

Utolsó módosítás: 2024.10.18

## X, x

**X chromosome** →X-kromoszóma ■ X chromosome dampening →X-kromoszóma-mérséklés ■ X chromosome inactivation →X-kromoszóma-némítás ■ X chromosome inactivation center →X-kromoszóma-némítási központ

**X chromosome dampening** →X-kromoszómái génátírás-mérséklés

**X chromosome inactivation** →X-kromoszóma-némítás

**X chromosome inactivation center (XIC)** →X-kromoszóma-némítási központ

**XIST (X-inactive specific transcript)** 19 kb hosszú nem kódoló RNS (lncRNS), az *XIST* gén képezi. A *XIST* RNS kizárólag a sejtmagban van, csak az elnémuló X-kromoszóma kódolja, és csak ahhoz kötődik, a másik X-kromoszómához nem kapcsolódik. A néma X-kromoszómát mintegy burkolja; állványként szolgál, nagyon sokféle kromatinmódosító fehérjét toboroz. Több ismétletet tartalmaz, amelyeket A-F betűkkel jelölünk; ezek kapcsolják a toborzott fehérjéket. Pl. az 5'-végen lévő A-ismétlet a SPEN géngátló fehérjét, a SPON gomoly a NCOR-HDAC3 társgeángátlót, a hnRNPk-t pedig a B- és C-ismétlet.

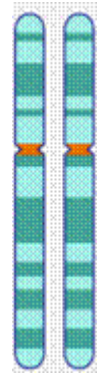
A *XIST* gén az X-kromoszóma némitási központjában (X inactivation center, XIC) helyezkedik el, az *FTX*, *JPX* és *RLIM* gén serkenti, a *TSIX* gén gátolja. A serkentő, gátló hatás génközelség\* következménye, nem pedig a gének által kódolt lncRNS-ek hatása. A közelség hatás\* csak akkor érvényesül, amikor a serkentő, gátló gén átíródik; azaz *XIST* átíródásához az *FTX* vagy a *JPX* és/vagy a *RLIM* gén átíródása szükséges, illetve az, hogy *TSIX* gén tevőtlen legyen. Amikor a *TSIX* gén íródik át, a *XIST* gén néma; ez az X-kromoszóma némitásának az alapvető szabályozása.

A *TSIX* RNS bázissora egyezik a *XIST* mintaszálának bázissorával (antisense); és ezt a betűk sorrendje is kifejezi: a *TSIX* a *XIST* hátulról olvasva. A *TSIX* RNS szintén hosszú (40 kb) nem kódoló RNS, és szintén csak arra a kromoszómára hat, amelyben képződik; vagyis a némuló X-kromoszómában. Ugyanaz a gén kódolja, csak fordított átírással. A kétféle RNS kódolása fordított viszonyban van: ha *TSIX* képződése csökken, fokozódik a *XIST* RNS kódolása, és ez vezet a kromoszóma némitásához. A *TSIX* fokozott kifejeződése viszont gátolja a *XIST* képződését.

Ismert, hogy sok betegség kialakulásában van nemi különbség. Az autoimmun betegségek 80%-a például nőkben fordul elő. Egyre több a bizonyíték, hogy ebben *XIST* alapvetően vesz részt.

**X-kromoszóma** *X chromosome* a női nemi kromoszóma; minden női sejtben kettő van; a női nemi szervek kialakulásáért felelős. Nagy kromoszóma: 155 millió bázispárt tartalmaz, a DNS ~5%-át teszi ki. Közbenesből, rövid (Xp) és hosszú (Xq) karokból áll.

Több mint 1000 gént tartalmaz; szemben a génszegény Y-kromoszómával. Nőkben kétszer annyi X-kromoszómái gén van, mint a férfiakban. Ez a géntöbblet azonban nem előny, ellenkezőleg, ártalmas: súlyos fejlődési zavarok, az ébrény pusztulása a következmény. A géntöbblet következtében ugyanis sok átírásfehérje képződik, amelyek ellensúlyozatlanul befolyásolják a gének átírását. Ezt megszüntetendő, az emberi ébrény az egyedfejlődés korai (beágyazódás utáni) szakaszában némítja az egyik X-kromoszómát, véletlenszerűen az anyait vagy az apait. Ez azt jelenti, hogy egyes sejtben az anyai, másokban az apai X-kromoszóma tevékeny. Az utódsejtben azonban mindig ugyanaz a néma X-kromoszóma öröklődik.



A beágyazódás előtt az X-kromoszómái géntöbblet ellensúlyozása az X-kromoszómák génátírásának mérséklésével (*X chromosome dampening*) valósul meg.

**X-kromoszóma-mérséklés\*** *X chromosome dampening*, *XCD* az X-kromoszómák génátírásának visszafogása az ébrény beágyazódás előtti fejlődésében. A genetikai mennyiségkiegyenlítődé (dosage compensation) beágyazódás előtti formája emberben.

**X-kromoszóma-némítás** *X-chromosome inactivation*, *lyonization* az egyik X-kromoszóma tevétlenné tétele, átíródásának megakadályozása a testi sejtekben az ébrény beágyazódását követően. A kromatinállomány tömör kromatinná alakulásával megy végbe; a *XIST* (*X-inactivation specific transcript*) RNS végzi. A petesejtben nem némul el az X-kromoszóma.

A némítás következtében az egyik X-kromoszóma génjei nem fejeződnek ki, ezért – hasonlóan a férfiakhoz – a nőkben is csak az egyik X-kromoszóma tevékeny. Néhány gén azonban kibújik a némításból, tevékeny marad. Ezeket a nemzetközi irodalom *escape genes*nek nevezi, magyarul *szökőgének\**. A szökőgének általában a karok végén helyezkednek el; a némított X-kromoszóma ezen részeit *áltesti szakaszoknak\** (*pseudo autosomal regions*) nevezzük.

Az áltesti szakaszok génjei jelen vannak mindkét nemi kromoszómán, ezért nőkben és a férfiakban is két vázatuk van. Elengedhetetlenek a szabályos fejlődéshez.

Az X-kromoszóma némítása nem állandósult állapot, megváltozhat, többnyire szövetfajlagosan. Pl. az immunsejtek tevősödésekor az X-kromoszóma néhány némított génje újra bekapcsolódik. Ez magyarázhatja az immunválaszok nemek közötti különbségeit.

A némított X-kromoszóma összenyomódik, és a burkoló *XIST* RNS-t, valamint a hozzákötött fehérjékkel együtt a Barr-testet alkotja; a nyugalmi sejtmagban

ekként látható.

Minden olyan sejtben, amely egynél több X-kromoszómát tartalmaz, a második, harmadik stb. X-kromoszóma némul, tehát az XX-t tartalmazó sejtekben egy, az XXX-t tartalmazó sejtekben kettő. A XIST RNS-t ez a kettő képezi.

### X-kromoszóma némitási folyamata

- A némitás kialakulása: Kezdeti szakasz: A XIST kizárólag a sejtmagban van, csak az elnémuló X-kromoszóma kódolja, és csak ahhoz kötődik, a másik X-kromoszómához nem kapcsolódik.

A korai ébrényi életben a némitást a XIST serkentők, mint *FTX*, *JPX* gén, a *RNF12* (*RLIM* gén kódolja), valamint a XIST-t gátló *TSIX* gén szabályozza. A serkentő, gátló hatás génközelség\* következménye, nem pedig a gének által kódolt lncRNS-ek hatása. A közelség hatás\* csak akkor érvényesül, amikor a serkentő, gátló gén átíródik; azaz XIST átíródásához az *FTX* vagy a *JPX* és/vagy a *RLIM* gén átíródása szükséges, illetve az, hogy *TSIX* gén tevénytlen legyen. Amikor a *TSIX* gén íródik át, a XIST gén néma; ez az X-kromoszóma némitásának az alapvető szabályozása.

A néma X-kromoszómát mintegy burkolja; állványként szolgál, nagyon sokféle kromatinmódosító, metilező stb. fehérjét toboroz. többek között a *SPEN*, a *PRC-1* és *-2*, a *hnRNPk*, a *SMCHD1* és a *DNMT3b* fehérjét.

A XIST több ismétletet tartalmaz, amelyeket A–F betűkkel jelölünk; ezek kapcsolják a toborzott fehérjéket. Például az 5'-végen lévő A-ismétlet a *SPEN* géngátló fehérjét, a *SPON* gomoly a *NCOR-HDAC3* társgéngátlót, a *hnRNPk*-t pedig a B- és C-ismétlet.

A *SPEN* más géngátlókkal (pl. *NCOR-HDAC3*) társulva némitja a gének jelentős részét, és elősegíti XIST kapcsolódását a X-kromoszóma egészén. A XIST köti továbbá a *hnRNPk*-t, amely kapcsolja a *PCR1* és a *PCR2* (*polycomb repressive complex1, 2*) enzimeket. Ezek az enzimek hisztonok módosításával (*2AK119ub1*, *H3K27me3*) némitják a géneket, szüntetik meg a laza kromatin szerkezetet. A két folyamat párhuzamosan halad; ez az X-némitás kezdetének alapvető eleme.

- A némitás fenntartása: a folyamatos metilezéssel valósul meg. A fenti molekulák valósítják meg. Később, a sejtek elkülönülésével kötődik az *SMCHD1*, amely szintén némitja a géneket, alapvető az X-némitás fenntartásában.

**X-kromoszóma-némitási központ** *X chromosome inactivation center, XIC* az X-kromoszómának a saját némitást irányító része (*cis-acting region*). Többnyire hosszú nem kódoló RNS-eket képező génekből és ismétletekből áll; fehérjét kódoló gén alig van benne. Itt helyezkedik el többek közt az X-kromoszóma némitását végző *XIST* gén (*Xq13.2*), az azt serkentő *FTX*, *JPX* és *RLIM* gén (az utóbbi az *RNF12*-t kódolja), valamint a *XIST*-et gátló *TSIX* gén.

**X-linked recessive inheritance** →nemhez kötött (X-kromoszómához kapcsolt) öröklődés

**XPA (xeroderma pigmentosum group A)** (Egyéb nevei: XPAC, XP1, Xeroderma Pigmentosum Group A-Complementing Protein) 40 kDa tömegű a DNS-hibák nukleotidkivágó javításának állványfehérjéje, az XPC–RAD23b, ERCC1, TFIIh, RPA támasztéka. Szerepe van a DNS-hiba felismerésében is. (→nukleotidkivágó javítás)

Az *XPA* gén (9q22.33) kódolja, amelynek másulása a xeroderma pigmentosum A-csoport okozója.

**XPC–RAD23b kettős** egy 106 és egy 43 kDa tömegű fehérje rögzült társulása; a DNS-hibák nukleotidkivágó javításában vesz részt. A DNS-hibát ismeri fel, toborozza a TFIIh-t és az XPA-t. (→nukleotidkivágó javítás, RAD23b, XPC)

**XPG (xeroderma pigmentosum group G)** (Egyéb nevei: XPGC, ERCC2, ERCC5, Xeroderma Pigmentosum Group G-Complementing Protein) 133 kDa tömegű endonukleáz; 3'-átvágó, a javítási folyamatban az egy- és a kétszálú DNS találkozásánál vágja át a DNS-szálakat.

Két endonukleáz gomolya (XPGi, XPGn) van, amelyeket sajátos közti rész választ el egymástól, valamint két törzsökös doboz, D1- és a D2-doboz jellemzi. Található még benne három DNS-t felismerő bázissor és a PIP-doboz, amely a PCNA-val kapcsolódik.

Részt vesz különböző DNS-hibai sejtválaszban, a nukleotidkivágó javítás fontos fehérjéje: az RPA és a TFIIh fehérjékkel van kölcsönhatásban.

Az *ERCC* (excision repair cross-complementin) gén (13q33) kódolja, amelynek másulása a xeroderma pigmentosum G-csoport, valamint a végzetes Cockayne-kór okozója.

**XRCC1 (X-ray cross complementing protein 1)** állványfehérje. A tört DNS-szálhoz a PARP1 hatására fűződik, és kapcsolja a báziskivágó javítás fehérjéit, összehangolja a helyreállítási folyamatot. Számos fehérjével kötődhet: PNKP, POL $\beta$ , LIG3 $\alpha$ , PCNA, APE1, UNG, NEIL1, OGG1, MPG, NTL1 és NEIL2.