

X-chromosomale inactivatie

“Elke vrouw is een mozaïek”, zegt Anton Grootegoed, hoogleraar aan het Erasmus MC te Rotterdam. “Ze heeft groepjes cellen waarin het X-chromosoom dat van haar vader komt is uitgeschakeld, en groepjes waarin dat van haar moeder is uitgeschakeld.”

Zijn afdeling ontdekte de moleculaire schakelaar die in vrouwelijke embryonale cellen één van beide X-chromosomen uitzet.

Lichaamscellen van mannelijke en vrouwelijke zoogdieren bezitten een ongelijk aantal X-chromosomen. De genexpressie van X-chromosomale genen is echter ongeveer gelijk doordat bij vrouwen al tijdens de embryonale ontwikkeling in de cellen willekeurig één van beide X-chromosomen wordt geïnactiveerd. Hierdoor vindt geen transcriptie plaats van genen gelegen op dit X-chromosoom, ook niet bij de dochtercellen die hieruit ontstaan.

Bij een lapjeskat (altijd een vrouwtje, zie afbeelding 1) is in de vachtkleur het effect van de X-chromosomale inactivatie duidelijk zichtbaar.

Er zijn drie genen die bij katten deze vachtkleur bepalen. De combinaties van allelen en het resulterende fenotype met betrekking tot deze drie genen zijn gegeven in tabel 1.

afbeelding 1



tabel 1

genen vachtkleur	genotype	fenotype
gen voor een donkere kleur (autosomaal)	BB, Bb, of Bb ^l	zwarte vacht
	bb of bb ^l	bruine vacht
	b ^l b ^l	lichtbruine vacht
gen voor rode kleuring (X-chromosomaal)	X ^R X ^R of X ^R Y	alle zwarte en bruine vachtdelen worden rood uitgevoerd
	X ^R X ^r	sommige zwarte en/of bruine vachtdelen worden rood
	X ^r X ^r of X ^r Y	zwarte en/of bruine vachtdelen veranderen niet
gen voor witte vlekken (autosomaal)	SS	veel witte vlekken
	Ss	een aantal witte vlekken
	ss	nauwelijks of geen witte vlekken

- 2p 7 De lapjeskat in afbeelding 1 heeft zwarte, rode en witte vachtdelen. Welk X-chromosomaal allel is in deze vachtdelen **niet** actief?

	zwarte delen	rode delen	witte delen
A	X^R	X^r	niet te zeggen
B	X^r	X^R	niet te zeggen
C	niet te zeggen	X^R	X^r
D	niet te zeggen	X^r	X^R
E	niet te zeggen	X^R	niet te zeggen
F	niet te zeggen	X^r	niet te zeggen

- 2p 8 Een lapjeskat met zwarte, rode en een aantal witte vlekken heeft gepaard met een volledig bruine kater. Hoe groot is de kans dat het eerste kitten dezelfde vachtkleuren heeft als de moederpoes?

Afhankelijk van het genotype van de moederpoes is de kans:

- A 1/4 of 1/8
- B 1/8 of 1/16
- C 1/16 of 1/32
- D 1/4 of 1/8 of 1/16
- E 1/8 of 1/16 of 1/32

In het nestje van de moederpoes zijn twee lapjeskittens geboren. Beide hebben zwarte, rode en een aantal witte vlekken, maar de verdeling van de vlekken over de vacht verschilt tussen deze twee kittens.

Naar aanleiding van dit verschil worden twee beweringen gedaan:

- 1 Hieruit blijkt dat het **geen** eeneiige tweeling kan zijn.
- 2 Hieruit blijkt dat deze kittens **niet** dezelfde vader hebben.

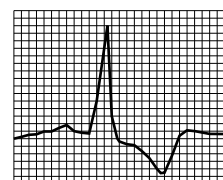
- 2p 9 Welke van deze beweringen is of welke zijn juist?

- A geen van beide
- B alleen 1
- C alleen 2
- D zowel 1 als 2

Bij de mens hebben vrouwen ook maar één werkzaam X-chromosoom. Dat kan een probleem worden als in een deel van haar lichaamcellen het X-chromosoom met een defect gen actief is, zoals bij de ziekte van Fabry. Deze ziekte is het gevolg van een mutatie in het gen dat codeert voor het enzym α -galactosidase A. Dit enzym is actief in lysosomen waarin afvalstoffen afgebroken worden. Bij een gebrek aan dit enzym hoopt een vetachtige stof GL-3 zich op in de lysosomen. Een fabry-patiënt kan hierdoor hart- en vaatproblemen krijgen, met een verhoogd risico op een hartinfarct en beschadiging van de nieren.

De hartspiercellen functioneren door de ophoping van het GL-3 minder goed. Fabry-patiënten vertonen een afwijkend beeld op een electrocardiogram (ECG, zie afbeelding 2).

afbeelding 2



2p 10 Waarvan is de afwijking in het ECG een gevolg?

Er is een afwijking in

- A de geleiding van impulsen door de atriumventrikelknoop.
- B het depolariseren van de boezems.
- C het genereren van impulsen door de sinusknoop.
- D het repolariseren van de kamers.

Doordat ook verschillende celtypen in de niereenheden van een Fabry-patiënt worden aangetast, gaat de werking van de nieren achteruit.

Gevolgen van de ziekte van Fabry zijn:

- 1 aantasting cellen van de eerste gekronkelde buis
- 2 aantasting cellen van de glomerulus
- 3 aantasting cellen van de lis van Henle
- 4 vernauwde aanvoerende slagadertjes

Afwijkingen aan de urine als gevolg hiervan zijn:

- P eiwitten in de urine
- Q glucose in de urine
- R minder creatinine-uitscheiding
- S minder geconcentreerde urine

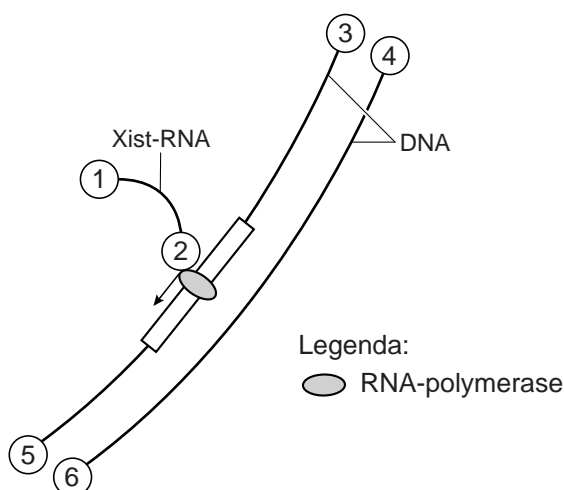
2p 11 Welke afwijking in de urine kan het gevolg zijn van welke aantasting van een niereenheid? Schrijf de nummers 1 tot en met 4 onder elkaar op je antwoordblad en noteer achter elk nummer de bijbehorende letter (P, Q, R of S) van de afwijking in de urine.

Uit onderzoek van het Erasmus MC blijkt hoe ingewikkeld de inactivatie van een X-chromosoom geregeld wordt:

- 1 Op het X-chromosoom ligt een inactivatie-centrum: een gebied waarin zich het RNF12-gen en het Xist-gen bevinden.
- 2 Vroeg in de embryonale ontwikkeling wordt in de cellen van het vrouwelijke embryo het RNF12-eiwit gevormd.
- 3 Wanneer de concentratie RNF12 boven een bepaalde drempel komt, wordt de transcriptie van Xist gestimuleerd.
- 4 Het Xist-RNA bedekt vervolgens het 'eigen' X-chromosoom dat hierdoor geïnactiveerd wordt.
- 5 Ook remt het Xist-RNA de productie van RNF12, zodat het tweede X-chromosoom niet wordt uitgeschakeld. In 12% van de cellen gebeurt dit echter te laat en sterft de cel nadat beide X-chromosomen geïnactiveerd zijn.

In afbeelding 3 zijn de twee complementaire DNA-strengen van een X-chromosoom, met het Xist-RNA in wording, schematisch weergegeven.

afbeelding 3



De uiteindes van de DNA- en RNA-strengen zijn met de nummers 1 tot en met 6 aangegeven.

- 2p 12 Waar ligt het 5' uiteinde van het Xist-RNA? En waar liggen de 5' uiteindes van het DNA?

	5' van Xist-RNA	5' van het DNA
A	plaats 1	plaats 3 en 4
B	plaats 1	plaats 3 en 6
C	plaats 1	plaats 4 en 5
D	plaats 2	plaats 3 en 6
E	plaats 2	plaats 4 en 5
F	plaats 2	plaats 5 en 6

In menselijke embryo's start de transcriptie van RNF12 meestal op dag 8.

1p 13 Waar bevindt zich het menselijk embryo wanneer de X-chromosomale inactivatie start?

De beïnvloeding van het fenotype door X-chromosomale inactivatie is epigenetisch.

1p 14 Wat wordt hiermee bedoeld?

De ziekteverschijnselen bij mannelijke fabry-patiënten zijn ernstiger dan bij vrouwelijke patiënten, bij wie de ernst van de symptomen sterk varieert.

1p 15 Geef een verklaring voor dit verschil.