

Epigenetičko utišavanje kromosoma X

Kužet, Sanya Eduarda

Undergraduate thesis / Završni rad

2012

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:337535>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-15**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO – MATEMATIČKI FAKULTET
BIOLOŠKI ODSJEK**

EPIGENETIČKO UTIŠAVANJE KROMOSOMA X EPIGENETIC SILENCING OF X-CHROMOSOME

Sanya Eduarda Kužet
Preddiplomski studij biologije
(Undergraduate Study of Biology)
Mentor: prof. dr. sc. Vlatka Zoldoš

Zagreb, 2012.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. UTIŠAVANJE.....	2
3. INAKTIVACIJA POMOĆU MOLEKULA XIST.....	3
4. XIST MOLEKULA	5
4.1 <i>Regulacija i funkcija Xist molekule</i>	5
4.2. <i>Stabilnos Xist molekule</i>	5
4.3. <i>Funkcija Xist molekule</i>	6
5. MODIFIKACIJA HISTONA.....	7
6. BIJEG INAKTIVACIJE X KROMOSOMA	9
7. BARROVO TJELEŠĆE.....	10
8. CALICO I „TORTOISE-SHELL“ MAČKE.....	11
9. DOKAZI X – INAKTIVACIJE.....	14
10. ZAKLJUČAK.....	15
11. LITERATURA.....	16
12. SAŽETAK.....	17
13. SUMMARY	18

1. UVOD

Za razliku od genski siromašnog kromosoma Y, kromosom X sadrži preko 1, 000 gena koji su esencijalni za pravilan razvoj i vijabilnost stanice. Ipak, ženske jedinke nose dvije kopije kromosoma X, rezultirajući potencijalno toksičnom duplom dozom X- vezanih gena. Da bi se ispravio ovaj disbalans, ženke sisavaca su razvile jedinstven mehanizam kompenzacije doze. Točnije, procesom inaktivacije kromosoma X ženke sisavaca utišavaju transkripciju s jednog od dva kromosoma X složenim i visoko koordiniranim procesom. Transkripcijski inaktivan kromosom X se tada kondenzira u kompaktnu strukturu nazvanu Barrovo tjelešce i ostaje u utišanom stanju.

U svom seminarskom radu baviti ću se mehanizmima epigenetičkog utišavanja kromosoma X koje ima važnu ulogu u spolno dimorfnih vrsta, osiguravajući jednaku ekspresiju gena sa spolnih kromosoma u oba spola.

Riječ je o jedinstvenoj biološkoj slagalici: kako utišati jedan, a ne drugi kromosom X u istoj jezgri; kako prebrojati kromosome X i održati samo jedan aktivnim; kako odabrati koji kromosom X utišati; i kako uspostaviti utišano stanje dovoljno brzo i učinkovito tijekom ranog razvoja.

Ključni element i odgovor u svim ovim procesima je jedinstveni lokus, X-inaktivacijski centar (XIC) i RNA koju kodira gen – Xist.

2. UTIŠAVANJE

Utišavanje ili lionizacija je proces u kojem jedna od dvije kopije kromosoma X prisutnih u ženki neke spolno dimorfne vrste biva inaktivirana. Inaktivacija samog kromosoma X se postiže na više načina, jedna od njih je i pakiranje u transkripcijski inaktivan heterokromatin.

Inaktivacija kromosoma X se može svesti u 3 glavna koraka:

- 1.) **prebrojavanje**, određuje se broj kromosoma X u diploidnim stanicama tako da svaki kromosom X osim jednog bude inaktiviran (n-1 pravilo)
- 2.) **odabir**, u ranom post-implantacijskom embriju ili matičnim stanicama prije diferencijacije odabire se ili majčin ili očev kromosom X za inaktivaciju
- 3.) **proces inaktivacije**, s X inaktivacijskog centra (XIC) se prepisuje velika nekodirajuća RNA (Xist) koja obavija kromosom X i inaktivira ga serijom epigenetičkih markera

Utišavanje jednog od dva kromosoma X kod ženskih jediniki se događa u ranim fazama razvoja, najčešće oko 16. dana embrionalnog razvoja. Inicijacija X inaktivacije uključuje prepoznavanje u kojem se prebrojava broj kromosoma X tako da u diploidnoj odrasloj stanici ostaje jedan funkcionalan kromosom X. Inicijacija još uključuje proces odabira, u kojem jedan od dva kromosoma u ženskoj stanici biva preferencijalno selektiran za utišavanje.

Neaktivni kromosom X se razlikuje od aktivnog na više načina; poput acetilacije histona, alocikličke replikacije te metilacije DNA. Utišavanje X- vezanog gena i nesinhronizirana replikacija slijede vrlo brzo, oboje prethode hipoacetilaciji histona, akumulaciji varijante histona H2 karakteristične za kromosom X (macroH2A), metilaciji DNA koja funkcionira kao mehanizam održavanja inaktiviranog stanja kromosoma X.

(<http://www.blatny.com/Epigenetika2007/2007-11-06/papers/Avner%202001.pdf>)

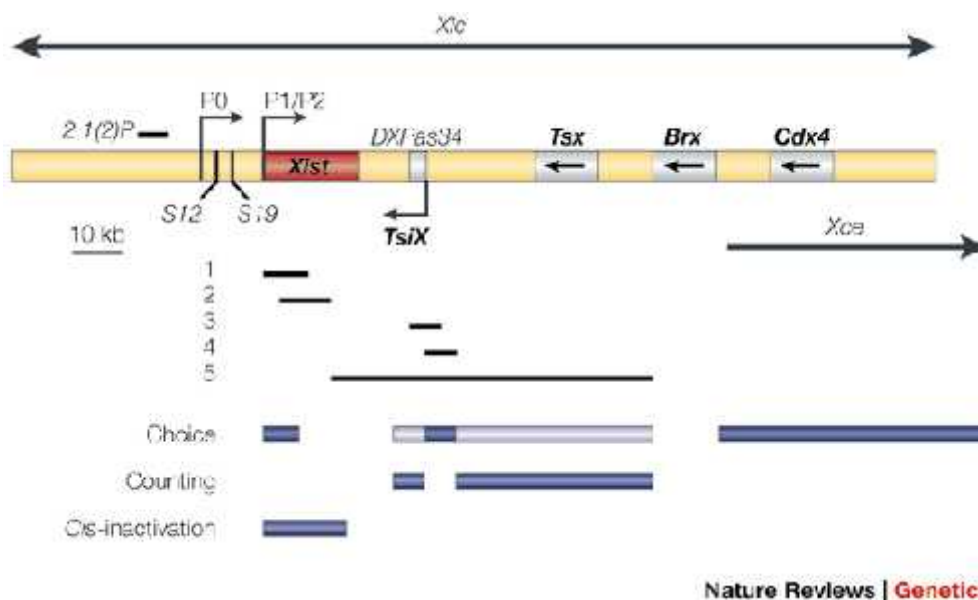
3. INAKTIVACIJA POMOĆU MOLEKULE *XIST*

Inicijacija X-inaktivacije je pod kontrolom X-inaktivacijskog centra (*Xic*) i utjecajem X kromosomskog kontrolnog elementa (*Xce*), koji uzrokuje primarnu nasumičnu X-inaktivaciju. Kromosom X koji nosi jaki *Xce* alel ima veću vjerojatnost ostati aktivan u odnosu na onoga koji nosi slabi alel.

Transkripcijski produkt inaktivacijskog centra, već spomenuta nekodirajuća RNA, igra najvažniju ulogu. Oblaže kromosom X u *cis* konformaciji i potiče utišavanje. Samo obavijanje molekule *Xist* oko kromosoma inducira kaskadu kromatinskih promjena na kromosomu X što ga dovodi u inaktivno stanje koje je u početku labilno, ali se može stabilizirati epigenetičkim oznakama poput DNA metilacije.

Definirano citološki, XIC je regija duga 1 Mb koja sadrži razne elemente koji imaju ulogu u X inaktivaciji i najmanje 4 gena (*Xist*, *Tsix*, *Jpx* i *Ftx*). *Xist* doprinosi XIC funkciji i potrebna je za X inaktivaciju. Drugi elementi koje pronalazimo imaju funkciju kontrole ekspresije molekule *Xist* ili brojanja i odabira.

(<http://www.blatny.com/Epigenetika2007/2007-11-06/papers/Avner%202001.pdf>)



Slika 1. X-inaktivacijski centar – pregled genskih elemenata unutar regije XIC koji utječu na odabir, brojanje i *cis*-inaktivaciju prilikom inicijacije X inaktivacije.

Uz Xist, još jedna velika ne-kodirajuća RNA, Tsix, velikim dijelom sudjeluje u regulaciji na način da se transkribira u suprotnom smjeru od Xist i dijelom se preklapa s njom što ukazuje da je ta antisense RNA negativni regulator aktivnost Xist.

4. XIST MOLEKULA

Xist (X-inactive specific transcript) se eksprimira ekskluzivno sa inaktivnog kromosoma X, producirajući poliadenilirani transkript dug 17- kb koji se zadržava u jezgri. Smatra se da je Xist transkript primarni signal za širenje inaktivnog stanja duž kromosoma, ali sama Xist se ne uključuje u brojanje. Tijekom nasumične X inaktivacije, brojanje i odabiranje mora biti provedeno, ili popraćeno, početkom inicijacije oblaganjem vjerojatno aktivnog kromosoma X Xist molekulom

4.1. Regulacija i funkcija Xist molekule

Prije početka nasumične X inaktivacije u razvoju embrija, Xist se eksprimira u malim količinama sa svakog XIC u stanici. Xist se prvo akumulira i prekriva budući neaktivan kromosom X, dok se u aktivnom kromosomu Xist gen utišava. Početak inaktivacije je, dakle, direktno povezano s akumulacijom Xist RNA u stanici.

Postoji regija u kromosomu koja nije prekrivena Xist molekulom, pericentrična ili pseudoautosomalna regija

4.2. Stabilnost Xist molekule

Regulacija Xist molekule se vrši s jednog alela i povezana je s povećanjem u poluživotu Xist RNA. Promjena u stabilnosti je posljedica promjene promotora Xist molekule, naime postoje dva promotora, P1 i P2, koja se koriste u prepisivanju stabilnog Xist transkripta. Treći promotor (P0) koji se nalazi 6kb uzvodno generira nestabilan Xist transkript koji se nalazi u stanicama koje još nisu prošle X inaktivaciju. Nije još u potpunosti razjašnjeno da li P0 zaista sudjeluje u stvaranju nestabilnog transkripta jer su istraživanja pokazala da nestabilan transkript može nastati i kad je P0 deletiran. Također postoje indicije da hiperacetiliranje H4 histona ima ulogu u aktivnosti Xist RNA prije i za vrijeme inicijacije X inaktivacije.

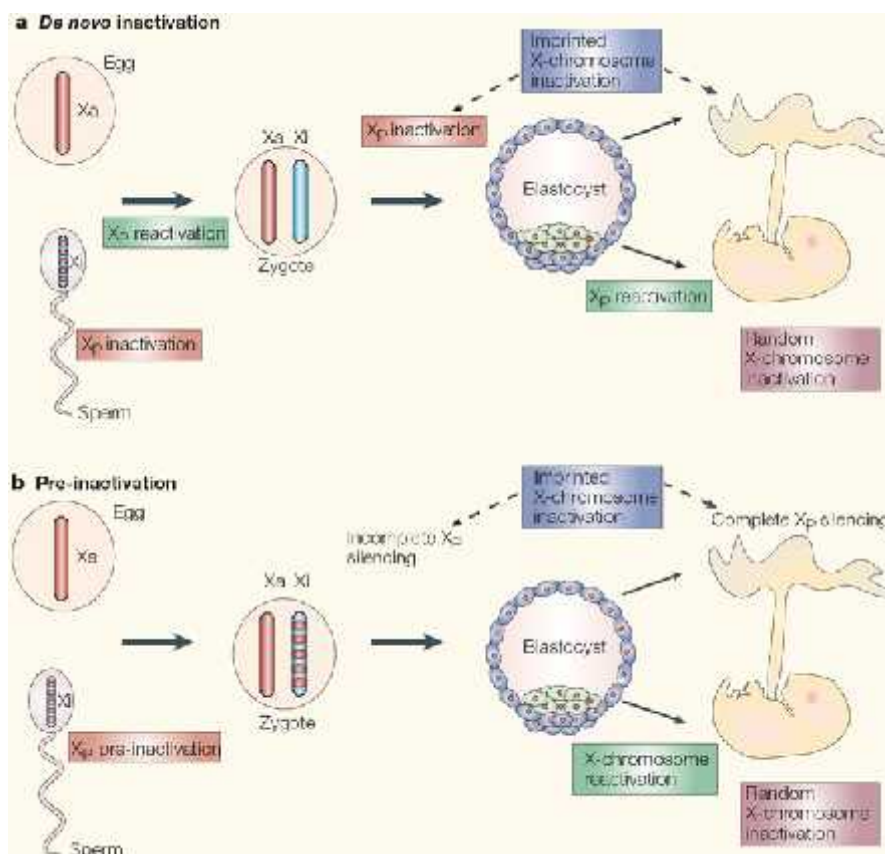
4.3. Funkcija Xist

Važnost Xist_u procesu X-inaktivacije je pokazana u raznim eksperimentima koji su uključivali *loss- and gain- of function*.

RNA Xist obavlja cijeli kromosom X pokrećući seriju epigenetičkih modifikacija koje uključuju: aktivaciju proteinskog kompleksa EED-EZH2, metilaciju lizina 27 na histonu H3 (H3K27me3), hipoacetilacija H3 i H4 i hipometilaciju H3K4 te trimetilaciju H3K9m3.

(<http://www.blatny.com/Epigenetika2007/2007-11-06/papers/Avner%202001.pdf>)

Ipak, inaktivacije kromosoma X mehanizmom genskog utiska, koja se događa u neplacentarnih sisavaca odnosno tobolčara, prilikom čega se preferira utišavanje očevog kromosoma X (koji nosi utisak), razlikuje se u nekim aspektima od nasumične inaktivacije kromosoma X.



Slika 2. Razlika u inaktivaciji kod nasumične inaktivacije i inaktivacije kromosoma X mehanizmom genskog utiska (preuzeto s <http://www.nature.com/scitable/topicpage/x-chromosome-x-inactivation-323>)

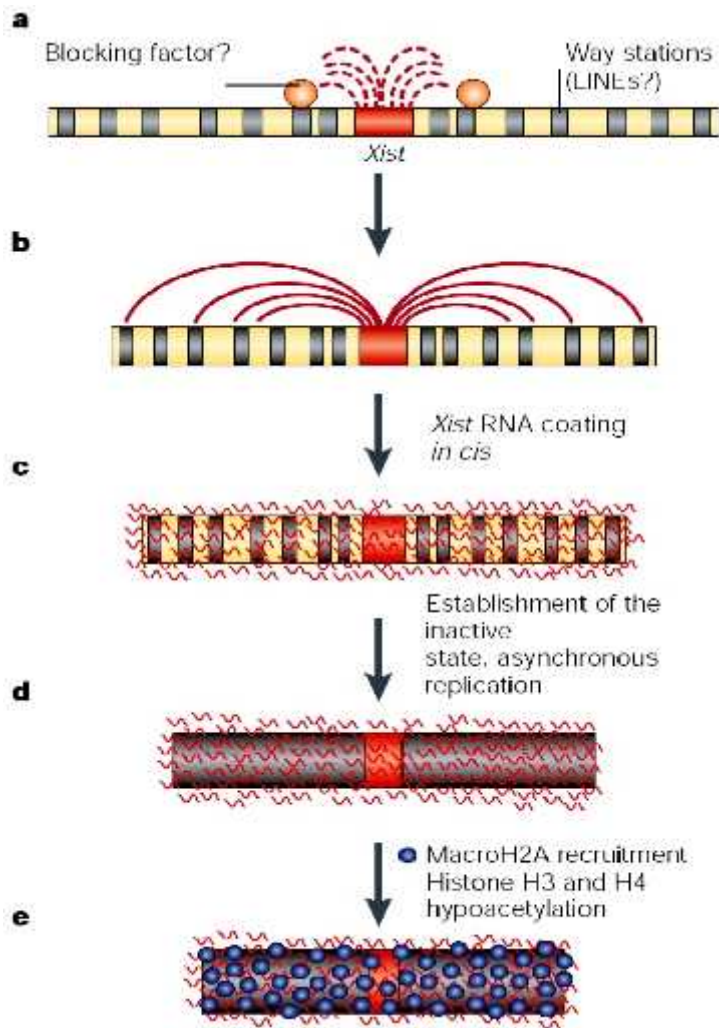
5. MODIFIKACIJA HISTONA

Histoni povezani s inaktivnim kromosomom X su hipoacetilirani, hipometilirani na H3K4 i hipermetilirani na H3K9 i H3K27 pozicijama. Sve ove modifikacije su oznake represivnog stanja kromatina. Metilacije na H3K9 i H3K27 pozicijama su obogaćene u definiranim, nepreklapajućim domenama po inaktivnom kromosomu X. H3K9 metilirane domene su povezane s proteinom HP1 (analoan PEV¹-u) i H4K20 metilacijom, a H3K27 metilacija je povezana s makroH2A histonima i zakašnjenjem u procesu inaktivacije kromosoma X.

Važnu ulogu u inaktivaciji kromosoma X igraju i PcG proteini (Polycomb Group Proteins) jer katalitička podjedinica EZH2 Polycomb represivnog kompleksa 2 (PRC2) metilira H3K27 na inaktivnom kromosomu X koji je vezan na represivni kompleks 1 (PRC1). Deacetilacija histona se nastavlja nakon djelovanja PRC1 i PRC2 i CpG metilacije inaktivnog kromosoma X. Polycomb grupa predstavlja proteinski kompleks epigenetičke mašinerije koji remodelira kromatinsku strukturu spriječavajući ekspresiju gena (Lanza, 2009).

Inaktivni kromosom X utišan epigenetičkim modifikacijama se jasno razlikuje od inaktivnog jer se nalazi na periferiji stanice kao kondenzirani heterokromatin. Ljudskim stanicama taj se kondenzirani heterokromatin još naziva i Barrovo tjelešce.

¹ PEV (position-effect variegation) - geni bivaju utišani zbog premještanja unutar heterokromatina



Slika 2. Model X inaktivacije (slika preuzeta s <http://www.blatny.com/Epigenetika2007/2007-11-06/papers/Avner%202001.pdf>)

- a)** Prije inaktivacije *Xist* RNA je eksprimirana u nestabilnom obliku (iscrtane crvene linije) i blokirajući faktori sprječavaju asocijaciju *Xist* s kromosomom
- b)** *Xist* RNA postane stabilizirana, otpuštaju se blokirajući faktori
- c)** Stabilna *Xist* obavija kromosom X prije njegove inaktivacije
- d)** Transkripcijsko utišavanje gena na kromosomu X se događa kao posljedica njegovog oblaganja s *Xist* RNA molekulom
- e)** Kromatinske modifikacije, poput deacetiliranja i metiliranja histona u području promotora X-vezanih gena

6. BIJEG INAKTIVACIJI

. Kao rezultat inaktivacije kromosoma X, dva kromosoma mogu koegzistirati u istoj jezgri, podvrgnuti istim transkripcijskim faktorima, a s u potpunosti različitom ekspresijom gena. No ipak, relativno velik broj gena na inaktivnom kromosomu X, otprilike 15% od ukupnog, ostane transkripcijski aktivan. Ovi lokusi sadrže epigenetičke oznake aktivnog kromatina (primjerice, hiperacetilirane histone i metilirane histone na poziciji Lys 4 H3K4me) te su bialelno eksprimirani i sinhronizirano replicirani sa odgovarajućim aktivnim kromosomom X. Ova pojava upućuje na neki geni „bježe“ svim aspektima inaktivacije kromosoma X.

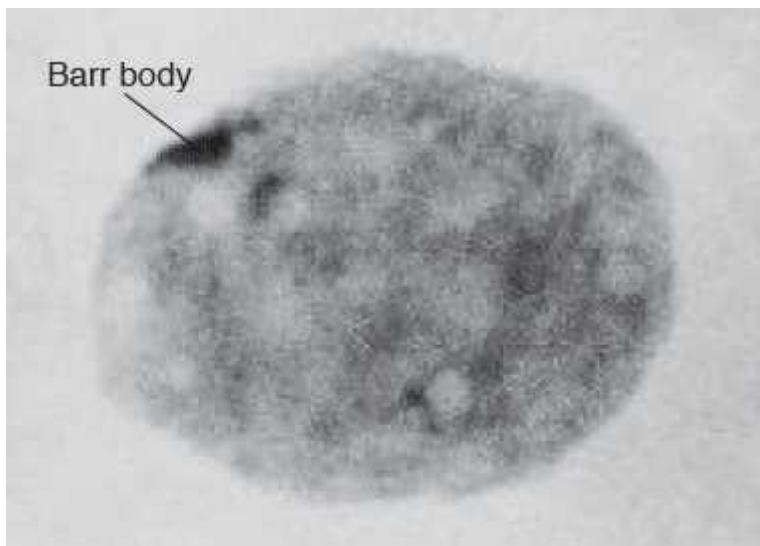
Ovi geni imaju funkcionalne homologe na kromosmu Y. Dakle, postoje dva alela u stanicama muških i ženskih jedinki. Neki geni bježe inaktivaciji bez obzira na nedostatak homologije s kromosomom Y. Bijeg inaktivaciji je vrlo važan u nekih bolestima kao npr Turnerovog sindroma gdje nedostatak drugog kromosoma X uzrokuje tjelesne i mentalne anomalije. Što manji broj gena izbjegne inaktivaciju, fenotip jedinke je više nalik normalnom. (<http://www.turner-syndrom.dk/doc/videnskab/Dosagecompensation5.pdf>)

7. BARROVO TJELEŠĆE

Murray Llewellyn Barr i njegov student Ewart George Bertram su 1948. godine otkrili strukturu u jezgrama neurona hipoglosusa mozga ženki mačaka, nazvanu Barrovo tjelešće.

Barrovo tjelešće nastaje procesom lionizacije u ranom embrionalnom razvoju tjelesnih stanica ženske jedinke. Zapravo se radi o inaktivnom i heterokromatiziranom kromosomu X. Barrovo tjelešće se lako uočava interfaznim jezgrama, pomoću svjetlosnog mikroskopa te je smješteno blizu jezgrine ovojnice.

Kod ljudi, a i većine sisavaca i spolno dimorfnih vrsta, broj Barrovih tjelešćaca vidljivih tijekom interfaze je uvijek jedan manje od ukupnog broja kromosoma X. Najčešće Barrova tjelešća pronalazimo u stanicama ženskih jedinki (XX), no moguće, iako rijetko, da i muške jedinke imaju takve strukture. Na primjer, muškarac s kariotipom 47, XXY (Klinefelterov sindrom) ima jedno Barrovo tjelešće, dok za usporedbu žena s kariotipom 47, XXX ima dva Barrova tjelešća. (http://en.wikipedia.org/wiki/Barr_body)



Slika 3. Barrovo tjelešće (nepoznat izvor)

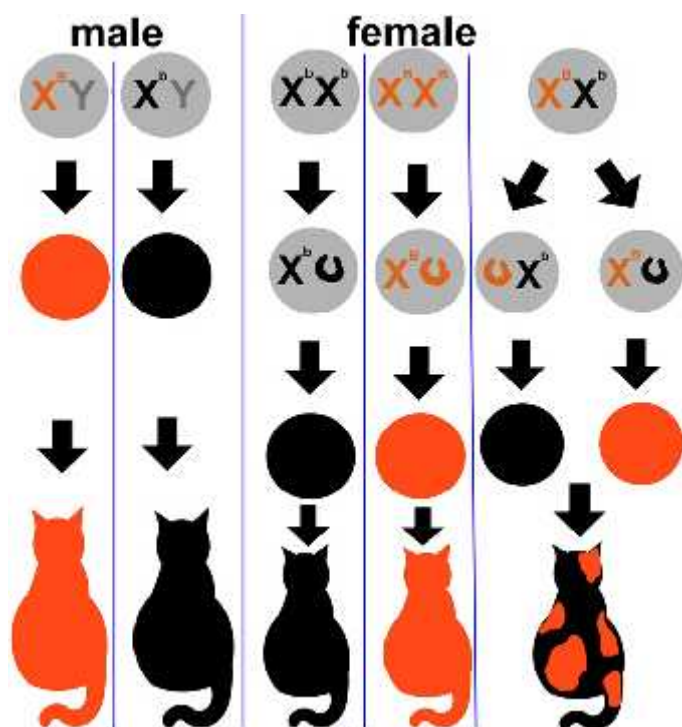
8. CALICO I „TORTOISE-SHELL“ MAČKE

Jedan od najpoznatijih, najuočljivijih i najzanimljivijih primjer inaktivacije jednog kromosoma X je fenomen *tortoise-shell* (mačka boje kornjačevine) i calico mačke. Riječ je o boji krzna kod domaćih mačaka. Mačka boje kornjačevina ima šareno narančasto-crno krzno, dok se calico mačka još naziva i „kornjačevina s bijelim“ jer dominira bijelo krzno s narančastim i crnim šarama.

Kod mačaka, jedan od nekoliko gena koji kontroliraju boju krzna se nalazi na kromosomu X. Postoje dvije varijante tog alela, jedna kodira za narančasto krzno (X^B), a druga za crno (X^b). Gen za narančasto krzno je dominantan nad onim za crno. Kod mužjaka koji su hemizigoti s dva moguća genotipa X^bY i X^BY , fenotip odgovara ekspresiji jedinog alela - mačak će biti ili crne ili narančaste boje. Ženka mačke može biti heterozigot za to svojstvo (X^BX^b). Normalno, to bi značilo da će ženka mačke koja je heterozigot imati narančasto krzno, no to nije slučaj. Mačka ovakvog genotipa ima šareno krzno, dijelove s narančastim i dijelove s crnim krznom. Mačka takvih šara se naziva „mačka boje kornjačevine“.

Već je rečeno da u ranom embrionalnom razvoju svake ženke sisavca dolazi do inaktivacije jednog kromosoma X i nastanka Barrovog tjelešca. Kod mačaka se taj proces zbiva dok je oplodena stanica još u formi blastule i svo tkivo koje nastaje od stanice u kojoj je npr. inaktiviran kromosom X s dominantnim genom koji određuje narančastu boju dlake će ekspimirati crno krzno. Što se inaktivacija jednog kromosoma X dogodi ranije u razvoju veća će područja krzna biti iste boje jer će nastati većim brojem staničnih dioba. Ova pojava se još naziva i mozaična ekspresija. (<http://www.bio.miami.edu/dana/dox/calico.html>)

Iako ne često, i mužjak može imati jednak raspored boja krzna, no samo u slučaju da nosi dva kromosoma X (kromosomska abnormalnost) uz postojeći kromosom X. Tada, kao i kod ženke dolazi do heterozigotnosti i inaktivacije jednog od dva prisutna kromosoma X.



Slika 4. Povezanost fenotipa (krzno

boje kornjačevine) i inaktivacije kromosoma X u ženki mačaka (slika preuzeta s <http://www.bio.miami.edu/dana/dox/calico.html>)



Slika 5. Mačka boje kornjačevine

(slika preuzeta s http://listography.com/CaitlinRose721/pets/future_farm)

Kod calico mačke za bijelu boju krzna je odgovoran autosomalni gen, dok su narančasto-crne dlake određene ekspresijom dominantnog, odnosno recesivnog X-vezanog alela.



Slika 6. Calico mačka (slika preuzeta s <http://www.our-happy-cat.com/calico-cat-a-cat-poem.html>)

9. DOKAZI INAKTIVACIJE KROMOSOMA X

U prilog inaktivaciji kromosoma X idu brojna biokemijska istraživanja osoba koje su heterozigoti za neko spolno-vezano svojstvo. Kod svih heterozigotnih prenositeljica bolesti neka fenotipska svojstva su različita od onih u-zdrave-osobe.

Neke od takvih bolesti su:

Hemofilija A i B

Duchennova mišićna distrofija

Daltonizam

X-vezana ihtioza

G6PD

Kao dobar primjer uzima se hemofilija. Majka, koja je nositeljica alela za hemofiliju je heterozigot za to svojstvo (genotip $X^H X^h$) i zdrava je, ali zato količina antihemofiljskog faktora u takve osobe varira. Najčešće je prisutna polovična količina u odnosu na zdravu osobu, homozigotne žene i hemizigotnog muškarca. Razlog tome je mozaicizam stanica kod žene koji je posljedica nasumične inaktivacije jednog od dva kromosoma X.

Nedostatak glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (G6PD) je također jedna od spolno-vezanih recesivnih nasljednih bolesti koju karakterizira niska stopa glukoza-6-fosfat dehidrogenaze. Taj metabolički enzim je uključen u put pentoza fostata i igra važnu ulogu u metabolizmu crvenih krvnih stanica. Bolest se još naziva i favizam. Heterozigotna žena pokazuje intermedijarni odgovor na neki stumulans odnosno lijek. Također, ako usporedimo osobe normalnog kariotipa s osobama kariotipa XXX i XXY, možemo uočiti da je količina enzima ista što znači da je samo jedan X aktivan.

10. ZAKLJUČAK

Od 28. veljače 1953. kada su James Watson i Francis Crick otkrili „tajnu života“, danas nam dobro poznatu dvostruku uzvojniciu molekule DNA, prošlo je 59 godina, a znanost o nasljeđivanju se razvija brzinom koju nitko nije očekivao.

Epigenetika, kako joj i samo ime govori (grč. epi- nad, iznad, na) je znanost koja izlazi iz postavljenih okvira i ima drugačiji pogled na proces nasljeđivanja. Odnosi se na funkcionalno važne modifikacije genoma koje ne uključuju promjene u slijedu nukleotida. Primjeri takvih promjena su metilacija DNA i modifikacija histona te su navedeni u ovom kratkom pregledu kroz fascinantan svijet kontrole ekspresije spolnog kromosoma X. Brojni znanstveni članci su napisani na navedenu temu, brojna istraživanja provedena, a još uvijek neki od mehanizama nisu sasvim razjašnjeni. Također, epigenetika nas uči da geni nisu jedini vladari života nego da je međudjelovanje okoliša i nasljedne jedinice jednako važno.

Čovjeku, kao samo jednoj od vrsta unutar carstva *Animalia*, no jedinom koji se iznova pita zašto, ostaje ta glavna pokretačka sila, znatiželja, koja ga gura i dalje kroz tajnovite puteve znanosti i otkrića.

-

11. LITERATURA

1. <http://hmg.oxfordjournals.org/content/16/R1/R88.full>
2. <http://www.annualreviews.org/doi/full/10.1146/annurev.genom.6.080604.162350>
3. <http://www.blatny.com/Epigenetika2007/2007-11-06/papers/Avner%202001.pdf>
4. <http://www.bio.miami.edu/dana/dox/calico.html>
5. <http://www.nature.com/nature/journal/v426/n6968/full/nature02222.html#B2>
6. <http://www.nature.com/scitable/topicpage/x-chromosome-x-inactivation-323>
7. <http://www.turner-syndrom.dk/doc/videnskab/Dosagecompensation5.pdf>
8. <http://en.wikipedia.org/wiki>
9. Lanza Robert i suradnici (2009.) – Essentials of Stem Cell Biology (Second edition)
10. <http://www.bio.miami.edu/dana/dox/calico.html>

12. SAŽETAK

Kromosomi X su spolni kromosomi koji nose velik broj gena koji nisu povezani sa spolnom determinacijom i reprodukcijom već kontroliraju različite metaboličke puteve. Kod ženki sisavaca dolazi do mehanizma kompenzacije doze zbog postojanja dva kromosoma X. Kada taj mehanizam ne bi postojao, dvostruka količina gena bi predstavljala problem za jedinku. Kompenzacija doze podrazumijeva proces inaktivacije jednog od dva kromosoma X. Inaktivacija se događa oko 16. dana embrionalnog razvoja kada jedan od dva kromosoma X postaje heterokromatiziran i time onemogućava svoju transkripciju

Kratki segment kromosoma X koji sudjeluje u inaktivaciji kromosoma X je *X inactivation center* (XIC). To je mjesto inicijacije s kojeg se inaktivacija širi po ostalim dijelovima kromosoma X. XIC sadrži četiri gena, *Xist*, *Tsix*, *Jpx* i *Ftx*, od koji je najvažniji *Xist*. Gen *Xist* se eksprimira s inaktivnog kromosoma X i producira veliku ne-kodirajuću RNA koja je odgovorna za utišavanje kromosoma X s kojeg se prepisala. *Xist* RNA oblaže kromosom i na taj način sprječava ekspresiju njegovih gena.

S utišavanjem je također povezana i hipoacetilacija histona. Inaktivni kromosom ima nisku razinu acetiliranih histona H2A, H3 i H4. Povećanje u ekspresiji gena *Xist* i početak inaktivacije kromosoma X se događaju dva dana prije deacetilacije histona. Metilacija DNA također je uključena u epigenetičko utišavanje kromosoma X, a događa se tijekom sinteze DNA te je ograničena na CpG dinukleotide. Analiza CpG otoka promotora gena *Xist* pokazuje da je utišani alel na aktivnom kromosomu hipermetiliran, dok je ekspimirani alel na aktivnom kromosomu hipometiliran.

Oko 15% ukupnog broja gena na kromosomu X ipak ostaje transkripcijski aktivno i sadrži epigenetičke oznake aktivnog kromatina. Inaktivni, heterokromatinizirani kromosom X citološki je vidljiv kao Barrovo tjelešce te ga nalazimo blizu jezgrine ovojnice interfaznih jezgara. Fenotipski dokaz inaktivacije kromosoma X je boja dlake kod calico mačaka i mačaka krzna boje kornjačevine – ženska mačka heterozigot ima šareno krzno. Ta pojava se naziva i mozaična ekspresija i ovisi o diferencijalnoj ekspresiji alela na kromosomu X.

13. SUMMARY

X chromosomes are sex chromosomes that carry a large number of genes which control different metabolic pathways. In female mammals, there is a mechanism of dosage compensation due to the existence of two X chromosomes. Double amount of genes would represent a problem for an individual. The dosage compensation involves an inactivation process of one of the two X chromosome. The inactivation occurs around 16th day of embryonic development when inactive X chromosome is silenced by packaging into transcriptionally inactive heterochromatin.

X inactivation center (XIC) is a short segment of X chromosome that is involved in inactivation. It represents the initiation site from which inactivation spreads to the rest of the chromosome. XIC contains four genes, Xist, Tsix, and Jpx FTX, from which the most important is Xist.

Xist gene is expressed from inactive X chromosome and produces a large non-coding RNA that is responsible for silencing of X chromosome. Xist RNA coats the chromosome and thus prevents the expression of its genes. Hypoacetylation of histones is also connected with silencing of X chromosome. Inactive chromosome has a low level of acetylated histones H2A, H3 and H4. Increase in Xist gene expression and beginning of X chromosome inactivation happens two days before histone deacetylation.

DNA methylation is also involved in epigenetic silencing of X chromosome, it occurs during DNA synthesis and it's limited to the CpG dinucleotides. Analysis of CpG island of Xist gene promoter shows that the silenced allele on active chromosome is hypermethylated, while the expressed allele on active chromosome is hypomethylated.

About 15% of the total number of genes on X chromosome remains transcriptionally active and contains epigenetic marks of active chromatin. Inactive, heterochromatinized X chromosome occur as heterochromatic body called Barr's body near nuclear envelope of interphase nuclei. Phenotypic evidence for X-chromosome inactivation is coat colours of various mammals, including calico cat – only a female cat has coat that consist of mosaic patches of both orange and black colour. This phenomenon is called the mosaic expression and depends on the differential expression of alleles on X chromosome.