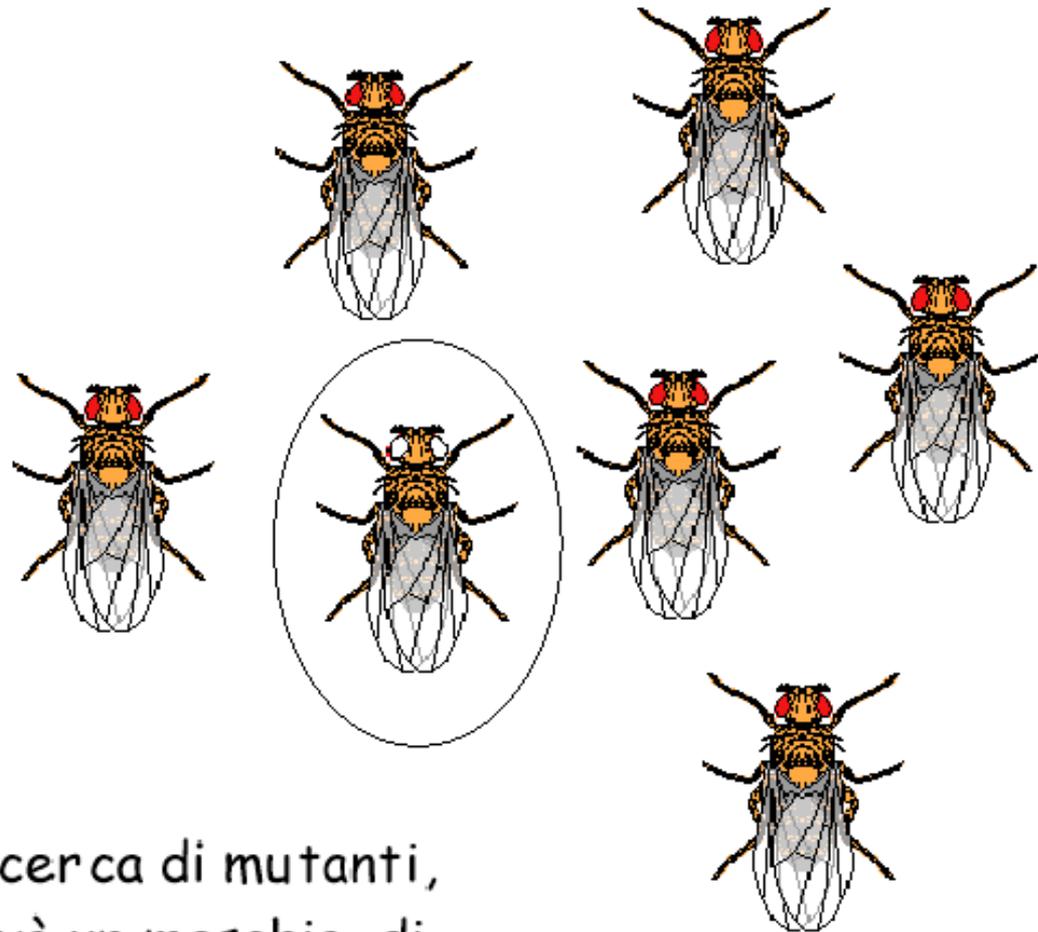


Caratteri legati al sesso

Esperimenti di Morgan
Analisi di caratteri in *Drosophila melanogaster*
(1933)



Nella sua ricerca di mutanti,
Morgan trovò un maschio di
Drosophila con gli occhi bianchi

Il carattere "occhi bianchi" della Drosophila,
nella F1, risultò recessivo
rispetto al carattere "occhi rossi"

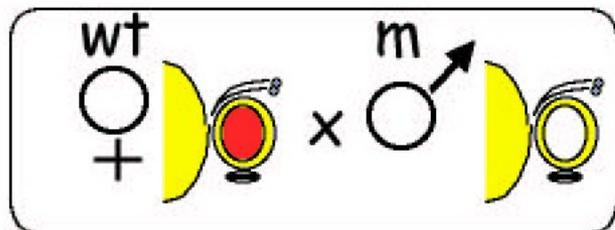


La F2 presentò un risultato imprevisto:
il carattere veniva ereditato
in modo diverso nei maschi e nelle femmine.

♀ 100% 

♂ 50%  & 50% 

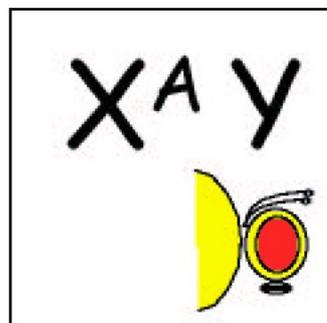
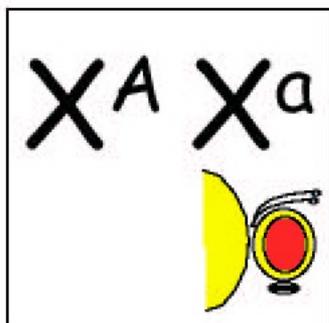
P



X^a

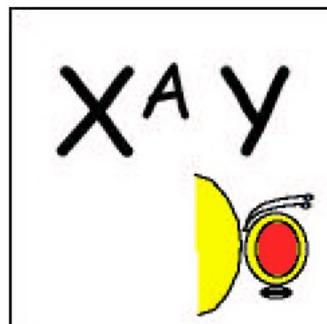
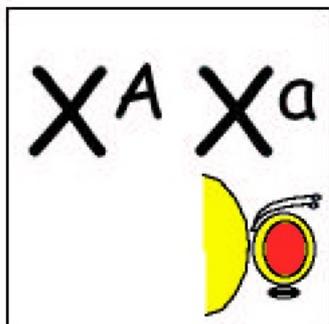
Y

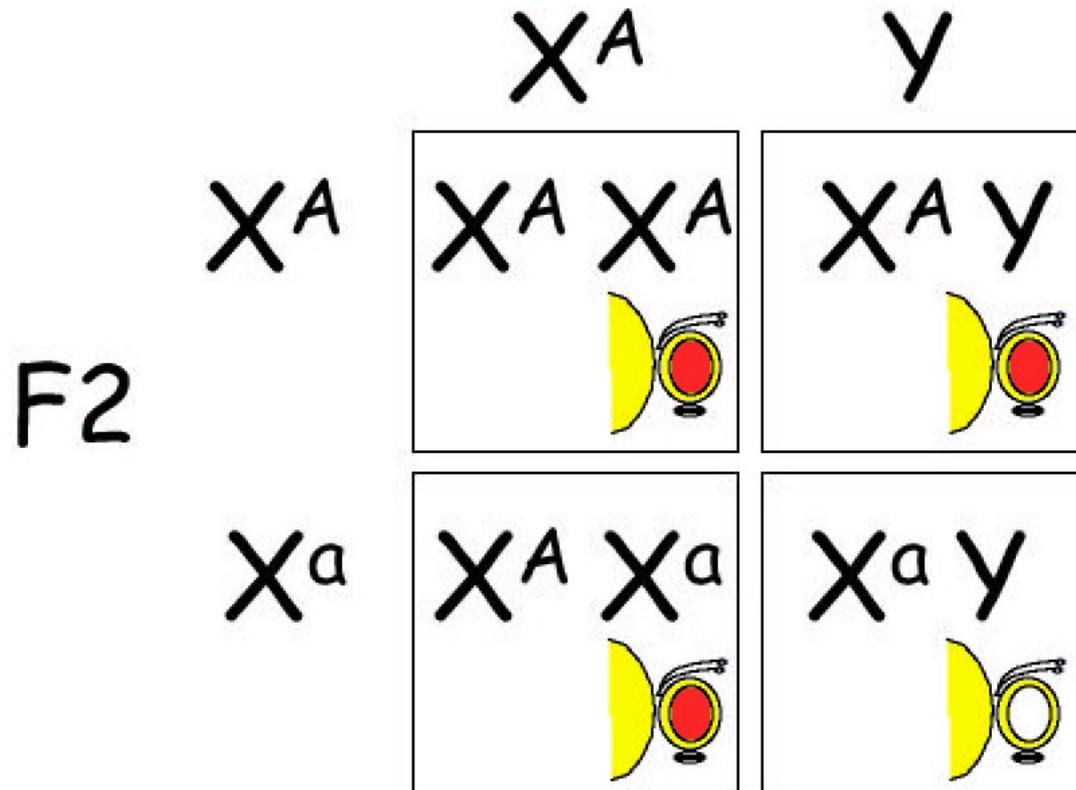
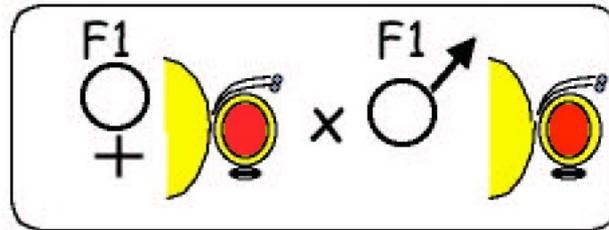
X^A



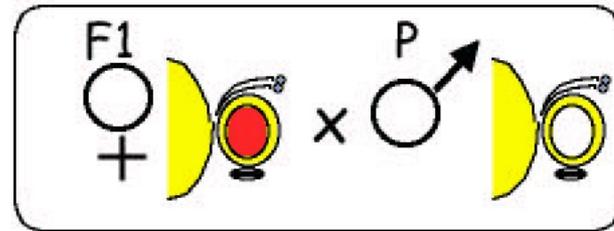
F1

X^A





Test Cross (1)



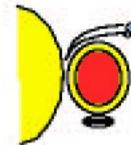
X^a

Y

X^A

$X^A X^a$

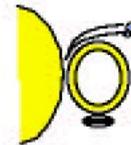
$X^A Y$



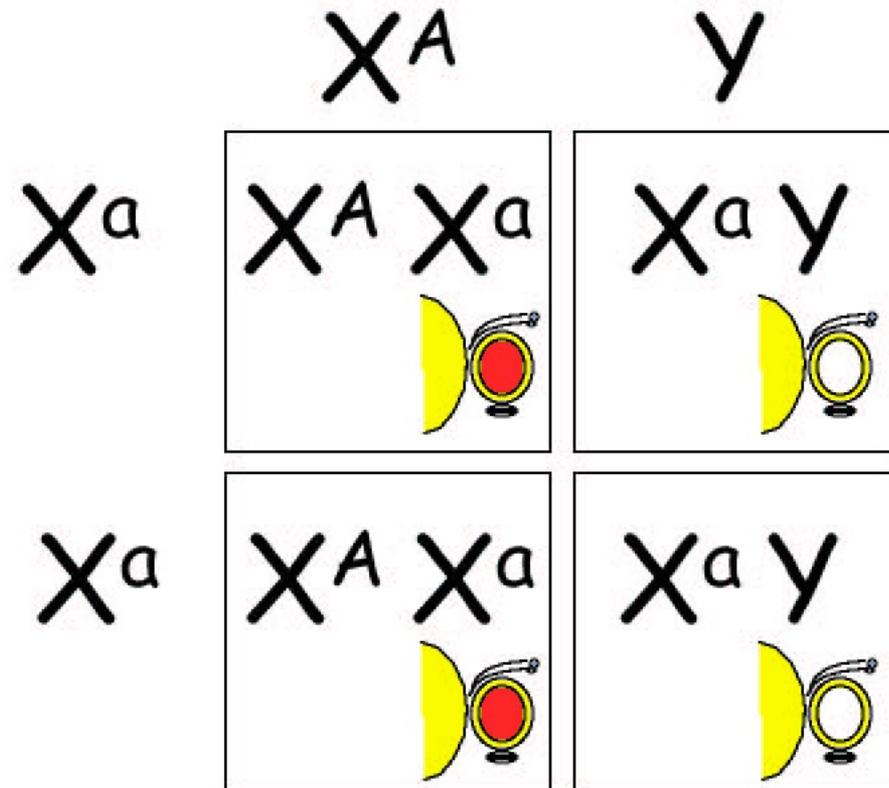
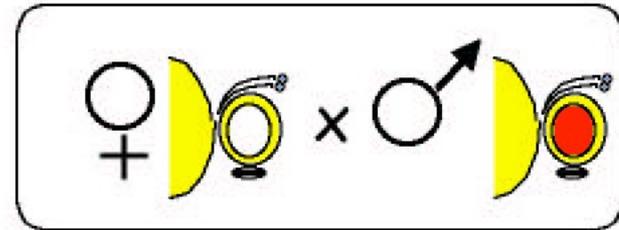
X^a

$X^a X^a$

$X^a Y$



Test Cross (2)



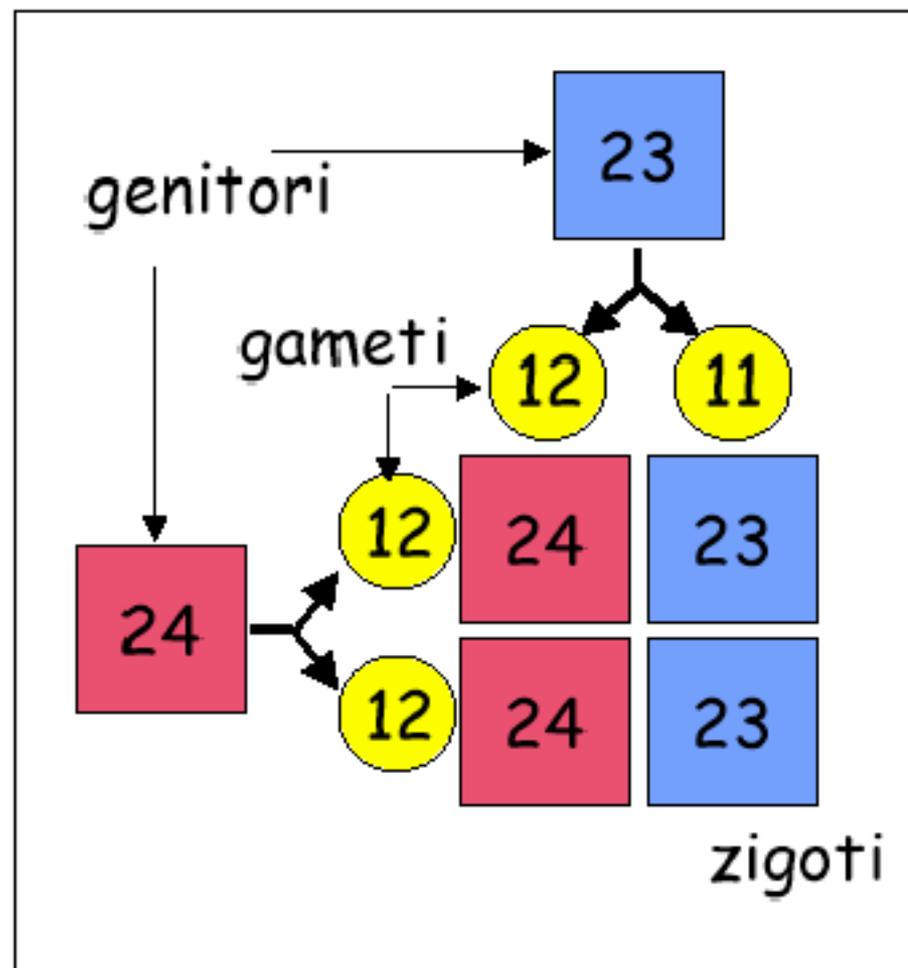
Quando non si ottengono gli stessi risultati da incroci reciproci e nella progenie si osservano rapporti diversi per i due sessi si può pensare che siano implicate caratteristiche legate ai cromosomi del sesso.

La determinazione del sesso

Nel 1905, Stevens e Wilson, studiando i cromosomi della **cavalletta**, trovarono che le femmine ne hanno 24, cioè 12 coppie, e i maschi 23, cioè 11 coppie e uno spaiato, detto cromosoma accessorio o **cromosoma X**.

Determinazione del sesso nella cavalletta

Le femmine fanno gameti
con 12 cromosomi,
i maschi ne fanno di due tipi,
con 11 o con 12 cromosomi

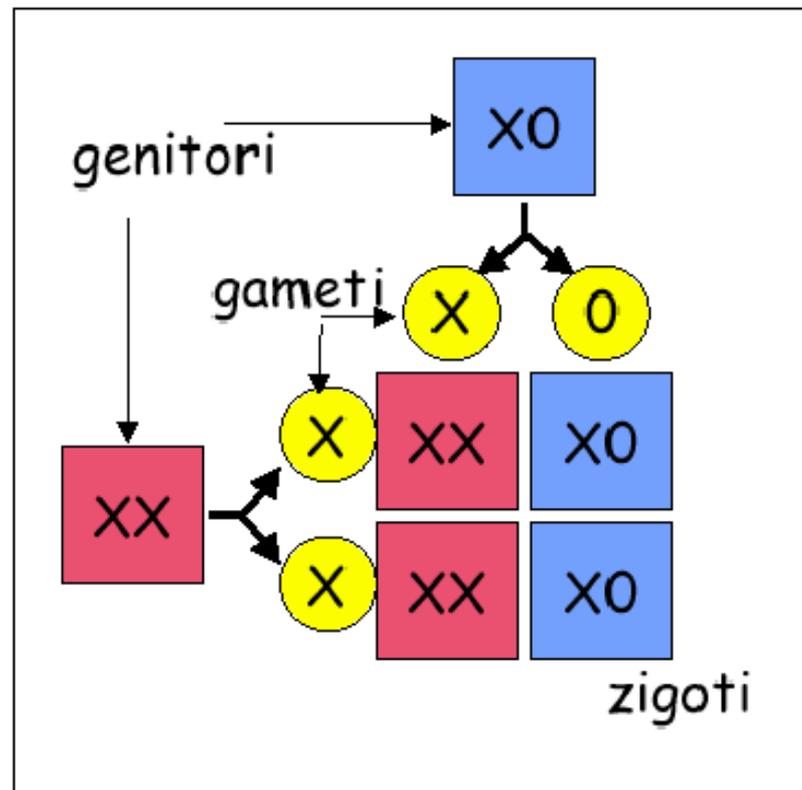


Rapporto sessi = 1 : 1

Determinazione del sesso

Maschio eterogametico
Modello XO

Alcuni insetti: cimici,
cavallette, scarafaggi

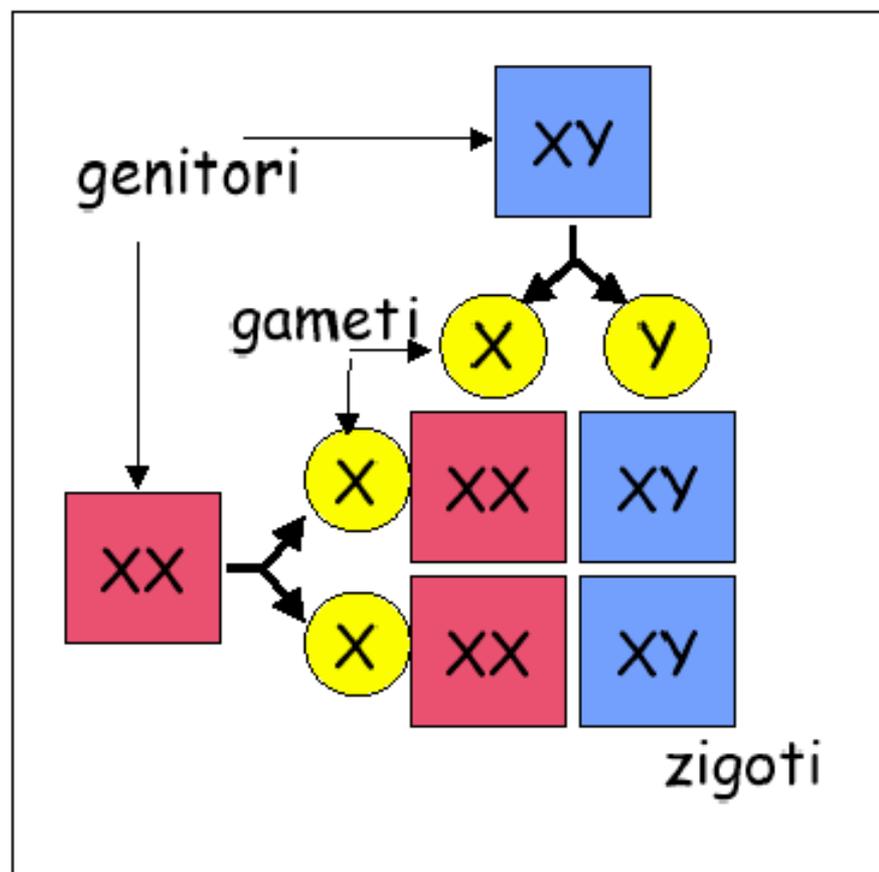


Rapporto sessi = 1 : 1

Determinazione del sesso

Maschio eterogametico
Modello XY

Alcuni insetti, mammiferi

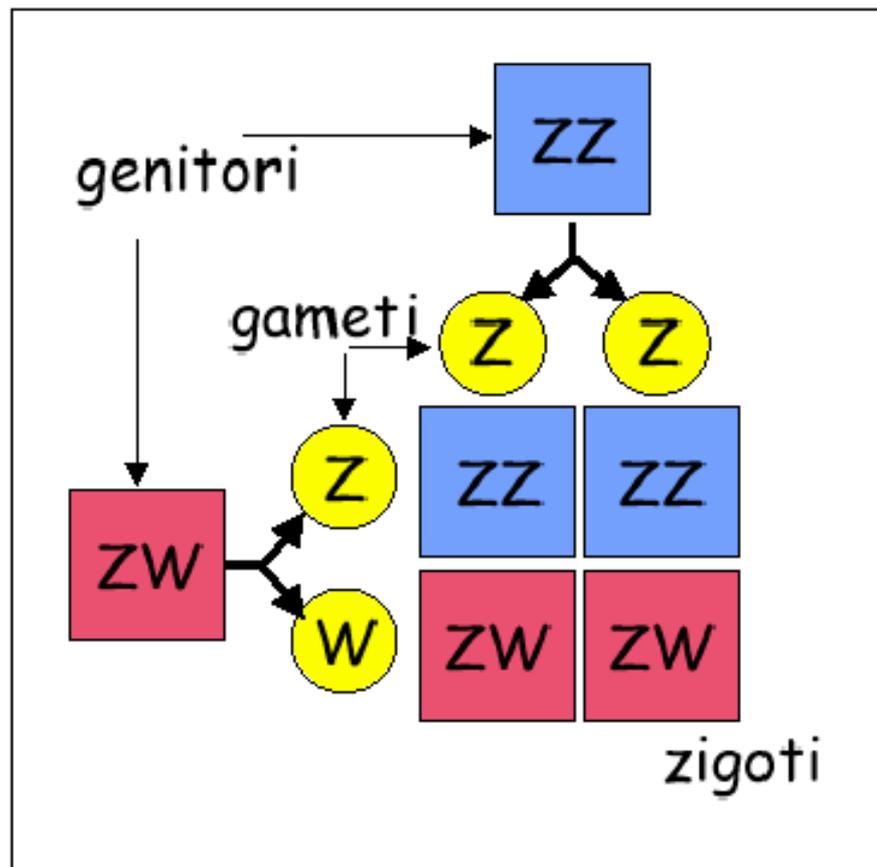


Rapporto sessi = 1 : 1

Determinazione del sesso

Femmina eterogametica
Modello ZW

Alcuni insetti,
uccelli, pesci

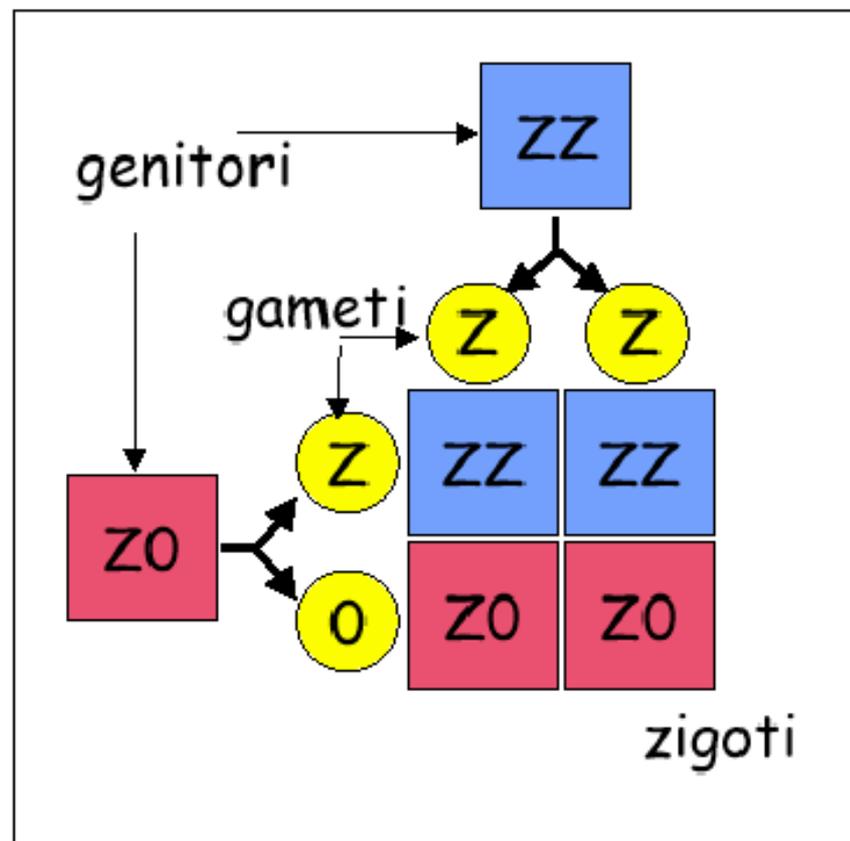


Rapporto sessi = 1 : 1

Determinazione del sesso

Femmina eterogametica
Modello ZO

Alcuni insetti



Rapporto sessi = 1 : 1

Genotypic sex determination

X chromosome-autosome balance system - Drosophila:

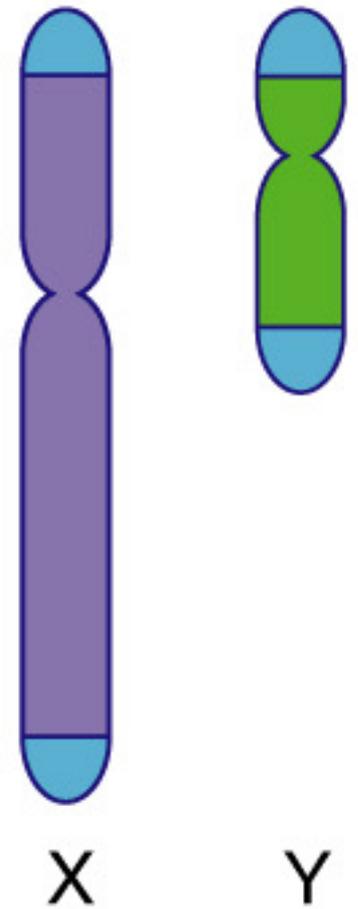
- ✓ Y does not determine sex (XXY is female, XO is male).
- ✓ Sex is determined by the ratio of X chromosomes to autosomes (A).

Normal female	AA and XX	1:1
Normal male	AA and XY	1:2

- ✓ In contrast to mammals, X chromosome on male is up-regulated so that transcription level equals that of XX female.
- ✓ For aneuploid flies:

Female	$X:A \geq 1.0$
Male	$X:A \leq 0.5$
Intersex	$0.5 \leq X:A \leq 1.0$ (sterile, mixed traits)

Cromosomi X e Y



CROMOSOMA X

- Cromosoma sub-metacentrico equivalente al 6% del genoma umano.
 - Sono note 100 malattie che si trasmettono come caratteri legati all'X.
 - **Inattivazione casuale di uno dei due cromosomi nelle femmine.**
-
- Esistono casi in cui si ha inattivazione preferenziale di un cromosoma X: un cromosoma X femminile mostra gravi alterazioni, durante la selezione clonale sopravvivranno soltanto le cellule che hanno inattivato questo cromosoma.

CROMOSOMA Y

Cromosoma di piccole dimensioni, con un braccio corto (p) molto più piccolo del braccio lungo (q). La regione terminale Yp, durante la meiosi si appaia con la regione terminale Xp (regioni pseudoautosomiche-PAR), e avviene il crossing-over (omologia dei cromosomi X e Y solo a livello di queste regioni).



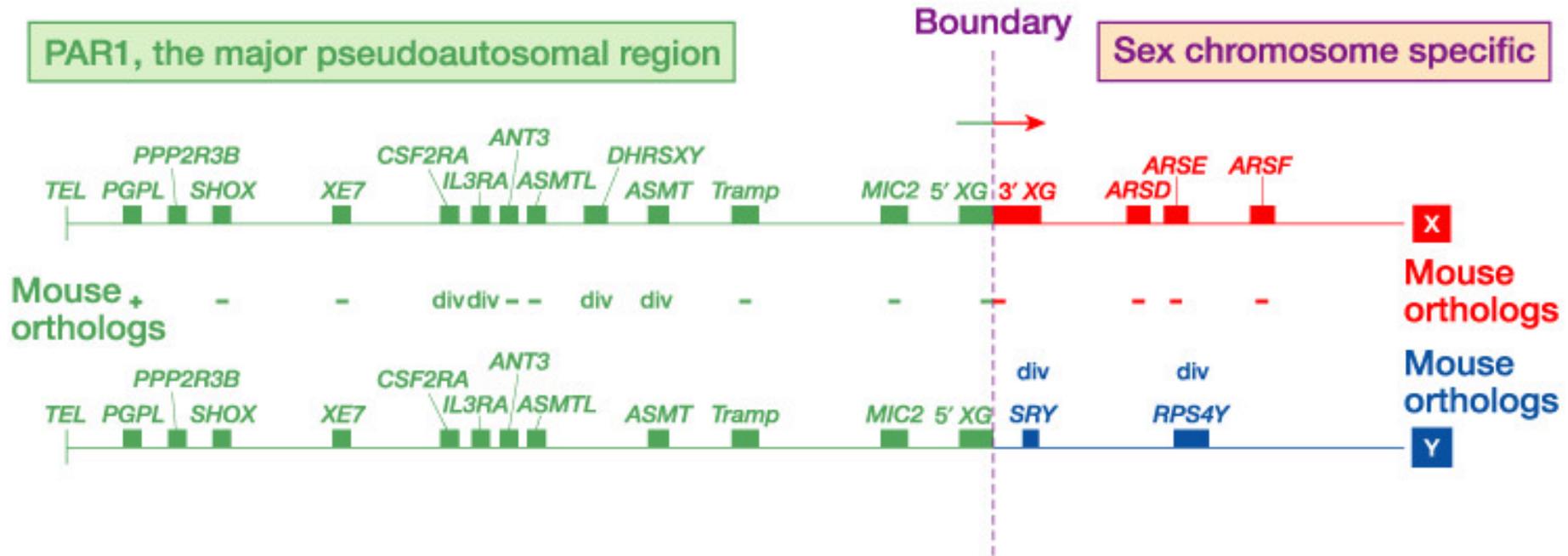


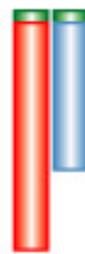
Figure 12-15 Human Molecular Genetics, 3/e. (© Garland Science 2004)

Sex chromosomes,
NRY emerge
(*SRY* region stops
recombining)
~290–350 Myr ago

Second main expansion
of NRY (*RBMY*,
RPS4Y)
~230–300 Myr ago

Third main expansion
of NRY (*SMCY*,
UBE1Y)
~130–170 Myr ago

Translocation
expands PARp
~80–130 Myr ago



Autosome
pair

XY

XY

XY

↓
Autosomes
in birds

↓
XY in
monotremes

↓
XY in
marsupials

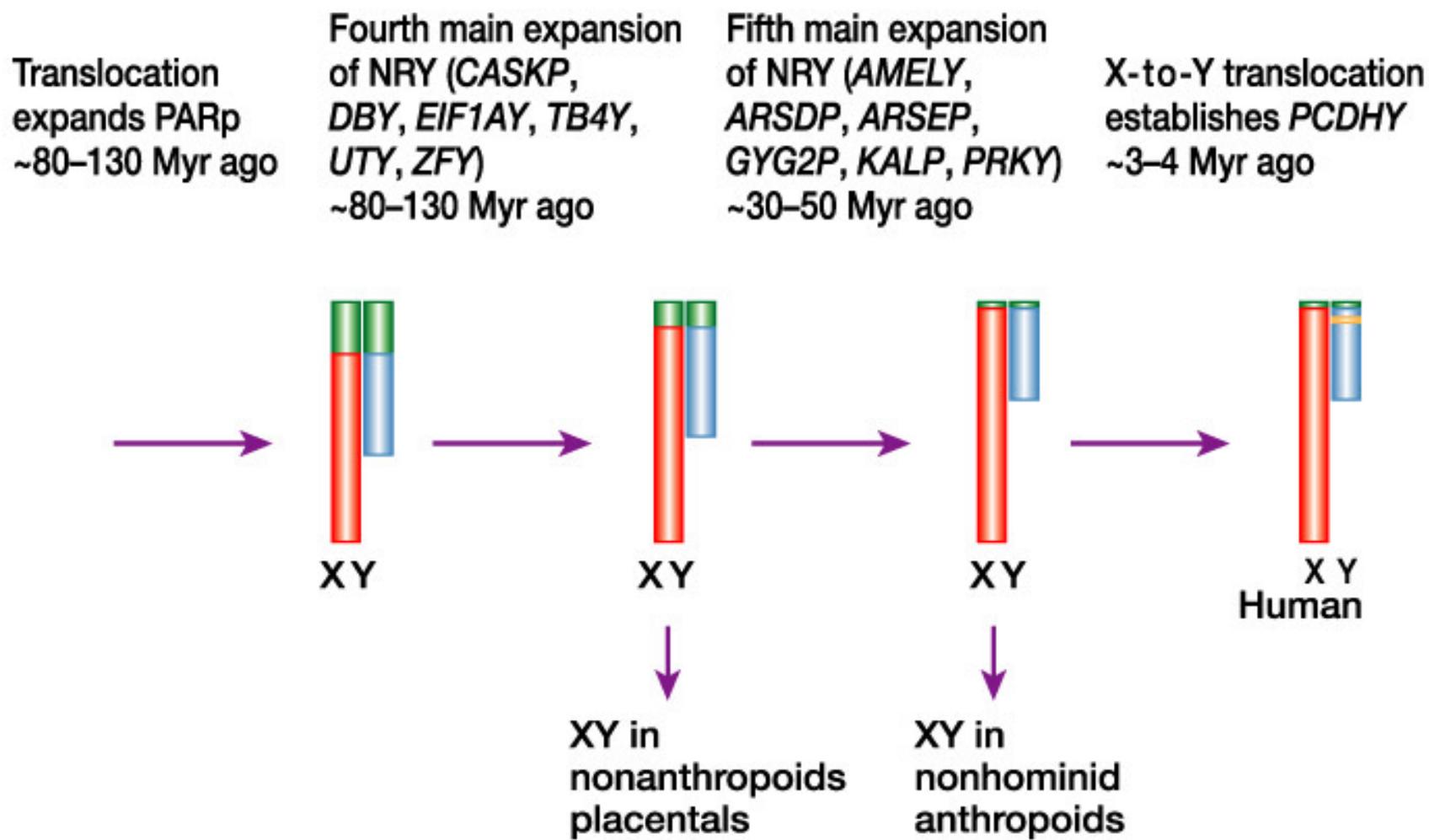
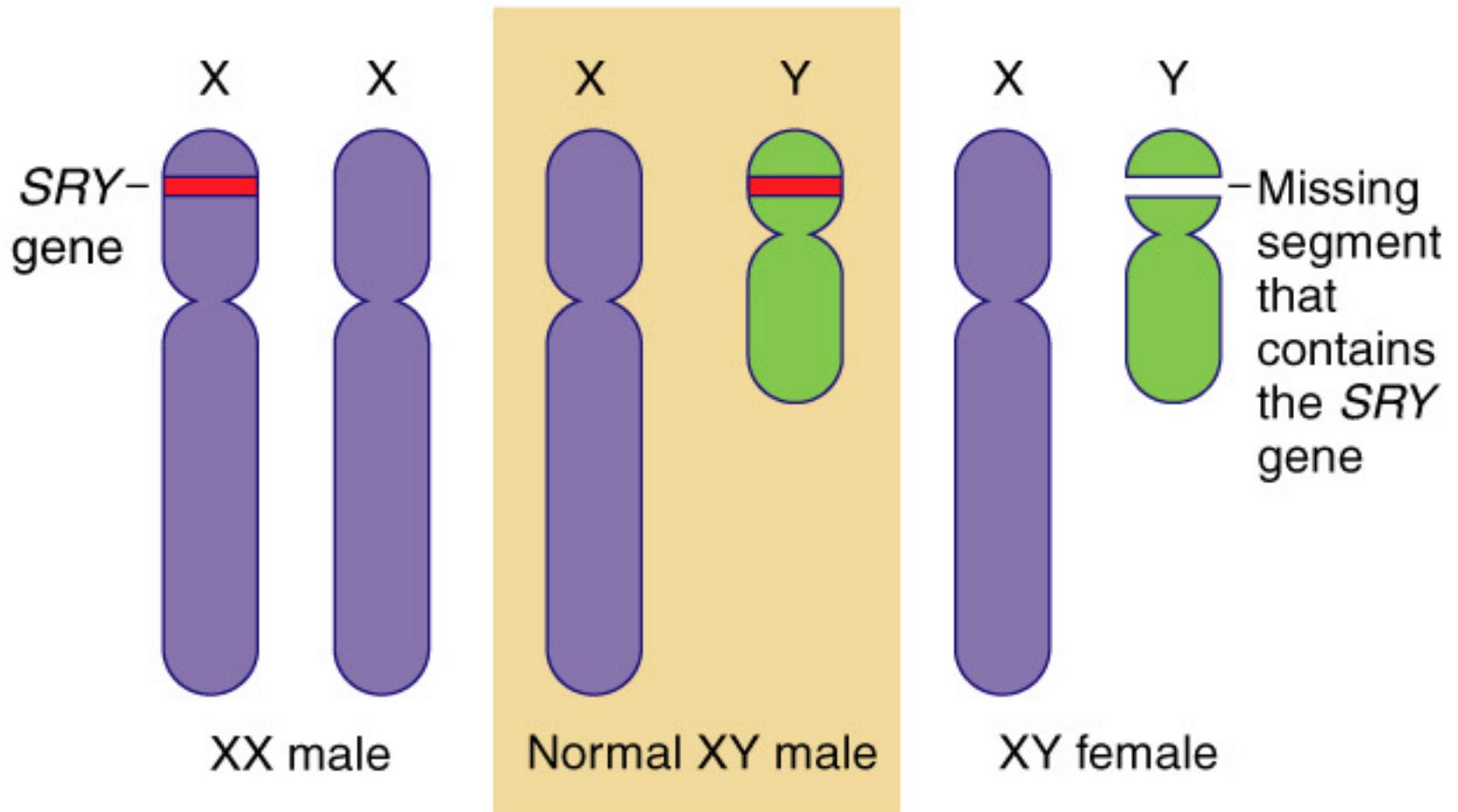


Figure 12-16 part 2 of 2 Human Molecular Genetics, 3/e. (© Garland Science 2004)

Vicino alla regione PAR è localizzato un complesso genico definito TDF

(Testis Determining Factor) coinvolto nella determinazione del sesso maschile.

Al suo interno sono contenuti i geni ZFY e SRY, candidati per la differenziazione in senso maschile.



Genotypic sex determination

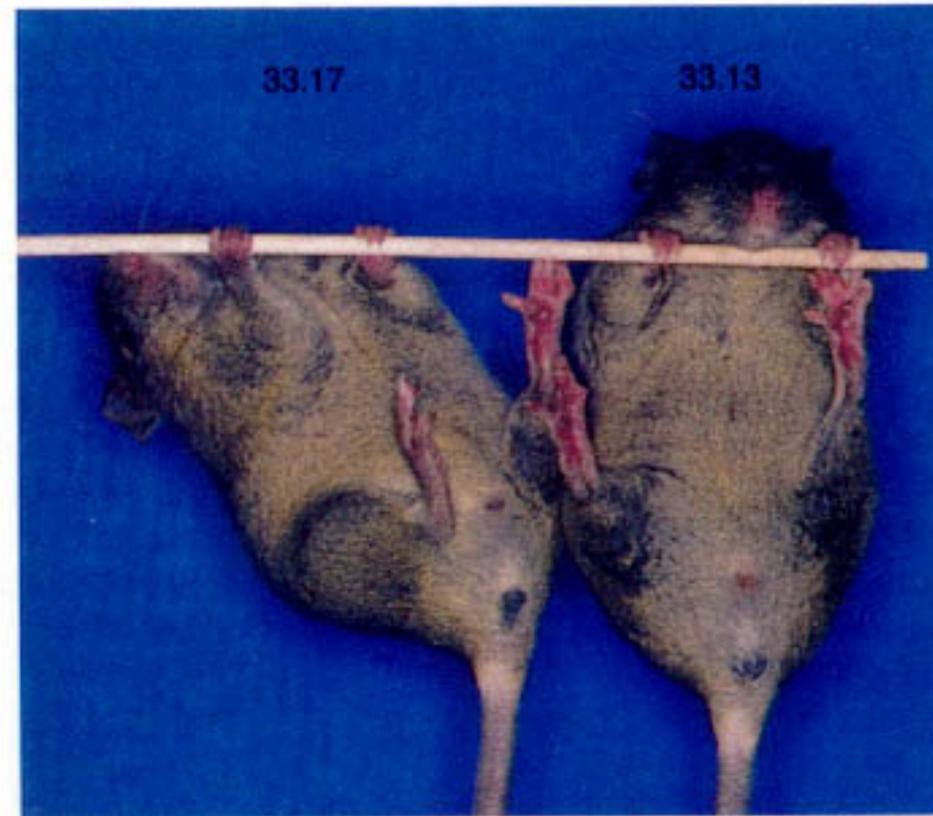
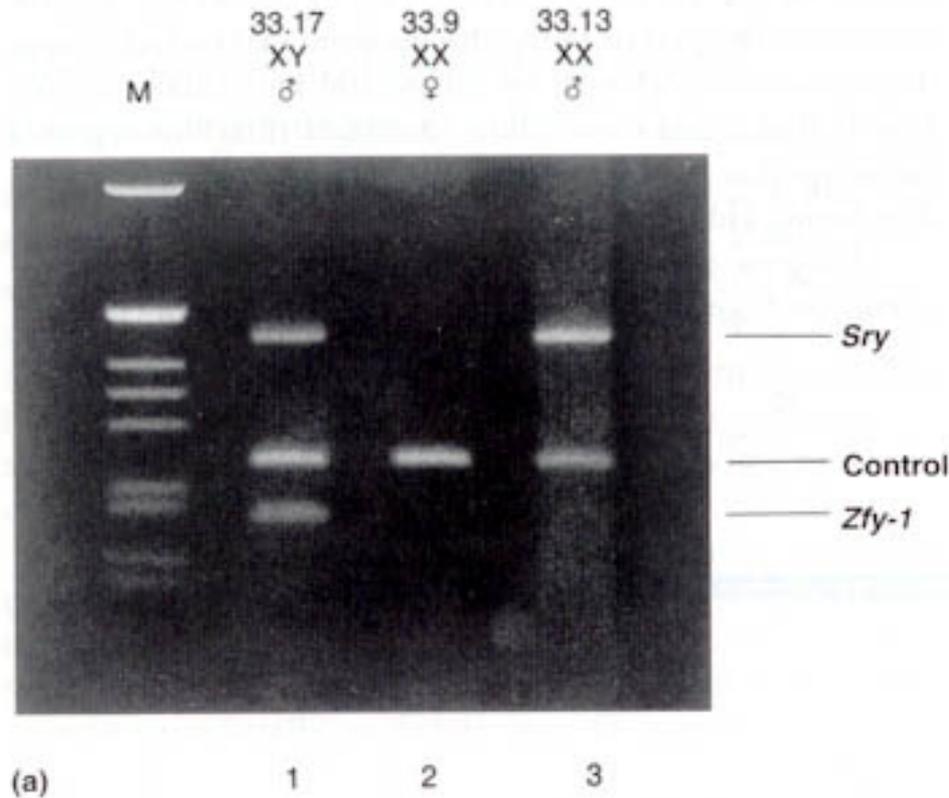
Gene for “Maleness” on the Y chromosome:

- ✓ Gene(s) on the Y chromosome produce “testis-determining factor”.
- ✓ Results in gonad differentiation during development.
- ✓ Other differences between sexes are secondary results of hormones and other factors produced by the gonads.
- ✓ Human SRY (sex-determining region Y) is the sex-determining gene that produces “TDF” protein.
- ✓ TDF is a transcription factor that upregulates expression of SOX9, which occurs in the same region of the Y chromosome.

The Transgenic Sry Experiment:

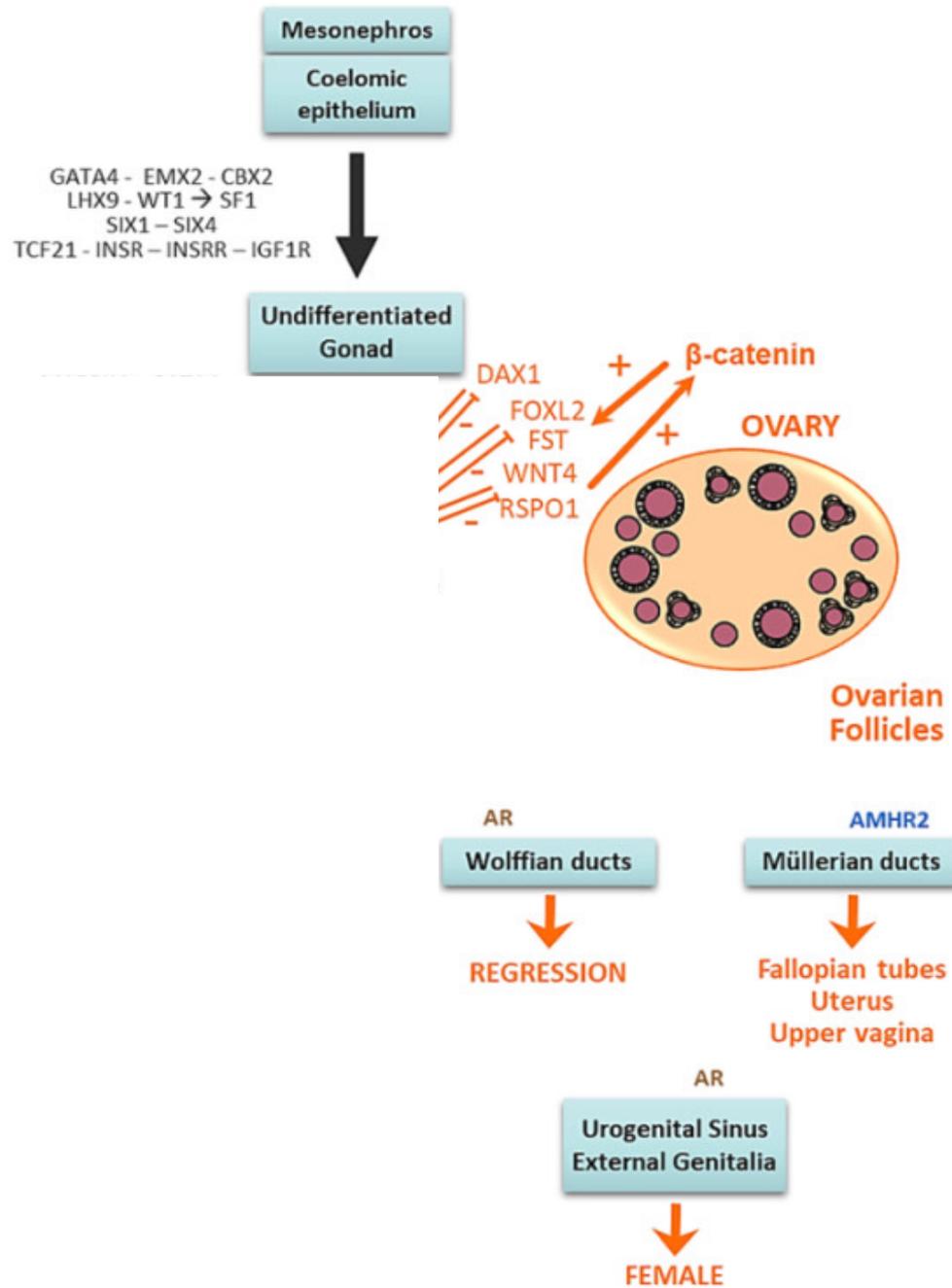
- Reference: Nature 351:117 (1991)
- Nuclei of fertilized XX eggs were injected with Sry gene, then the eggs were transplanted to surrogate mothers.
- Sry gene then randomly incorporated into a chromosome and was inherited in subsequent cell divisions.
- Animals karyotyped after development to adult.

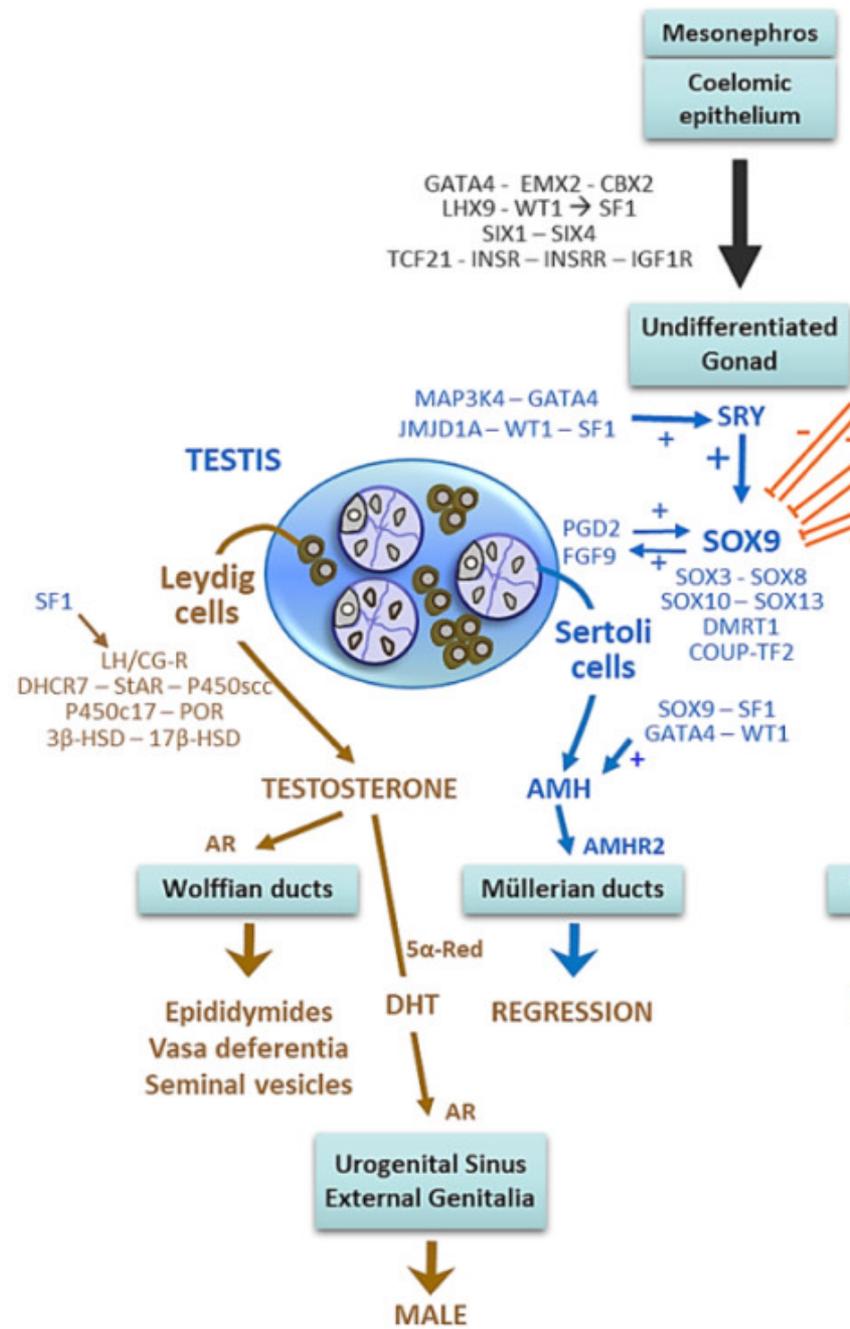
Genotypically Female Mice Transgenic for SRY are Phenotypically Male



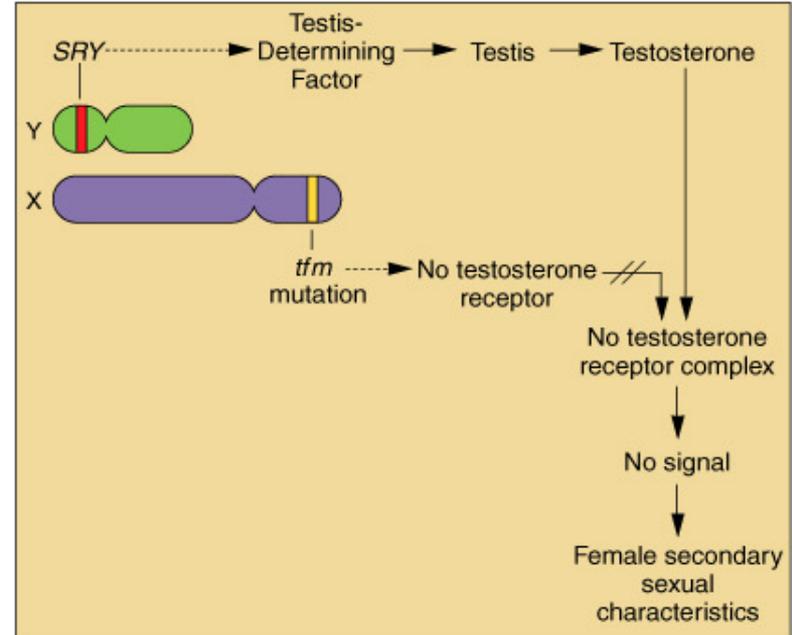
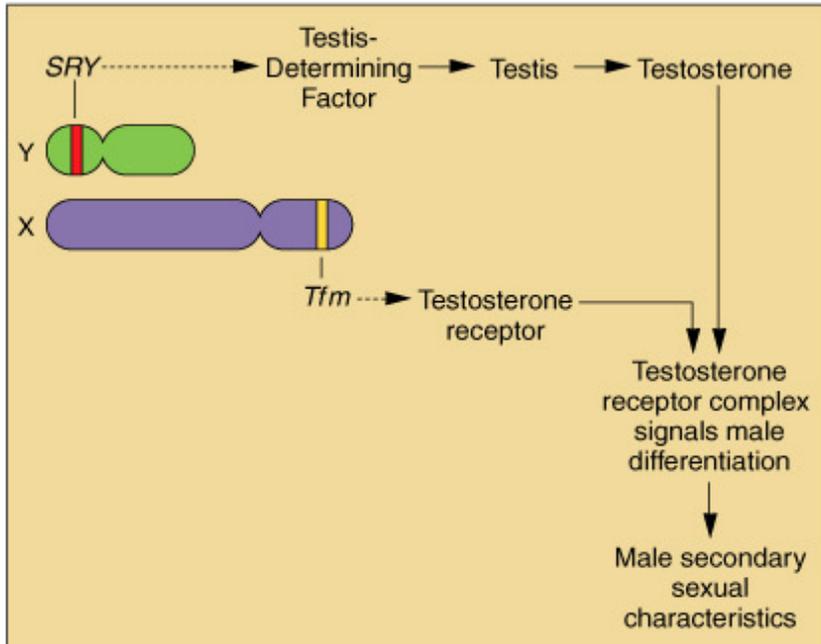
XY male

XX male

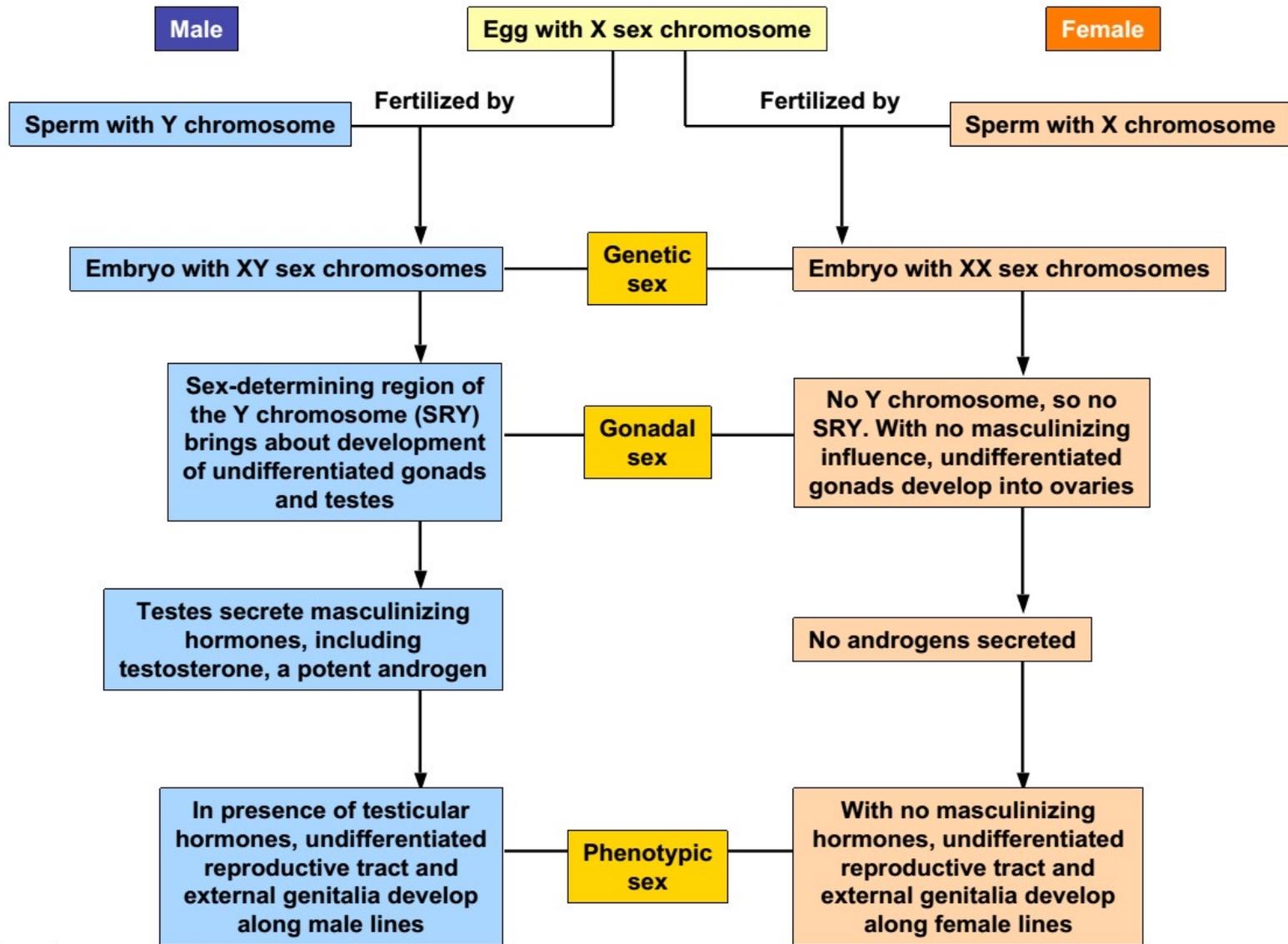


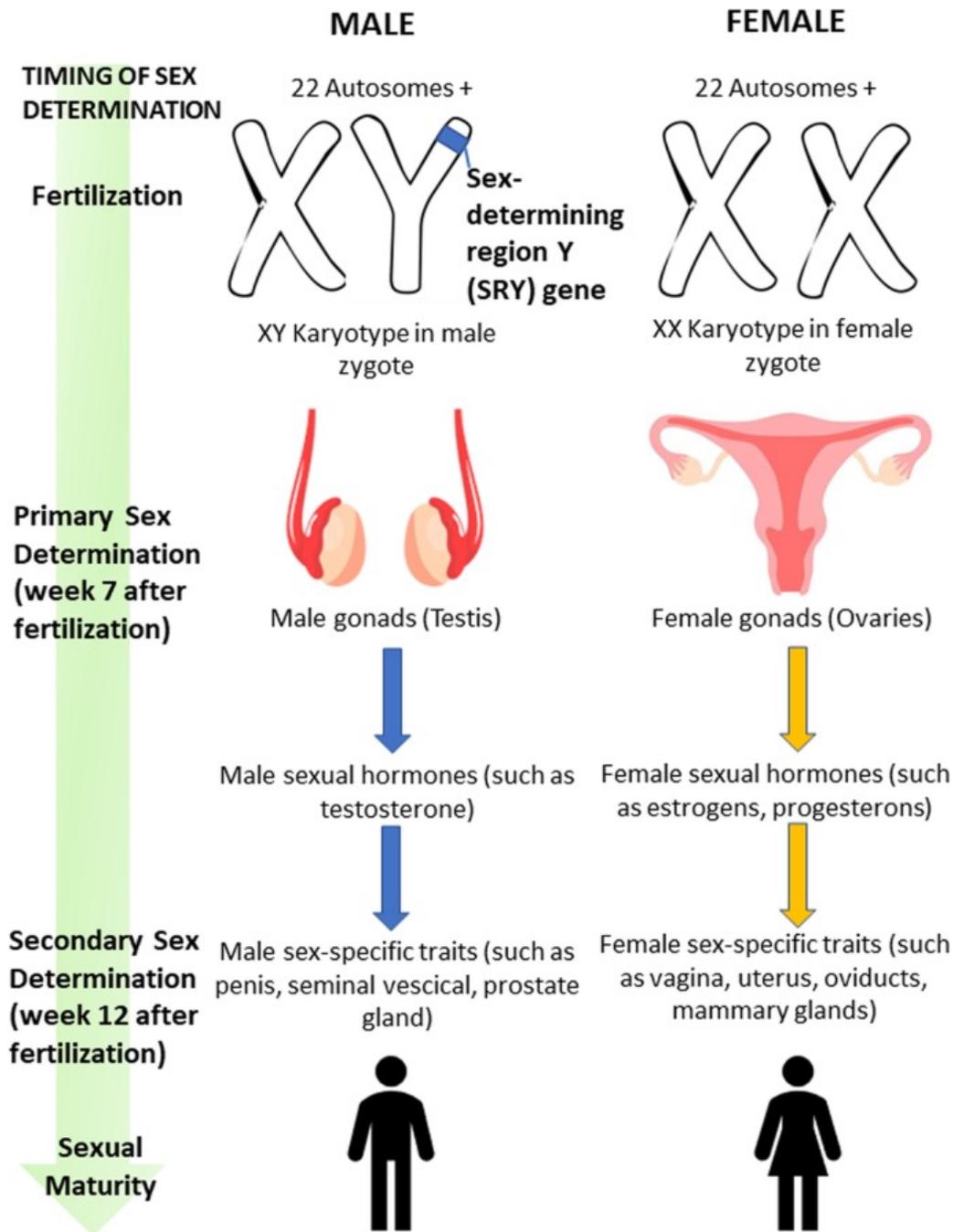


SRY necessita anche di segnali sul cromosoma X



(b) Male with the *tfm* mutation and testicular feminization.





EREDITARIETA' Y-LINKED

CARATTERISTICHE

1. Colpisce esclusivamente i maschi
2. I maschi affetti hanno sempre un padre affetto.
3. Tutti i figli di un uomo affetto sono affetti.

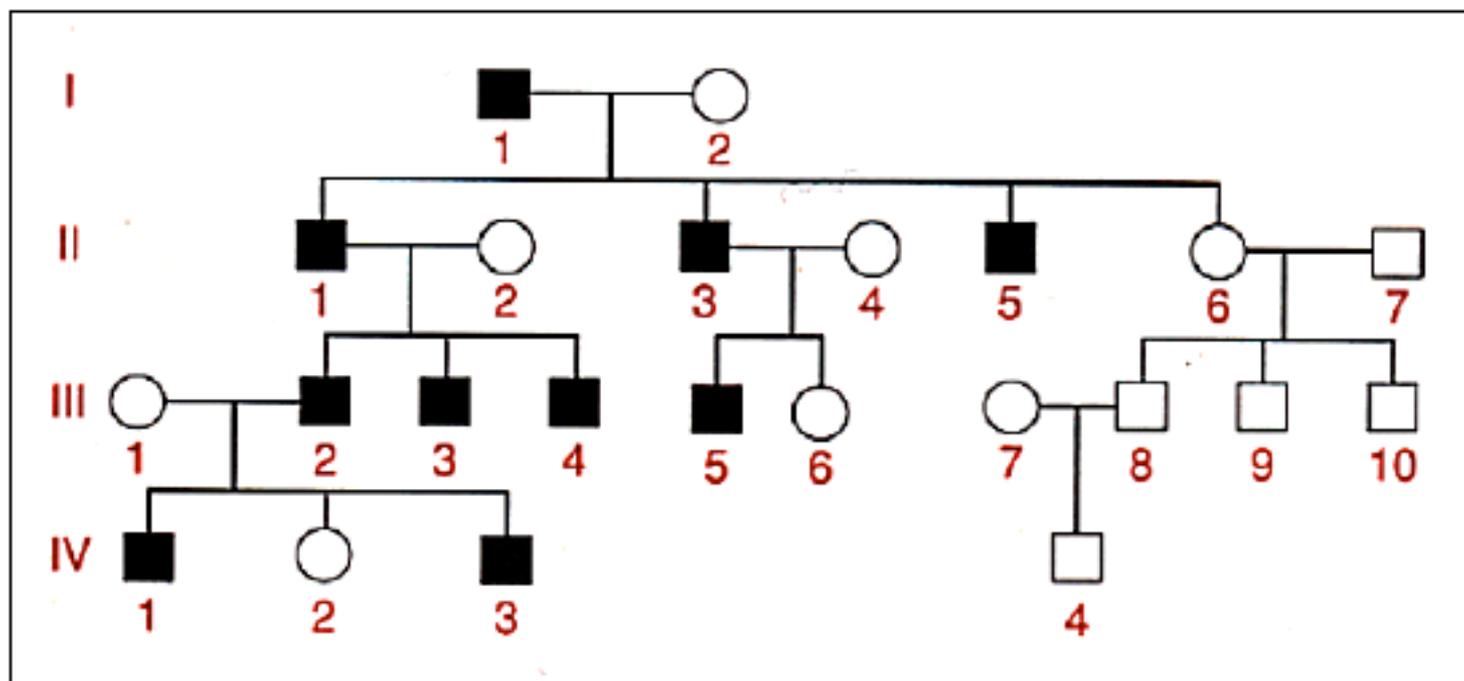
Si conoscono caratteri legati all'Y ma non malattie.

Pochissimi i geni individuati:

SRY,

geni implicati nel controllo della statura, nella spermatogenesi.

Dosage of genes in the azoospermia factor (AZF) regions are known to be important for fertility including USP9Y, DBY, UTY, TBY4, DAZ, CDY1, and TSPY1



Eredità associata all' Y

- Colpisce solo i maschi
- I maschi affetti hanno sempre un maschio affetto
- Tutti i figli maschi di un affetto sono affetti

La quasi totalità dei geni è biallelica



espressione di entrambi gli alleli o di nessuno dei due alleli

ECCEZIONI

•AUTOSOMI

-**IMPRINTING GENOMICO** (emizigosi funzionale). L'allele che si esprime dipende dal genitore da cui deriva

-**ESCLUSIONE ALLELICA** in seguito a riarrangiamento programmato del DNA nei linfociti B -> Ig e nei linfociti T-> TCR (emizigosi funzionale)

•CROMOSOMI DEL SESSO

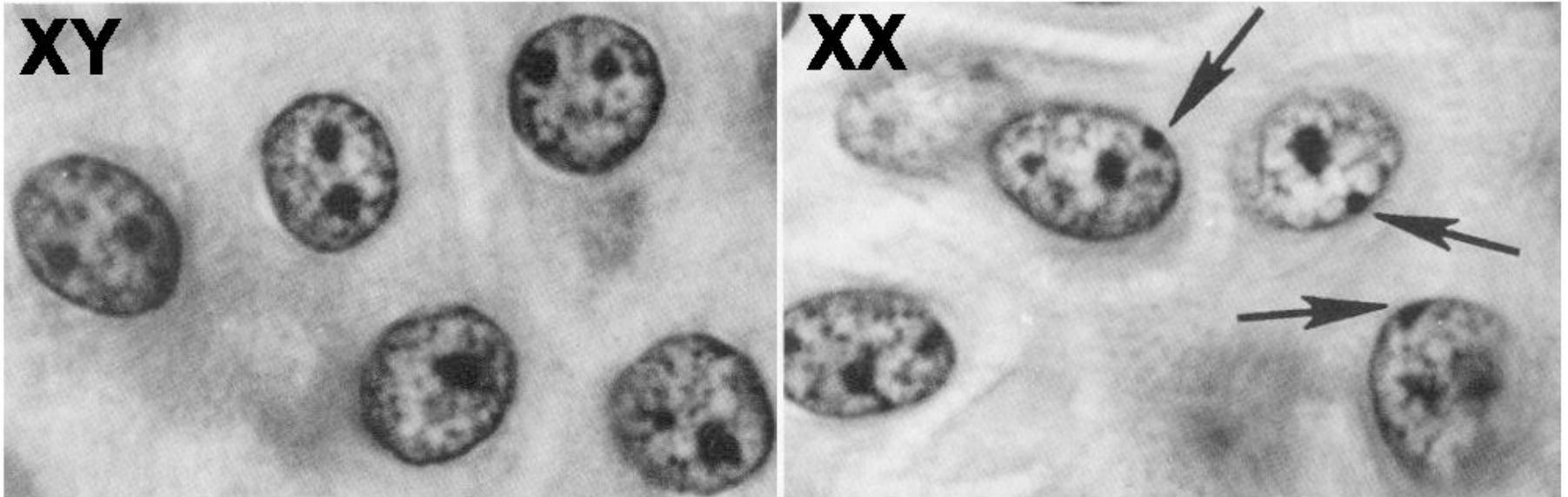
-**XY** emizigosi costitutiva

-**XX** inattivazione X (corpo di barr), emizigosi funzionale (compensazione di dose)

Genotypic sex determination

Dosage Compensation for X-linked Genes in Mammals:

- ✓ Female somatic cell nuclei contain a Barr body-a condensed, inactivated X chromosome.
- ✓ Most genes are inactivated but not all.
- ✓ Inactive X is randomly chosen in each cell at 16 days post-fertilization in humans.
- ✓ Barr bodies - easily visible under the light microscope.



Genotypic sex determination (cont.)

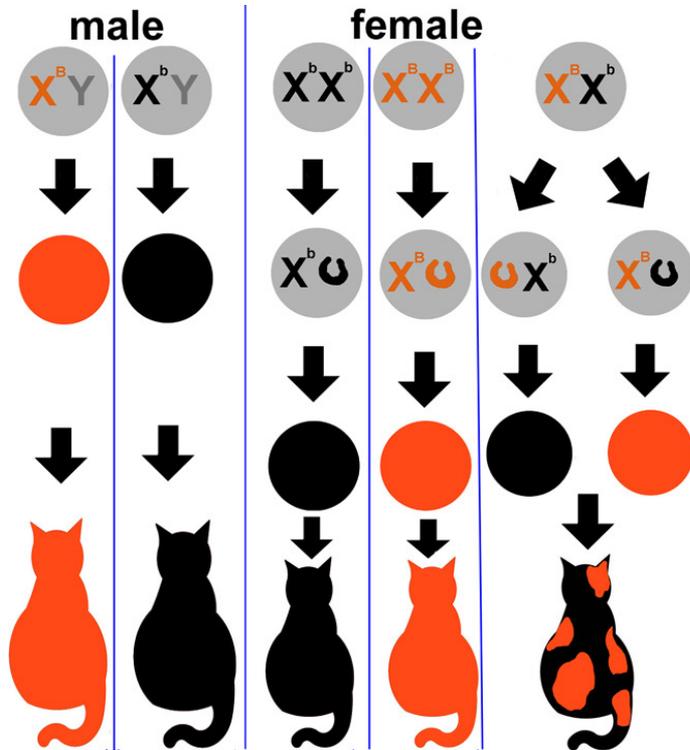
Dosage Compensation for X-linked Genes in Mammals:

- ✓ Descendants of each cell line have the same inactivated X, resulting in a mosaic. But different cell lines have different inactivated X.
- ✓ Results in mosaic color pattern seen in calico cats (X-linked genes for black and orange hair are inactivated randomly).



http://www.bio.miami.edu/dana/pix/calico_overview.jpg

INATTIVAZIONE DEL CROMOSOMA X



Gatti tartarugati sono sempre femmine eterozigoti

Il cromosoma X porta i geni per il colore del pelo:

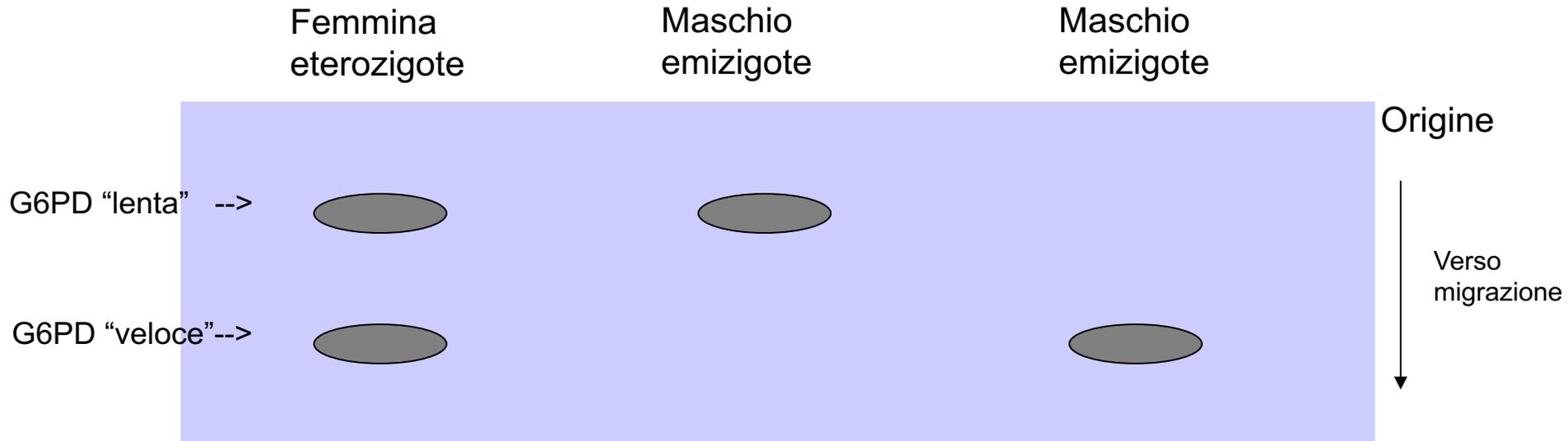
Un gatto calico è una femmina con genotipo $OoBB$ o $OoBb$

B: colore nero;

O: colore arancione, indipendentemente dal locus B.

Le zone bianche sono il risultato dell'attività di un altro gene, posto su un altro cromosoma.

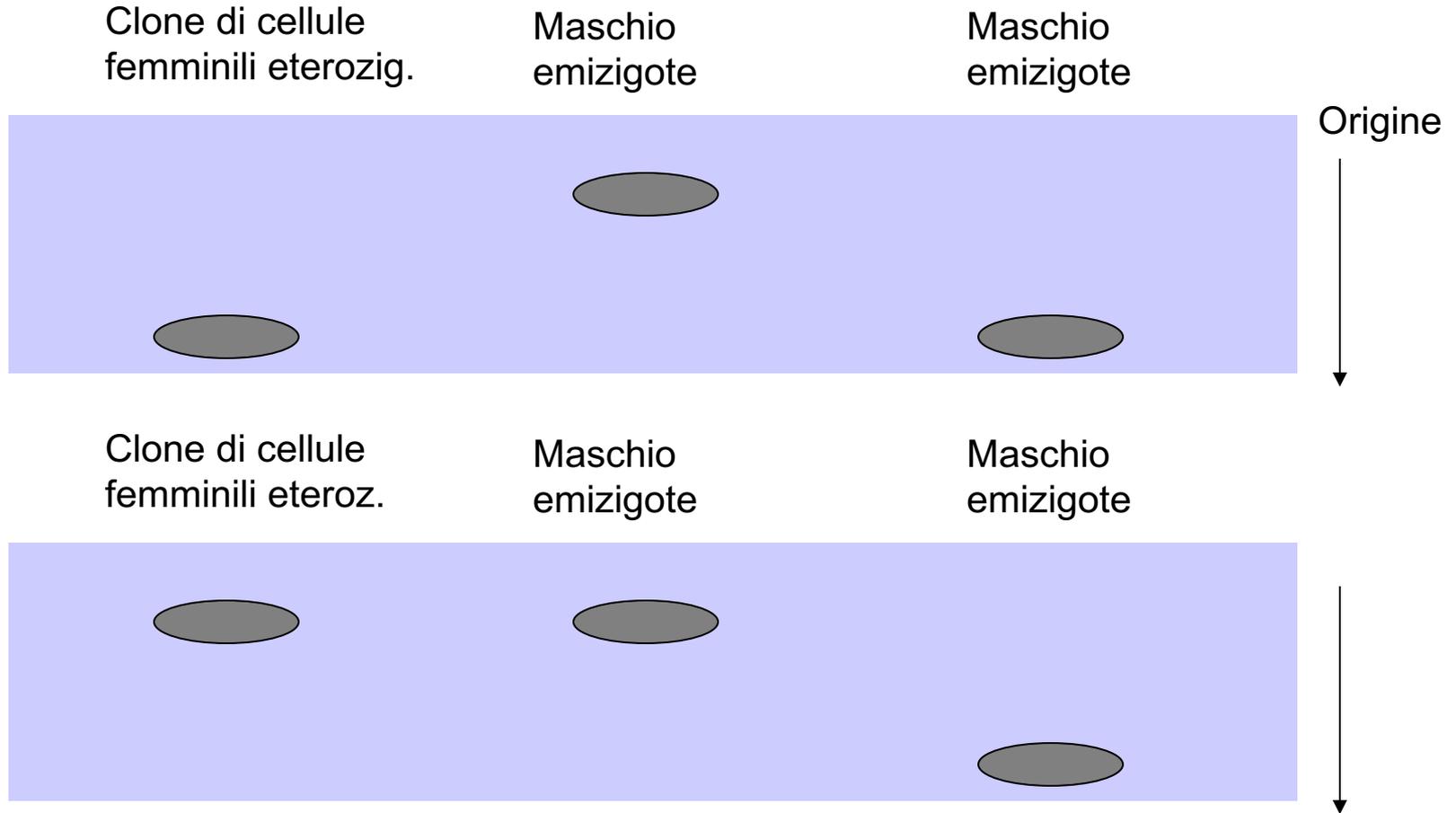
Nell'uomo: analisi elettroforetica delle proteine G6PD da sangue



Ipotesi di Mary Lyon
(ogni cellula femminile esprime un solo cromosoma X)

Ipotesi di Mary Lyon

(ogni cellula femminile esprime un solo cromosoma X)

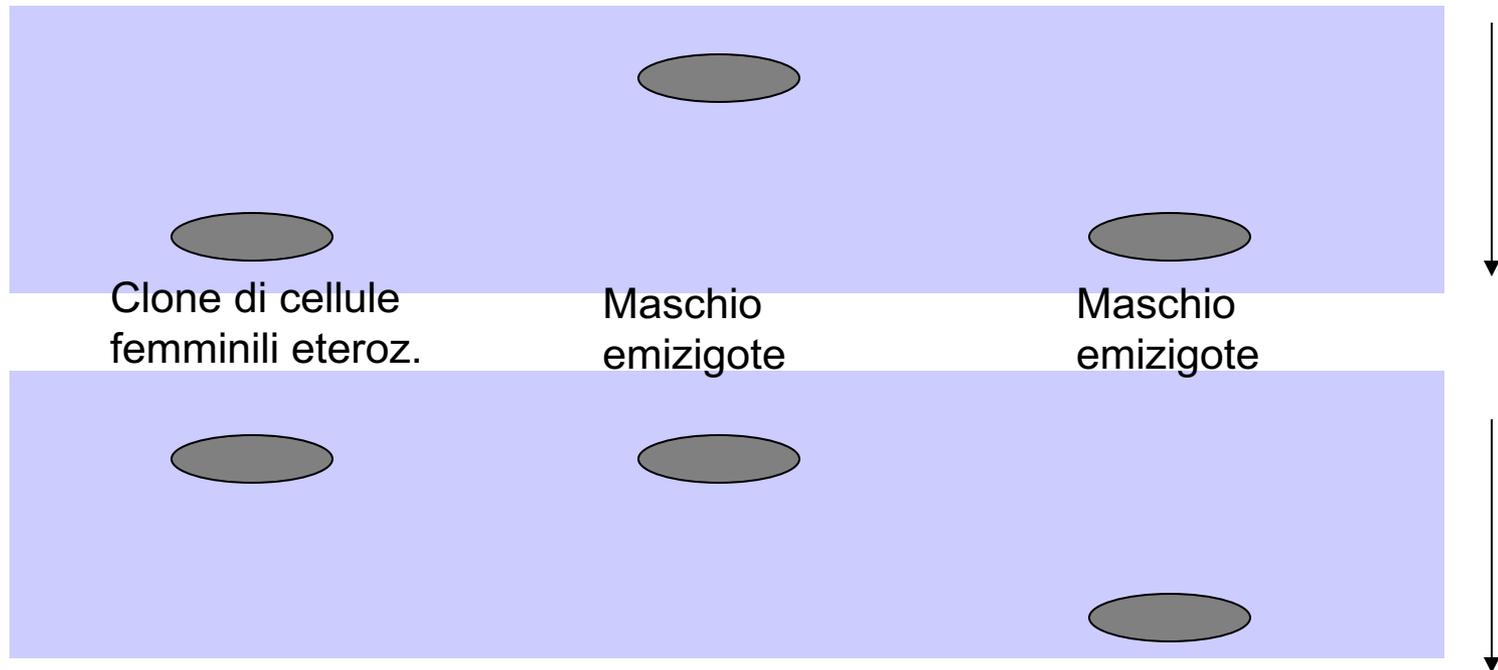


ogni cellula femminile o clone di cellule esprime un solo cromosoma X

Verifica ipotesi

Piccoli campioni di cute prelevati da una donna eterozigote per gli alleli G6PD veloce e G6PD lento.

1. Sminuzzare il tessuto per separare le singole cellule
2. Coltivare le cellule in un terreno di coltura liquido e poi disperderle su un terreno solido. Le cellule si divideranno formando tanti cloni.
3. Prelevare un certo n° di cloni, coltivarli separatamente in coltura, per espandere le cellule.
4. Preparare i lisati proteici dalle diverse colture
5. Analizzarli mediante elettroforesi



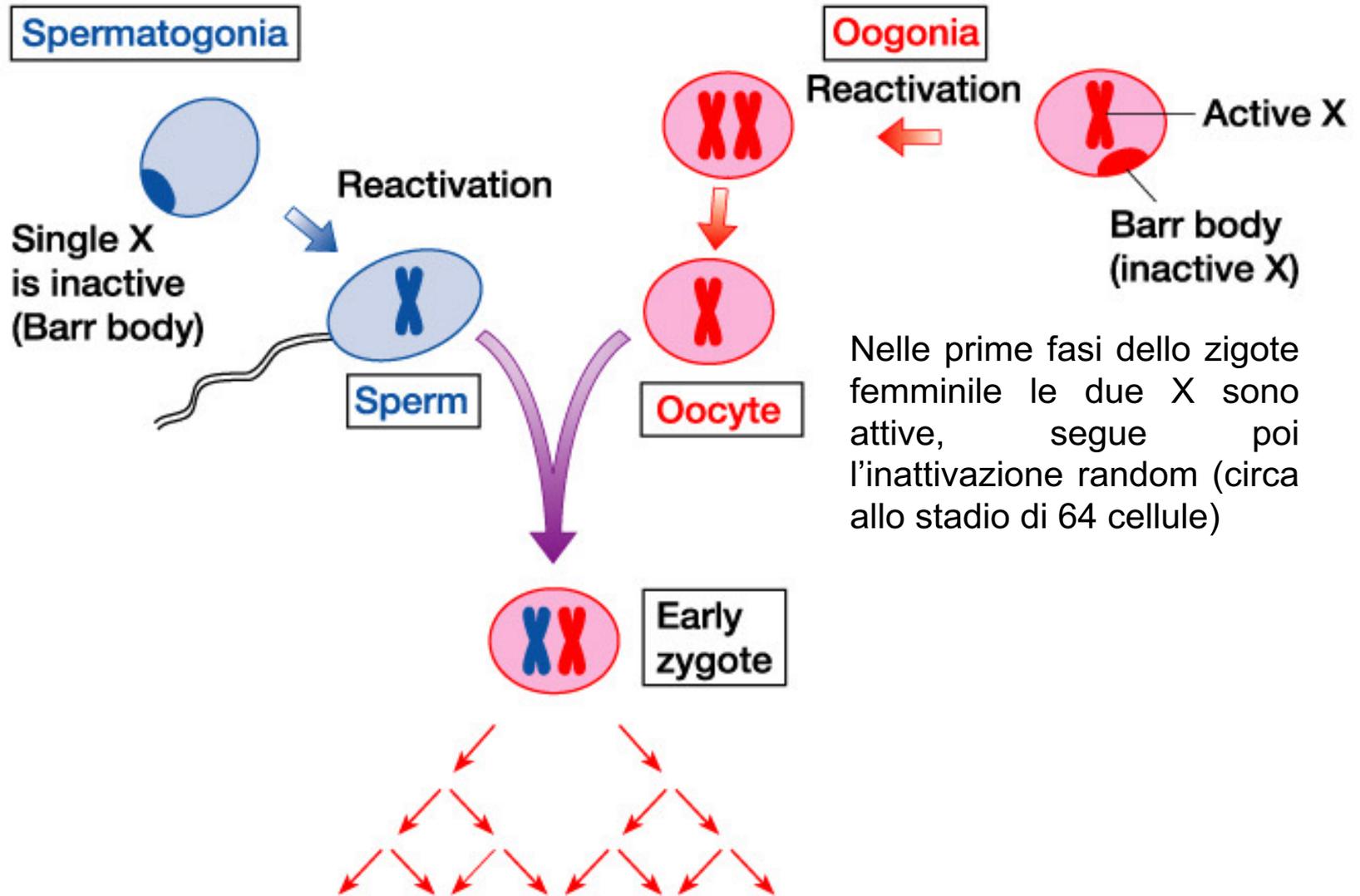
l'inattivazione di un cromosoma X ha 3 conseguenze che sono importanti sia geneticamente che clinicamente:

- compensazione di dosaggio
- variabilità di espressione nelle femmine eterozigoti

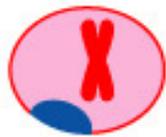
conseguenze estreme sono la normalità in caso di eterozigosi per geni dominanti patologici o la femmina eterozigote cosiddetta “manifestante” per eterozigosi di geni patologici recessivi (Lyonizzazione sfavorevole)

- presenza di mosaicismo di espressione genica nelle donne (due linee cellulari)

(A)

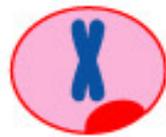


Nelle prime fasi dello zigote femminile le due X sono attive, segue poi l'inattivazione random (circa allo stadio di 64 cellule)

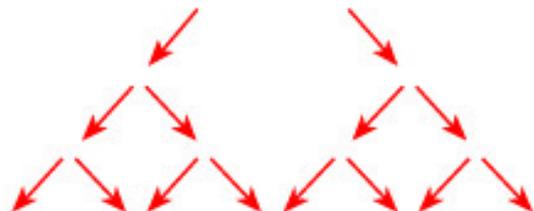


**Example of
paternal X inactivated**

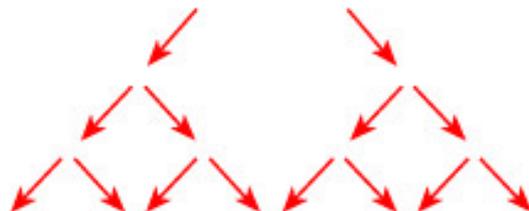
+



**Example of
maternal X inactivated**



**All descendent
cells have paternal X
inactivated
(stable inactivation)**



**All descendent
cells have maternal X
inactivated
(stable inactivation)**

**Late
blastocyst**

**Random inactivation of
maternal or paternal X in
different cells resulting in
mosaicism**

Zygote

$X^P X^m$

Early
Cleavage
Stage

$X^P X^m$

$X^P X^m$

Random
X-chromosome
inactivation

X^P

X^m

X^m

X^P

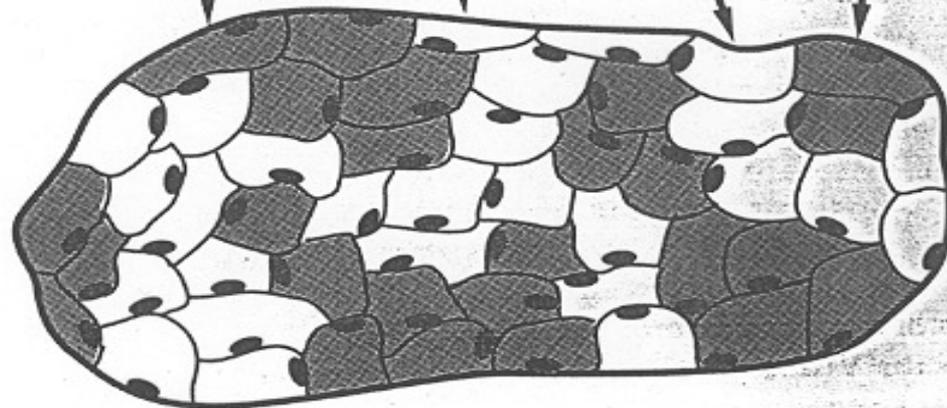
X^P

X^m

X^m

X^P

Adult
female
mosaic



Il processo di inattivazione del cromosoma X richiede quattro tappe:

1. Il conteggio dei cromosomi,
2. La scelta di un X da inattivare
3. L' inattivazione vera e propria.
4. Il mantenimento dell' inattivazione

1. **Il conteggio dei cromosomi:** vi è una complessa regione chiave su ciascun cromosoma X, denominata XIC (centro di inattivazione dell'X). Perché avvenga l' inattivazione devono essere presenti nei nuclei due o più XIC.



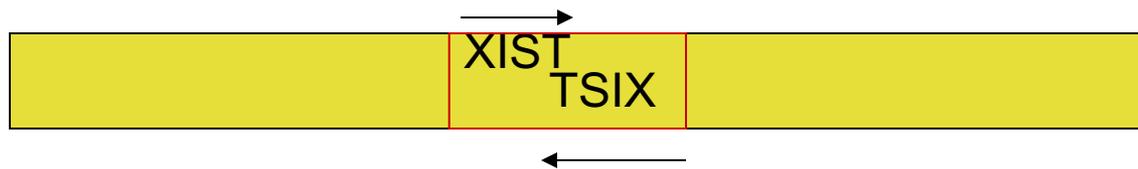
XIC controlla l'inizio e la propagazione dell'inattivazione

L'idea che esista un centro d' inattivazione deriva dal fatto che nel caso di una traslocazione solo uno dei due segmenti risultanti va incontro ad inattivazione (quello che porta Xic)

2. La scelta dell'X da inattivare



All'interno di XIC sono presenti più loci:



- XIST (X inactive specific transcripts). Il gene XIST è espresso dall'X inattivo, al contrario degli altri geni associati all'X; XIST codifica per un RNA poliadenilato, privo di ORF (non coding RNA) di 17 kb; XIST RNA è responsabile dell'inattivazione; Probabilmente la stabilizzazione dell'RNA codificato da XIST media l'inizio dell'inattivazione.

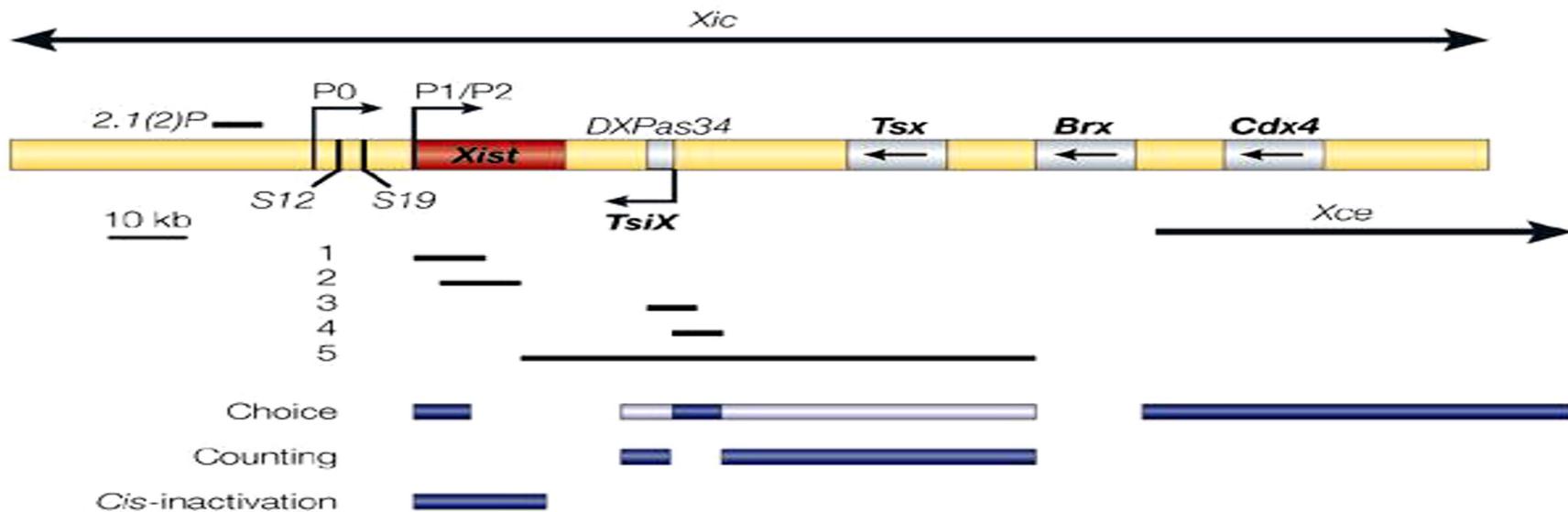
2. La scelta dell'X da inattivare

TSIX è un trascritto antisenso di XIST

Viene trascritto durante il periodo di pre-inattivazione

Il suo promotore è localizzato al 3' di XIST

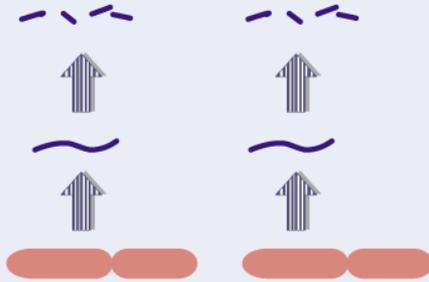
The X inactivation center



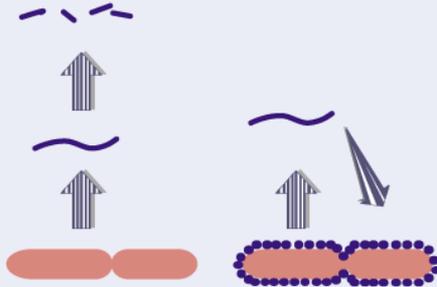
La delezione del 5' di Tsix porta ad una inattivazione non random (**preferenziale**) del cromosoma X delecto -> interviene nella scelta del cromosoma X da inattivare

Figure 19.49 X-inactivation involves stabilization of *XIST* RNA, which coats the inactive chromosome.

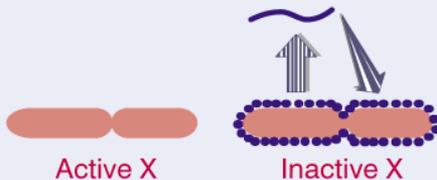
Both X chromosomes express *XIST*: RNA is unstable



RNA is stabilized and coats one X chromosome



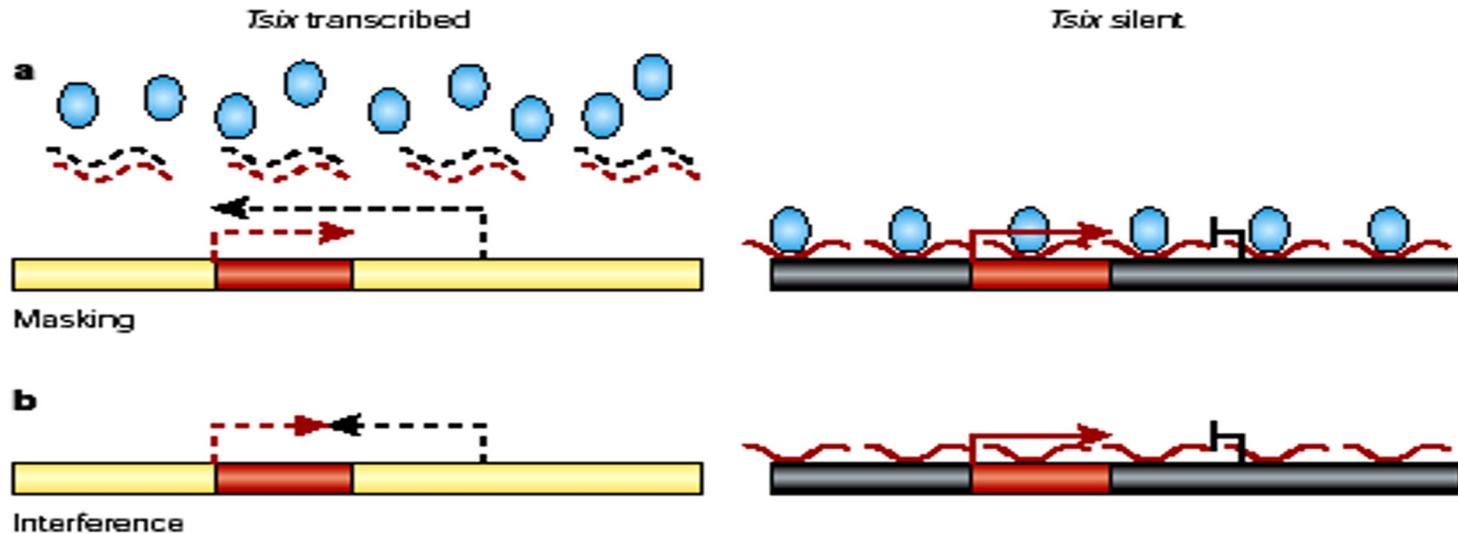
Active X chromosome ceases synthesis of *XIST* RNA



3. L'inattivazione vera e propria.

MODELLI DI AZIONE DI XIST

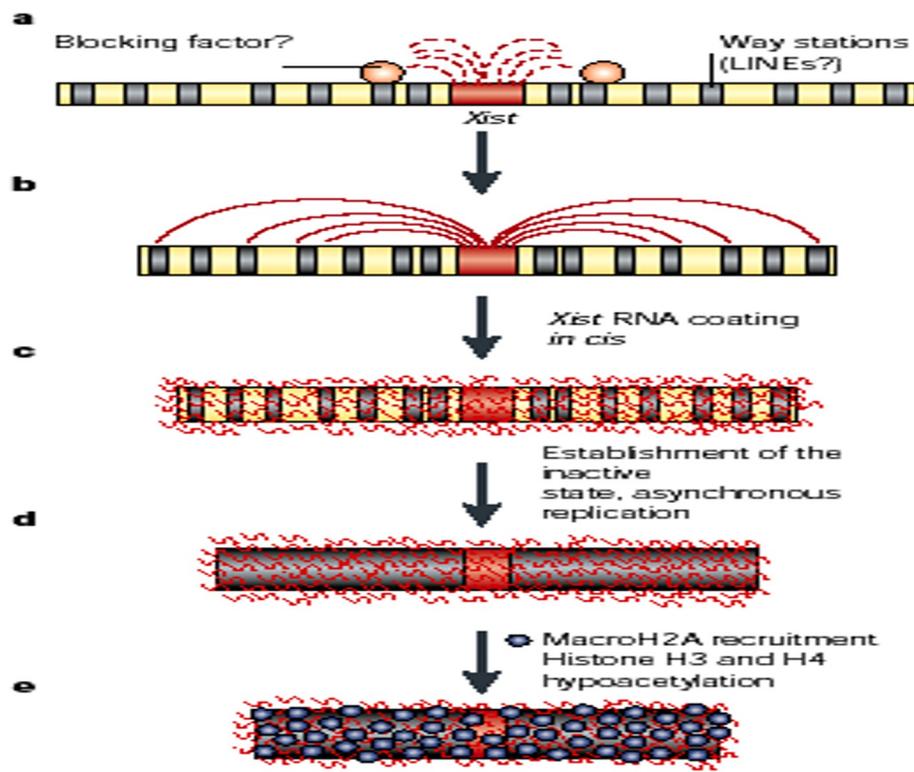
- RNA *XIST* forma una “scatola” attorno ai cromosomi creando una barriera alla RNA polimerasi e bloccando la trascrizione
- *XIST* RNA induce modificazioni conformazionali nel cromosoma X inattivato
- Attivazione da parte di *XIST* di siti sul cromosoma X che permettono il suo attacco alla membrana nucleare (corpo di Barr)



Potenziiali ruoli di TSIX.

a. Mascherare i siti di trascrizione di Xist

b. Interferenza trascrizionale tra Xist e TsiX che impedisce una efficiente trascrizione di Xist.



Un modello per l'inattivazione della X.

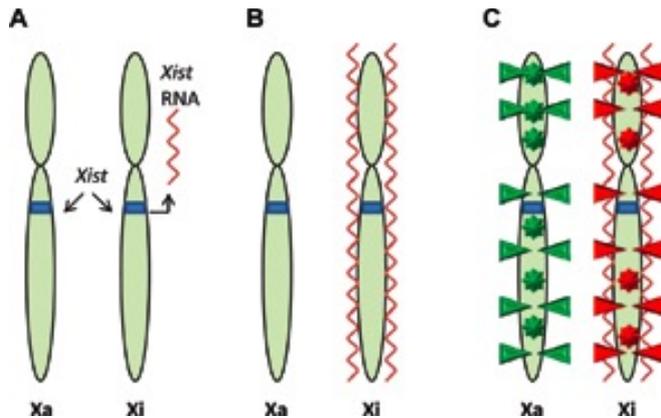
a Prima dell'inattivazione, Xist RNA è espresso in una forma instabile (dotted red lines) e il/i postulati fattori di bloccaggio (red) prevengono Xist upregulation e/o la sua associazione con il cromosoma in cis. b Xist RNA diventa upregolato, grazie alla sua stabilizzazione, a una upregolazione trascrizionale o al rilascio dei fattori di bloccaggio. c RNA Xist stabilizzati ricoprono il cromosoma X prima della sua inattivazione. d Si ha il silenziamento trascrizionale dei geni dell'X.

e **Il mantenimento dell'inattivazione:**

Le modificazioni della cromatina, deacetilazione istonica e metilazione dei promotori dei geni X-linked, trasformano il cromosoma X ricoperto dall'RNA Xist in cromatina stabilmente condensata e inattiva.

Dosage Compensation for X-linked Genes in Mammals:

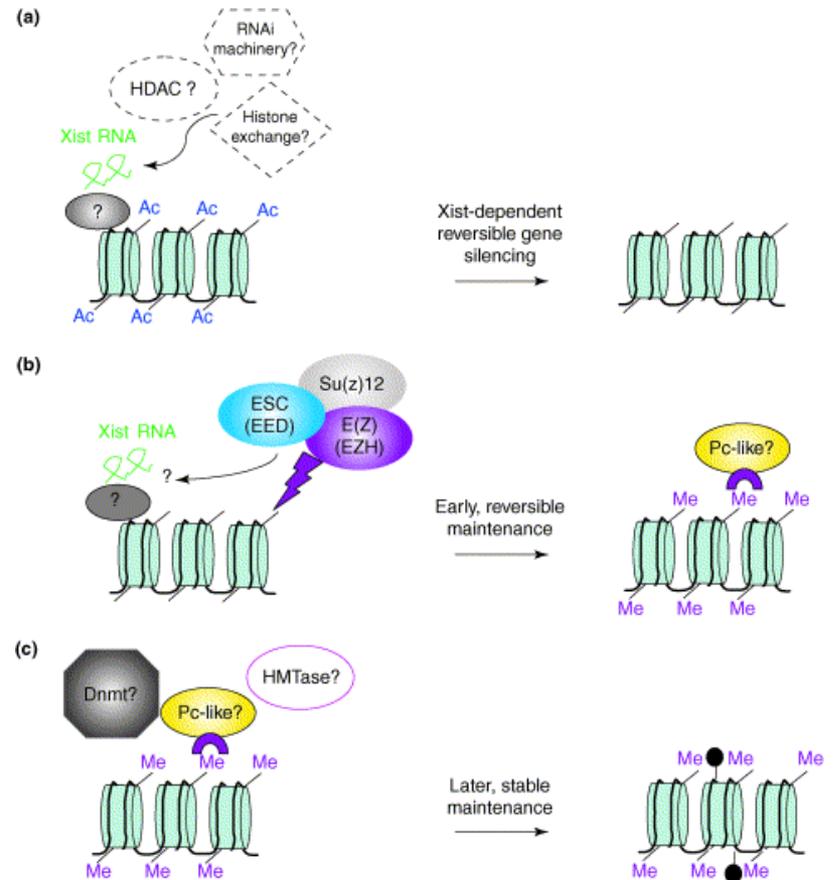
- ✓ Barr-body effect allows extra X chromosomes to be tolerated well (e.g., XXY possess 1 inactivated X; XXX possess 2 inactivated X, etc.).
- ✓ Autosomal duplications usually are lethal.
- ✓ Regulated by specific loci, X inactivation center (Xic). Another gene, Xist, produces RNA that coats and silences the extra X.



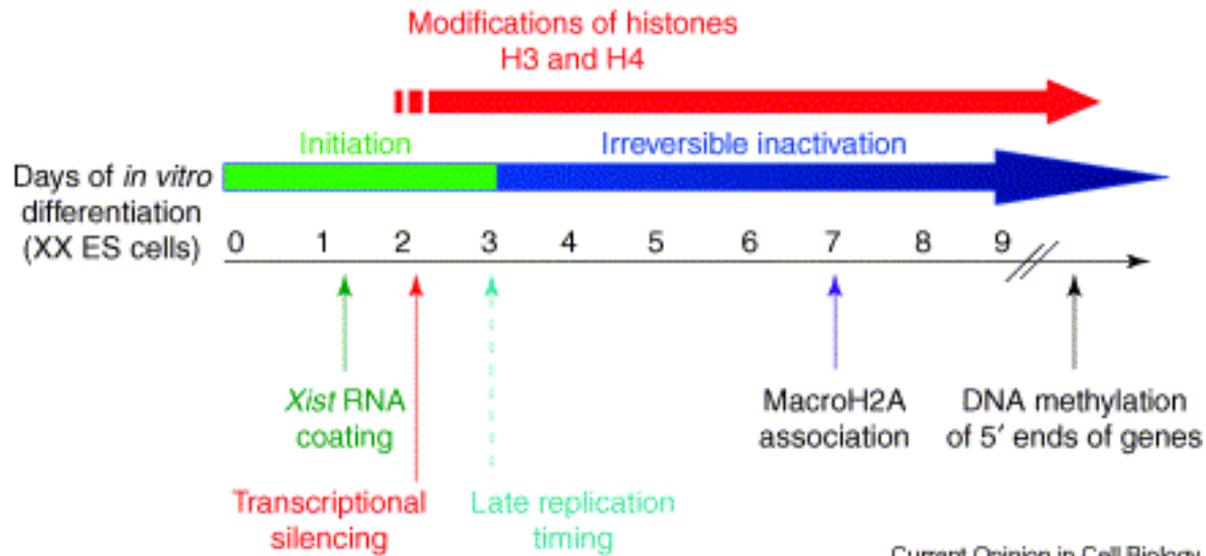
<http://epigenie.com/epigenie-learning-center/epigenetics/epigenetic-regulation/>

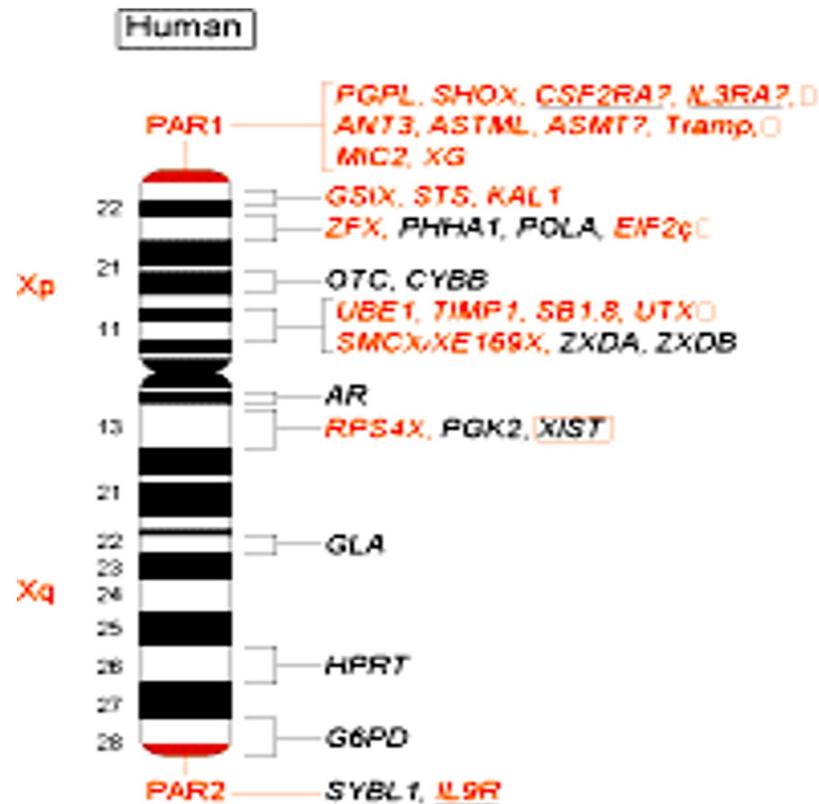
X Chromosome Inactivation

- X chromosome inactivation requires:
 - Initial *XIST* RNA expression and coating
 - Association of chromatin modifying proteins
 - DNA methylation 5' of X-chromosome genes
 - Modification of histones by methyltransferases (HMTase)
 - Other chromatin modifying proteins



XIST acts Early During Development and is Irreversible

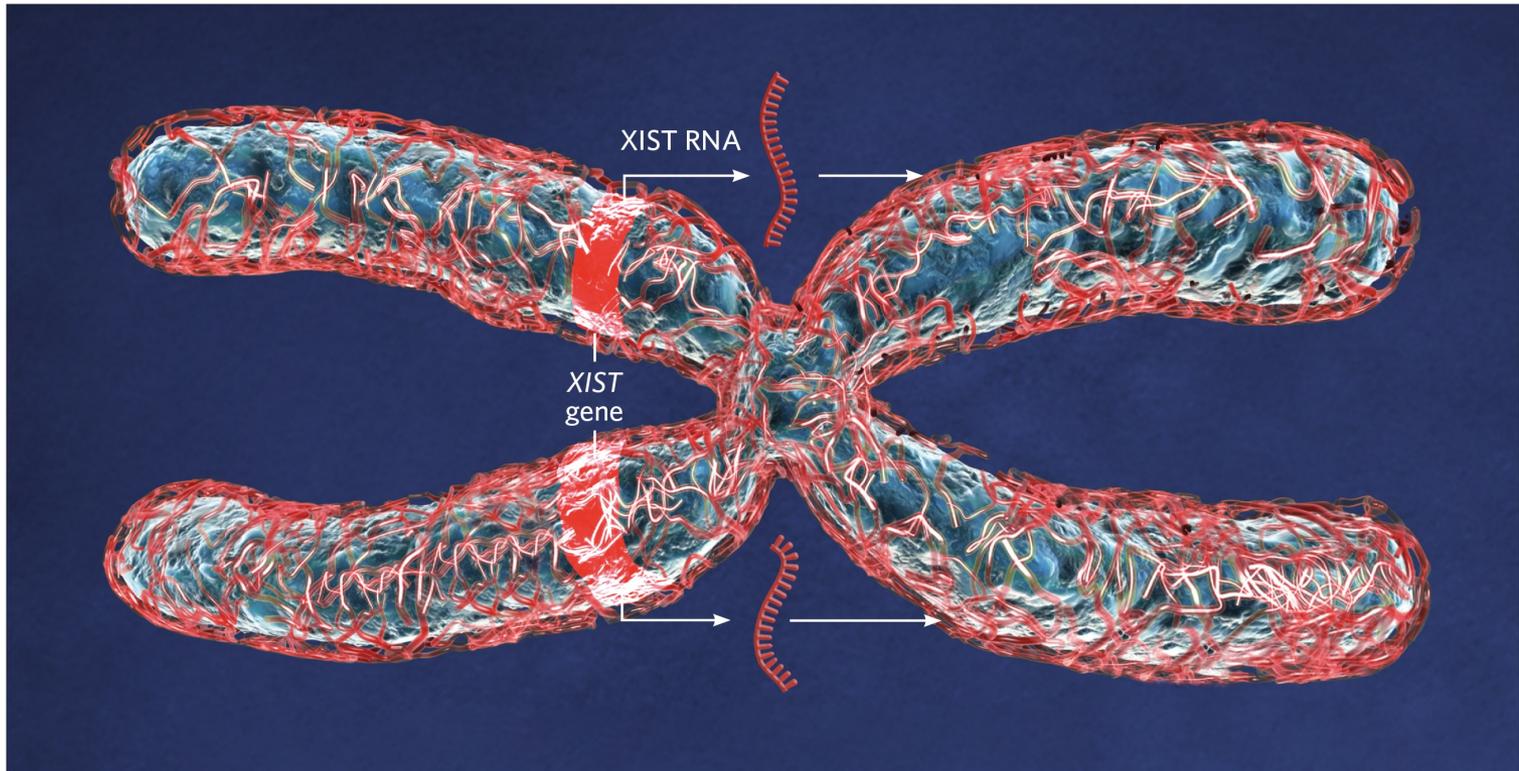




43 dei 233 geni X linked sfuggono all'inattivazione in genere sono localizzati in Xp

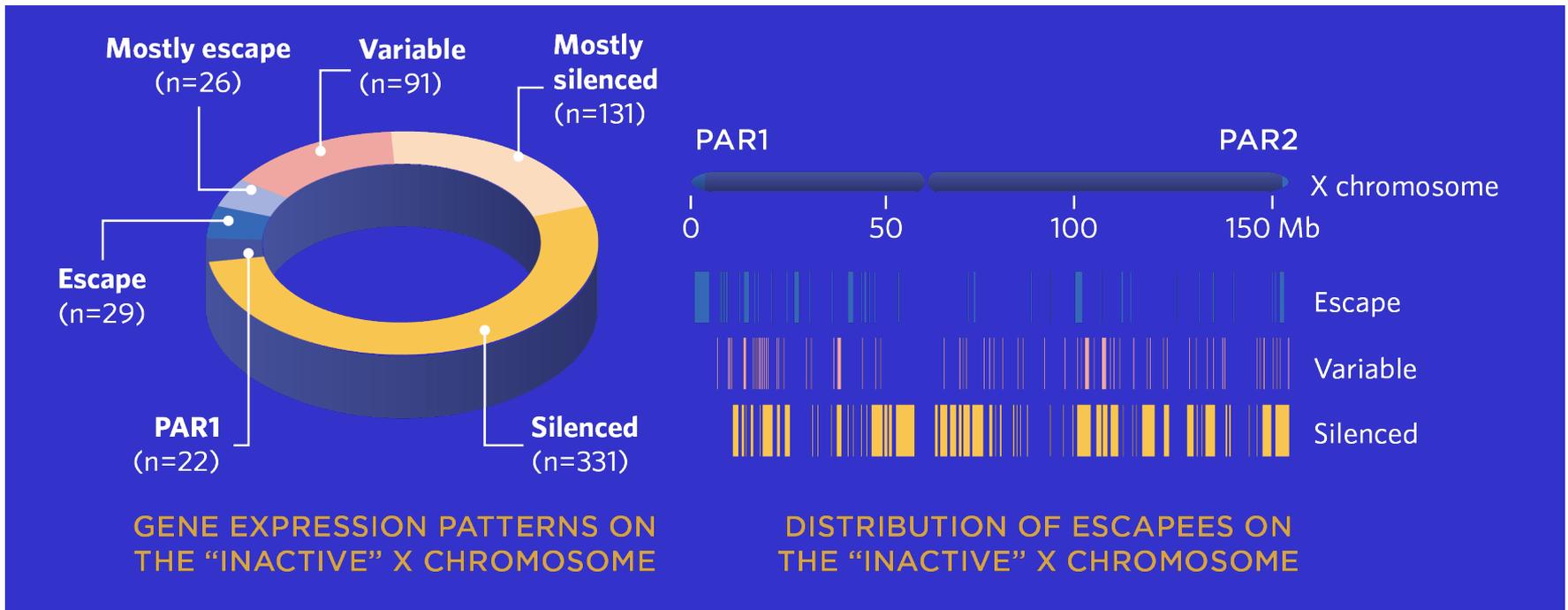
The silencing of the one X chromosome in XX cells is mediated by **XIST**, a long noncoding RNA that is randomly transcribed from only one X early in development.

It coats the DNA and shuts down gene expression on that X. For genes to escape, certain sequences on the X, so-called escape elements, attract proteins that help nearby genes evade silencing. In addition, sequences known as boundary elements and their associated proteins seem to act as divisions between active and quiet regions.



X Escape Patterns in Humans

There are about 1,150 known genes on human X chromosomes. Genes in the pseudoautosomal regions (PARs) at an X chromosome's tips pair with corresponding genes on the Y chromosome in XY cells and are expressed from both X chromosomes in XX cells. Outside of these regions, hundreds of genes are inactivated to avoid giving XX cells a double dose of genes that XY cells have in only one copy. However, dozens of X-chromosome genes escape this silencing.



XO “Turner Syndrome”

- ✓ Female
- ✓ Sterile
- ✓ 1/10,000 (molti feti XO muoiono prima della nascita).
- ✓ altezza inferiore alla media, mammelle poco sviluppate, organi sessuali immaturi.

✓ XXY “Klinefelter Syndrome”

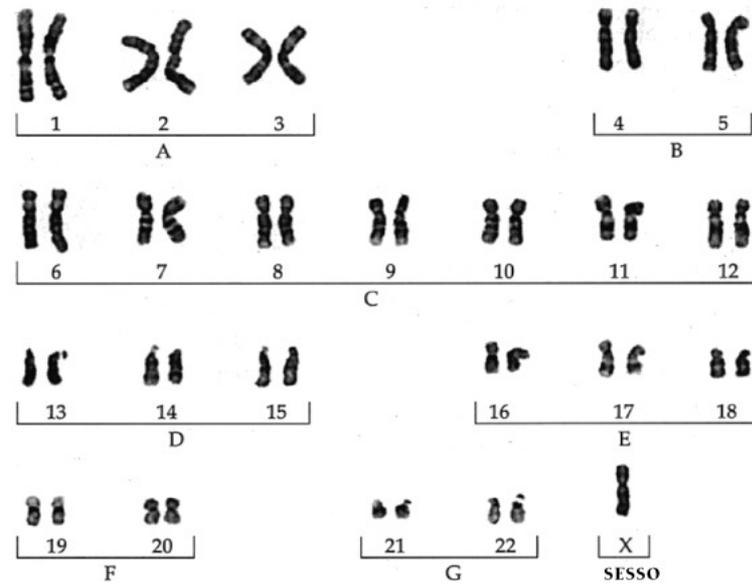
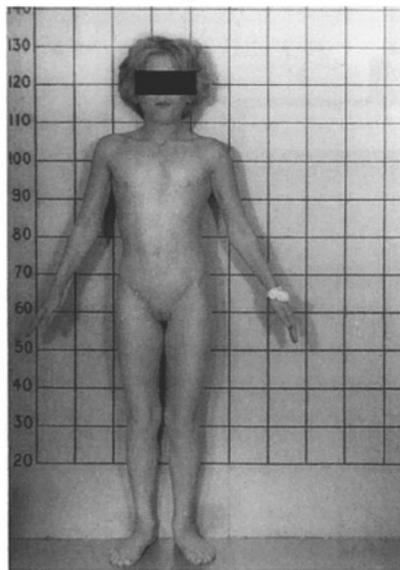
- ✓ Maschio
- ✓ 1/1000
- ✓ Altezza superiore al normale, testicoli poco differenziati, mammelle nel 50% dei casi. Above average height, under-developed testes, and breast development in ~50%

XYY-Maschio altezza inferiore alla media, problemi di fertilità.

XXX-femmina, normale, qualche problema di crescita.

Figura 11.9

Sindrome di Turner (XO). Individuo (a sinistra) e cariotipo (a destra).



3) Ereditarietà pseudoautosomica

La discondrosteosi di Leri-Weill (DLW) è una displasia scheletrica caratterizzata da statura sproporzionatamente bassa e da una caratteristica deformità del polso.

In circa il 70% dei casi, la DLW è dovuta all'aploinsufficienza del gene SHOX (short stature homeobox), mappato sulla regione pseudoautosomica 1 (PAR1) dei cromosomi sessuali (Xp22.33 e Yp11.32).



▲ **FIGURA 7.14** Santhi Soundarajan (pantaloncini verdi) è una femmina fenotipica, che ha una costituzione cromosomica XY e insensibilità agli androgeni.



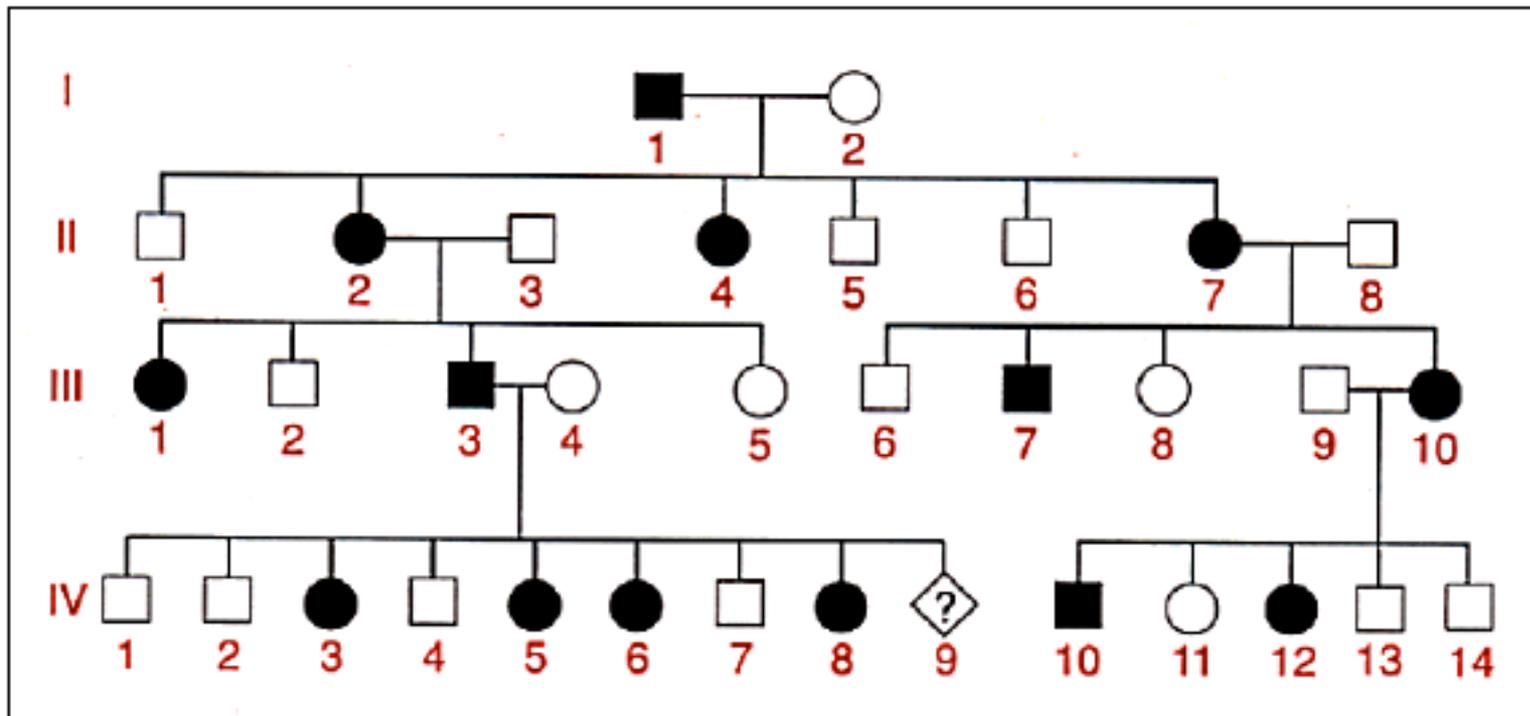
Michael R. Cummings

Eredità

Edises

EREDITARIETA' X-LINKED

La localizzazione del gene in esame è sul cromosoma X.



Eredità dominante associata all' X

- Colpisce entrambi i sessi, ma più le femmine
- Il 50% dei figli di una affetta è affetto
- Un affetto avrà figlie affette e maschi sani

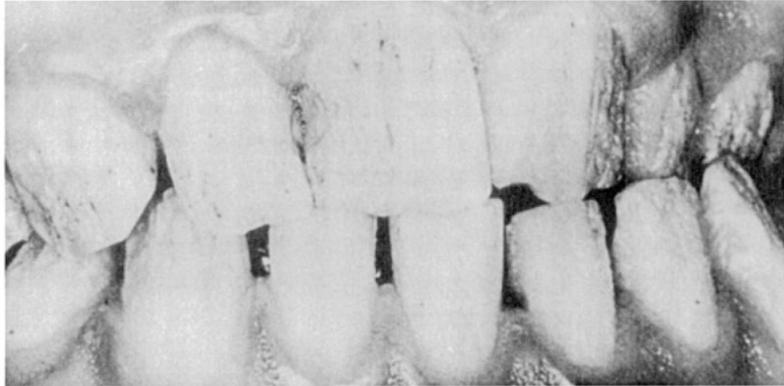
CARATTERISTICHE

1. Colpisce entrambi i sessi, ma più le femmine che i maschi.
Un allele dominante presente nel padre viene trasmesso a tutte le figlie femmine e a nessun figlio maschio
(permette la distinzione con le malattie autosomiche dominanti).
 2. Spesso le femmine sono affette in modo più lieve e più variabile rispetto ai maschi
 3. Il figlio di una femmina affetta, a prescindere dal suo sesso, ha la probabilità del 50% di essere affetto.
 4. Un maschio affetto avrà tutte le figlie affette e tutti i figli sani.
- Esempi: Rachitismo resistente alla vitamina D, Smalto dei denti marrone.

Figura 11.14

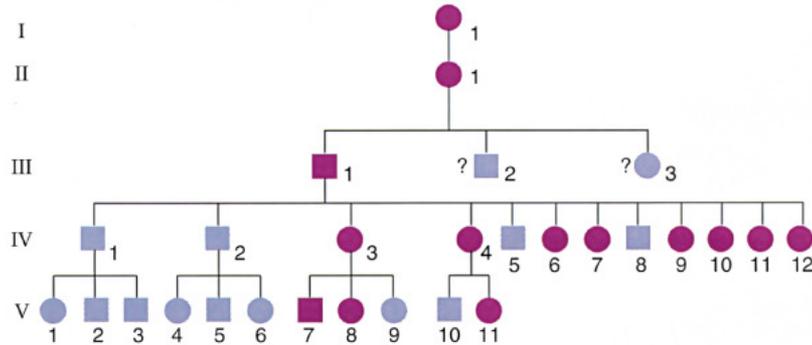
Ereditarietà dominante X-linked. (a) Denti di un individuo con il carattere dominante legato all'X che determina lo smalto difettoso. (b) Albero genealogico che mostra la trasmissione del carattere smalto difettoso. Questo albero illustra una convenzione per abbreviare, che tralascia i genitori che non manifestano il carattere. Quindi è sottinteso che la femmina della generazione I era sposata a un maschio che non manifestava il carattere.

a)



b) Albero genealogico

Generazione:



La trasmissione X-linked **dominante** è caratteristica di malattie che si manifestano nelle femmine e che nei feti maschi possono essere addirittura incompatibili con la vita.

Rett syndrome (RTT)

- Rare neurological disease
 - 1/10000 females
- MECP2 sporadic mutations in 95% of typical cases
- Initial normal development
- Rapid neurological regression
- Motor, cognitive and communication skills affected

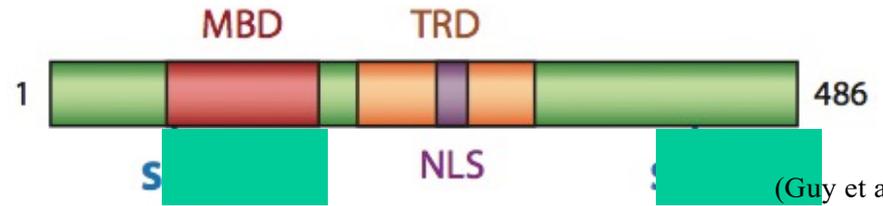


Rett syndrome (II)

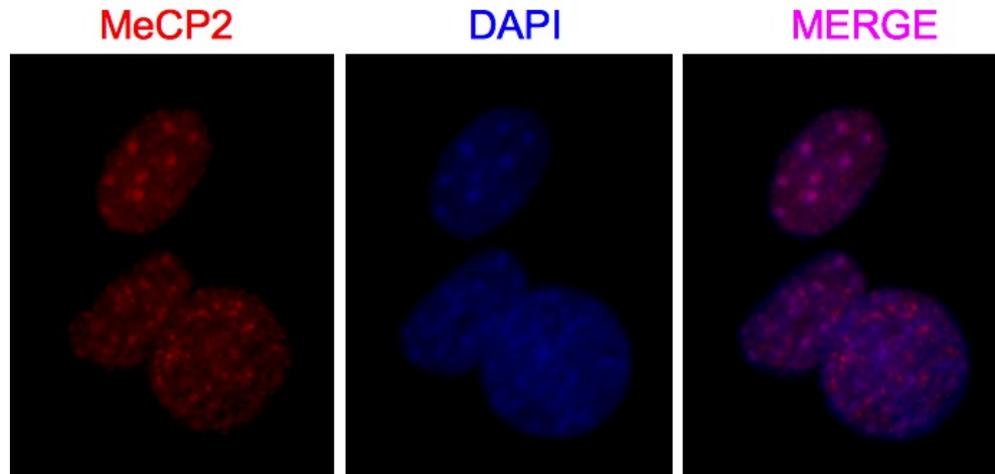
- Autistic behaviour
- Absence of speech
- Stereotyped hand movements
- Apraxia
- Respiratory abnormalities
- Seizures
- Severe hypotonia
- Loss of weight and muscle mass
- Scoliosis
- Clinical trial with administration of IGF-1



MeCP2

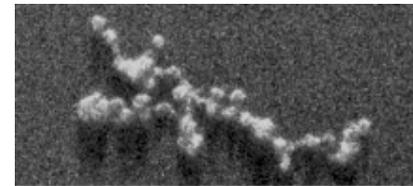
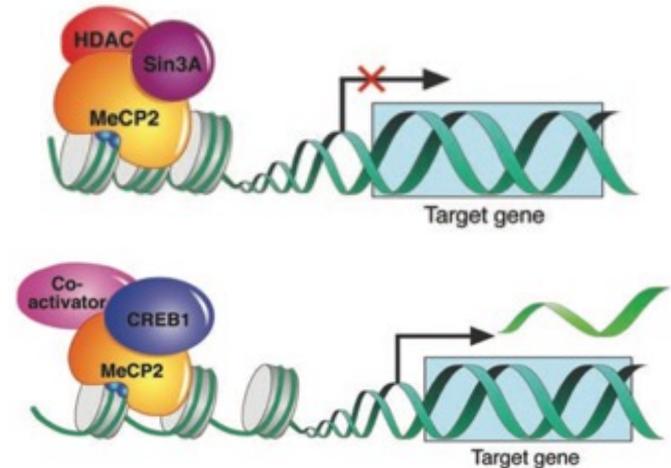


- Transcriptional repressor
- MBD: binding to methylated CpG sites
- TRD: recruitment of corepressors
- Ubiquitously expressed, mainly in brain



MeCP2: a transcriptional repressor or a multifunctional protein?

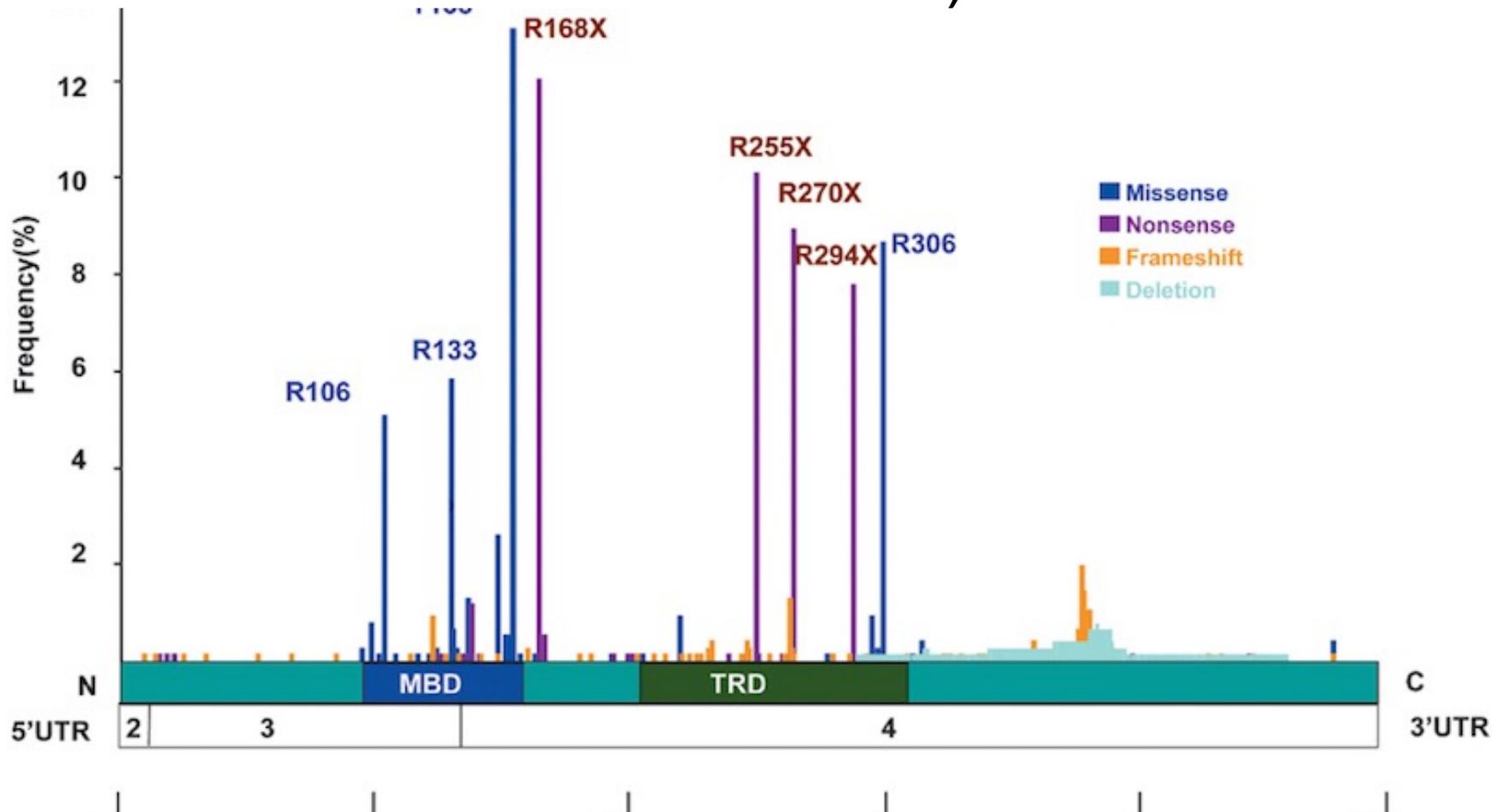
- Generally considered a transcriptional repressor
 - Few target identified
- Transcriptional activator
- Architectural component of neuronal chromatin
 - At high dosage
- Role in alternative splicing
- Role in protein synthesis regulation via the mTOR pathway



Da dove origina la mutazione?

La grandissima parte delle mutazioni responsabili dell'insorgenza della sindrome di Rett sono sporadiche, vale a dire che non sono di origine familiare ma insorgono casualmente, di solito negli spermatozoi. Questo significa che se i genitori venissero analizzati per la presenza di mutazioni nel gene MECP2 prima del concepimento, quasi sicuramente non verrebbe riscontrata alcuna mutazione, neppure nelle cellule del padre. Infatti, la mutazione è generalmente presente solo nello spermatozoo che, fecondando la cellula uovo, porta allo sviluppo e la nascita di una bambina malata. Solo in rarissimi e particolarissimi casi, due o più membri della stessa famiglia hanno mutazioni in MECP2.

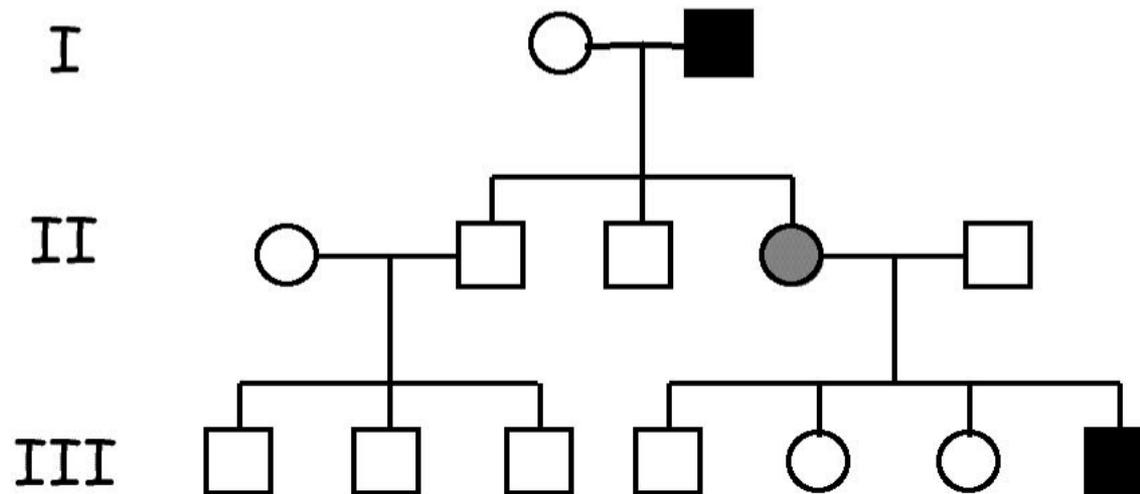
Mutazioni riscontrate più spesso nella proteina MeCP2 (in tutto il mondo, ne sono state identificate finora oltre 200).



Eredità criss-cross

Il carattere "salta" una generazione passando da un nonno affetto, a una madre portatrice, a un nipote affetto.

I maschi non possono essere portatori.



Pedigree di famiglia con casi di emofilia A

Condizione dei genitori	Padre normale (XY) Madre eterozigote (X ⁺ X)	Padre normale (XY) Madre omozigote (X ⁺ X ⁺)	Padre emizigote (X ⁻ Y) Madre normale (XX)	Padre emizigote (X ⁻ Y) Madre eterozigote (X ⁺ X)	Padre emizigote (X ⁻ Y) Madre omozigote (X ⁻ X ⁻)
Probabilità per i figli maschi	 50% emizigoti (malati) 50% normali	 100% emizigoti (malati)	 100% normali	 50% emizigoti (malati) 50% normali	 100% emizigoti (malati)
Probabilità per le figlie femmine	 50% eterozigoti 50% normali	 100% eterozigoti	 100% eterozigoti	 50% eterozigoti 50% omozigoti (malate)	 100% omozigoti (malate)

Esempi:

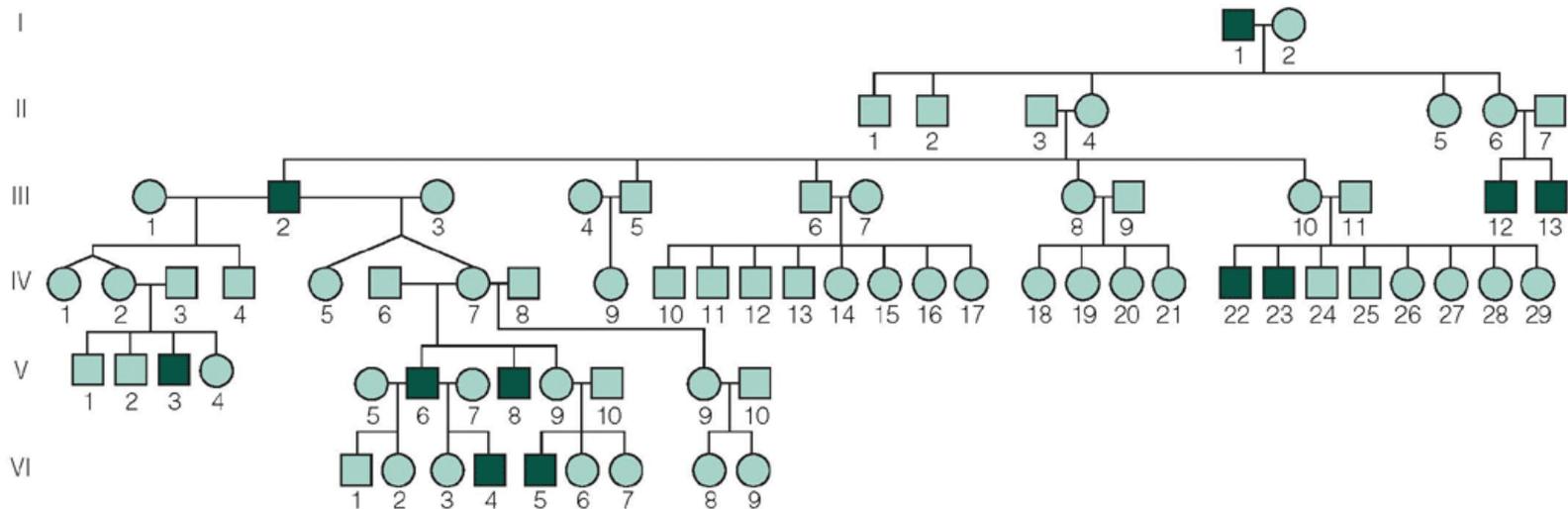
- Emofilia A,
- Emofilia B,
- Daltonismo,
- Distrofia muscolare di Duchenne

Le femmine possono essere affette:

se il padre é affetto e la madre é eterozigote (allele frequente).

per consanguineità

per inattivazione non casuale del cromosoma X nelle femmine eterozigoti.



▲ **FIGURA 4.18** Pedigree per caratteri recessivi legati a X. Questo pedigree mostra le caratteristiche dei caratteri recessivi legati a X: gli uomini emizigoti sono colpiti e trasmettono il carattere a tutte le figlie, che diventano portatrici eterozigoti; l'espressione fenotipica è molto più comune nei maschi che nelle femmine.

EREDITA': ASSOCIATA AL CROMOSOMA X RECESSIVA (X-linked)

- colpisce quasi esclusivamente i maschi
- i maschi affetti sono nati di solito da genitori sani; la madre è una portatrice **asintomatica** e può avere fratelli o parenti maschi affetti
- le femmine possono essere affette se il padre è affetto e la madre è portatrice (oppure occasionalmente è il risultato di una inattivazione del cromosoma X non casuale)
- non c'è mai una trasmissione maschio \Rightarrow maschio

Types of Bleeding Disorders

- Hemophilia A (factor VIII deficiency)
- Hemophilia B (factor IX deficiency)
- von Willebrand Disease (vWD)
- Other

EMOFILIA e la Regina Vittoria



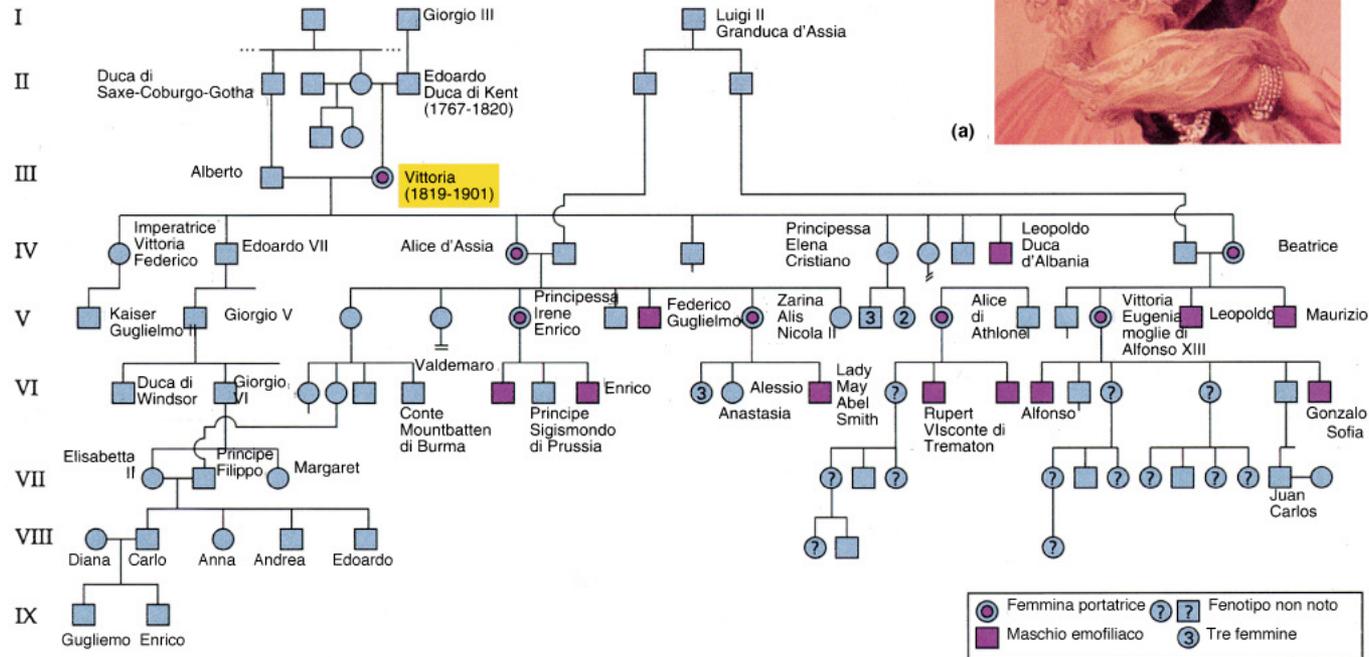
Figura 11.13

Ereditarietà recessiva X-linked. (a) Ritratto della Regina Vittoria da giovane. (b) Albero genealogico della Regina Vittoria (III-2) e dei suoi discendenti, che illustra la trasmissione dell'emofilia. (Far riferimento alla Figura 10.16, per una spiegazione dei simboli usati negli alberi genealogici. Nell'albero qui rappresentato i partner di un matrimonio, normali relativamente al carattere, sono stati tralasciati per risparmiare spazio). Dato che la Regina Vittoria era eterozigote per l'allele recessivo dell'emofilia legato al sesso e non vi erano casi nei suoi antenati, il carattere può essere insorto per mutazione in una delle cellule germinali (le cellule che danno origine ai gameti) dei suoi genitori.

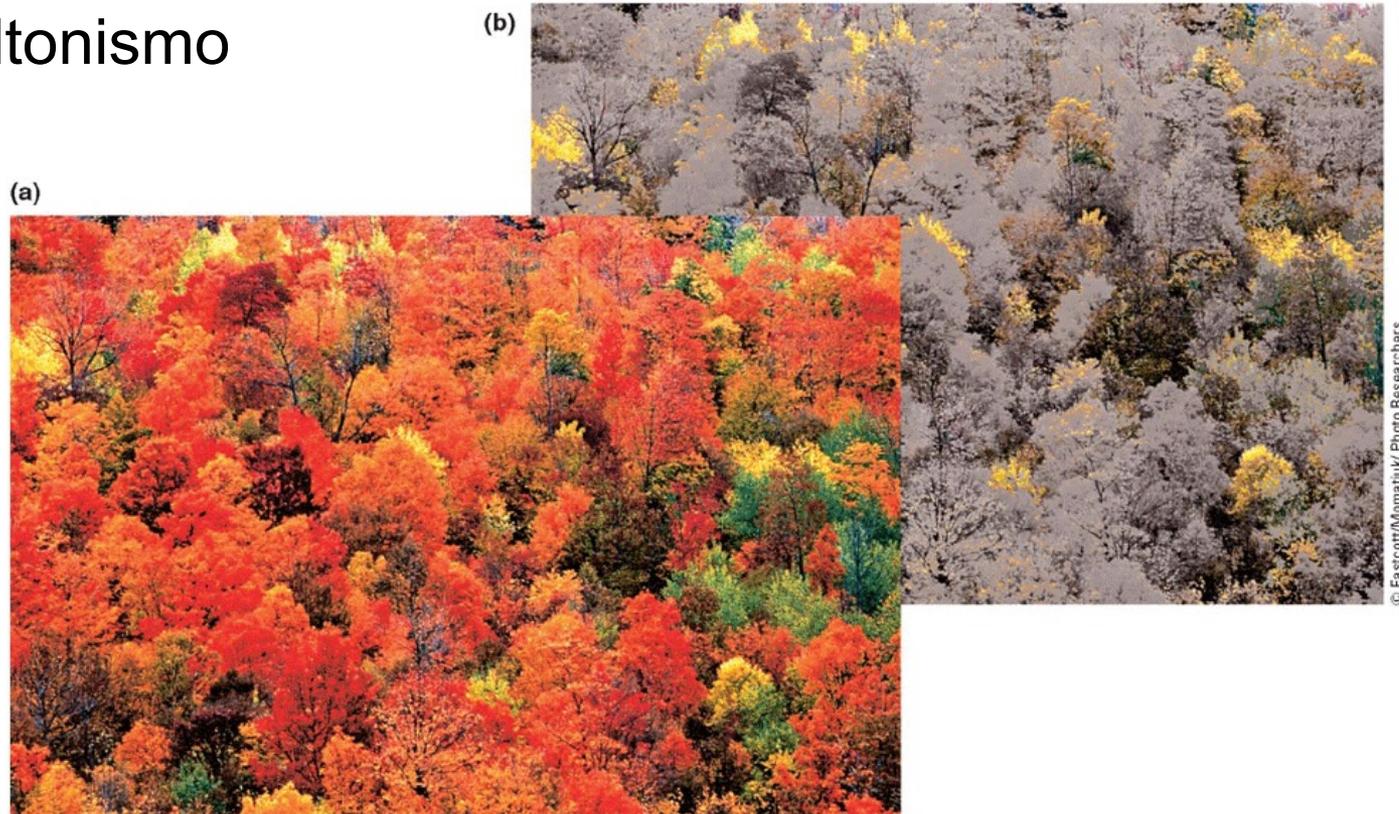


(a)

(b)
Generazione



Daltonismo

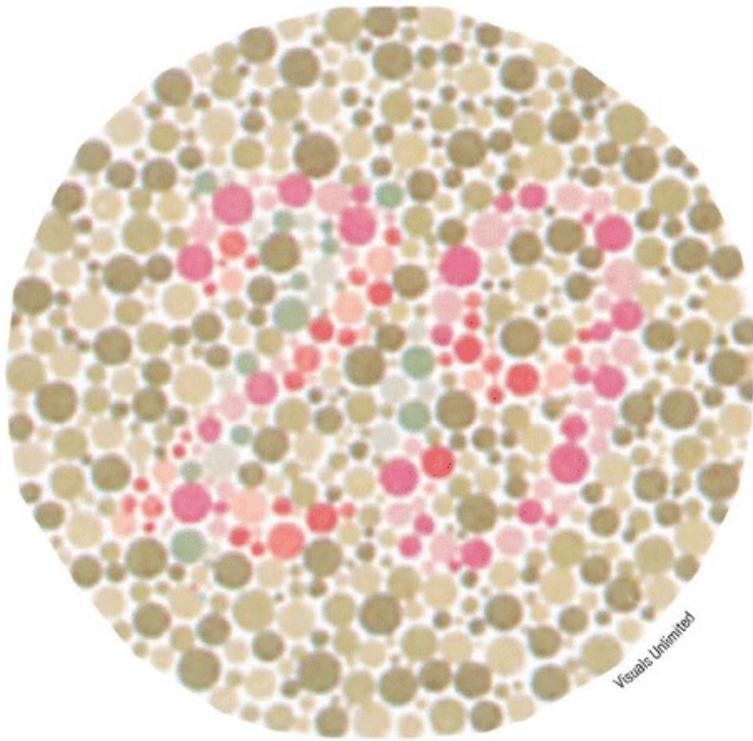


▲ **FIGURA 4.19** Le persone daltoniche vedono i colori in modo diverso. (a) Le persone normali vedono le foglie rosse. (b) Le persone cieche al rosso e al verde vedono le foglie di colore grigio.

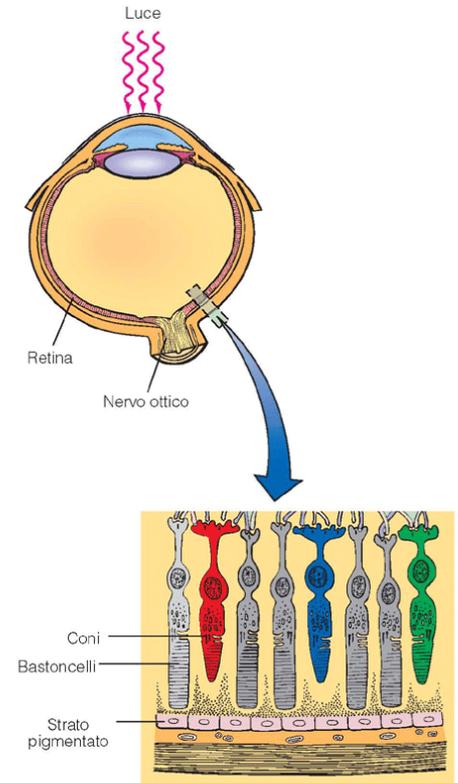


Michael R. Cummings
Eredità
EdiSES

Difetti nei coni
causano cecità
ai colori



▲ FIGURA 4.20 Gli individui che hanno una normale visione dei colori nella tavola vedono il numero 29; i daltonici non vi distinguono alcun numero.



▲ FIGURA 4.21 Nella retina esistono due tipi di cellule fotorecetrici: i bastoncelli, che sono sensibili alle differenze di intensità della luce, ed i coni, che riconoscono le differenze di colore. Esistono tre tipi di cellule a cono, quelle che riconoscono il rosso, quelle per il verde e quelle per il blu. Difetti nei coni causano cecità ai colori.

Duchenne Muscular Dystrophy

the **most common of several childhood muscular dystrophies**, it is an **inherited** disorder (**X-linked recessive**) with progressive **degeneration of muscle**, **onset** is generally **before age 6 years**

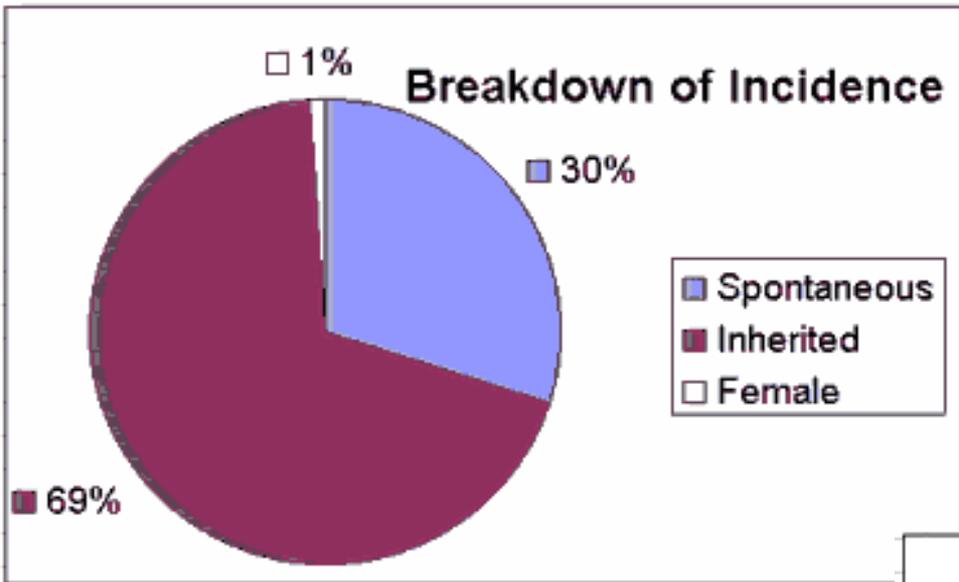
People with DMD **lose muscle all there lives**, but it is **usually not noticed** until a parent or caretaker finds **unusual walking and/or talking around the age of 3**



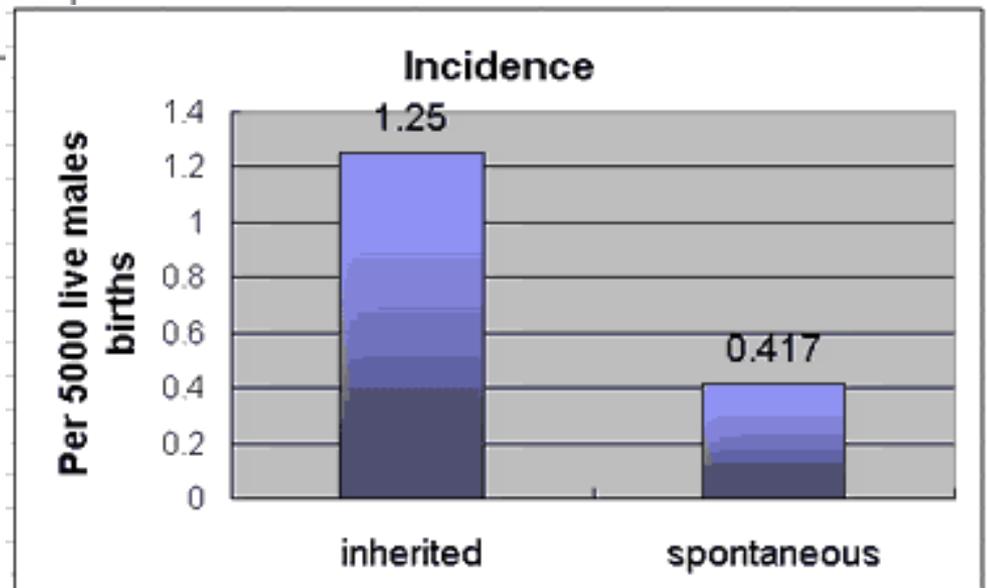
Incidence Rates

Although **girls rarely get this disease**, females can still have some of the symptoms like **weaker muscles in the back, legs and arms that fatigue easily**. Some may need a wheelchair or other mobility aids. **Carriers may have heart problems, and can have shortness of breath or failure to do moderate exercise**. The heart problems, if untreated, **can be quite serious, even life-threatening**

About 1** in every **3,500** boys is **born with DMD



The figure shown below is the pictorial representation of the incidence of DMD in boys.



The figure shown above is the pictorial representation of the incidence of DMD.



Symptoms



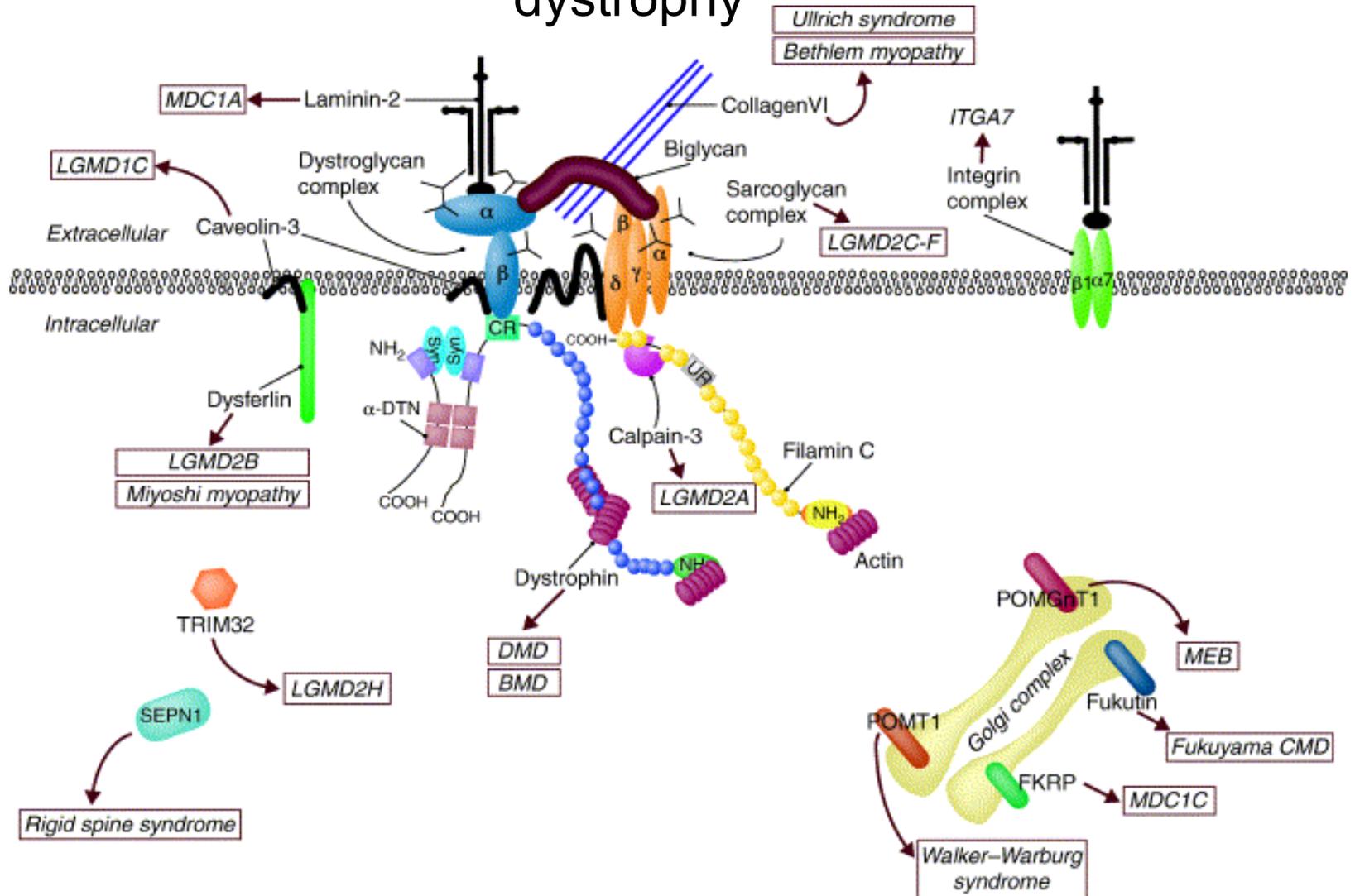
Early

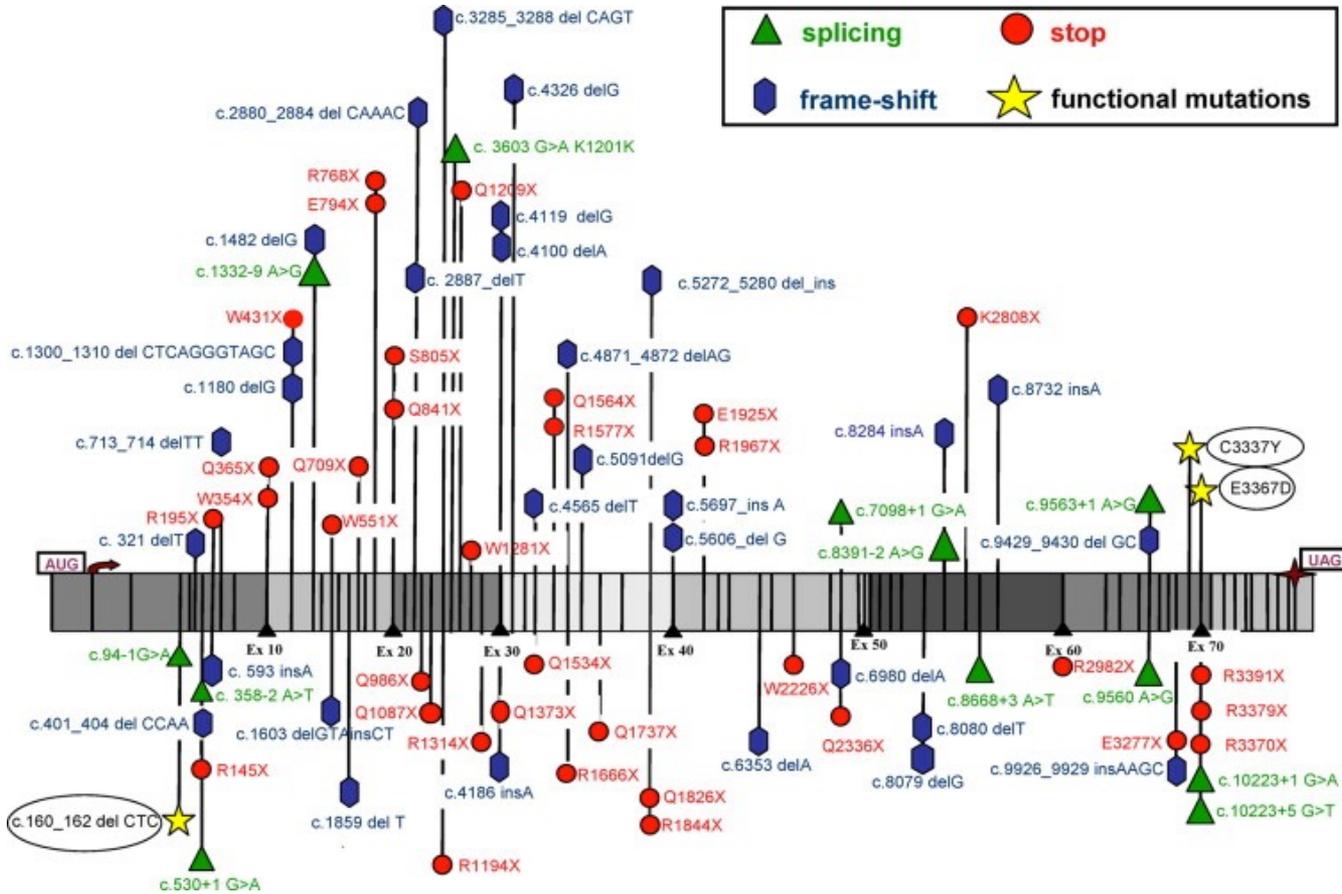
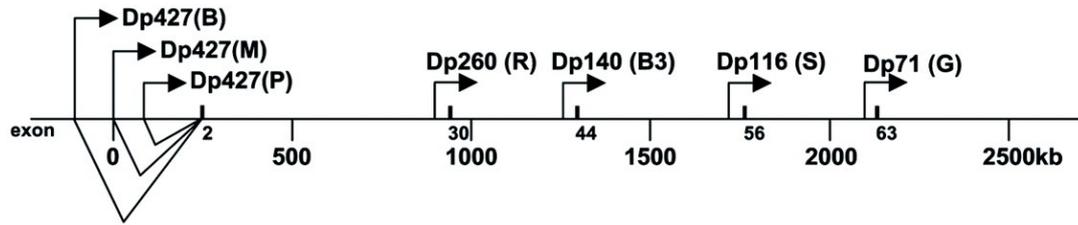
- **Delayed Onset Walking**
- **Difficulty in performing a standing jump**
- **Waddling when walking**
- **Difficulty standing up**
- **Enlarged Calves**

Later

- **Difficulty getting up from a chair**
- **Loss of ability to climb stairs**
- **Wide gaited walk w/ balance problems**

Mutations in many genes coding for proteins that connect the contractile apparatus to the basal lamina cause different forms of muscular dystrophy





Sindrome del sito fragile del cromosoma FRAXA

Lubs nel 1969 scopre il sito fragile e lo associa al ritardo mentale

1992 identificazione del gene FMR1 responsabile

Caratteristiche :

faccia lunga triangolare, orecchie a sventola

macroorchidismo

capacità del linguaggio gravemente compromessa

comportamento autistico

sorriso

Nelle femmine portatrici gli aspetti sono sfumati



Figure 4-20. Characteristic facies of a patient with the fragile X syndrome. (Photograph courtesy of Michael Partington, Queen's University, Kingston, Ontario.)

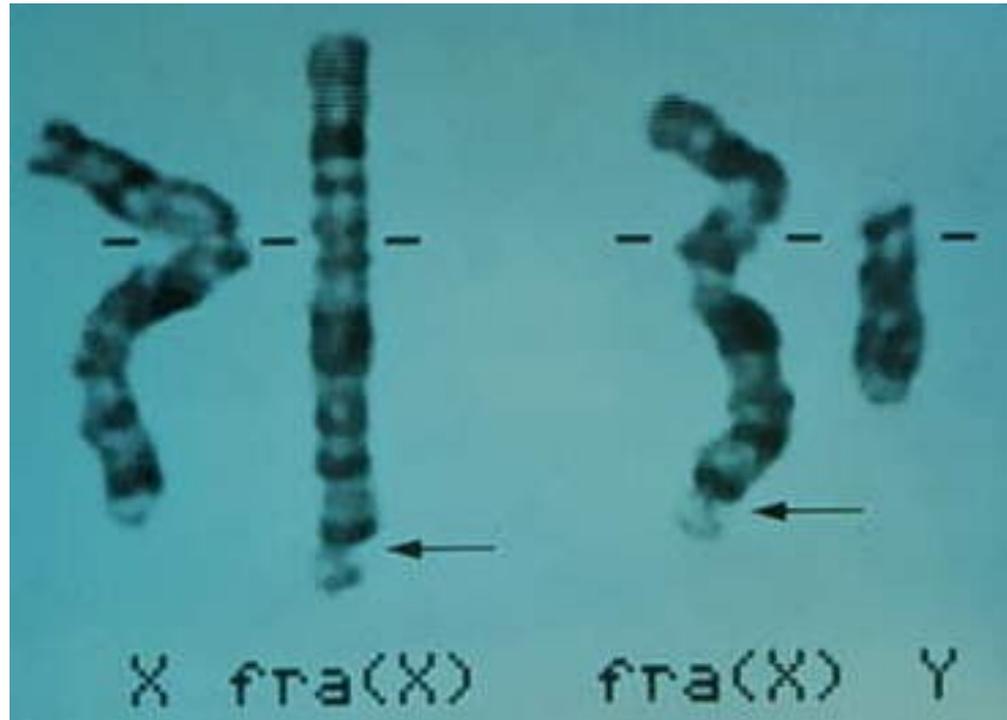
Fragile X Syndrome

- The most common cause of inherited mental retardation (MR).
 - Second only to Down syndrome as an etiology for MR.
 - Incidence of approximately 1 in 4000 males and 1 in 8000 females
 - Found among all ethnic groups and occurs in families with no history of mental retardation
 - 1 in 259 women are carriers of the fragile X premutation
 - Only the mother has to be a carrier for the fetus to be at risk for fragile X syndrome
-



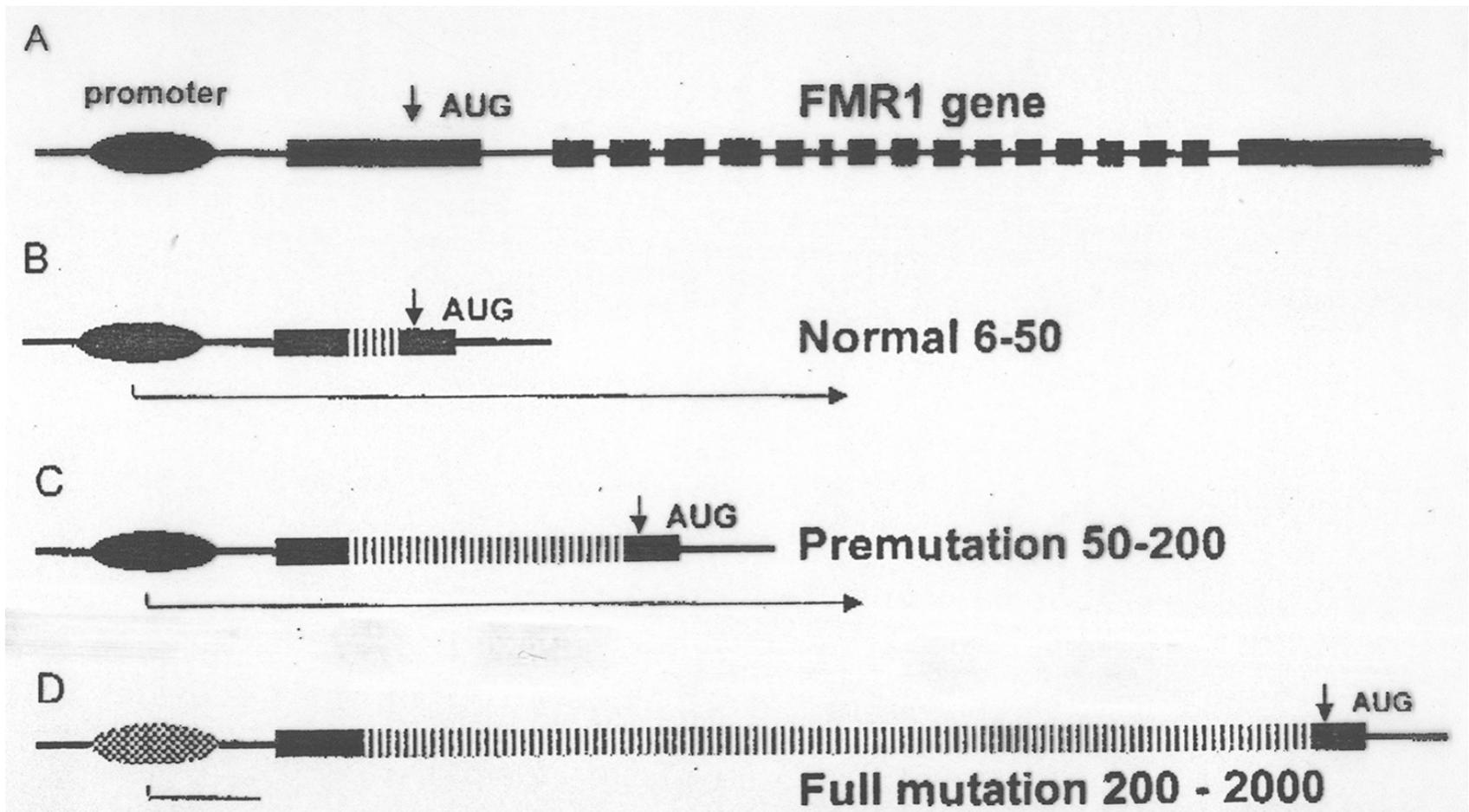
Il nome della sindrome “X fragile” deriva dall’osservazione del tratto terminale del cromosoma X in presenza della mutazione completa. Il cromosoma infatti sembra quasi rotto.

Figure 4-21. The fragile site at Xq27.3 associated with X-linked mental retardation.



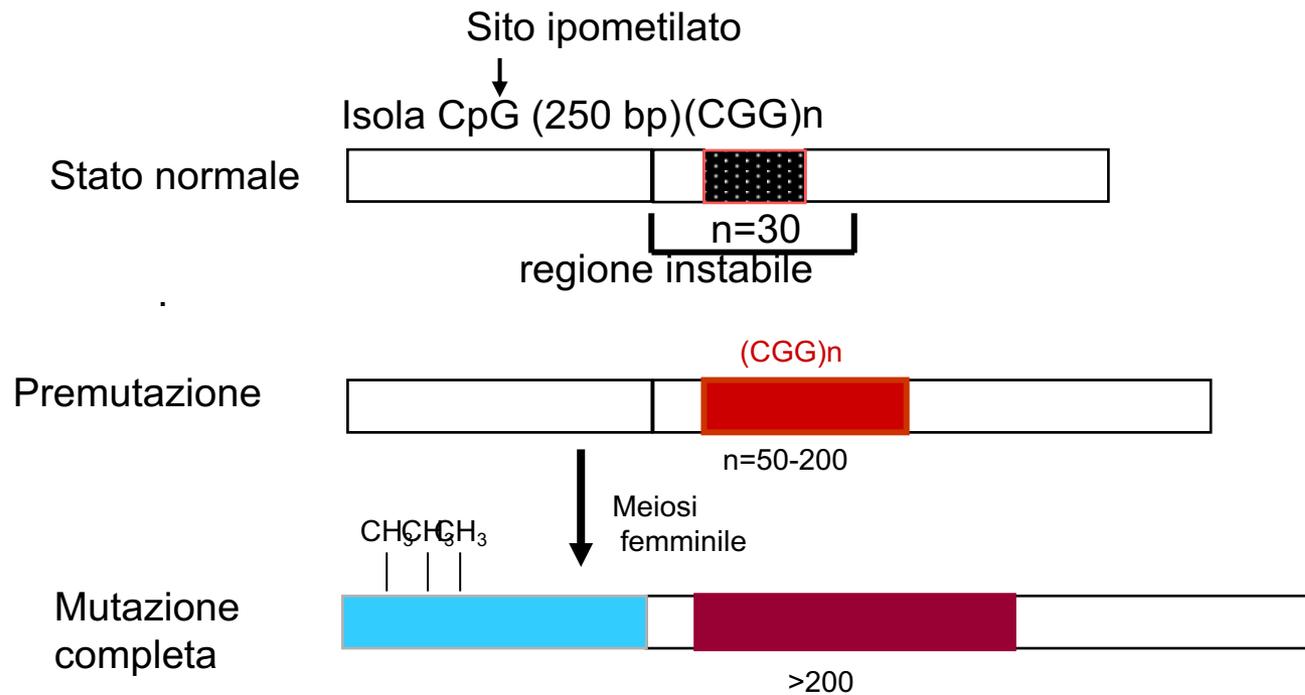
FMR1

- FMR1 codifica per una proteina con un possibile ruolo nel trasportare mRNA dal nucleo alla macchina traduzionale
- Più del 99% delle mutazioni in FMR1 sono dovute all'espansione di una sequenza ripetuta CGG nel 5' non codificante del gene

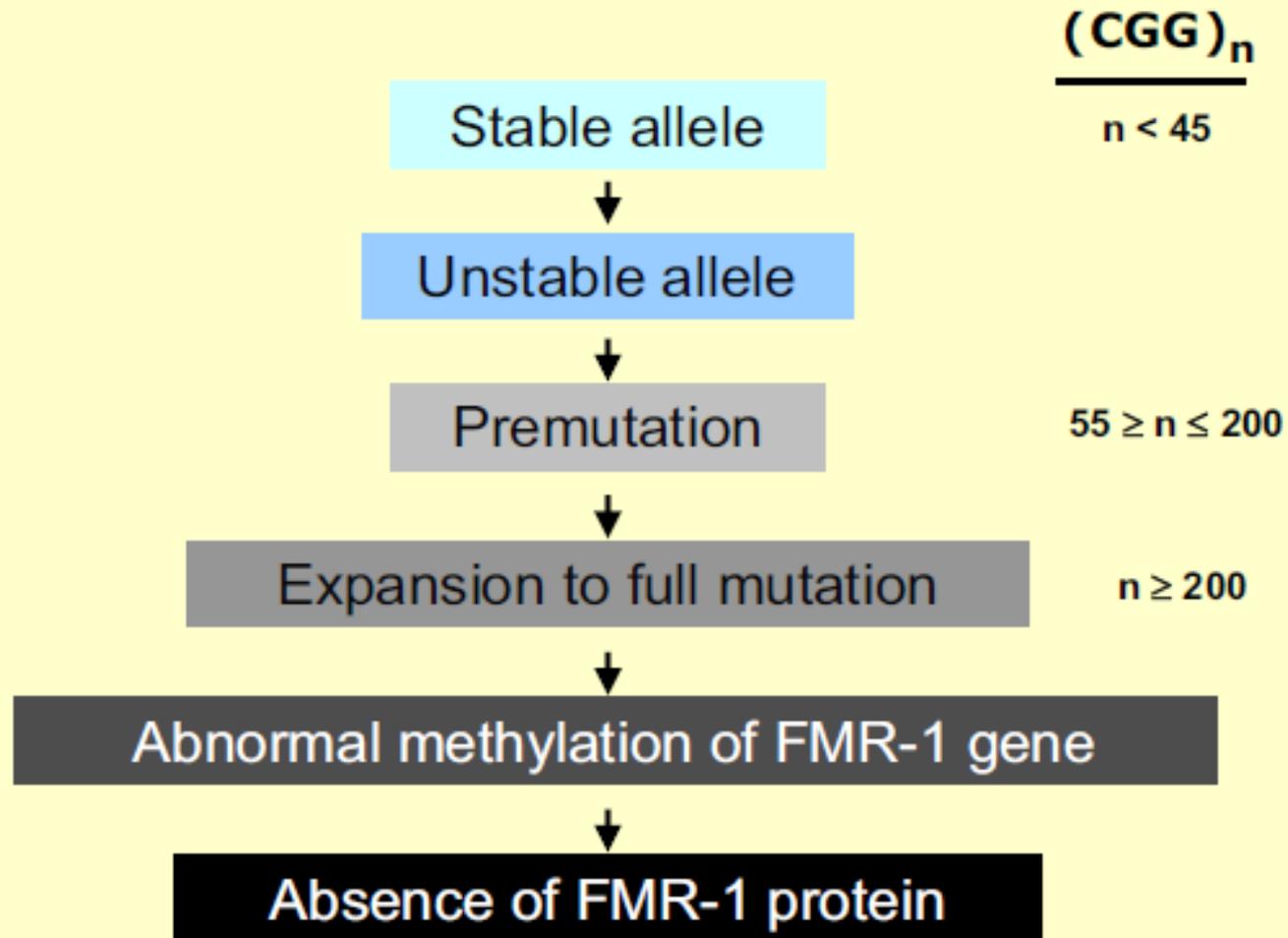


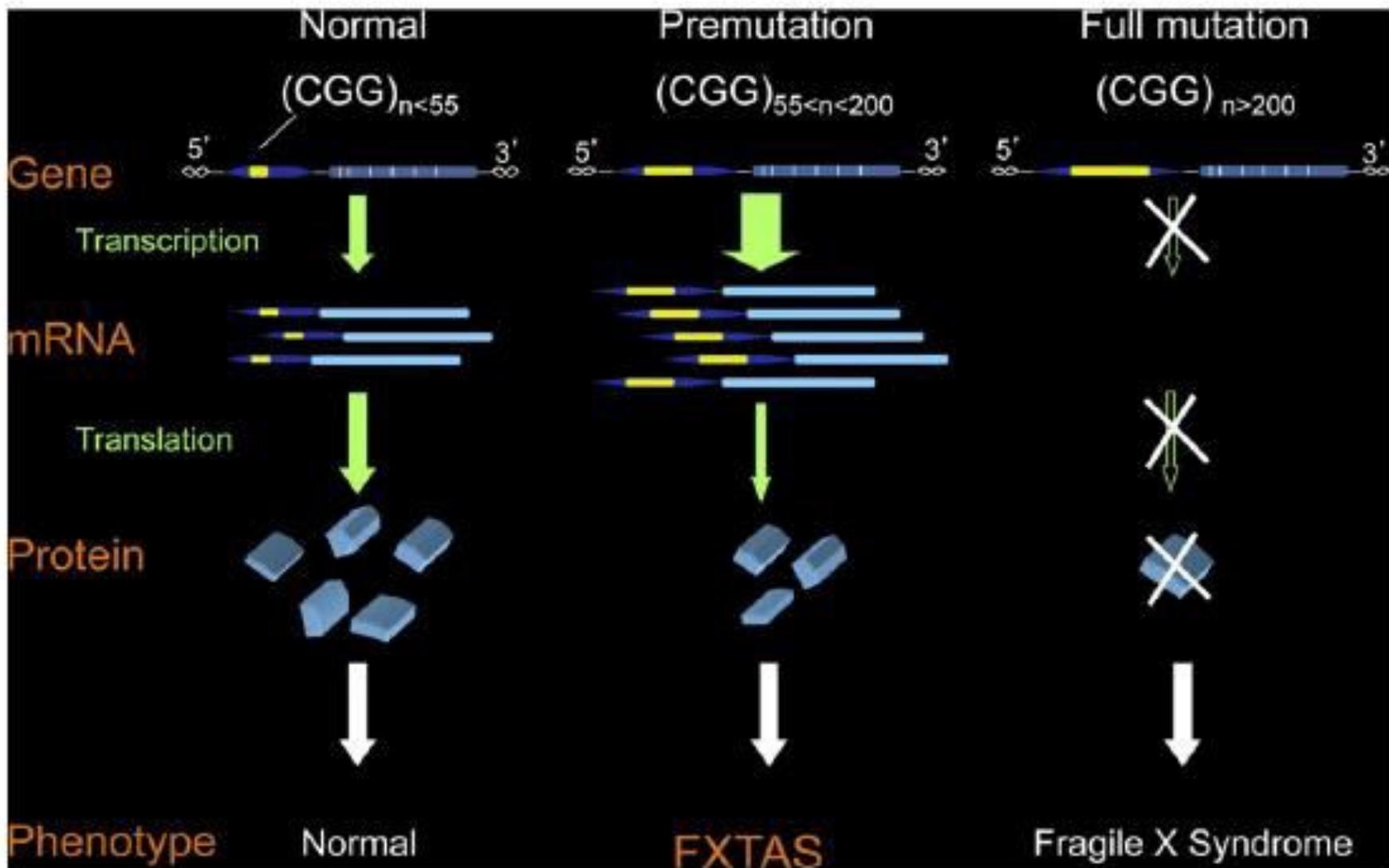
tripletta amplificata : CGG

Il 5' del gene FMR1



FMR-1 gene: a triplet repeat disease

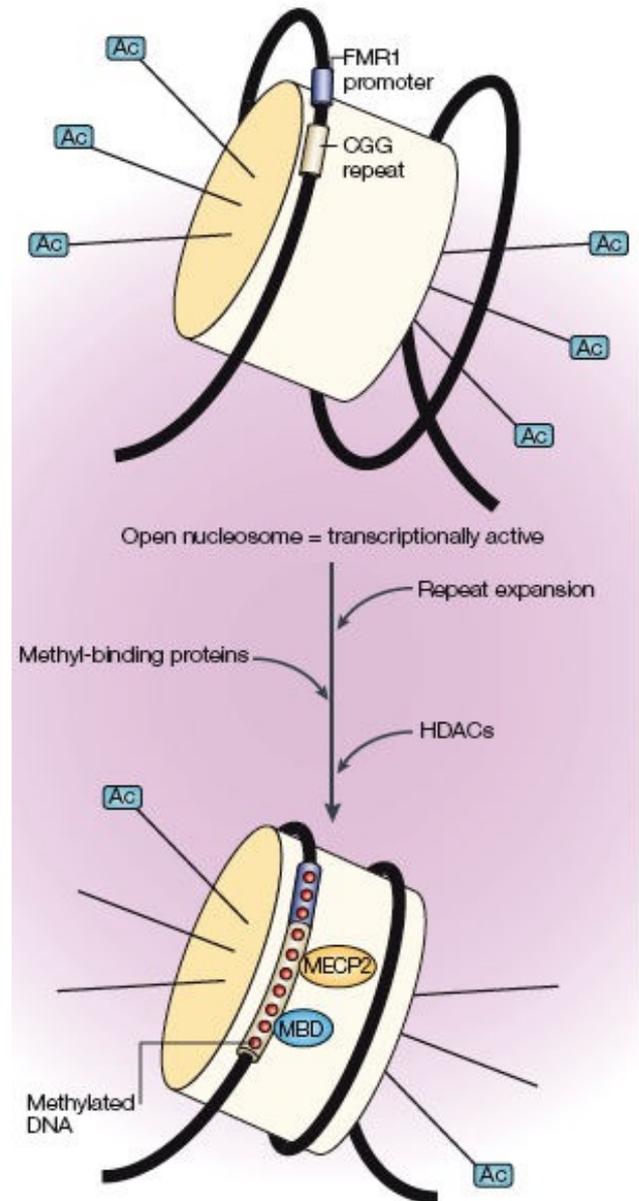




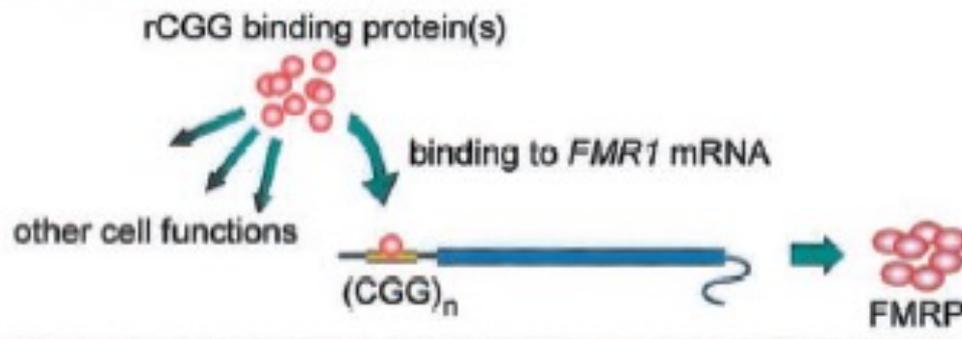
Sindrome da X fragile

A livello molecolare:

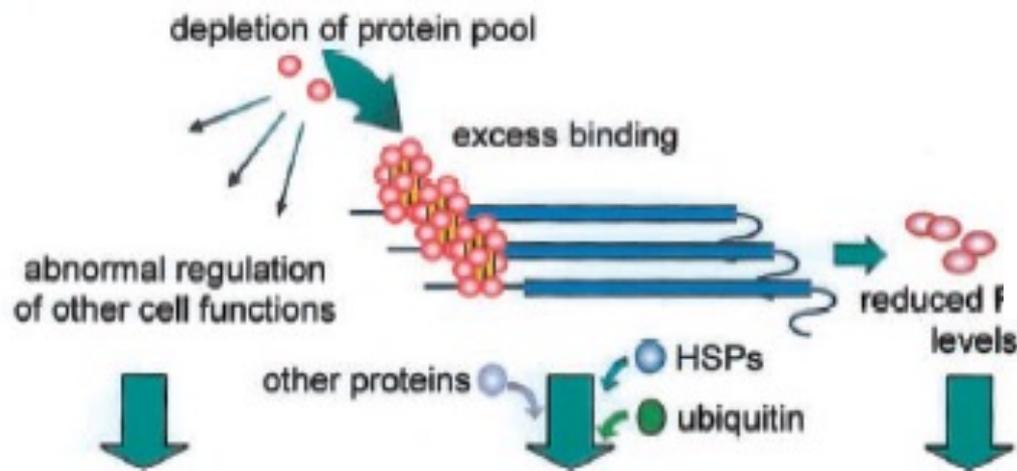
L'espansione CGG nel 5' UTR del gene causa ipermetilazione della regione richiamando metil DNA binding protein ed enzimi che modificano gli istoni (HDAC) che inibiscono la trascrizione genica



Normal allele



Premutation allele

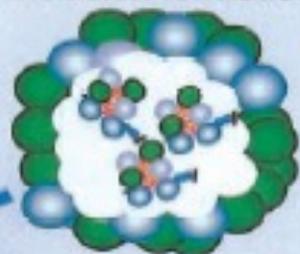


Neurological
dysfunction

FXTAS



Inclusion formation



Clinical involvement
on
fragile X spectrum

Figure 2 Schematic representation of our working hypothesis for an RNA toxic gain-of-function model for FXTAS. In this model, (hypothesized) specific protein interactions with the 5' UTR of the *FMR1* mRNA are altered as a consequence of expansion of the CGG repeat; this model is analogous to the RNA gain-of-function model proposed for myotonic dystrophy (see the "An RNA Gain-of-Function Model for FXTAS" section). In the premutation range, the expanded CGG repeat would lead to excess binding of one or more proteins (*pink spheres*), owing to (i) increased mRNA copy number, (ii) increased number of CGG repeats (increased CGG molarity), and/or (iii) altered secondary/tertiary RNA structure. This excess binding depletes the proteins from the cellular pool, resulting in the loss of their normal functions in other regulatory processes. The sequestration process would also trigger the accumulation or abnormal processing of proteins by the proteasomal degradation pathway, leading to inclusion formation with associated ubiquitinated proteins, proteasomal subunits, and stress-response (HSP) proteins. In the full-mutation range, altered protein-RNA interactions do not occur in the absence of *FMR1* mRNA but could occur in the case of a full mutation allele that remains transcriptionally active. *Image inset*, Inclusion within an isolated neural cell nucleus (frontal cortex) from a patient with FXTAS; the inclusion is stained with fluorescent anti-ubiquitin antibody, and the nucleus is counterstained with DAPI.