

Sukupuolijutut 2

Kärpänen ja ihminen

Opetus: vaikka banaanikärpänen edustaakin hyvin monisoluisia eukaryootteja perinnöllisyyden tutkimisessa, eivät *kaikki* asiat ole ihmisellä ja kärpäsellä samanlaisia, vaikka ehkä aluksi näyttäisivätkin siltä

Sukupuolen määräytyminen *Drosophila melanogasterilla*

C.B. Bridges risteytteli viime vuosisadan alkupuolella kaikessa rauhassa vermilion-naaraita (v/v , *punaiset silmät*) villien koiraiden ($+/Y$) kanssa ja tarkasteli suunnattomia määriä ensimmäisen polven jälkeläisiä.

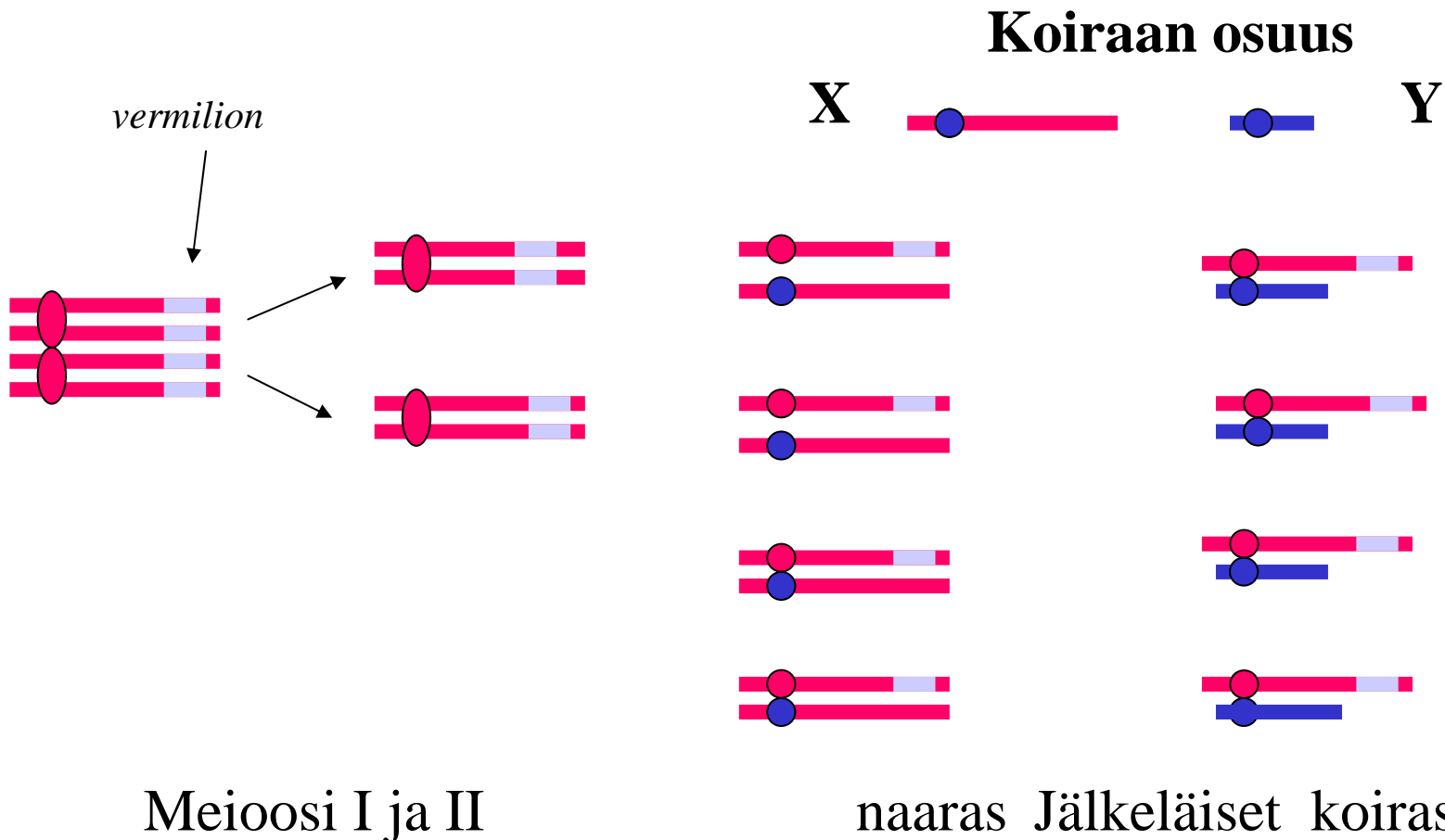
Kukaan ei enää voi tietää, miksi niitä piti niin paljon tarkastella. Ehkäpä X-kromosomaalisen periytymisen keksiminen oli juuri käynnissä ja testattava suurella aineistolla.

Harvoin, kerran kahdessa-kolmessatuhannessa jälkeläisessä hän havaitsi

vermilion-naaraita tai normaalikoiraita

Tällaisia ei oikeasti voi olla, eihän? Ristetyksestähän tulee $v/+$ -naaraita ja v/Y -koiraita, eikö niin?

Entäpä jos on kysymyksessä ns. “lirahdus”: ei risteytyneitä vaan suoraan jo omanlaistensa kanssa pariutuneiden jälkeläisiä?



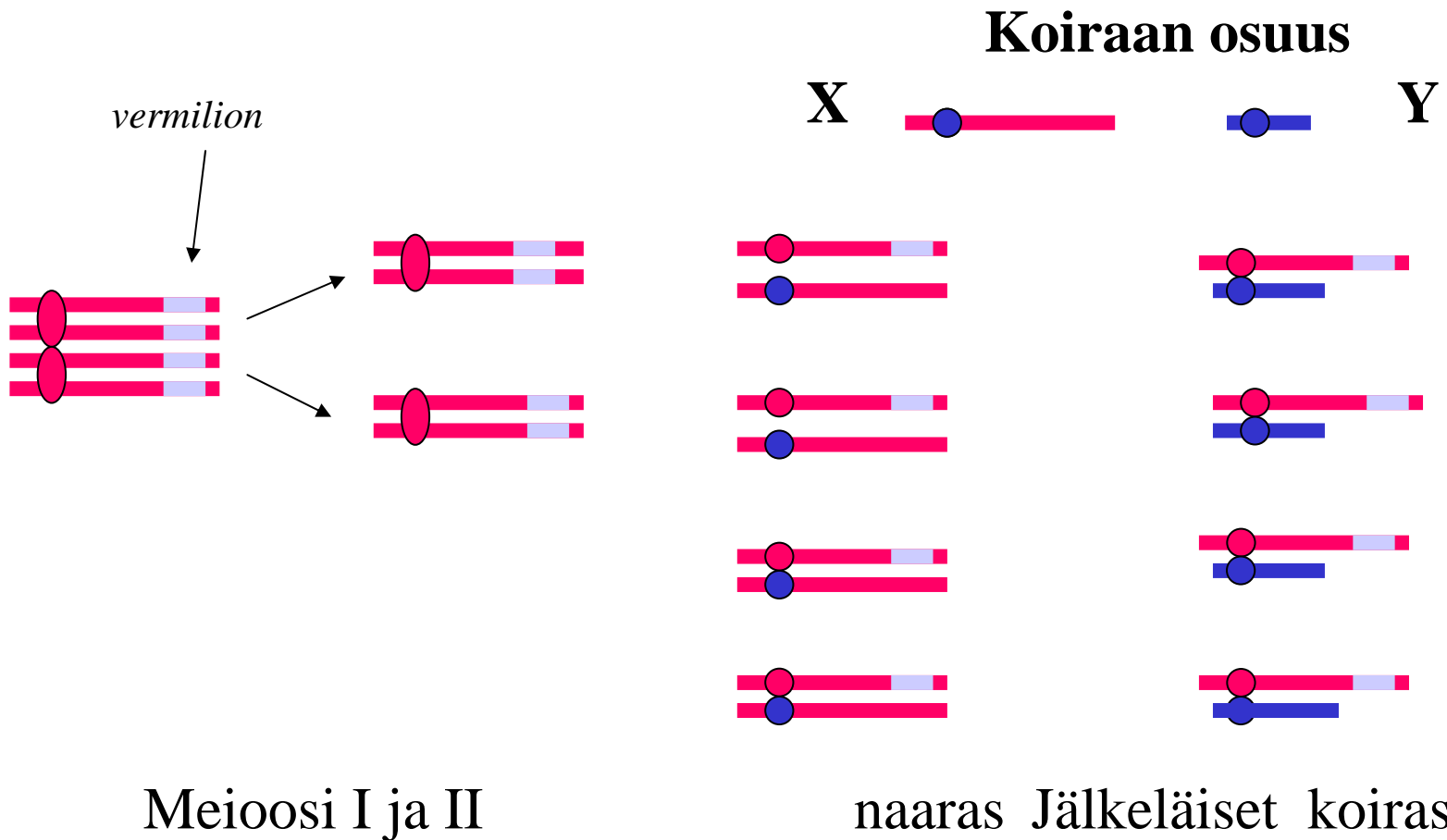
Näin risteytyksessä pitäisi tapahtua. Väitetään, että Bridges ei epäillyt itseään, vaan ajatteli, että kromosomit olisivat menneet väärin, ja rupesi sitä testaamaan.

Bridges siis otti niitä odottamattomia F_1 - vermilion-naaraita ja risteytti ne normaalin koiraan kanssa. Mitä tuli jälkeläisistä?

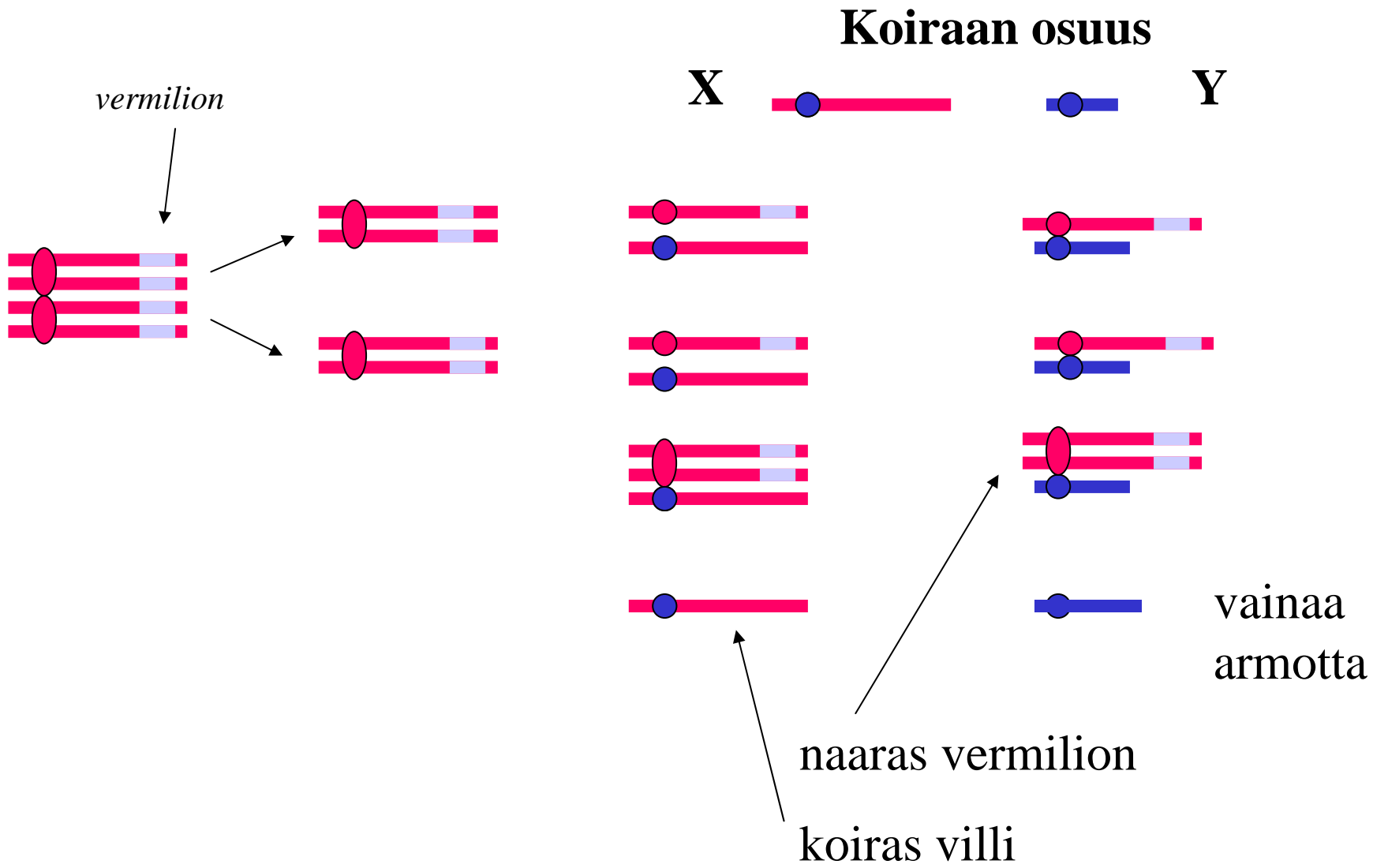
villejä naaraita	46%	hyvinvoivia
<i>villejä “metanaaraita”</i>	2%	<i>kuolivat</i>
<i>villejä koiraita</i>	2%	<i>steriilejä</i>
vermilion-koiraita	46%	runsaasti, reippaita
<i>vermilion-naaraita</i>	2 %	<i>lisääntyivät</i>

Jos kysymyksessä olisi ollut “lirahdus”, olisi jälkeläistö ollut vain villejä naaraita ja vermilion-koiraita, joten ensimmäisen polven outous toistui seuraavassa polvessa, ja niitä silmään pistäneitä vermilion-naaraita tuli paljon, 2 prosenttia.

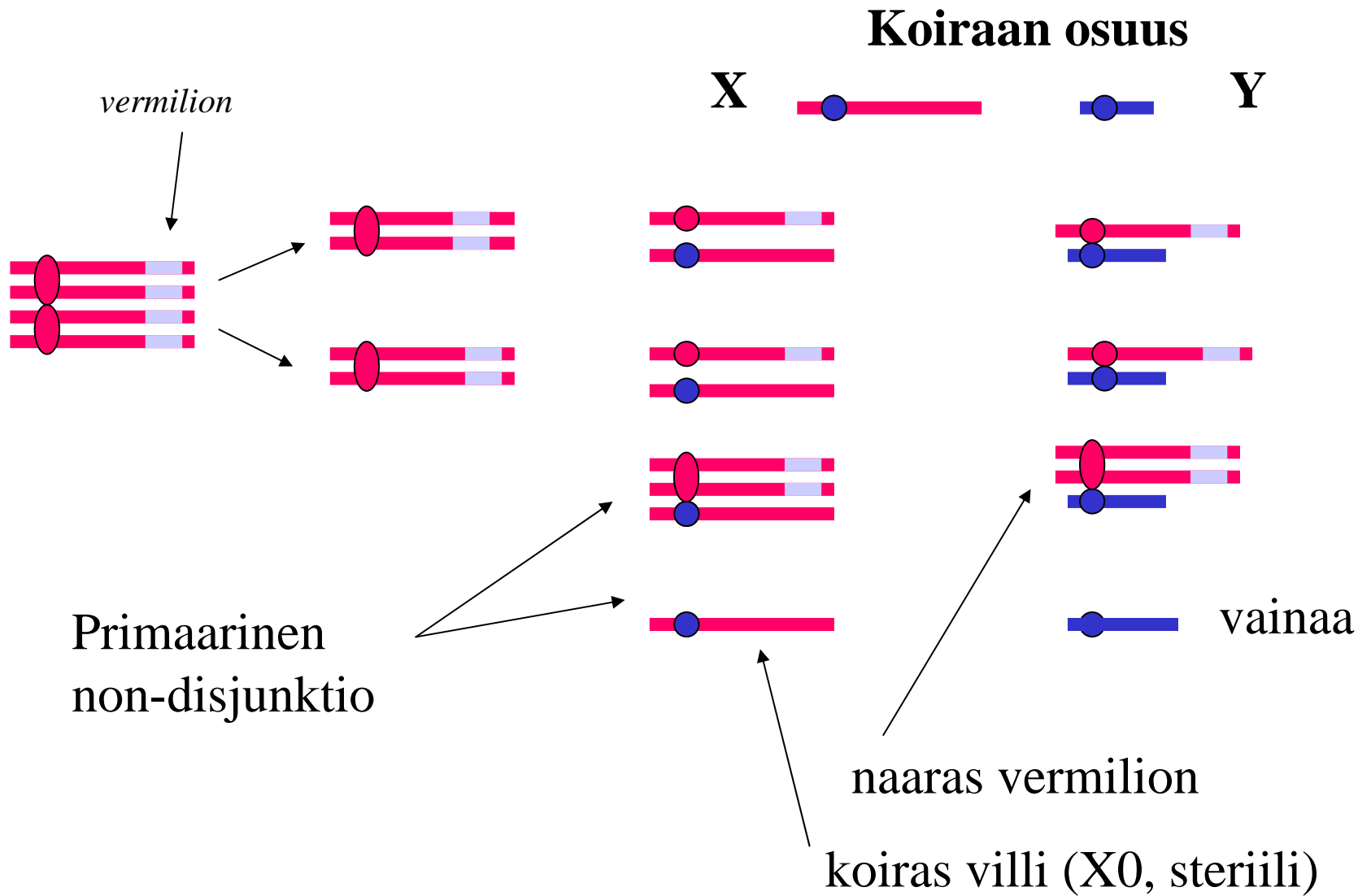
Johtopäätös: F_1 - vermilion-naaraiden kromosomit olivat oudot



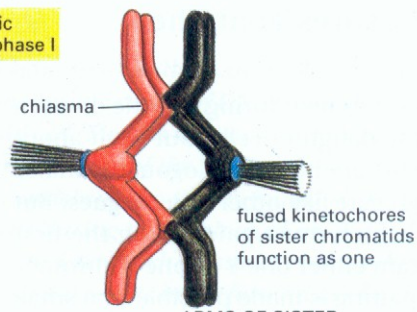
Näin risteytyksessä pitäisi tapahtua.



Näin risteytyksessä tapahtui (harvoin)

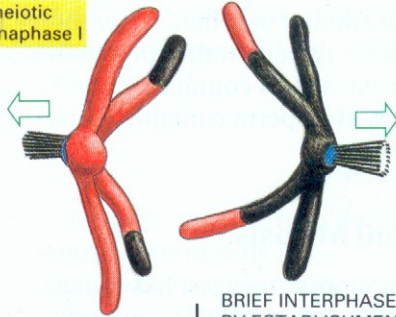


meiotic
metaphase I



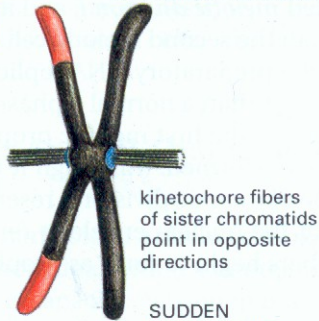
ARMS OF SISTER
CHROMATIDS BECOME
UNGLUED

meiotic
anaphase I



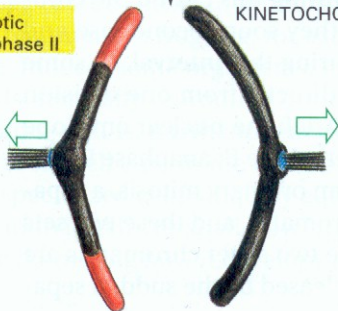
BRIEF INTERPHASE FOLLOWED
BY ESTABLISHMENT OF
SEPARATE KINETOCHORES ON
EACH SISTER CHROMATID

meiotic
metaphase II



SUDDEN
DETACHMENT
OF SISTER
KINETOCHORES

meiotic
anaphase II



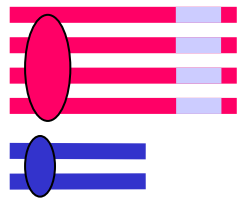
Meioosissa kromosomit segregoituvat tutun mallin mukaan, ensin vastinkromosomien kinetokorit omiin napoihinsa (halkeamatta) ja sitten sisarkromosomit omiinsa, siten että kinetokori halkeaa.

Jos kinetokori ei halkea toisessa jaossa, tulee gameettiin yhden sijasta kaksi edustajaa ao. kromosomista

Se vermilion naaras:



↓ Replikaatio

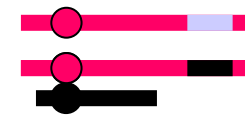
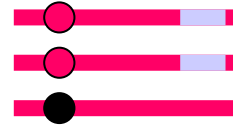


Koiraan osuus

X



Y



verm.
naaraita

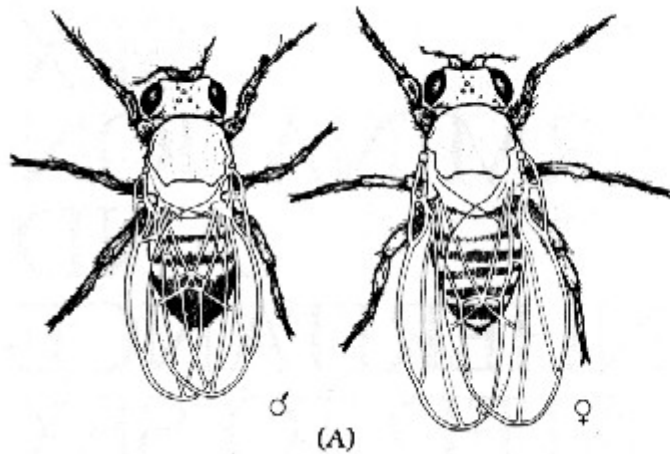
vainaita

villejä koiraita

Sekundaarinen non-disjunktio: kun kromosomeja on outo määrä, on jatkokin mitä sattumanvaraisinta. Markkerit ja sukupuolet jatkaa sekoiluaan

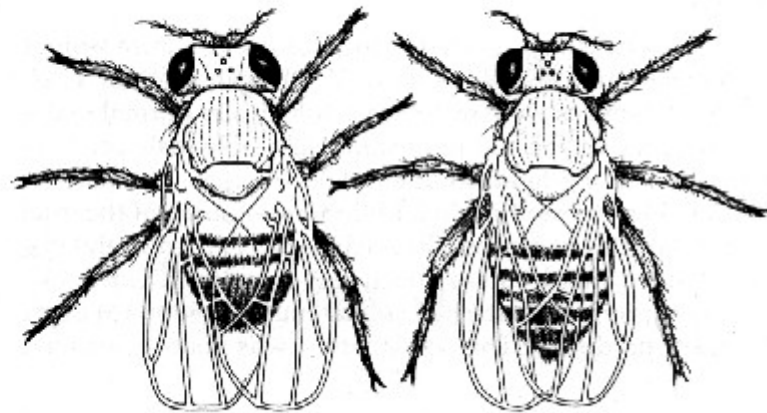
Bridges sekoitteli kromosomeja (myös autosomeja) vielä lisää ja lopulta sai selville, että sukupuolen määrää X-kromosomien ja autosomiannosten lukusuhte: $XX:AA = 1 >$ naaras, $XY:AA = 0.5 >$ koiras. Tämä tieto oli valmis 1921.

Kauan luultiin, että sama sääntö kelpaa ihmisellekin. Siinä oltiin väärässä



koiras

naaras



interseksi

supernaaras

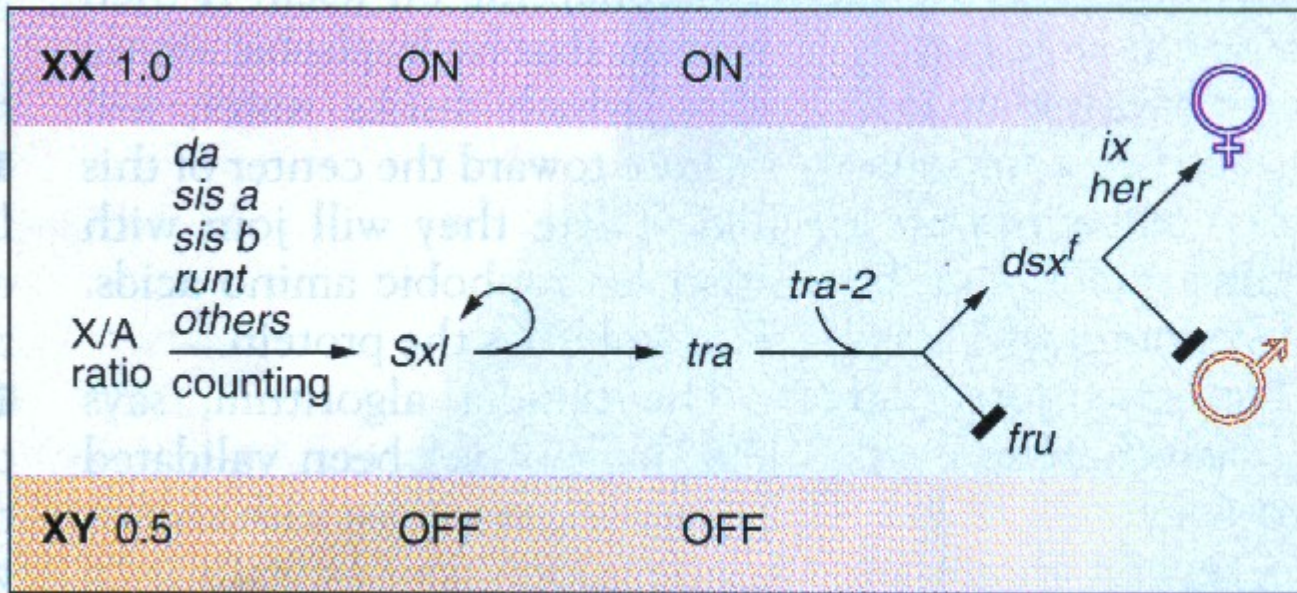
Vasta molekyyligenetiikan aikana *Drosophila* sukupuolenmääräytymistä ruvettiin selvittämään lisää

1. Miten kärpänen laskee kromosominsa? X:A suhde?

‘Osoittajassa’ X-kromosomaalisia geenejä *sisA*, *sisB*, *sisC*, *run* joiden tuotteet autosomaalinen ‘nimittäjägeeni’ *deadpan* eliminoi.

Jos jää ylimäärää, $X:A > 0.5$, *Sexlethal* geeni toimii, jollei jää, *Sxl*-geeni on OFF

Siitä se alkaa. *Sxl* tuottaa naaraassa varhaisproteiinin, joka osallistuu seuraavassa vaiheessa *Sxl* mRNA:n muokkaukseen.



How flies do it. In females, activation of *Sxl* leads to production of a feminizing *Dsx* variant. Males, without active *Sxl*, make a different variant. Flies overexpressing the male *Dsx* have male sex combs along the entire leg (*right*). A normal female leg is at far right.



netimes goes to each other, let alone genetic males to those in mammals. ely feminized “What’s mind-boggling is to male char- how few real similarities

mination. The young dying females were males. By itself, the work by Cline’s Lucchesi of Atlanta among others, she named *Sex-lethal*,

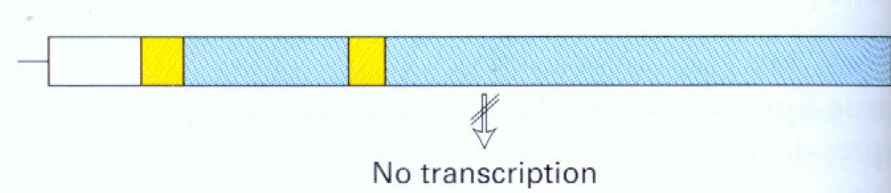
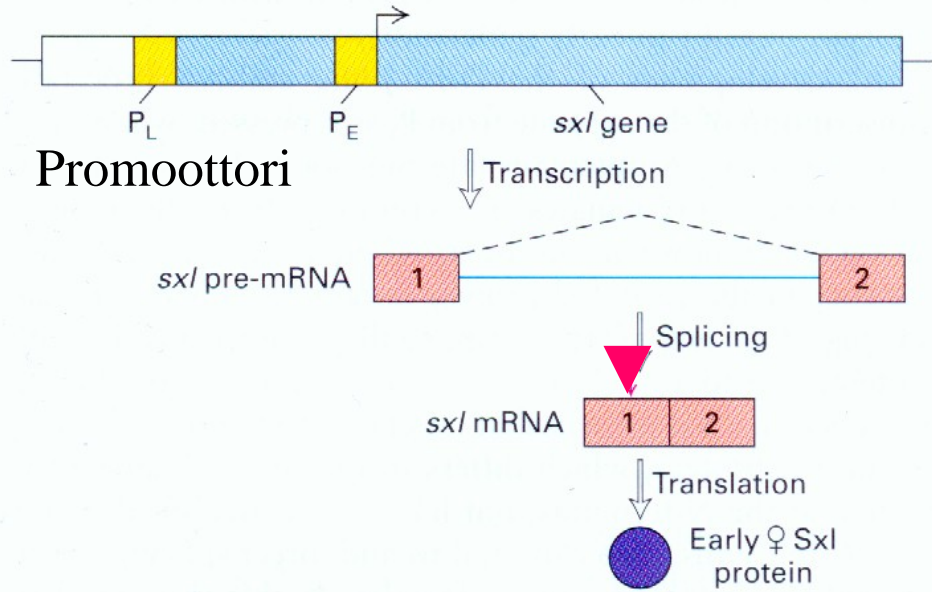
supposed to dampen genes that increase in males. The activate *Sxl* kill fe

Female embryo

Male embryo

(a) Early in embryogenesis

sex lethal

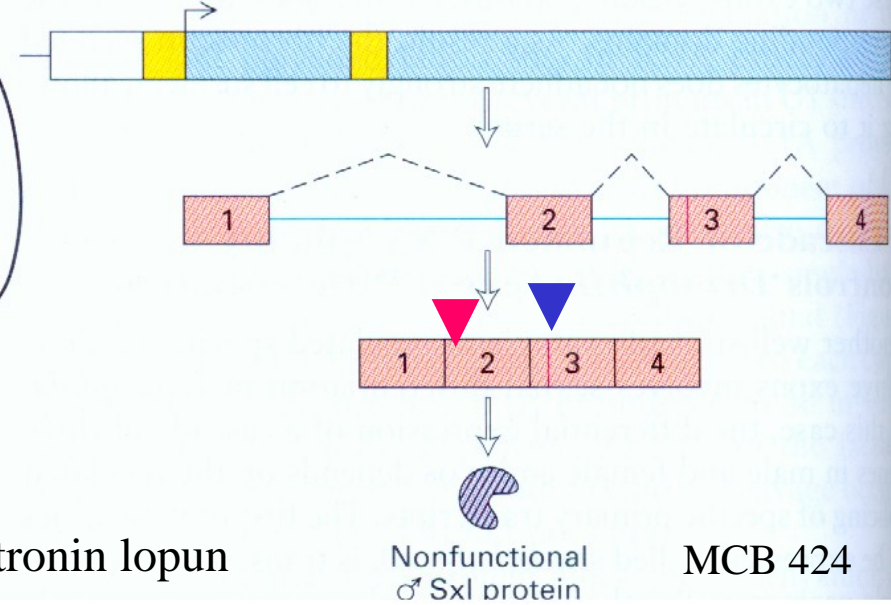
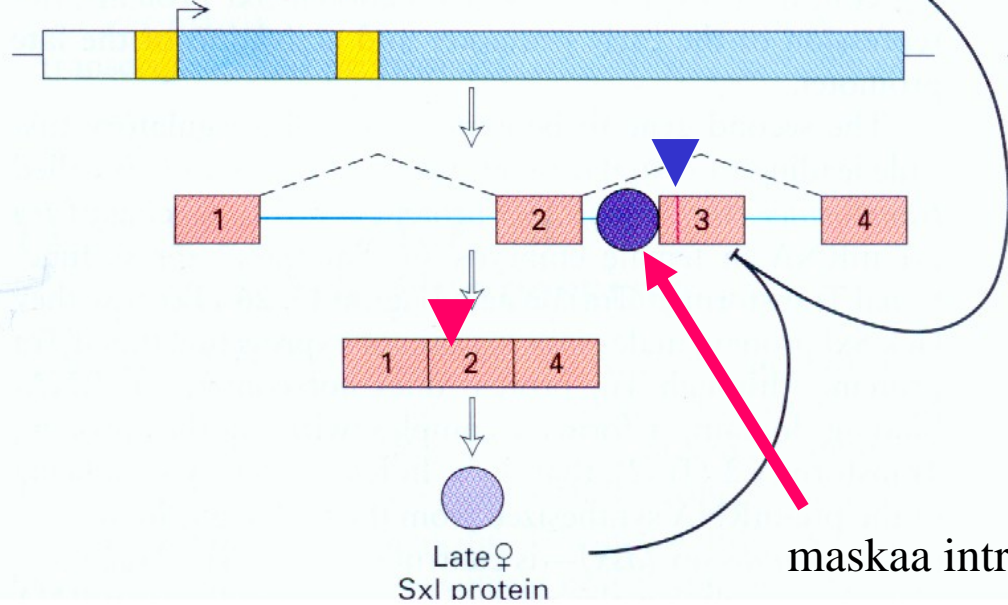


▼ AUG = start

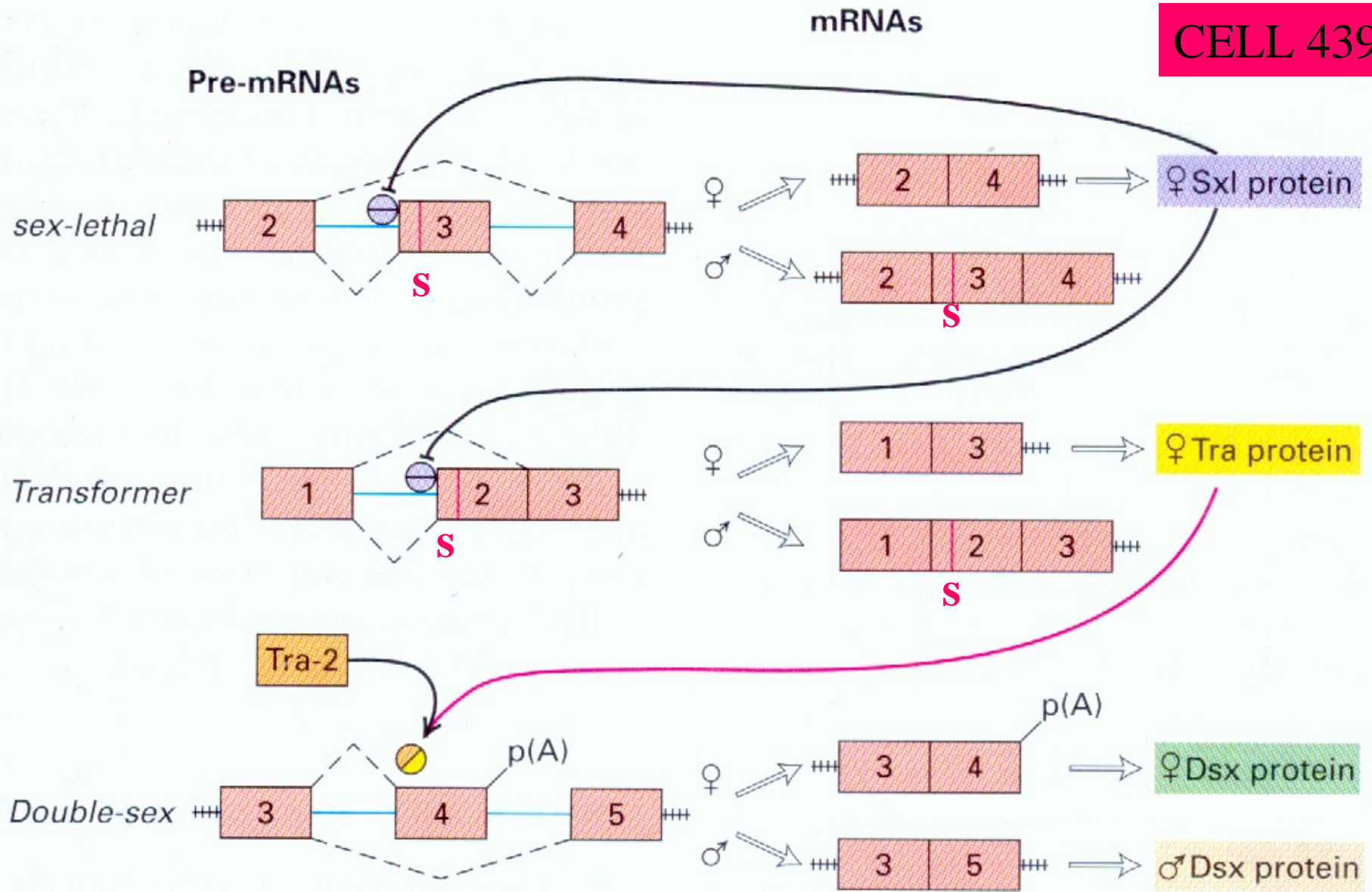
▼ Stop

CELL 439

(b) Later in embryogenesis



MCB 424



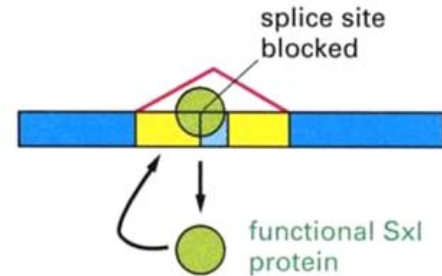
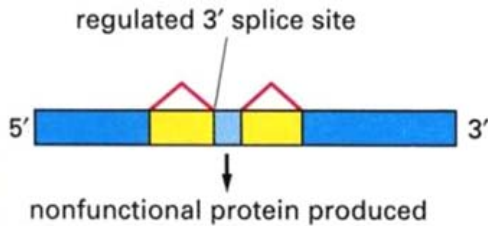
Reguloitua splicingia edelleen, ja lopulta saadaan aikaan koiras ja naaras (kärpänen) MCB 425

GENE

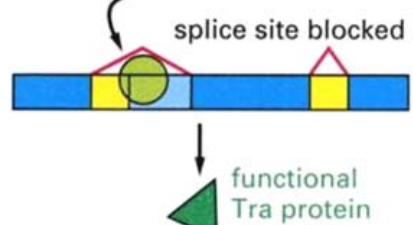
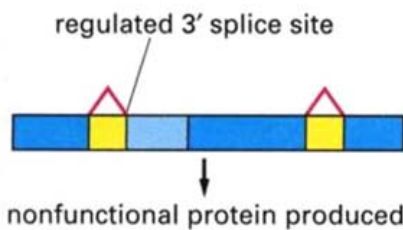
MALE primary RNA transcript
X : A = 0.5

FEMALE primary RNA transcript
X : A = 1

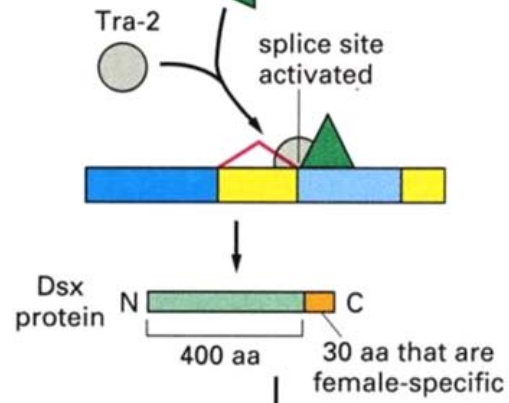
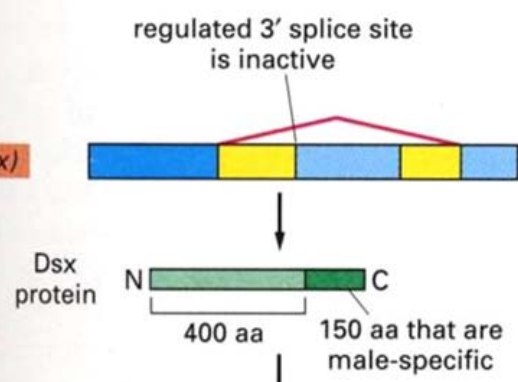
Sex-lethal (Sxl)



transformer (tra)



doublesex (dsx)



REPRESSES FEMALE DIFFERENTIATION GENES

REPRESSES MALE DIFFERENTIATION GENES

MALE DEVELOPMENT

FEMALE DEVELOPMENT

CELL 439

Musca domestica eli huonekärpänen, siis *Drosophilan* läheinen sukulainen, **säätää sukupuolta vaihtelevin tavoin:**

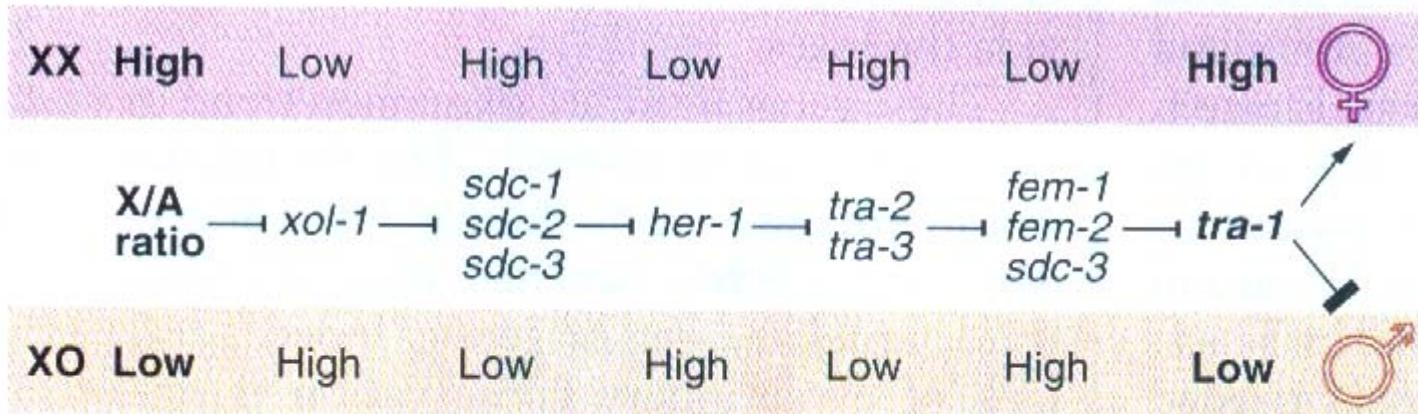
	Koiraat	Naaraat
Standardi	XY	XX
Autosomisyteemi	XX; M/+	XX; +/+
Naarasepistasia	XX; M/M; +/+	XX; M/M, F ^D /+
<i>man</i> -kannat	XX; F ^{man} / F ^{man}	XX; F ^{man} /+
Ag kannat	XX; Ag/+ tai XX; +/+	XX; Ag/+ >> vain poikia XX; +/+ >> tyttäriä

ol-
rs.
es
ne
rk
sts
ed
e-

sion of one variant of the Dsx protein in females. In males, which do not have a functional Tra protein, a different Dsx protein is produced. Either way, the product is a transcription factor, but the results are as



A M VII | ENIGMA AND O | MEVEI



The worm's way. In *C. elegans*, it's the male who needs active gene input, in this case from *xol-1*. In the mating pair of worms above, the hermaphrodite is shorter and fatter than normal because of a mutation.

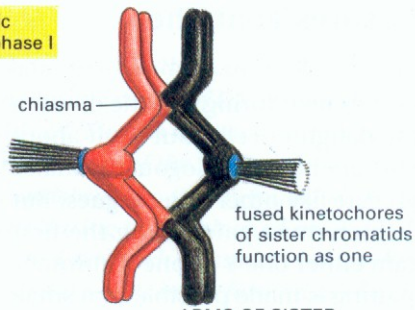
Ihmisen (nisäkkään) sukupuolikromosomit ja sukupuolen määräytyminen

Ihmisellä (nisäkkäällä) naaras on XX, koiras XY, ihan niin kuin *Drosophila melanogasterilla*

Oletettiin ilman muuta, että systeemi on samanlainen

Toisinaan ihmisenkin kromosomit menevät meioosissa virheellisesti, jolloin syntyy ns. aneuploidioita. Sama mekanismi kuin Bridgesin kokeissa eli primaarinen non-disjunktio.

meiotic metaphase I

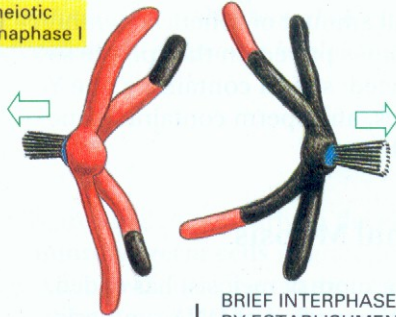


chiasma

fused kinetochores of sister chromatids function as one

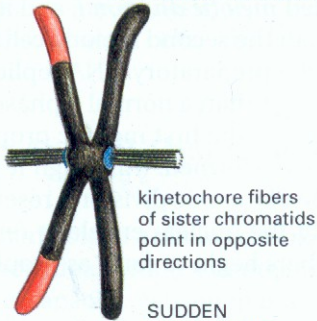
ARMS OF SISTER CHROMATIDS BECOME UNGLUED

meiotic anaphase I



BRIEF INTERPHASE FOLLOWED BY ESTABLISHMENT OF SEPARATE KINETOCHORES ON EACH SISTER CHROMATID

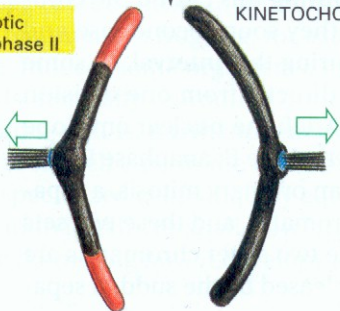
meiotic metaphase II



kinetochore fibers of sister chromatids point in opposite directions

SUDDEN DETACHMENT OF SISTER KINETOCHORES

meiotic anaphase II



Meioosissa kromosomit segregoituvat tutun mallin mukaan, ensin vastinkromosomien kinetokorit omiin napoihinsa (halkeamatta) ja sitten sisarkromosomit omiinsa, siten että kinetokori halkeaa.

Jos kinetokori ei halkea toisessa jaossa, tulee gameettiin yhden sijasta kaksi edustajaa ao. kromosomista.

Aneuploidiat

Yhteenvedotilastot

61 % (892/1457) keskenmenoista kromosomeiltaan poikkeavia

Kymmenestä tuhannesta syntyvästä:

1.4 18-trisomia (Edwards kuvaajana)

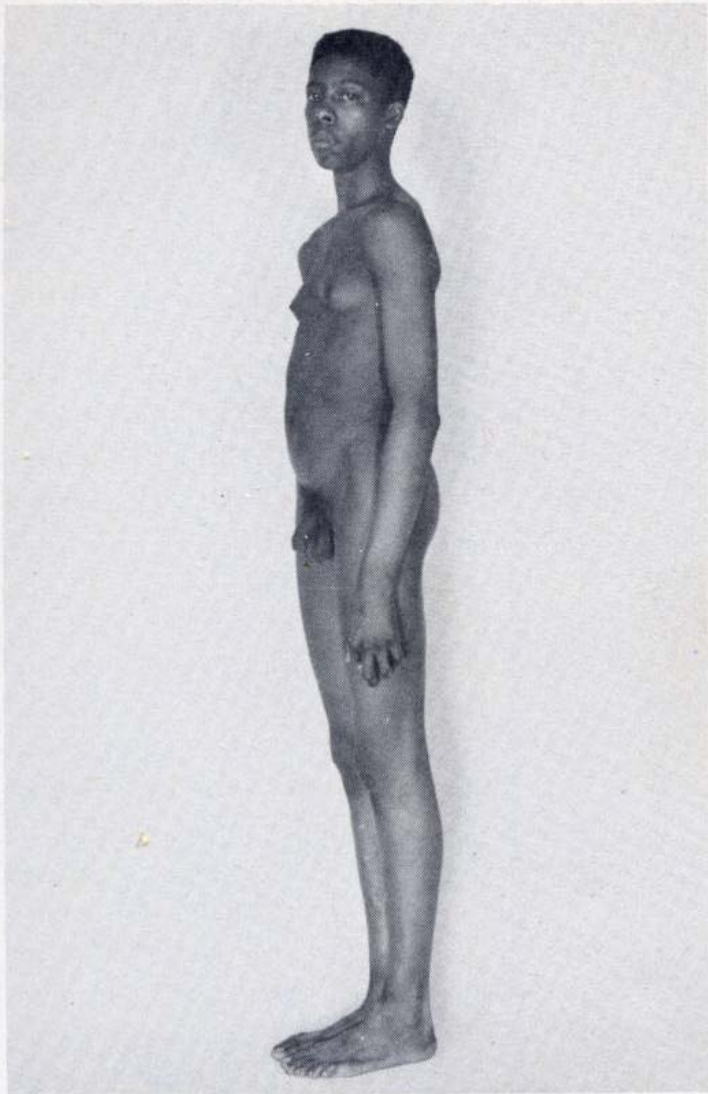
2 13-trisomia (Patau)

14 21-trisomia (Down)

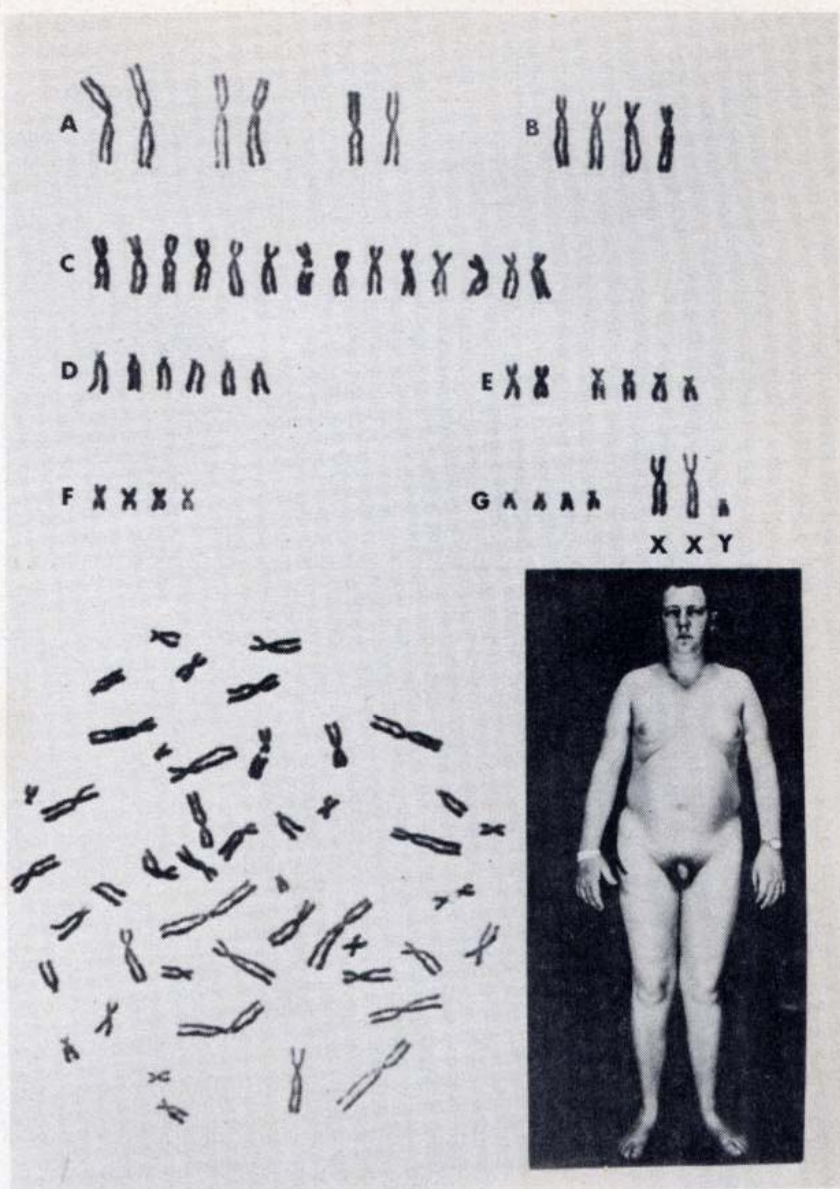
20 AAXXY Klinefelter

2-4 AAX0 Turner

7 AAXXX Triplo-X



(A)



(B)

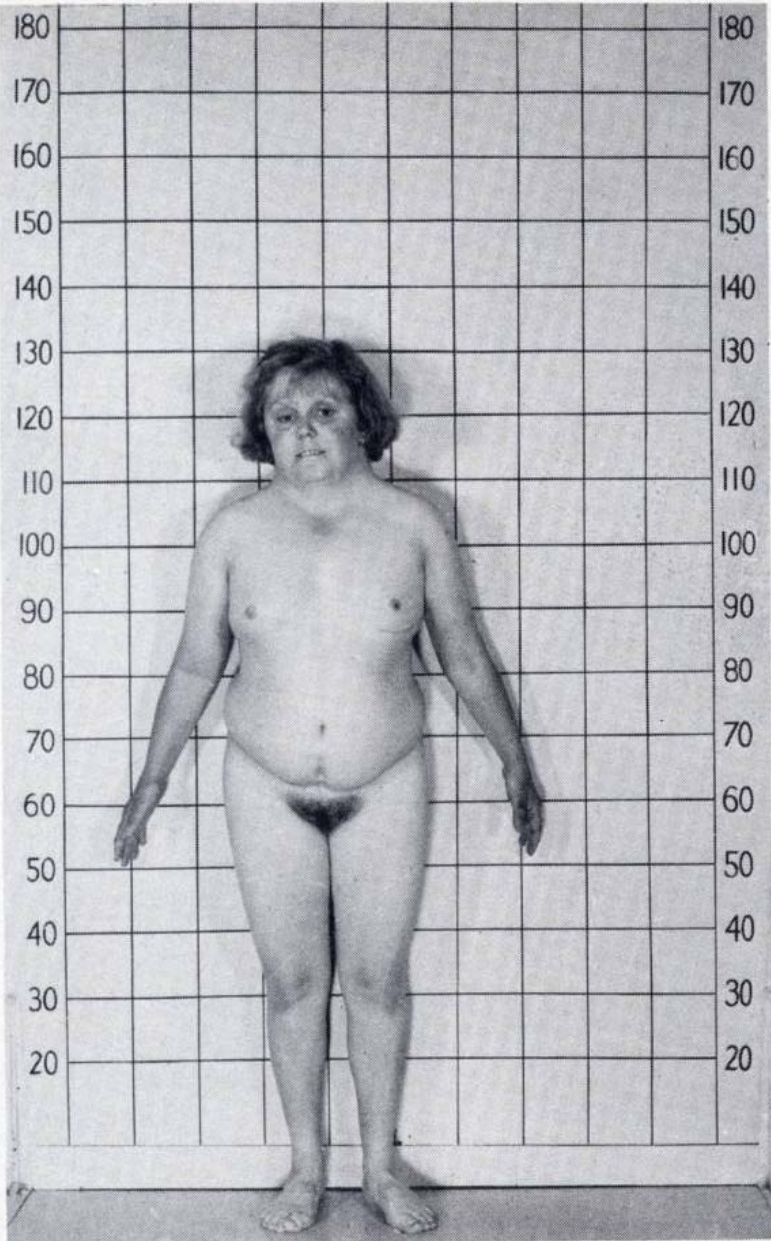
Figure 11-8. The Klinefelter syndrome in man. Such persons are AAXXY (47, XXY). External genitalia are male type, but there is usually some femalelike breast development. (A) General phenotype. (Photo courtesy Dr. Victor A. McKusick.) (B) General phenotype, metaphase chromosomal smear, and karyotype of another Klinefelter individual. (Photo courtesy Ms. Dawn DeLozier.)

Klinefelterin syndrooma

OMIM-entry

Sellaiset henkilöt, joilla on useampia kuin yksi X kromosomi, kehittyvät primaarisesti miehiksi joka tapauksessa, **jos heillä on Y kromosomi.**

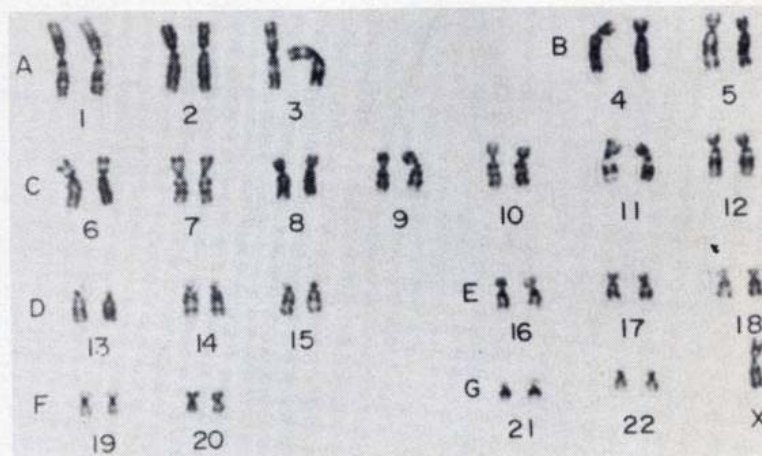
Kärpäsellähän sellaiset yksilöt ovat naaraita. Ylimääräiset X-kromosomit aiheuttava kuitenkin häiriöitä.



(A)



(B)



(C)

Figure 11-10. The Turner syndrome in the human female. These persons are AAXO (45,X). Note the female genitalia. (A) General phenotype. (Photo courtesy Dr. Victor A. McKusick.) (B) Detail of webbed neck. (C) Karyotype of a Turner. [(B) and (C) courtesy Ms. Dawn DeLozier.]

Turnerin syndrooma

Jos tsygootilla on vain yksi X kromosomi mutta ei Y:tä, johtaa kehitys naispuolelle.

Kärpäsen systeemissä tällainen yksilö olisi koiras. Häiriöistä pahin on oikeastaan lyhytkasvuisuus, jota nykyisin voidaan hoitaa tehokkaasti.

Sukupuolikromosomien aneuploidiat

Joskus kuusikymmenluvulla keksittiin, että henkilöt joilla on kaksi Y-kromosomia olisivat erityisen väkivaltaisia ja epäsosiaalisia. Murhamiehiä päästettiin irti sillä verukkeella. **XYY** ei kuitenkaan ole mikään erityisen vakava syndrooma (oireyhtymä), sitä esiintyy normaalisti 0.69 promillea eikä se aiheuta mitään oireita, joita pitäisi ihmetellä.

XYY - juttu

Kookkaita > 72 inch

IQ 80-118

vaikea akne-ilmio

9/315 skottilaisessa kuritushuoneessa

"normaaleissa" kuitenkin 0.69‰

Table 11-3. Sex chromosome anomalies and their estimated frequencies

<i>Designation</i>	<i>Chromosome constitution</i>	<i>Sex chromatin</i>	<i>Somatic chromosome number</i>	<i>General sex phenotype</i>	<i>Usual fertility</i>	<i>Estimated frequency per 1,000</i>	<i>Estimated number in the U.S.*</i>
Klinefelter	AAXXY	+	47	♂	—	2.0	453,000
Turner	AAXO	—	45	♀	(—)†	0.2–0.4	45,300–90,600
Triplo-X	AAXXX	+ +	47	♀	+	0.75	169,880
Tetra-X	AAXXXX	+ + +	48	♀	Unknown	Very low	Very low
Triplo-X, Y	AAXXXY	+ +	48	♂	—	Very low	Very low
Tetra-X, Y	AAXXXXY	+ + +	49	♂	—	Very low	Very low
Penta-X	AAXXXXX	+ + + +	49	♀	—	Very low	Very low
XYY	AAXYY	—	47	♂	±‡	0.7–2.0	186,500–453,000
Klinefelter XXYY	AAXXYY	+	48	♂	Not reported	Very low	Very low
Klinefelter XXXYY	AAXXXYY	+ +	49	♂	Not reported	Very low	Very low

*Based on a 1980 population of 226.5 million with an average birth rate of 2.1 children among women of child-bearing age. (Preliminary 1980 census figures from U.S. Census Bureau.)

†A very few cases of motherhood have been reported for presumed Turners.

‡But generally highly infertile because of low sperm count.

Ihmisen (nisäkkään) sukupuolikromosomit ja sukupuolen määräytyminen

Ihmisellä (nisäkkäällä) naaras on XX, koiras XY

Toisinaan ihmisenkin kromosomit menevät meioosissa virheellisesti, jolloin syntyy ns. aneuploidioita

Voidaan päätellä, että Y yksinomaan ratkaisee sukupuolen

Tekijä on paikannettu pieneen segmenttiin, jonka nimi on **SRY**, Sex determining **R**egion of **Y** chromosome. Onhan se tietenkin myös sekvensoitu ja siitä tiedetään *aivan kaikki*.

Nisäkkään sukupuolen määrää geneettisesti yksi ainoa Y-kromosomin geeni, SRY (sex determining region in Y chromosome) josta alkaa sitten erilaistumiskehitys.

Virhe tässä geenissä voi aiheuttaa XY-naaraan (Swyerin syndrooma);

sen translokaatio X:ään johtaa XX-koiraisiin.

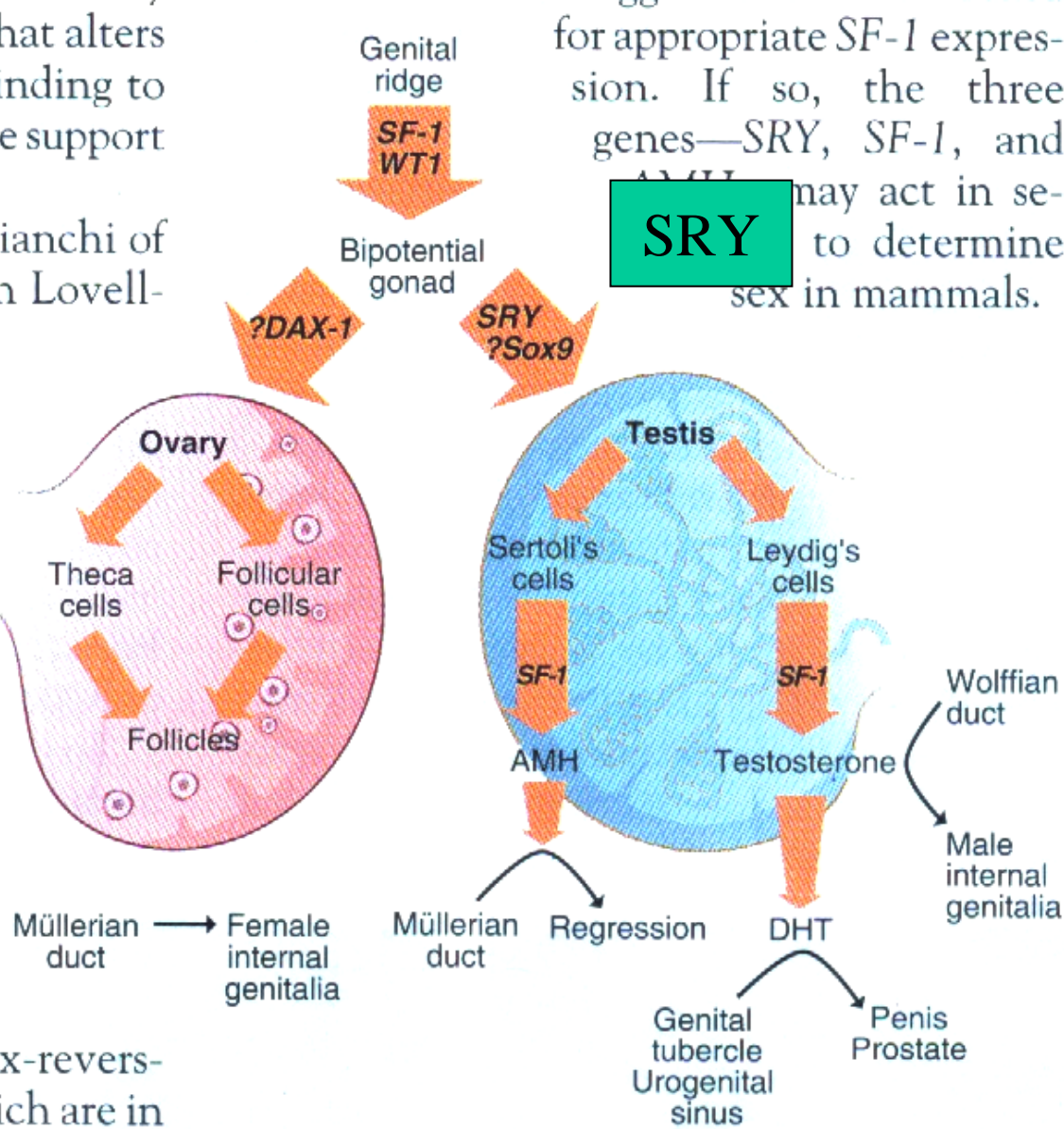
CELL 1283-1285 (eli CD:llä)

**Toisen X:n inaktivaatio nisäkäsnaaraissa CELL 473-476:
Dosage compensation**

that alters
binding to
ce support

Bianchi of
th Lovell-

ex-revers-
which are in
binding to
ese results
the archi-
g access of



for appropriate *SF-1* expres-
sion. If so, the three
genes—*SRY*, *SF-1*, and
AMH may act in se-
to determine
sex in mammals.

Vaikka tässä on aika
monta geeniiä, ei
nisäkkään sukupuolen
määräytymismekanismi
ole suinkaan perinpohjin
selvillä.

Tärkeintä kai on, että se
toimii.

Following the trail. The diagram shows the possible functions of the genes linked thus far to mammalian sex determination: *SRY*, *Sox9*, *AMH*, *WT1*, *SF-1*, and *DAX-1*.

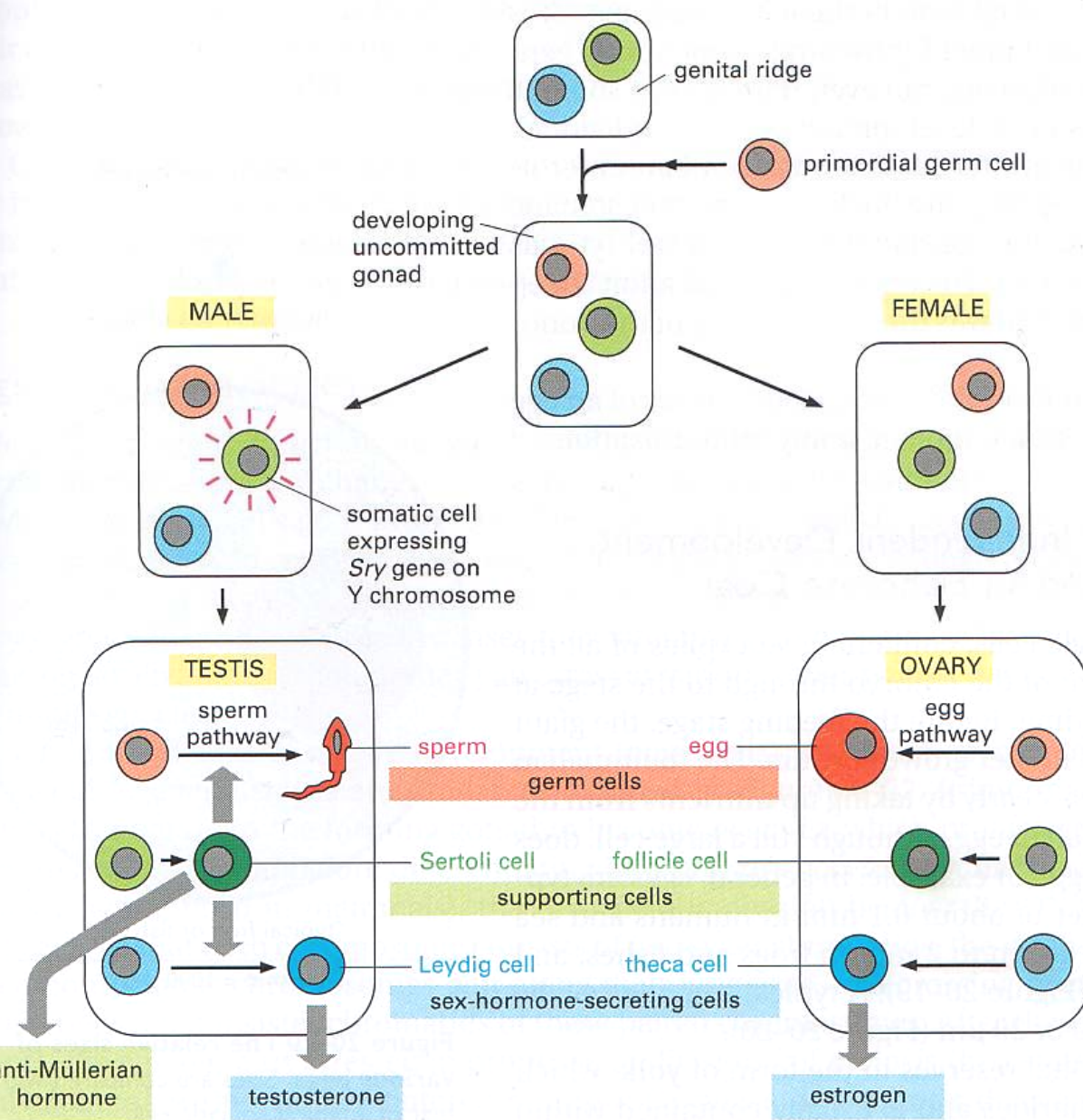


Figure 20-18 Influence of *Sry* on gonad development. The germ line cells are shaded in red, and the somatic cells are shaded in green and blue. The change from light to darker color indicates that the cell has matured or differentiated. The *Sry* gene acts in a subpopulation of somatic cells in the developing gonad to direct them to differentiate into Sertoli cells instead of into follicle cells. The Sertoli cells then induce primordial germ cells to commit to sperm development. They also secrete anti-Müllerian hormone, which causes the Müllerian duct to regress, and they help to induce other somatic cells to differentiate into Leydig cells, which secrete testosterone (see Figure 20-28). In the absence of *Sry*, the primordial germ cells commit to egg development, and the somatic cells develop into either follicle cells, which support egg development, or theca cells, which secrete estrogen. Whereas Leydig cells begin secreting testosterone in the fetus, theca cells do not begin secreting estrogen until puberty.

Ihmisen (nisäkkään) sukupuolikromosomin *evoluutio*

Ihmisen (nisäkkään) naaras on XX, koiras XY

Kerran, kauan sitten, X ja Y olivat homologeja, niinkuin mikä tahansa autosomipari nykyään

Linnuilla sukupuolen määräävät kromosomit W ja Z (jotka ovat aakkosissa viereiset); koiras on ZZ ja naaras WZ.

Nisäkkäillä W ja Z ovat vielä identtiset: ne ovat meillä kromosomipari 9.

Nisäkkään yhdeksikössä ovat *DMRT1* ja *DMRT2*, jotka osallistuvat nisäkkään testiksen määräytymiseen erittäin varhaisessa vaiheessa, mutta ne osallistuvat siihen myös linnuilla (ovat siis Z-kromosomissa) ja alligaattoreilla, joiden sukupuolen määrää lämpötila!

Doublesex
on näiden
ortologi
Drosophilalla

Yhteisiä karpäselle (autosomissa), linnulle (Z kromosomissa), ihmiselle (9. kromosomissa), krokotiilille ja kilpikonnalle ovat lopulta kaksi sukupuolen määräämisgeeniä, *DMRT1* ja *DMRT2*

[Doublesex and MAB3 related transcription factor1](#)

[Doublesex and MAB3 related transcription factor2](#)



Figure 1 | The jacky dragon, *Amphibolurus muricatus*. This is a species of reptile in which the sex of the offspring is determined by the egg-incubation temperature, and was the experimental model chosen by Warner and Shine¹. The jacky dragon's comparatively short lifespan of some 3–4 years makes it especially suitable for sex-determination research.

[Sukupuolen määräytyminen](#)

Dsx (*Drosophila*) ja DMRT1 (nisäkkäät) on koko ketjussa viimeinen tekijä.

Se lopulta pistää sukupuolieron kehityksen käyntiin. Se on sitten myös se konservatiivinen tekijä.

Sen “yläpuolella” olevat säätelijät vaihtelevat eri eläinryhmissä kovasti, koska “on samantekevää, miten sukupuoli määräytyy”, kunhan niitä on kaksi, sillä kahdenlaisia voidaan rakentaa. Kolmanteen sorttiin ei eläimillä ole väkkeitä.

Drosophilan seksin molekyyliperusta on **MCB-** kirjassa sivuilla 423-425 ja CELLissä sivulla 439

Uudehko juttu: Pomiankowski, Nöthiger & Wilkins (2004) The evolution of the *Drosophila* sex determination pathway.- Genetics 166: 1761-1773

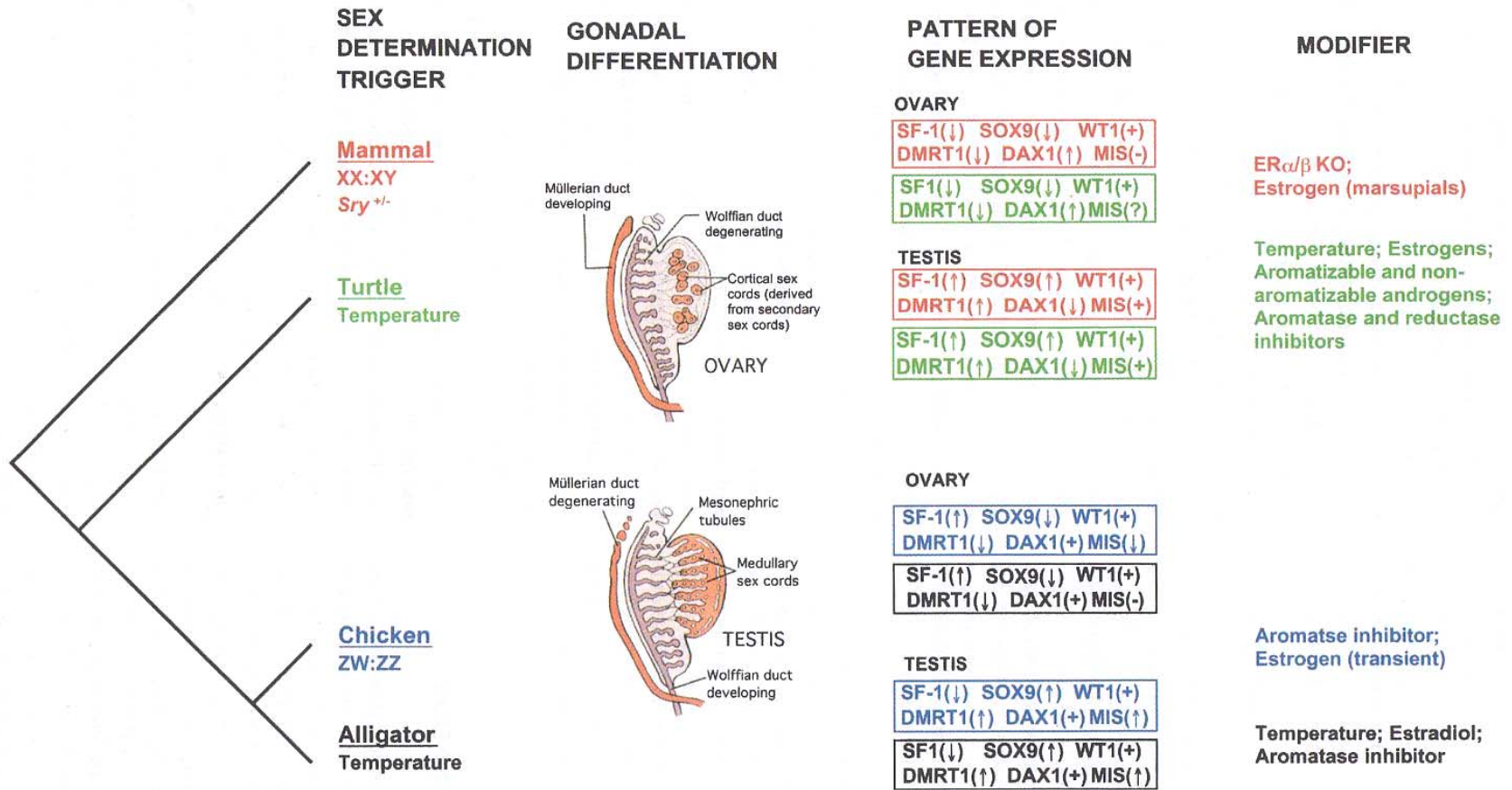


Fig. 1. The genes involved in sex determination in amniote vertebrates are highly conserved as is their patterns of expression. On the left is the phylogeny of amniote vertebrates based on evidence from fossils, gene sequences, proteins, and morphology (Eernisse and Kluge 1993); to this can now be added patterns of gene expression. Depicted are some of the genes (in boxes) involved in the differentiation of genital ridge into an ovary (upper schematic) or testis (lower schematic) in each vertebrate group studied to date. Color coding as follows: mouse in red, red-eared slider turtle in green, chicken in blue, and alligator in black. Note that the same genes are involved in this process in species that exhibit genotypic sex determination (mammals and birds) and those that exhibit temperature-dependent sex determination (turtles and crocodylians). To the right (Modifier) are some of the manipulations (environmental, genetic, and chemical) that have been demonstrated to sex-reverse individuals in the various groups. DAX1, dosage-sensitive sex-reversal adrenal hypoplasia congenital critical region on the X chromosome; DMRT1, DM-related transcription factor one; MIS, Mullerian inhibiting substance; SF-1, steroidogenic factor one; SOX9, SRY-related HMG box nine; SRY, sex-determining region on the Y chromosome; WT1, Wilms tumor one; ER α/β KO, double knockout for estrogen receptor α and estrogen receptor β ; +, presence; -, absence; \uparrow , up-regulation; \downarrow , down-regulation.