

Genetyczna determinacja płci u człowieka i jej zaburzenia

Prof. dr hab. med. Maciej Krawczyński
Katedra i Zakład Genetyki Medycznej UMP

Historia badań nad determinacją i różnicowaniem płci

lata 40. XX wieku – Alfred Jost – eksperymenty embriologiczno-chirurgiczne na gonadac–
pojęcie **płci gonadalnej**:

- płeć gonadalna męska – obecność jądra;
- płeć gonadalna żeńska – brak jądra

1956 – Tjio i Levan – 46 chromosomów u ludzi;

1959 – opisano pierwsze aneuploidie chromosomów płciowych u człowieka:

45,X w zespole Turnera (Ford i wsp.);

47,XXY w zespole Klinefeltera (Jacobs i Strong).

pojęcie **płci chromosomowej**;

- płeć chromosomowa męska – obecny chromosom Y;
- płeć chromosomowa żeńska – brak chromosomu Y.

Inne terminy dot. płci

płeć fenotypowa (II i III-rzędowe cechy płciowe)

płeć genitalna;

płeć hormonalna (profil hormonów płciowych);

płeć metrykalna (prawna)

transseksualizm (F/M, M/F);

płeć społeczna (teoria „gender”.)

homoseksualizm,

transwestytyzm,

1949 – Barr, Bertram – ciałko Barra;

Płeć	Kariotyp	Ciałka Barra
M	46,XY ; 47,XYY	0
	47,XXY; 48,XXYY	1
	48,XXXYY; 49,XXXYY	2
	49,XXXXY	3
	45,X	0
Ż	46,XX	1
	47,XXX	2
	48,XXXX	3
	49,XXXXX	4

1961 – Mary Lyon – teoria inaktywacji chromosomu X – pojęcie **chromatyny płciowej**;

Inaktywacja chromosomu X

Przebieg:

u samic wszystkich znanych ssaków;

na etapie implantacji blastocysty;

proces losowy, dotyczący większości genów;

proces nieodwracalny we wszystkich komórkach potomnych,

metylacja regionów promotorowych genów;

sterowany przez gen XIST (XIC) – Xq11.3;

Konsekwencje:

powstanie ciała Barra;

wyrównanie dawki większości genów;

mozaicyzm cech ojcowskich i matczynych;

różnorodność ekspresji cech sprzężonych chromosomem X dominujących;

możliwość występowania objawów choroby u heterozygotycznych nosicielek cech sprzężonych z chromosomem X recesywnych.

Nielosowa inaktywacja X

- minimalizacja konsekwencji klinicznych aberracji strukturalnych z udziałem X:

aberracje strukturalne jednego X (zawsze inaktywowany nieprawidłowy X)

zrównoważone translokacje X;autosom (zawsze inaktywowany prawidłowy X)

niezrównoważone translokacje X;autosom (zawsze inaktywowany nieprawidłowy X)

Chromosom Y

region pseudoautosomalny

-2,6 Mbp;

-„gorąca” rekombinacja;

-dziedziczenie pseudoautosomalne;

region determinujący płęć;

region AZF (geny DAZ; gen USP9Y)

region heterochromatynowy.

Determinacja płci

1966 – hipotetyczny „czynnik determinujący rozwój jąder” (TDF) zmapowany na ramionach krótkich chromosomu Y;

lata 70. i 80. XX wieku – stopniowe zawężanie regionu determinującego płęć na chromosomie Y;

propozycje różnych genów kandydujących do roli hipotetycznego TDF, m.in.: antygen H-Y; gen ZFY;

Gen SRY

sklonowany w 1990 roku;

lokalizacja: Yp11.3 (interwał DNA 1A1) w bezpośrednim sąsiedztwie regionu pseudoautosomalnego (możliwość nieuprawnionej rekombinacji);

konserwatywny ewolucyjnie

specyficzny dla niemal wszystkich ssaków;

pojedynczy ekson, brak klasycznych intronów;

wiele motywów regulacyjnych, lecz brak tzw. pudełek TATA i CAAT (wysoka specyficzność tkankowa);

odległe sekwencje regulacyjne (enhancery);

niejasny przebieg transkrypcji (różne miejsca jej rozpoczęcia) – transkrypt – ok. 950pz.

SRY – jedyny gen chromosomu Y odpowiedzialny za rozwój jąder

ekspresja Sry następuje u myszy na około 36h przed pierwszymi morfologicznymi wykładnikami powstawania jąder;

mutacje SRY powodują odwrócenie płci;

większość mężczyzn XX (90%) posiada SRY na jednym z chromosomów X;

transgeniczne myszy o płci chromosomowej żeńskiej z transgenem Sry manifestują płęć męską (choć są nieplodne – brak regionu AZF).

Białko SRY = TDF (testis determining factor)

223 aminokwasy – czynnik transkrypcyjny;

motyw „HMG-box” – 80aa – analogiczny do białek HMG – zdolność do wiązania się z DNA;

wiąże się specyficznie z dwuniciowym DNA o sekwencji AACAAAG, zaś kluczowa w tym procesie jest Ile₁₆₈.

HMG-box, nie tylko wiąże, ale i indukuje zginanie DNA (niezbędne do inicjacji replikacji i transkrypcji DNA);

wpływ regulacyjny na tzw. geny specyficznie męskie.

Geny specyficzne męskie

geny enzymów kaskady biosyntezy androgenów (zwł. cytochromu P₄₅₀);

gen 5 α -reduktazy;

gen receptora androgenów;

gen MIS i jej receptora;
gen enzymu proteolitycznego MIS;
inne geny.

SRY – regulator pozytywny czy negatywny ?

hipoteza autosomalnych genów ZZ (SRYIF) (McElreavy, 1993)

SRY jako pośredni regulator negatywny;

regulacja pozytywna – bezpośrednia lub pośrednia;

geny współdziałające w kontroli rozwoju i funkcji gonad – **geny odwrócenia płci.**

Geny odwrócenia płci

-SRA1/**SOX9** (locus 17q24.3-q25.1)

ekspresja COL2A1 i różnicowanie kom. Sertoliego;

dysplazja kamptomeliczna i odwrócenie płci XY;

-SF1/**NR5A1** (locus 9q33)

niezbędny do rozwoju bipotencjalnej gonady

i rozpoczęcia jej różnicowania;

działa przed SRY, razem z WT1 promuje ekspresję MIS;

-DSS/SRVX/**DAX1** (locus Xp22.11-p21.2)

gen „antyjądrowy” – antagonizuje SRY, wiąże się z SF1 i hamuje jego synergizm z WT1;

zależne od dawki odwrócenie płci XY (duplikacje), XR hipoplazja nadnerczy (mutacje punktowe).

-**WT1** (locus 11p13)

gen przeciwnowotworowy, synergizm z SF1, antagonizm z DAX1;

nephroblastoma i zespół Denys-Drash (obojnactwo rzekome męskie);

-SRA2/TDFA/**DMRT1** (locus 9p24.3)

analog genów dymorfizmu płciowego u *D.melanogaster* i *C. elegans* (organizmy modelowe)

– tzw. autosomalny TDF; del(9)pter-p22 (DMRT1 i DMRT2) – obojnactwo prawdziwe, odwrócenie płci XX lub XY;

-**WNT4** (locus 1p35)

pobudza ekspresję genu „antyjądrowego” DAX1 - całkowite odwrócenie płci XY,

u kobiet - aplazja przewodów Müllera i hiperandrogenizm.

-**RSPO1** (locus 1p34.3)

homozygotyczne mutacje powodują zespół nadmiernego rogowacenia dłoni i stóp z całkowitym odwróceniem płci lub obojnactwem prawdziwym (46,XX);

u mężczyzn 46,XY – prawidłowa płodność;

gen RSPO1 ma działać synergistycznie z WNT4 w stabilizacji gonad XX (jeden z najważniejszych genów decydujących o rozwoju jajnika).

Zaburzenia determinacji i różnicowania płci (DSD)

Zespół Turnera

częstość występowania: **1 na 50 zarodków** (98% ginie), **1:2000-1:5000** żywo urodzonych dziewczynek;

kariotyp: **45,X** (ok. 40%)

45,X/46,XX lub 45,X/46,XY

46,X,i(Xq)

46,X,del(Xp)

46,X,r(X)

46,X,del(Yp)

inne

Objawy prenatalne:

obrzęk uogólniony płodu;

markery biochemiczne i ultrasonograficzne;

Po urodzeniu:

obrzęk limfatyczny dłoni i stóp;

nadmiar skóry na karku;

puklerzowata klatka piersiowa;
szeroko rozstawione brodawki piersiowe;
Inne cechy dysmorfii (tzw. „stygmata” z. Turnera):
pletwiasta szyja;
niska tylna linia owłosienia;
nisko osadzone małżowiny uszne;
koślawość łokci;
skrócenie IV kości śródreńca;
znaczny niedobór wzrostu;
dysgeneza jajników;
pierwotny brak miesiączki;
brak rozwoju wtórnych cech płciowych;
wady serca i aorty (koarktacja);
wady nerek i układu moczowego;
nietolerancja glukozy;
niedoczynność tarczycy;
rozwój intelektualny zwykle w normie !!!
zaburzenia emocjonalne i orientacji przestrzennej;

Zespół Klinefeltera

częstość występowania: **1:500-1:1000** mężczyzn;
kariotyp: **47,XXY**, ew. 47,XXY/46,XY (20% przypadków);
możliwe tzw. warianty z. Klinefeltera: 48,XXXXY; 48,XXYY; 49,XXXXY

Objawy:

wysoki wzrost (3-5cm wyższy od wzrostu przewidywanego na podstawie średniej międzyrodzicielskiej);
brak charakterystycznych wad wrodzonych lub cech dysmorfii;
od okresu dojrzewania – **małe, twarde jądra**
zwyrodnienie szkliste kanalików nasiennych;
niski poziom testosteronu – hipogonadyzm;
azoospermia – niepłodność męska.
ginekomastia, często otyłość;
tzw. eunuchoidalna sylwetka ciała;
skąpe owłosienie ciała (brak zarostu);
u 30-40% trudności w nauce (średnie IQ=90);
u dorosłych – osteoporoza, nadciśnienie.

Inne aneuploidie chromosomów płciowych

47,XXX – u ok. 70% trudności w nauce;

47,XYY – częste zaburzenia zachowania, nadpobudliwość, agresja;

prawidłowa budowa ciała;

prawidłowa płodność;

inteligencja w granicach normy;

zdrowe potomstwo.

kariotypy z czterema lub pięcioma chromosomami X (48,XXXX; 49,XXXXX; 49,XXXXY)
– niepełnosprawność intelektualna i częste wady wrodzone.

Czysta dysgeneza gonad XY (zespół Swyera)

fenotypowe kobiety, z prawidłowymi narządami płciowymi, ale z dysgenезją jajników;
10-15% - nieprawidłowości genu SRY (mikrodelecje, mutacje punktowe, zwł. regionu HMG-box);

mutacje promotora lub motywów regulacyjnych genu SRY;

udział genów odwrócenia płci;

Czysta dysgeneza gonad XX (mężczyźni XX)

fenotypowi mężczyźni o cechach zbliżonych do zespołu Klinefeltera;
ok.90% - obecność na jednym z chromosomów X materiału translokacyjnego z chromosomu Y, zawierającego gen SRY (nieuprawniona rekombinacja poza regionem pseudoautosomalnym);
udział genów odwrócenia płci;

Obojactwo prawdziwe

obecność utkania histologicznego jądra i jajnika (w różnych układach) u jednej osoby;
jądro-jajnik, jajnik-ovotestis, jądro-ovotestis, ovotestis-ovotestis
kariotyp: w 80% 46,XX, znacznie rzadziej 46,XY lub 46,XX/46,XY
udział genów odwrócenia płci;
mutacje somatyczne genu SRY.

Obojactwo rzekome męskie

prawidłowy kariotyp męski 46,XY i histologicznie prawidłowe jądra (różnie zlokalizowane);
bardzo różnorodne fenotypy zewnętrzne:
zespół niewrażliwości na androgeny (CAIS, PAIS);
zespół przetrwałych przewodów Müllera;
defekt 5 α -reduktazy;
aplazja komórek Leydiga;
wrodzony przerost nadnerczy (wybrane postaci);
udział genów odwrócenia płci.

Zespół niewrażliwości na androgeny (dawniej: zespół feminizujących jąder)

dziedziczenie sprzężone z X recesywne (paradoks);
mutacje genu receptora dla androgenów (zwł. domeny C);
locus Xq13, 8 eksonów, białko ma 919 AA;
domena C (250 AA) – wiąże androgeny;
domena centralna – wiąże DNA.
resztkowa (PAIS) lub zniesiona (CAIS) aktywność receptora;
CAIS – wysokie kobiety, ze ślepym zachyłkiem pochwy, bez macicy i jajowodów, z jądrami w brzuchu;
PAIS – różnorodne fenotypy obojnacze;

Zespół przetrwałych przewodów Müllera (PMDS)

fenotypowi mężczyźni z ograniczoną płodnością, często z wnetrostwem, mający w brzuchu macicę i jajowody;
dziedziczenie autosomalne recesywne
50% - mutacje obu alleli genu MIS;
50% - mutacje genu receptora dla MIS lub mutacje enzymów proteolitycznych w tkankach docelowych, co uniemożliwia powstanie biologicznie aktywnej cząsteczki MIS (hormon peptydowy).

Defekt 5 α -reduktazy

różnorodne fenotypy obojnacze, zależne od resztkowej aktywności enzymu;
dziedziczenie autosomalne recesywne;
znane są dwa funkcjonalne geny tego enzymu: ulegający ekspresji w wątrobie (5p) i w prostaty (2p23) oraz jeden pseudogen (Xq24);
5 eksonów, białko: 29kDa;
mutacje dotyczą miejsc wiązania koenzymu lub substratu.

Wrodzony przerost nadnerczy (CAH) (zespół nadnerczowo-płciowy)

chłopcy o różnie wyrażonej niepełnej maskulinizacji (praktycznie zawsze występuje spodziectwo);

dziedziczenie autosomalne recesywne;
niedobór 20,22-desmolazy cholesterolowej
mutacje genu nadnerczowego cytochromu P450SCC (locus: 15q21.1, 9 eksonów);
niedobór dehydrogenazy 3 β -hydroksysteroidowej
locus: 1p13;
niedobór 17 α -hydroksylazy lub 17,20-liazy
mutacje genu nadnerczowego cytochromu P450C17 (chromosom 10);
niedobór reduktazy 17 β -ketosteroidowej.

Obojnactwo rzekome żeńskie

prawidłowy kariotyp żeński 46,XX i histologicznie prawidłowe jajniki;
różnorodny stopień wirylicacji zewnętrznej powodowanej przez nadmiar androgenów;
wrodzony przerost nadnerczy – AR;
niedobór aromatazy łożyskowej – AR;
udział genów odwrócenia płci.

Wrodzony przerost nadnerczy (CAH) (zespół nadnerczowo-płciowy)

dziedziczenie autosomalne recesywne;
u dziewczynek różnie nasilone objawy obojnacze (**wirylicacja**), możliwy zespół utraty soli;
niedobór 21 α -hydroksylazy (85% przypadków CAH)
mutacje genu nadnerczowego cytochromu P450C21 (chromosom 6, 10 eksonów, białko: 494 AA);
niedobór 11 β -hydroksylazy (10% przypadków CAH)
mutacje genu nadnerczowego cytochromu P450C11 (locus 8q21, białko: 503 AA);
niedobór dehydrogenazy 3 β -hydroksysteroidowej (locus 1p13)