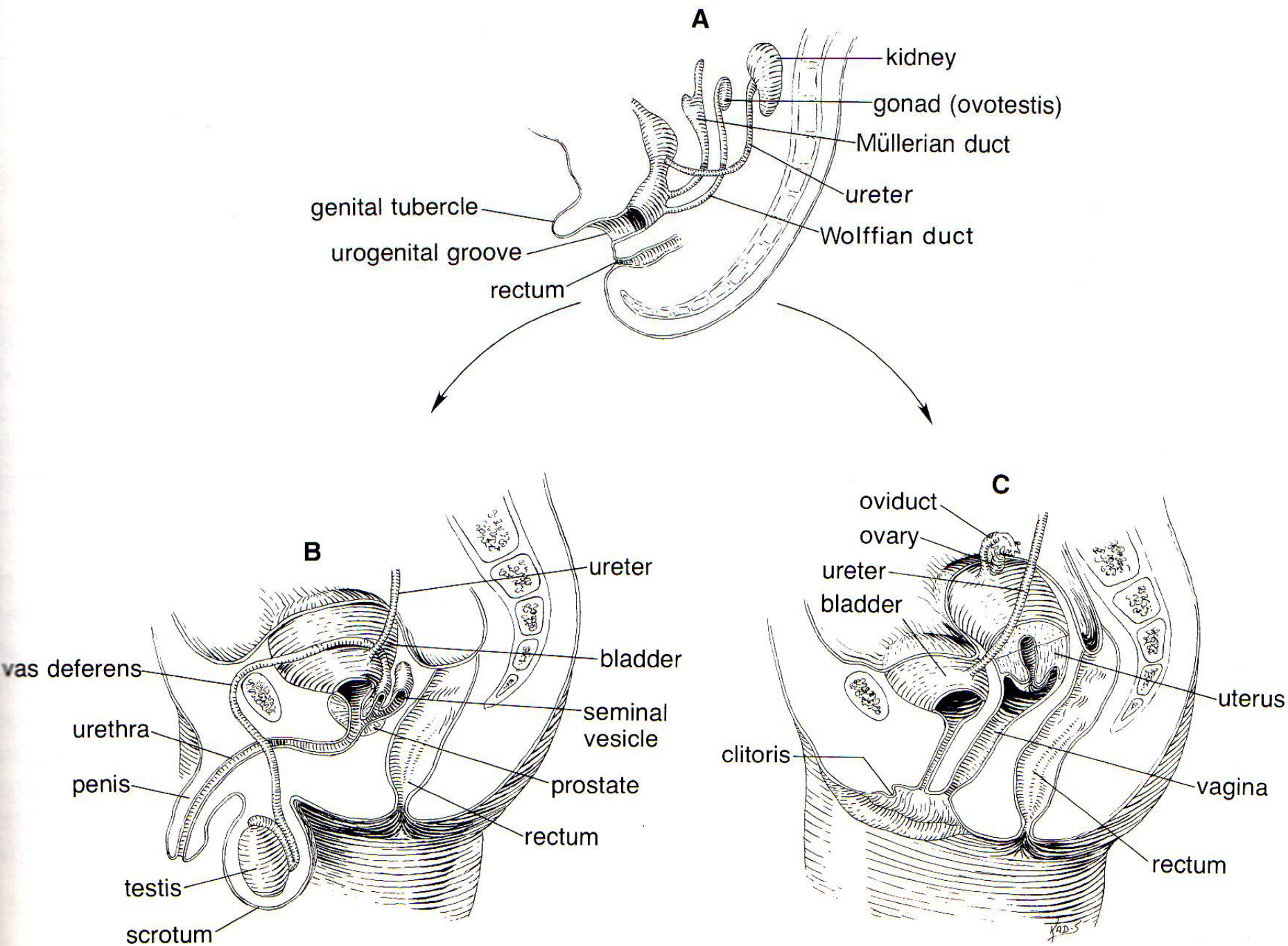
Ανατομική διαφοροποίηση του φύλου

- **XX**

- Αδιαφοροποίητες γονάδες → φλοιός και medulla
- Οι πόροι του Wolff εκφυλίζονται
- Οι πόροι του Müller → δίνουν το γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα
- Ο φλοιός διαφοροποιείται σε ωοθήκη και η medulla εκφυλίζεται

- **XY**

- Αδιαφοροποίητες γονάδες → φλοιός και medulla
- Οι πόροι του Wolff → δίνουν το ανδρικό αναπαραγωγικό σύστημα
- Η medulla διαφοροποιείται σε όρχι → κύτταρα Leydig → τεστοστερόνη → υποδοχείς ανδρογόνων → ανδρικός φαινότυπος
- Οι πόροι του Müller εκφυλίζονται

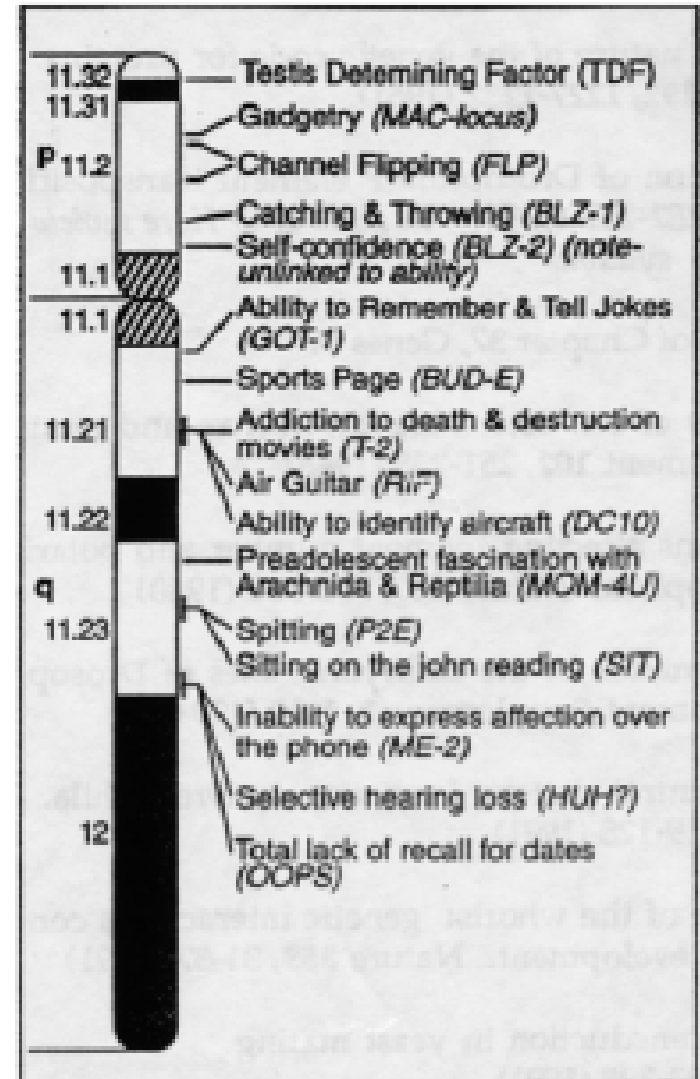


Τι κατευθύνει την ανάπτυξη προς αρσενικό ή θηλυκό άτομο?

- Ορμονικός έλεγχος
- Οι εκκρίσεις των όρχεων κατευθύνουν την ανάπτυξη του ανδρικού φαινότυπου: τεστοστερόνη και άλλα ανδρογόνα
- Απουσία αυτών των εκκρίσεων η ανάπτυξη θα δώσει θηλυκό άτομο
- Η διαφοροποίηση ενός αρσενικού ατόμου εξαρτάται από την έκκριση ανδρογόνων και την ύπαρξη υποδοχέων που θα ανταποκριθούν σε αυτά

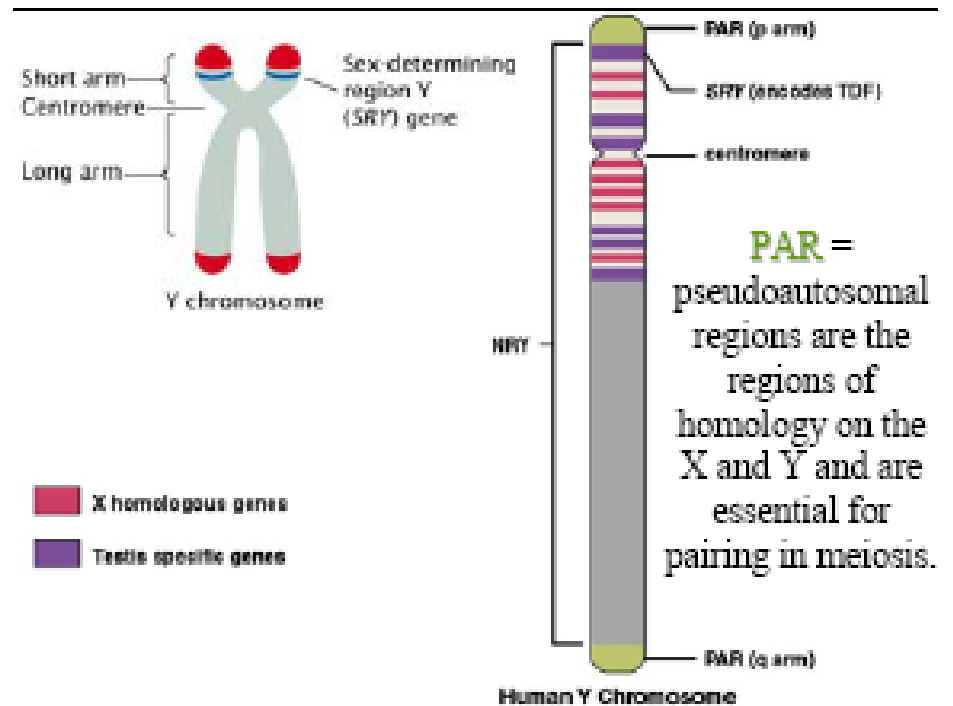
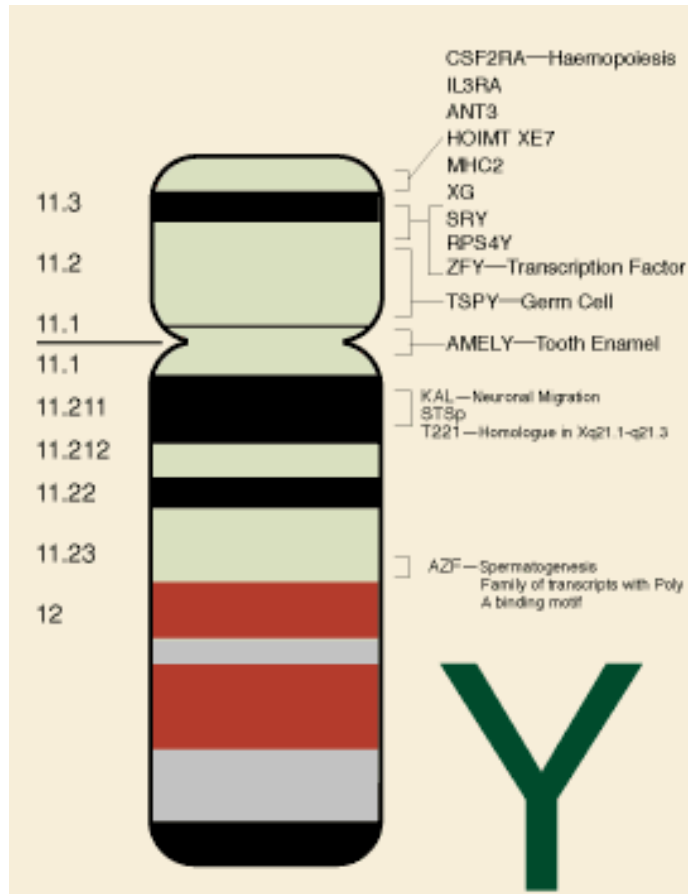
Η σημασία του Υ

- Υπάρχει λοιπόν κάποιος παράγοντας στο Υ που κατευθύνει την διαφοροποίηση ανδρικού φαινότυπου
- Η αναζήτηση αυτού του παράγοντα χρειάστηκε πολλά χρόνια έρευνας



Τα χρωμοσώματα X και Y

- Το X φέρει πολλά γονίδια, όπως και τα αυτοσωμικά χρωμοσώματα και τα περισσότερα από αυτά δεν έχουν σχέση με το φύλο
- Το Y είναι πολύ φτωχό σε γονίδια – αποτελείται κυρίως από ετεροχρωματίνη
- Ένα γονίδιο στο Y είναι ιδιαίτερα σημαντικό: το SRY (Sex Reversal on Y gene). Το γονίδιο αυτό ευθύνεται για τον καθορισμό του φύλου
- Αν υπάρχει το SRY, παράγεται ο παράγοντας TDF (Testes determining Factor) και αναπτύσσονται όρχεις στο έμβρυο (τεστοστερόνη → αρσενικό).
- Απουσία του SRY αναπτύσσονται ωοθήκες και όχι όρχεις και το έμβρυο διαφοροποιείται σε θηλυκό
- Τα χρωμοσώματα X και Y μοιράζονται μια ψευδοαυτοσωμική περιοχή και είναι δυνατός ο ανασυνδυασμός ανάμεσά τους κατά την μείωση



Y chromosome

Καθορισμός του φύλου

- Το φύλο καθορίζεται από την παρουσία ή απουσία του TDF και όχι του Y γενικά
- Είναι δυνατό να έχουμε αρσενικά XX αν το γονίδιο SRY έχει μετατοπιστεί σε αυτοσωμικό χρωμόσωμα (οπότε παράγεται ο TDF)
- Επίσης είναι δυνατό να έχουμε θηλυκά άτομα XY, αν το γονίδιο SRY λείπει
- Και στις δύο περιπτώσεις, τα άτομα είναι στείρα

Γυνανδρομορφισμός

- 46, XX
 - Συγγενής αδρενεργική υπερπλασία (congenital adrenal hyperplasia – CAH)
 - Ανδρογόνα από τη μητέρα
 - Έξωγενή ή από όγκους

Φαινότυπος CAH

- 1/12500 γεννήσεις
- Έχουν εσωτερικά θηλυκά γεννητικά όργανα αλλά εξωτερικά τα γεννητικά τους όργανα μοιάζουν ανδρικά
- 90-95% ανεπάρκεια της υδροξυλάσης-21 (υπερβολική παραγωγή ανδρογόνων)
- Θεραπεία με κορτικοστεροειδή – μεγαλώνουν σαν γυναίκες

Γυνανδρομορφισμός

- 46, XY
 - Έλλειψη ευαισθησίας στα ανδρογόνα (σύνδρομο της ορχικής θηλυκοποίησης)

Έλλειψη ευαισθησίας στα ανδρογόνα (46,XY)

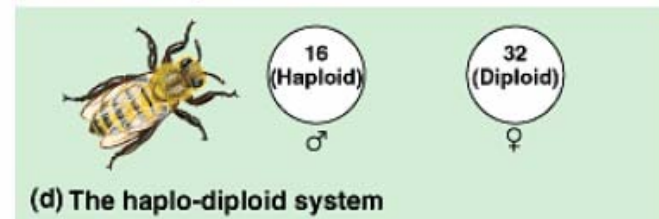
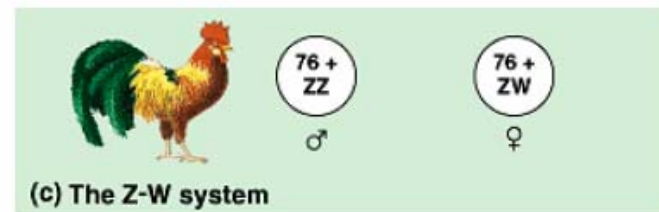
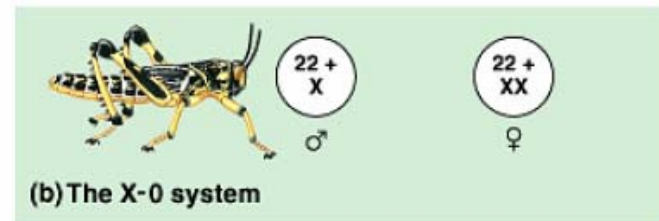
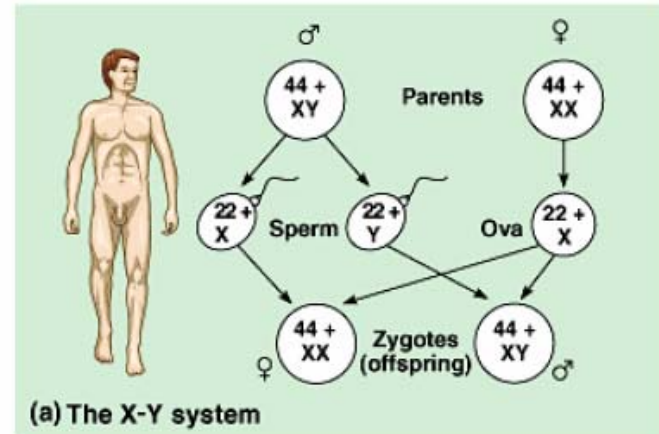
- Συχνότητα: 1/20000 γεννήσεις
- αιτιολογία: φυλοσύνδετη μετάλλαξη – απουσία των υποδοχέων των ανδρογόνων
- Κανονική νοημοσύνη
- Γενικά χαρακτηριστικά:
 - Θηλυκός φαινότυπος με 46,XY καρυότυπο
 - Μη αναπτυξη των όρχεων
 - Κανονική ανάπτυξη του στήθους
 - Απουσία μήτρας και ωοθηκών
 - Ζει σαν γυναίκα

Καθορισμός του φύλου

- Όχι ακριβώς 50/50
- 120:100 έμβρυα που συλλαμβάνονται ♂:♀
- 106:100 γεννήσεις ♂:♀

- γυναίκες = XX
- άνδρες = XY

Εκτός από το σύστημα XY για τη διαφοροποίηση του φύλου υπάρχουν και άλλα συστήματα



Φυλοκαθορισμός στα πουλιά



- Σύστημα παρόμοιο με των θηλαστικών
- Τα φυλετικά χρωμοσώματα των πτηνών ονομάζονται Z και W
- Διαφορά = στα πουλιά ένα άτομο ZZ είναι αρσενικό και ένα άτομο ZW είναι θηλυκό
- Το ετερογαμετικό άτομο είναι θηλυκό ενώ στα θηλαστικά είναι ομογαμετικό

Φυλοκαθορισμός στη *Drosophila*



- Έχουν χρωμοσώματα X και Y με τα άτομα XX να είναι θηλυκά και τα άτομα XY να είναι αρσενικά
- Ωστόσο ο μηχανισμός είναι διαφορετικός. Δεν υπάρχει το SRY αλλά σημασία έχει ο λόγος του αριθμού των X προς τον αριθμό των αυτοσωμάτων
- 1 X και 2 set αυτοσωμικών χρωμοσωμάτων είναι ένα φυσιολογικό διπλοειδές αρσενικό
- 2 X και 2 set αυτοσωμικών χρωμοσωμάτων είναι ένα διπλοειδές θηλυκό
- Ένα άτομο XXY έχει ένα Y, οπότε είναι αρσενικό για τα θηλαστικά. Για τη *Drosophila* όμως έχει 2 X και 2 set αυτοσωμικών χρωμοσωμάτων, οπότε είναι θηλυκό
- Ένα άτομο XO στη *Drosophila* είναι αρσενικό (1 X και 2 set αυτοσωμάτων).

Sex Determination in *Drosophila*

One complete set of autosomes is symbolized as “A”.

A normal female fly has two X chromosomes and two complete sets of autosomes (XXAA).

In a female fly, the X:A ratio is 1:1.

A normal male fly has one X chromosome and two complete sets of autosomes (XYAA).

In a male fly, the X:A ratio is 1/2.

Drosophila

Chromosomes	X:A ratio	Sex
XOAA	1/2	Male
XXYAA	1	Female
XXXAA	3/2	Female
XXAAA	2/3	Intersex

What sex would these be in humans?

Άλλοι μηχανισμοί

- Τα υμενόπτερα είναι πιο συχνά θηλυκά. Τα θηλυκά άτομα είναι διπλοειδή ενώ τα αρσενικά απλοειδή. Έτσι ένα θηλυκό μπορεί με παρθενογένεση να δώσει αρσενικά άτομα ή μπορεί να γονιμοποιηθεί και να δώσει θηλυκά άτομα (σύστημα απλοδιπλοειδίας).
- Τα σκουλήκια έχουν μόνο ένα φυλετικό χρωμόσωμα το X. Ένα άτομο XX είναι θηλυκό ενώ ένα άτομο XO είναι ερμαφρόδιτο – δεν υπάρχουν αρσενικά άτομα



ερπετά...



- Σε κάποια είδη το φύλο καθορίζεται από το περιβάλλον. Στα ερπετά, το φύλο καθορίζεται από τη θερμοκρασία που θα επωαστούν τα αυγά. Στις χελώνες, τα αυγά που θα μείνουν στους 30°C γίνονται θηλυκά ενώ αν η θερμοκρασία είναι χαμηλότερη γίνονται αρσενικά