

Abstrakt

Gen *Prdm9* kóduje histon-3-lyzin-4,36-trimetyltransferázu, která specifikuje místa meiotické rekombinace a iniciuje programované dvouřetězcové zlomy (DSB) u myší, potkanů a lidí. Někteří obratlovci ztratili *Prdm9* během evoluce, ale neztratili plodnost, zatímco odstranění funkce *Prdm9* u C57BL/6 (B6) a dalších myší způsobuje sterilitu. Důvody pro tyto druhově specifické rozdíly v plodnosti nejsou známy. Abychom objasnili tyto různé požadavky na funkci *Prdm9* pro plodnost, vytvořili jsme mutanty *Prdm9* v jiném savčím druhu, *Rattus norvegicus*, kmeni SHR/OlaIpcv. Vyřazení funkce *Prdm9* nezrušilo kompletně plodnost u potkanů (jako u B6 myší). Demonstrovali jsme, že ztráta potkaního PRDM9 zpozdila samičí meiózu a způsobila synapsi a defekty opravy DSB, které vedly k významné ztrátě oocytů. Na rozdíl od B6 myších *Prdm9*-deficientních oocytů však více (cca 10-15%) mutantních potkaních pachytenních oocytů synapsovalo své chromozomy a opravovalo DSB - na úrovni podobné kontrolám. Proto si samice potkanů bez PRDM9 udržely některé oocyty až do dospělosti a porodily potomky, zatímco B6 myši ztratily oocyty v době kolem narození. Nicméně oocyty dospělých mutantních potkanů byly spotřebovány dříve než oocyty dospělých kontrolních potkanů. Potkaní samice tak v nepřítomnosti PRDM9 trpěly předčasným ovariálním selháním (POF), poruchou popsanou u lidí. Teoretizovali jsme, že delší meiotická profáze I by mohla přispívat ke zvýšené plodnosti SHR potkanů bez PRDM9 oproti B6 myším bez PRDM9.

Na rozdíl od mutantních B6 oocytů nesla většina (cca 71%) mutantních potkaních oocytů nehomologní synapse (NHS) a méně neopravených DSB. Navíc se NHS vyskytovala přímo v místech redukovaných signálů pro neopravené DSB a pro kontrolní faktor HORMAD2. Spekulovali jsme, že NHS umožnila některým *Prdm9*-deficientním oocytům projít meiotickými kontrolními body (checkpoints). Chromozomy s NHS však měly počty crossing-overů pod limitem nezbytným k udržení správného počtu chromozomů (euploidii) během následných buněčných dělení, což působí aneuploidii vajíček a ztrátu březosti.

Některé varianty lidského *PRDM9* asociují s aneuploidii a jiné varianty s POF. Aneuploidní těhotenství a POF se vyskytují současně u pacientů nezávisle na jejich věku, ale zatím nebyla odhalena žádná příčinná souvislost mezi aneuploidii a POF. Náš potkaní model nabízí jeden z mechanismů vysvětlujících souvislost mezi POF a aneuploidními těhotenstvími u lidí (via NHS), který by se mohl vztahovat i na další případy meiotických mutací způsobujících částečnou synapsi a/nebo defekty opravy DSB.