

Příčiny vzniku chromosomálních aberací

Numerické chromozomální abnormality

Příčinou **aneuploidií** (trizomií, monozomií) je **nondisjunkce** – chyba v rozdělení homologních chromozomů v I. meiotickém dělení, nebo chromatid nebo II. meiotickém dělení a oplození abnormální dizoomické nebo nulizoomické gamety. Další mechanismus, který vede po oplození abnormální gamety k monozomii je **opožďení chromozomu v anafázi** a jeho nezačlenění do dceřiného jádra. Obě tyto chyby mohou nastat i postzygoticky, pak vzniká **mozaika**. Pokud chyba v rozdělení chromozomů postihne všechny chromozomy, vzniká abnormální neredukovaná gameta.

Příčiny nondisjunkce

Za hlavní příčinu nondisjunkce je považován **vyšší věk matky** (věk matky ovlivňuje délku I. meiotického dělení, které u ženy začíná již v době embryonálního vývoje). Věk otce nemá tak výrazný efekt. Vyšší věk matky exponenciálně zvyšuje riziko nondisjunkce v gametogenezi a riziko trizomií u plodu.

Incidence monozomie 45,X a polyploidii však na věku matky **nezávisí** (monozomie X častěji vznikají opožděním chromozomu v anafázi a jeho ztrátou, většina triploidii vzniká chybou fertilizace (tzv. dispermií), tetraploidie vzniká endoreduplikací – chybou při prvním dělení zygoty).

Vysvětlení závislosti rizika trizomie na věku matky

Stárnutí vajíčka, nedostatečná hormonální činnost a další faktory spojené se stárnutím mohou přispívat k chybě v rozdělování chromozomů – **nondisjunkci**, zvláště v I. meiotickém dělení. Bylo zjištěno, že s věkem dochází ke snížení četnosti rekombinací chromozomů. Protože chiasmata stabilizují bivalenty v pozdní profázi I. meiotického dělení, pokud k rekombinaci nedojde, bivalent se rozpadá na univalenty předčasně, nebo předčasně separují chromatidy (ty mohou začít separovat již v prvním meiotickém dělení). To je považováno za bezprostřední příčinu chybného rozchodu chromozomů a vzniku abnormálních gamet.

O příčinách opoždění chromozomu v anafázi a jeho ztrátě, která vede k nulizoomické gametě, nebo monozoomické buněčné linii (pokud nastane postzygoticky), víme mnohem méně. Je ale známo, že somatická ztráta jednoho gonozomu postihuje buňky starších žen (vyskytuje se i u mužů), jak můžeme detekovat v periferních lymfocytech. Zřejmě se jedná o nedostatečnou funkci mechanismu, který kontroluje napojení chromozomů na dělicí vřeténko (funkce kinetochoru, kinetochorových proteinů).

Abnormální segregace chromozomů v anafázi může být i důsledkem mutace některého z genů, které se svými produkty podílí na kontrole mitotického dělení (kontrole napojení kinetochorů na dělicí vřeténko). Takovéto mutace vedou k chromozomální nestabilitě, tj. k numerickým změnám chromozomů, které jsou popisovány v nádorových buňkách.

Rodičovský původ aneuploidních gamet

Studium polymorfních molekulárních markerů prokázalo, že nondisjunkce nejčastěji nastává v oogenezi, a to častěji v I. meiotickém dělení než v II. meiotickém dělení.

Trizomie 21

90 % chyb vzniká v oogenezi, pouze 10 % ve spermiogenezi. 73 % mateřských nondisjunkcí chromozomu 21 vzniká v I. meiotickém dělení, 25 % v II. meiotickém dělení, 2 % nondisjunkcí vzniká postzygoticky. Převaha chyb v I. meiotickém dělení v mateřské meioze platí i pro další trizomie (trizomie 18, 13, XXX i další). **Zajímavé je, že letální trizomie 16, častá v potratech, ale nevyskytující se u živě narozených, je pouze mateřského původu (chyba vždy v I. meiotickém dělení).**

 *Podrobnější informace naleznete na stránce Downův syndrom.*

Karyotyp 47,XXY

Vzniká chybou (nondisjunkcí) na straně matky pouze v 54 %, chyba je opět častější v I. meiotickém dělení.

 *Podrobnější informace naleznete na stránce Klinefelterův syndrom.*

Monozomie X

78 % všech monozomií X vzniká ztrátou otcovského gonozomu, tato ztráta je zřejmě postzygotická, alespoň u živě narozených monozomií X. Uvádí se, že pouze 1 % všech vzniklých monozomií X přežívá, pravděpodobně monozomie X je letální a všechny přeživší monozomie X jsou ve skutečnosti mozaiky i když často nepoznané mozaiky. Pokud se ztrácí Y chromozom, ztrácí se velmi časně.

 *Podrobnější informace naleznete na stránce Turnerův syndrom.*

Strukturní aberace chromozomů

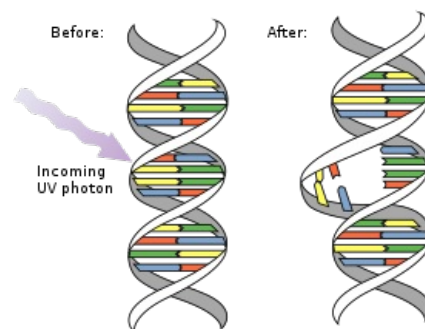
Příčiny strukturních aberací

Strukturní aberace chromozomů jsou důsledkem zlomů, ev. jejich nesprávného spojení. Vznikají působením exogenních, ale i endogenních faktorů. Faktory, které mají schopnost produkovat zlomy chromozomů označujeme jako **klastogeny**. Kritickou lézí pro vznik strukturních aberací jsou **dvouvláknové zlomy DNA** (v literatuře používaná zkratka **DSBs** = **double strand breaks**) a chromozomální aberace je tak vlastně důsledkem nezreparovaného nebo chybně zreparovaného DNA poškození.

Vznik dvouvláknových DNA zlomů (DSB)

Endogenně vznikají zlomy DNA v průběhu oxidativního metabolismu, působením topoizomeráz, v průběhu DNA replikace a reparace, DNA rekombinace (crossing-over v meioze), při somatické rekombinaci imunoglobulinových genů, tedy během přirozených buněčných procesů. Jednovláknové zlomy mohou být v průběhu replikace konvertovány ve zlomy dvouvláknové.

Mezi **exogenní faktory** s klastogenními účinky patří záření (ionizující, UV), chemické látky (alkylační látky, analogy bazí, alkyl epoxidy, aromatické aminy, nitrozosloučeniny, těžké kovy) nebo restriční endonukleázy. Dvouvláknové zlomy DNA mohou být indukovány **přímo** (ionizující záření), nebo **nepřímo** (UV záření, volné radikály, chemické látky nebo jejich metabolity), kdy primární DNA poškození (alkylace, hydroxylace nebo jiné alterace bazí) je enzymatickou reparací transformováno v jednovláknové a poté dvouvláknové zlomy DNA.



Poškození molekuly DNA UV zářením

Oprava DSB

DSB jsou opravovány dvojím způsobem:

1. **Homologní rekombinace** vyžaduje přítomnost homologních sekvencí, tj. přítomnost sesterské chromatidy (probíhá tedy v S nebo G2 fázích mitotického buněčného cyklu), nebo přítomnost homologního chromozomu (způsob, kterým probíhá meiotická rekombinace)
2. **Nehomologní spojování zlomených konců** probíhá hlavně v G0, G1 fázích buněčného cyklu, tj. bez přítomnosti homologního templátu, ale může probíhat ve všech fázích buněčného cyklu. Tímto způsobem probíhá i somatická rekombinace imunoglobulinových genů, genů pro T buněčné receptory a izotypový přesmyk. Tento druhý způsob spojování zlomů je náchylnější k chybám, protože využívá krátkých homologií, které se nacházejí v blízkosti zlomených konců chromozomů a úpravu zlomených konců, což může vést k submikroskopickým deletcím nebo inzercím v místě zlomů při jejich spojování.

Oba způsoby – homologní rekombinace i nehomologní spojování zlomených konců chromozomů – mohou vést jak k bezchybné eliminaci DSB, tak i k mutacím a chromozomálním aberacím v důsledku chybné reparace.

Predisponujícím faktorem pro vznik zlomů a strukturních přestaveb chromozomů mohou být **transpozibilní elementy (transpozony)**, které, jsou-li integrovány do genomu, představují oblasti, které nejsou homologní, což může aktivovat reparační mechanismy a indukovat vznik zlomů a submikroskopických intersticiálních deletcí. Dalším predisponujícím faktorem pro vznik zlomů jsou **opakované (repetitivní) po genomu rozptýlené sekvence**, vzniklé retrotranspozicí a fixované v genomu (**LINEs** = long interspersed elements, **SINE** = short interspersed elements). Tyto sekvence tvoří jednovláknové smyčky, které rozeznává DNA reparační mechanismus, což může též vést k malým deletcím. Po genomu rozptýlené repetice představují oblasti homologie mezi různými chromozomy, to v případě zlomů v těchto místech může vést ke vzniku Robertsonských nebo reciprokých translokací, stejně tak inverzně repetitivní sekvence mohou být příčinou submikroskopických inverzí. Přítomnost těchto rozptýlených repetitivních sekvencí je důvodem nenáhodné distribuce zlomů, tzv. „hot spots“ při vzniku chromozomálních aberací.

Aberace chromatidové a chromozomové

Typ aberace závisí na typu klastogenního agens a na fázi buněčného cyklu, ve které klastogen působí.

Příklad: ionizující záření – ozáření lidských lymfocytů (v G0 fázi) vede po kultivaci k aberacím chromozomového typu (dicentry a ringy, zlomy obou chromatid), ale ozáření v G2 fázi (in vitro v průběhu kultivace) vede ke vzniku chromatidových aberací (ionizující záření je na S fázi nezávislé). Podobně účinky jako záření mají látky, které nazýváme radiomimetika (např. bleomycin). Většina chemických látek působí aberace chromatidové, protože působí v S fázi buněčného cyklu, tj. aberace vznikají při replikaci (chemické látky na S fázi závislé).

Aberace chromozomů jsou považovány za projev časného genotoxického účinku, zvýšená hladina aberací chromozomů, zjištěná v periferních lymfocytech jedince je určitým prediktorem (biomarkrem) rizika nádorového onemocnění (nádory – důsledek pozdního genotoxického efektu).

Odkazy

Související články

- Chromozomální abnormality
 - Numerické chromozomální abnormality
 - Strukturní chromozomální aberace
- Mutace
- Toxikogenetika
- Získané chromozomální aberace

Použitá literatura

- MILLER, O. J. a E THERMAN. *Human chromosomes*. 4. vydání. New York : Springer, 2001. 501 s. ISBN 038795046X.