

EREDITÀ LEGATA AL SESSO

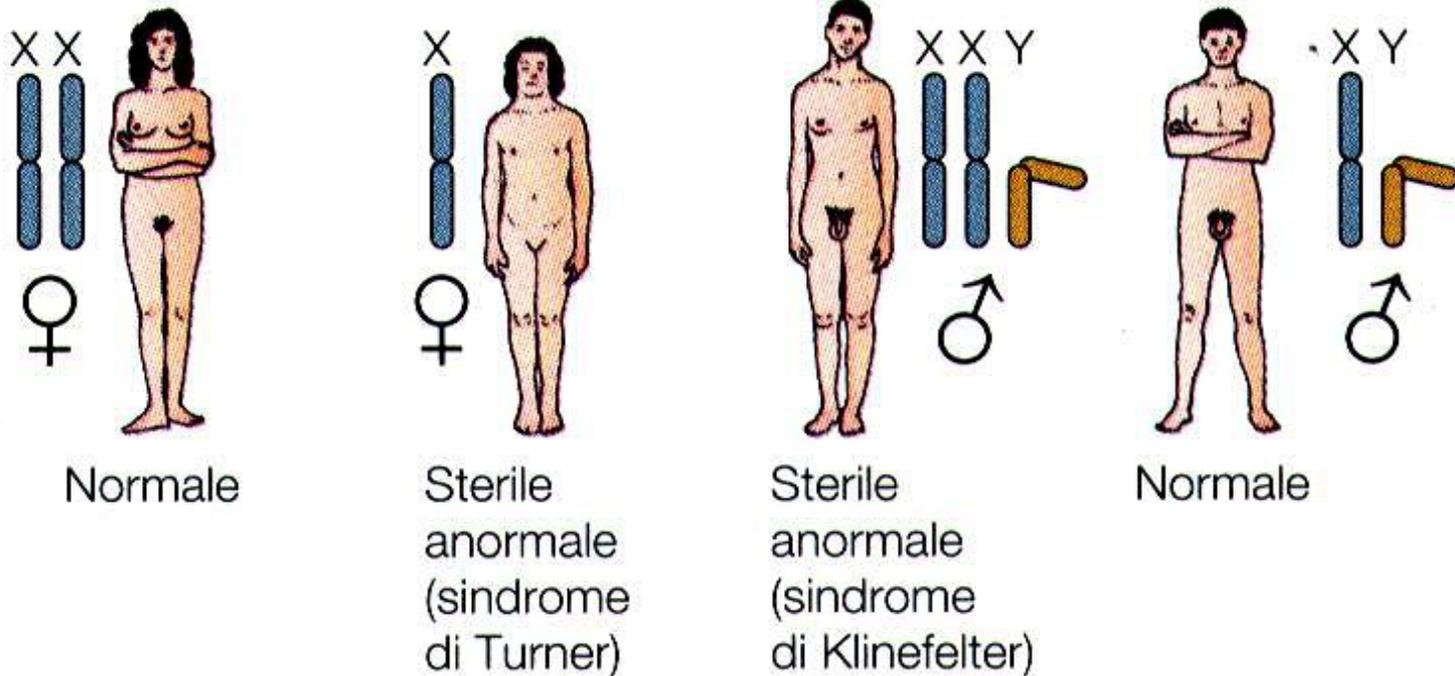
Patologie genetiche legate al sesso

L'inattivazione del cromosoma X

La determinazione del sesso

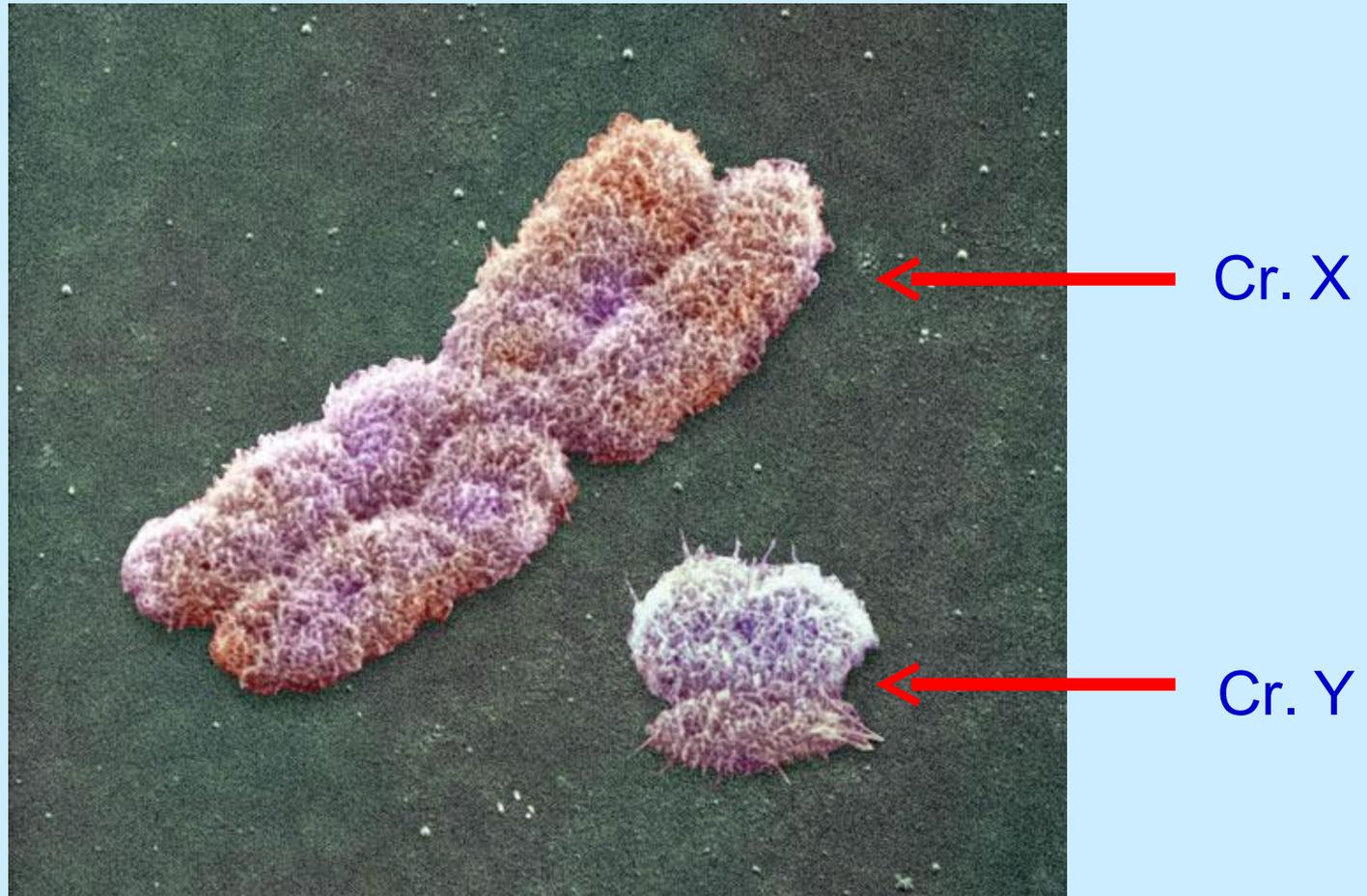
UOMO: sesso eterogametico ♂

(b) Uomo



Nella nostra specie la femmina normale (a sinistra) possiede due cromosomi X, mentre il maschio normale (a destra) ne ha uno X e uno Y. Gli individui con numero diverso di eterocromosomi hanno caratteri anormali.

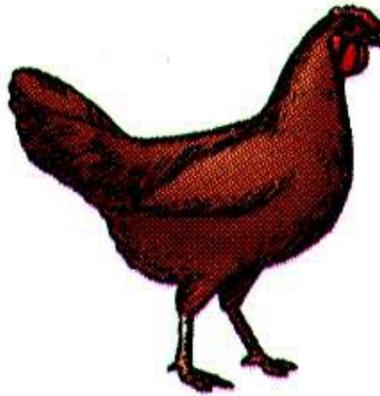
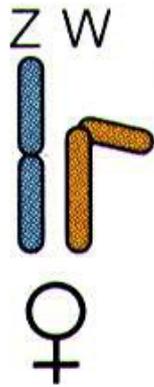
Cromosomi sessuali



Cromosomi sessuali umani a 10000X
ripresi al microscopio elettronico a scansione

UCCELLI: sesso eterogametico ♀

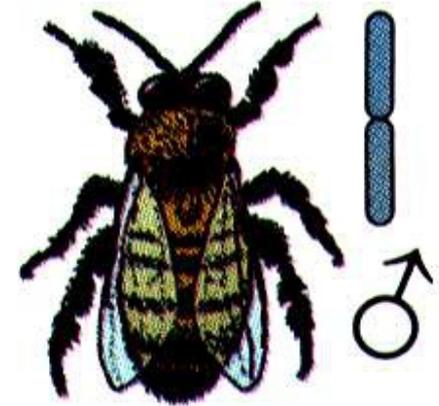
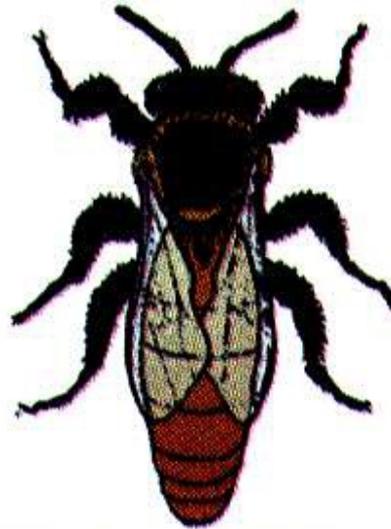
(d) Uccelli



Negli uccelli, i maschi possiedono due cromosomi sessuali uguali (ZZ), mentre le femmine ne possiedono due diversi (ZW).

IMENOTTERI (api): sesso ♂ aploide

(a) Api



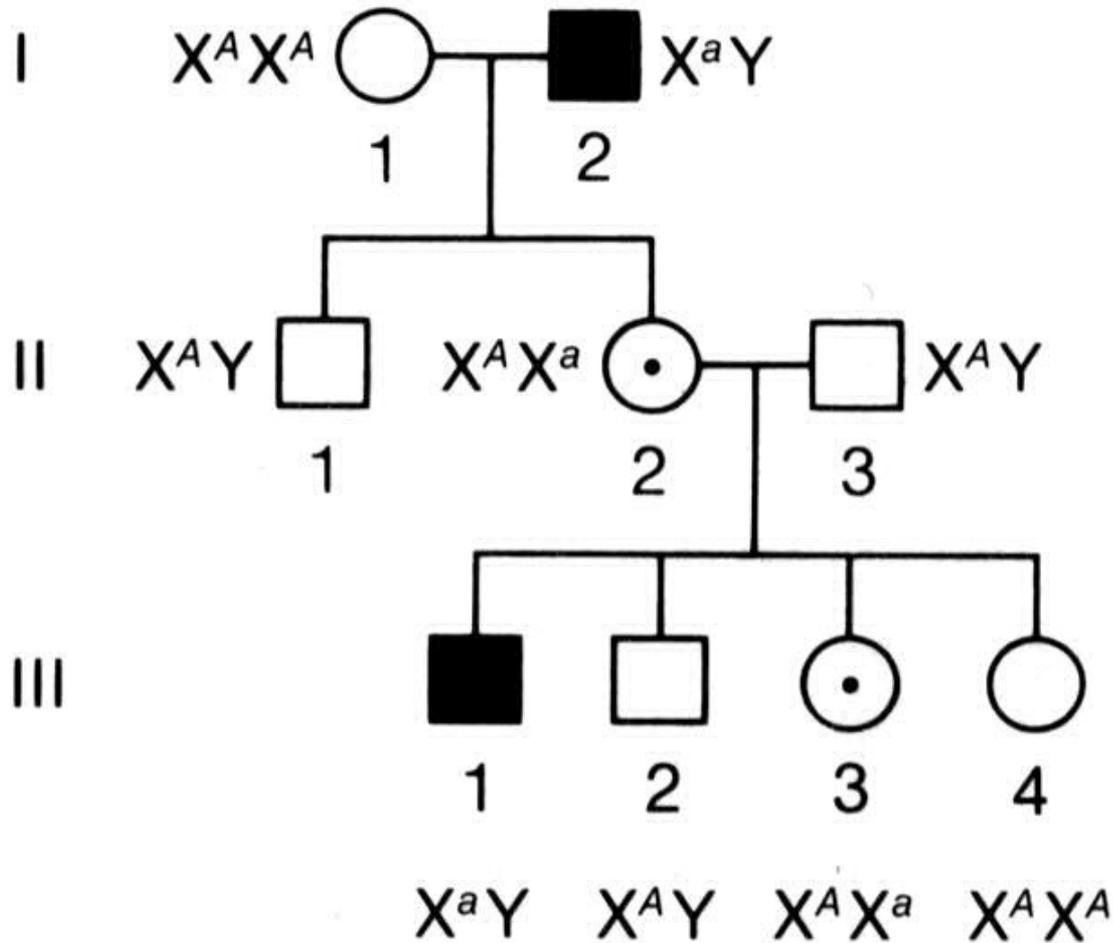
Operaia diploide

Regina diploide

Fuco aploide

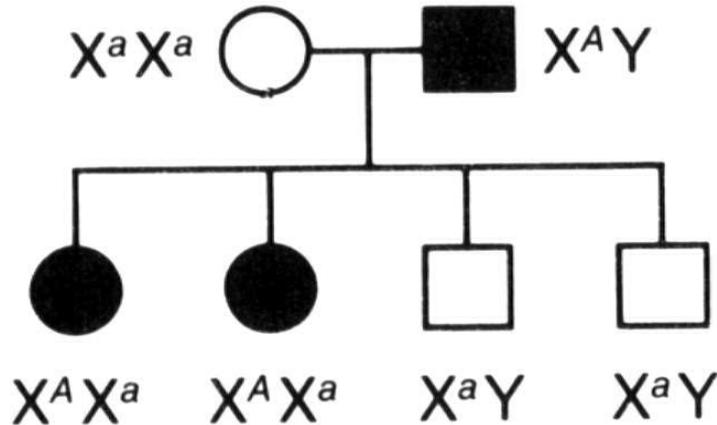
Nelle api, le uova che sono state fecondate danno origine a femmine diploidi, mentre quelle non fecondate danno origine a maschi aploidi.

Carattere recessivo legato al sesso

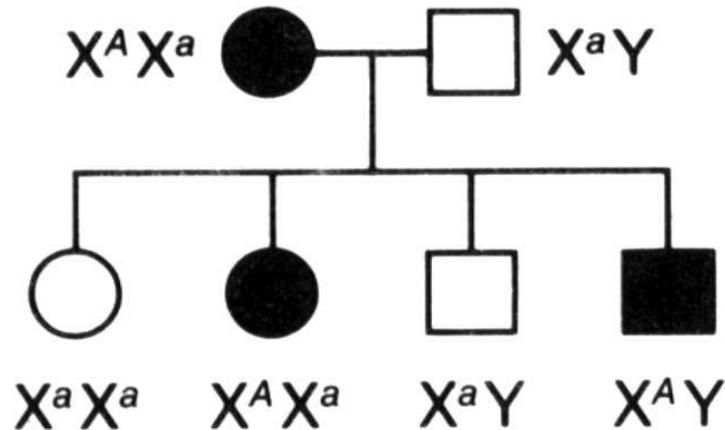


III.3 e III.4 non
possono essere
distinguibili
fenotipicamente

Caratteri dominanti legati al sesso

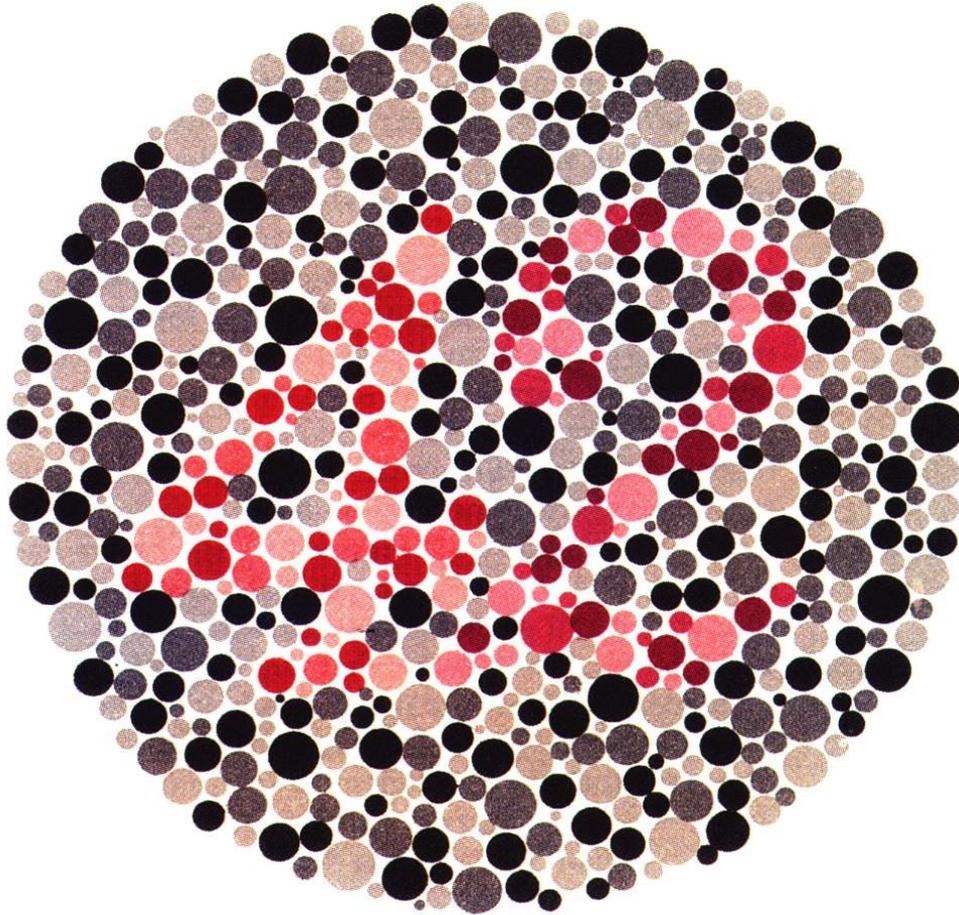


← Tutte le figlie dei maschi affetti presentano il fenotipo affetto



← Le femmine eterozigoti affette trasmettono il carattere a metà dei maschi ed a metà delle femmine

Il “daltonismo” - carattere recessivo legato al sesso



Number(s) Perceived by the Viewer

Phenotype

42	Unaffected
4 (and, less clearly, 2)	Green shift (deuteranomaly)
4 only	Green blindness (deuteranopia)
2 (and, less clearly, 4)	Red shift (protoanomaly)
2 only	Red blindness (protanopia)

la visione normale si basa sul funzionamento dei tre fotorecettori (opsine) presenti sulle cellule dei coni della retina: le opsine del **blu**, del **verde** e del **rosso**

A

nei daltonici mancano le opsine del **verde** oppure quelle del **rosso**, a causa di mutazioni geniche sul cromosoma X

B

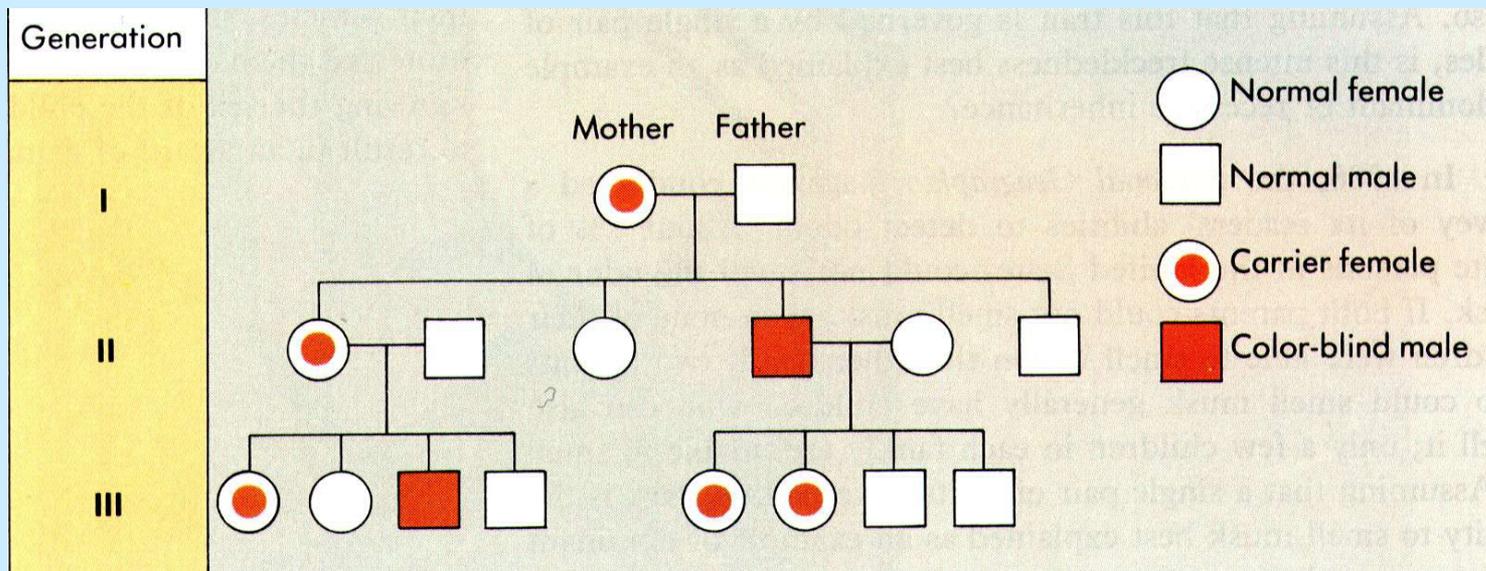
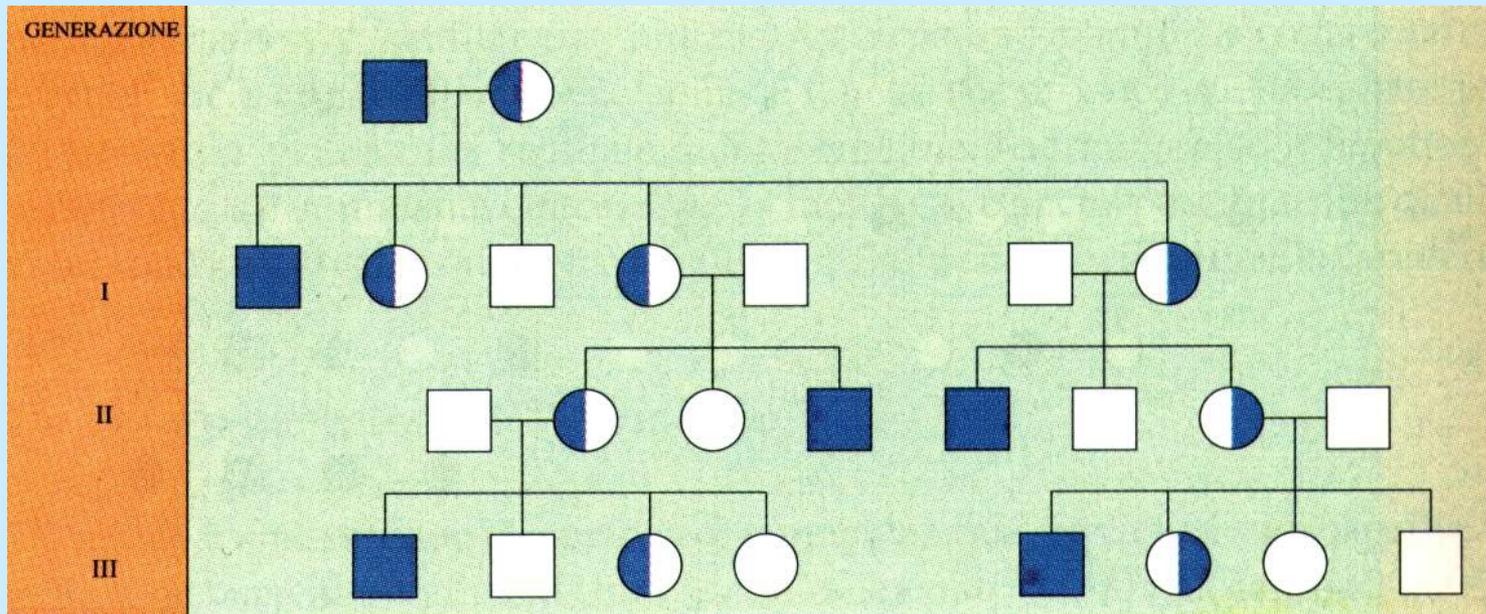
i daltonici sono incapaci di distinguere il colore **verde** dal **rosso**

C

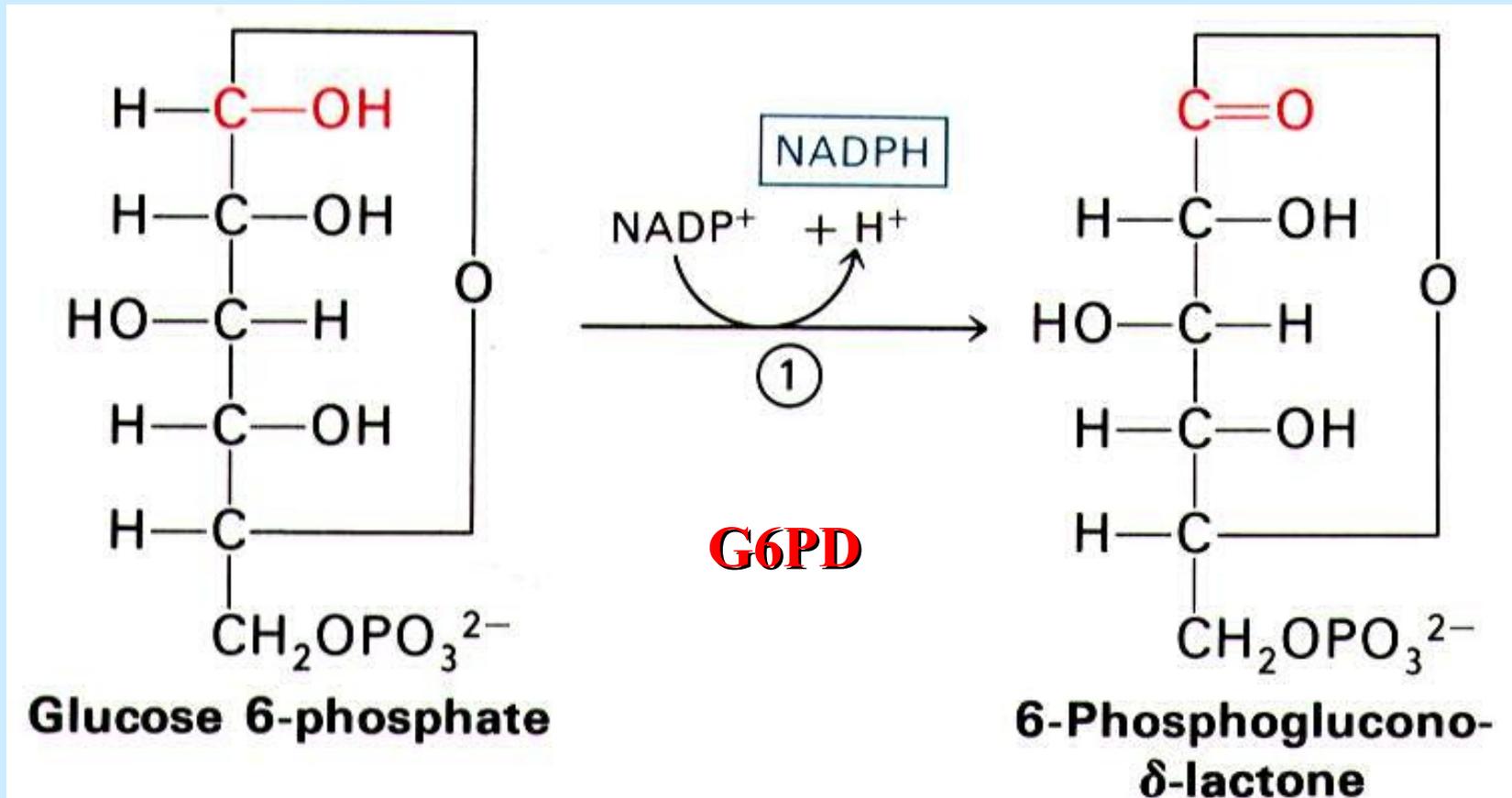
il daltonismo colpisce l'8% dei maschi e dunque lo 0,64% delle femmine

D

II “daltonismo” – pedigree



Glucosio-6-fosfato-deidrogenasi (**G6PD**) deficienza (carattere recessivo legato al sesso)

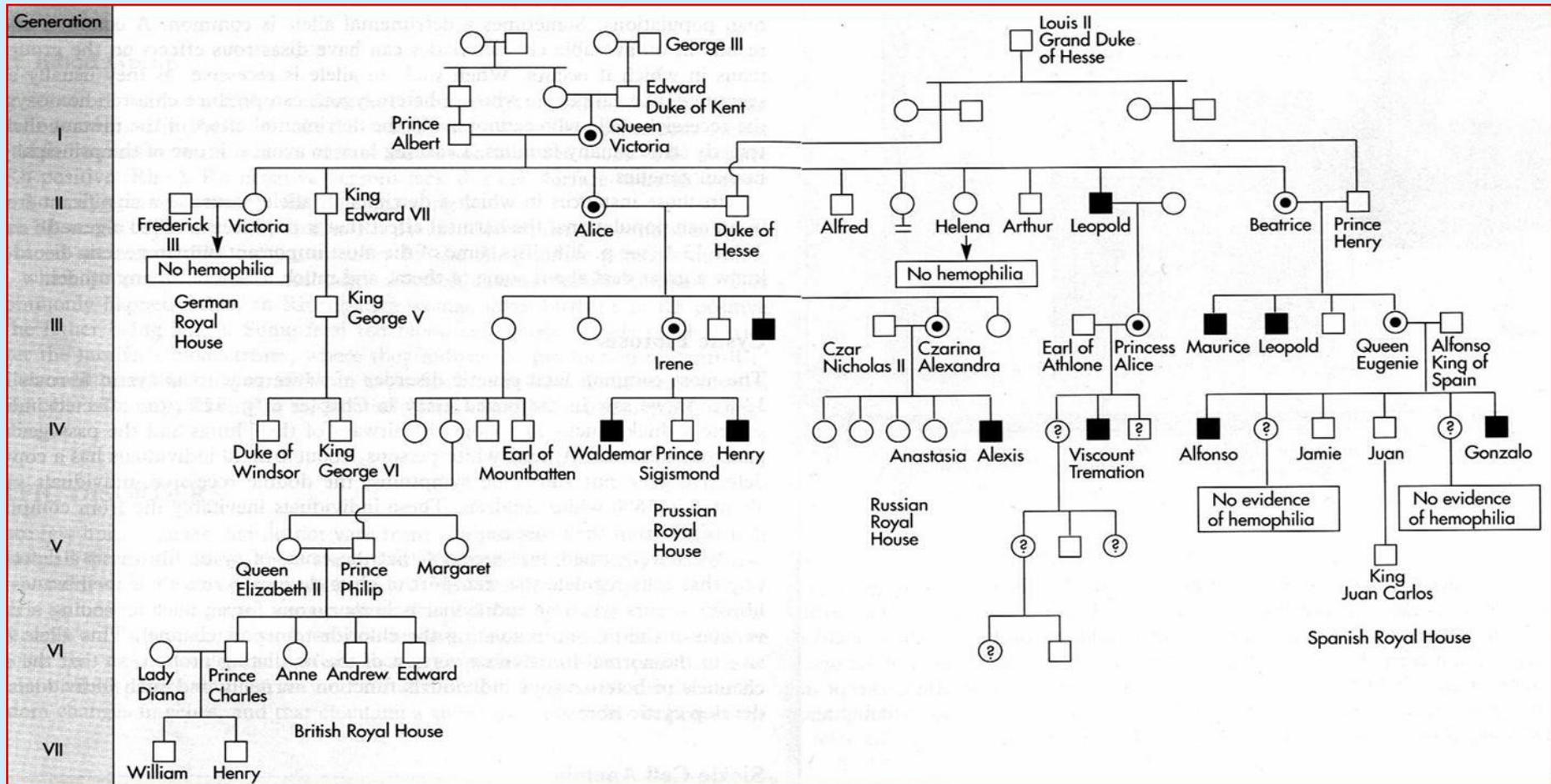


La mancanza della **G6PD** provoca una malattia chiamata **FAVISMO** in quanto l'esposizione alle fave (**Vicia fava**) causa crisi emolitiche

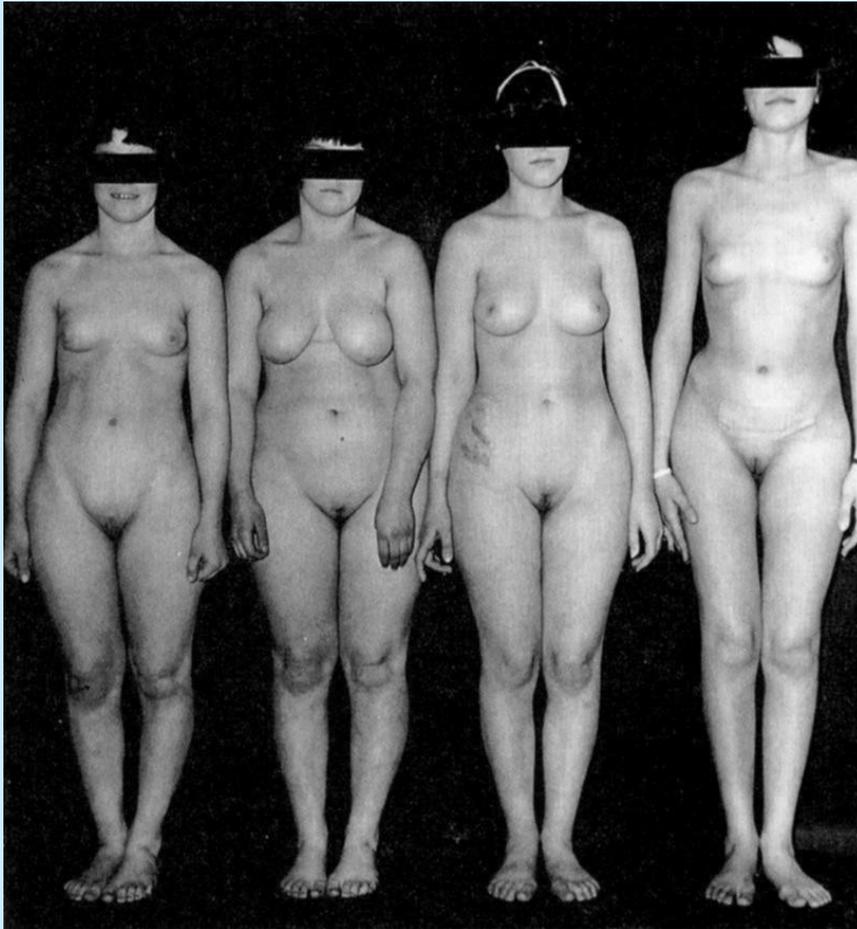
L'emofilia, malattia genetica recessiva legata al sesso: la famiglia dei Romanov



Albero genealogico della Regina Vittoria



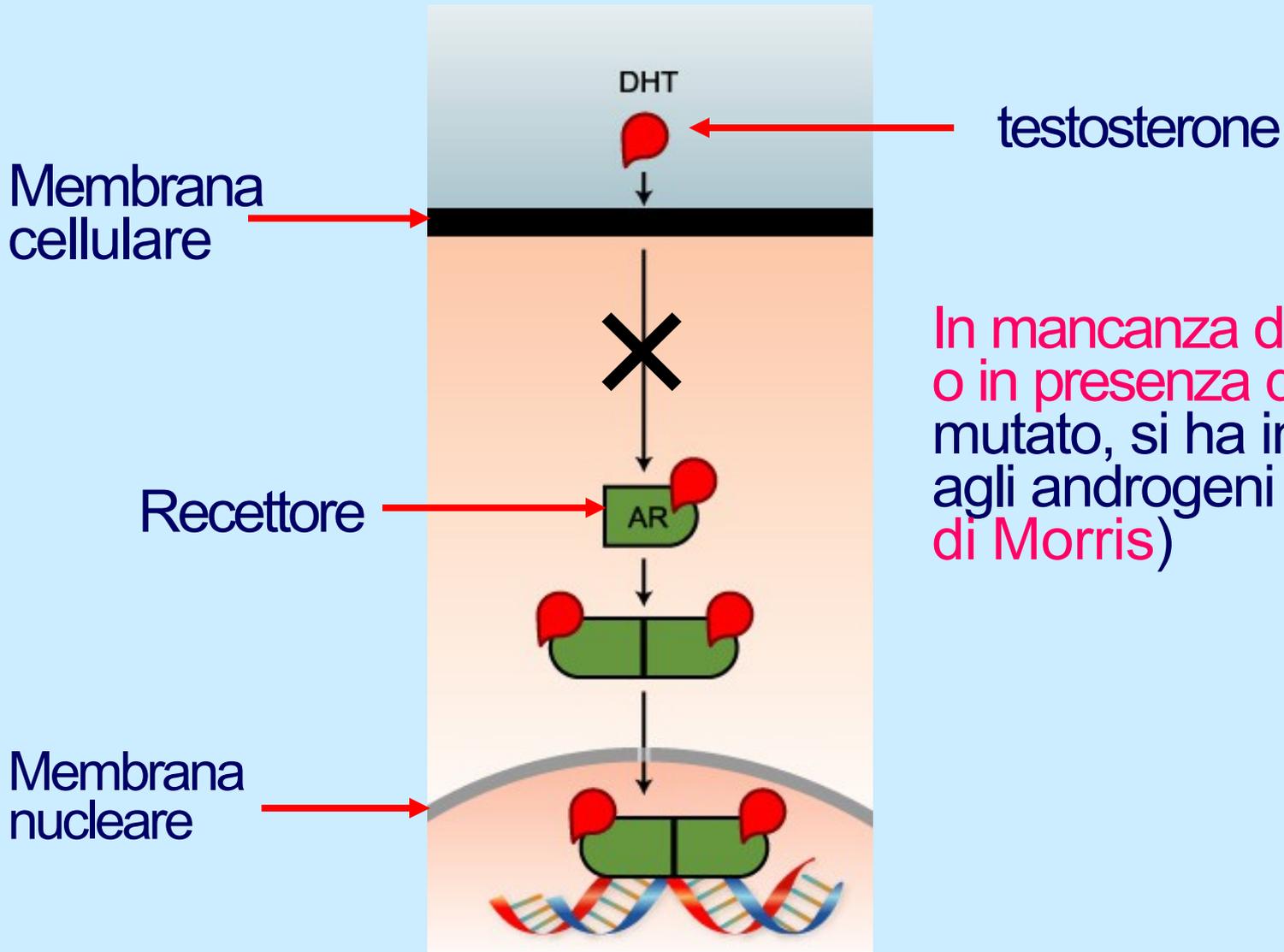
Insensibilità agli androgeni nei maschi sindrome di "Morris" (femminizzazione dei testicoli)



- ← cariotipo 46,XY
- gene difettoso:
← il recettore del testosterone
- ← caratteri sessuali secondari femminili
- ← assenza di peli pubici ed ascellari
- ← abozzi di genitali maschili interni
- ← sterilità

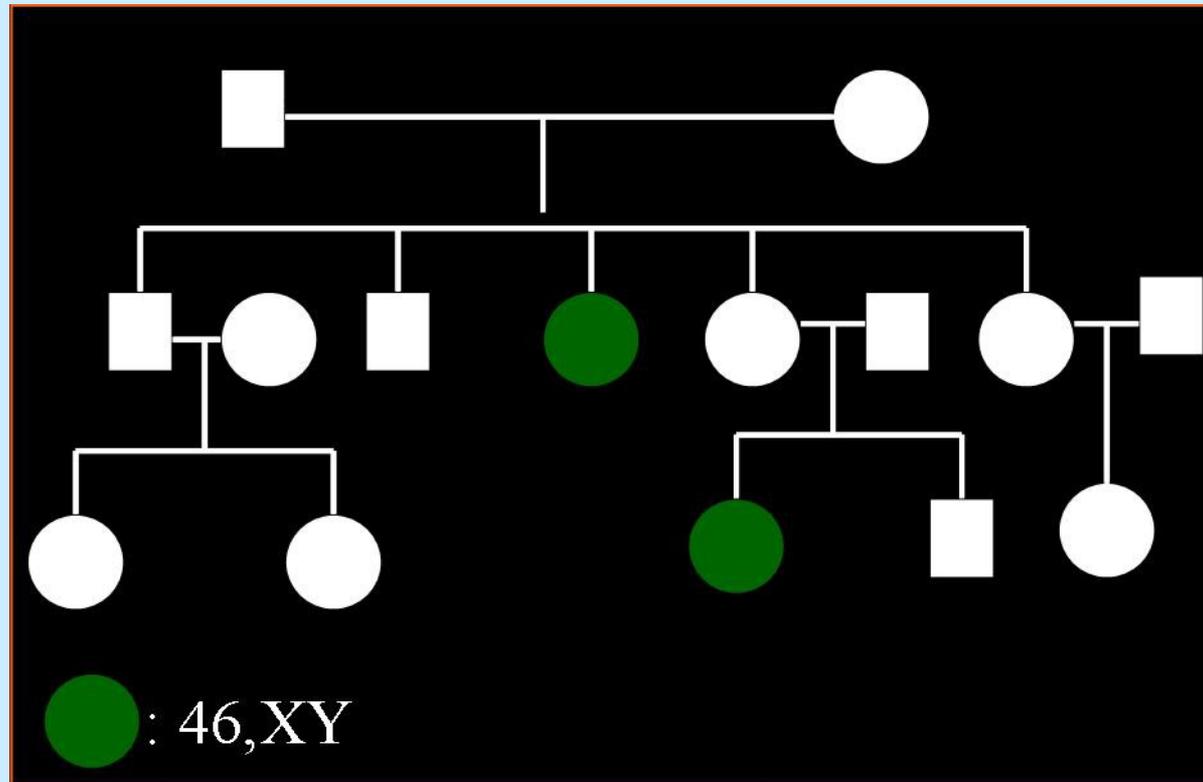
Carattere recessivo legato al sesso

Recettore degli androgeni (AR)



In mancanza di recettore o in presenza di recettore mutato, si ha insensibilità agli androgeni (**sindrome di Morris**)

Pedigree per sindrome di “Morris” (1/65000)



Nel pedigree gli individui in verde hanno cariotipo maschile
ma fenotipo femminile

Regolazione del dosaggio genico

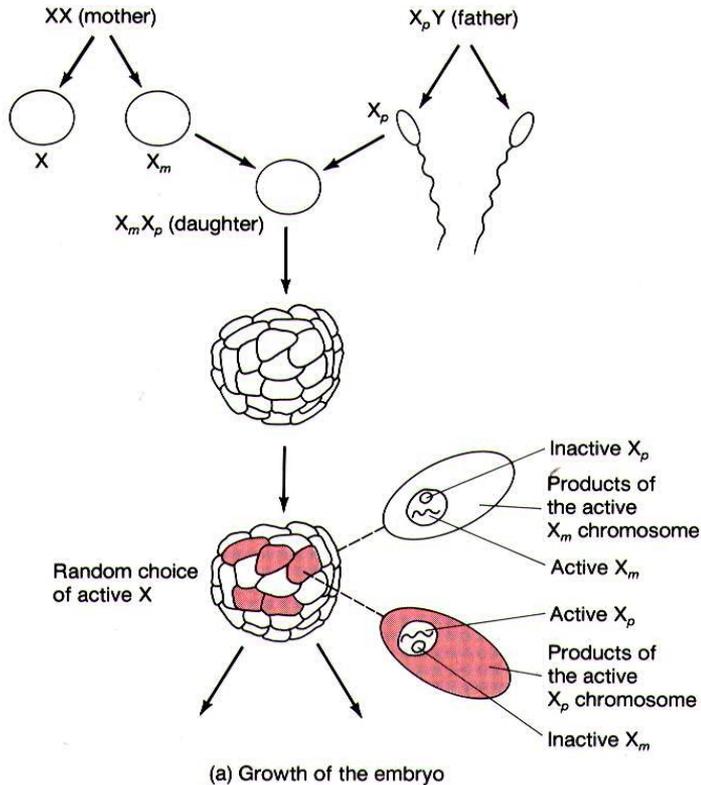
PROTEINA	CROM.	N. GENI NEL MASCHIO	N. GENI NELLA FEMMINA	UNITA'
EMOGLOB. "cluster" α "cluster" β	16 11	2 2	2 2	12 - 15 gr/100ml
G6PD Glucosio 6 Fosfato Deidrogenasi	X	1	2	3,2 - 6,6 Unità Int./ gr.emoglobina

Sia per l'emoglobina che per la G6PD, i valori ematici sono simili nel maschio e nella femmina (viene indicato l'intervallo dei valori normali)

Ipotesi di Mary Lyon

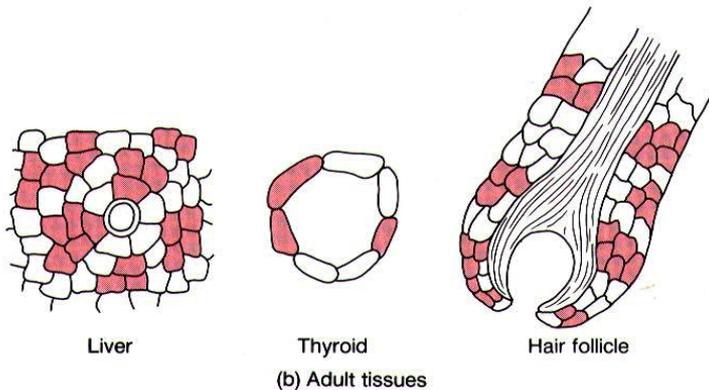
Mary Lyon ipotizza che uno dei due cromosomi X delle femmine di mammifero (sia quello di origine paterna che quello di origine materna) siano inattivati casualmente ai primi stadi dello sviluppo, e rimangano poi inattivi ad ogni divisione cellulare.

Il dosaggio genico e l'inattivazione dell'X



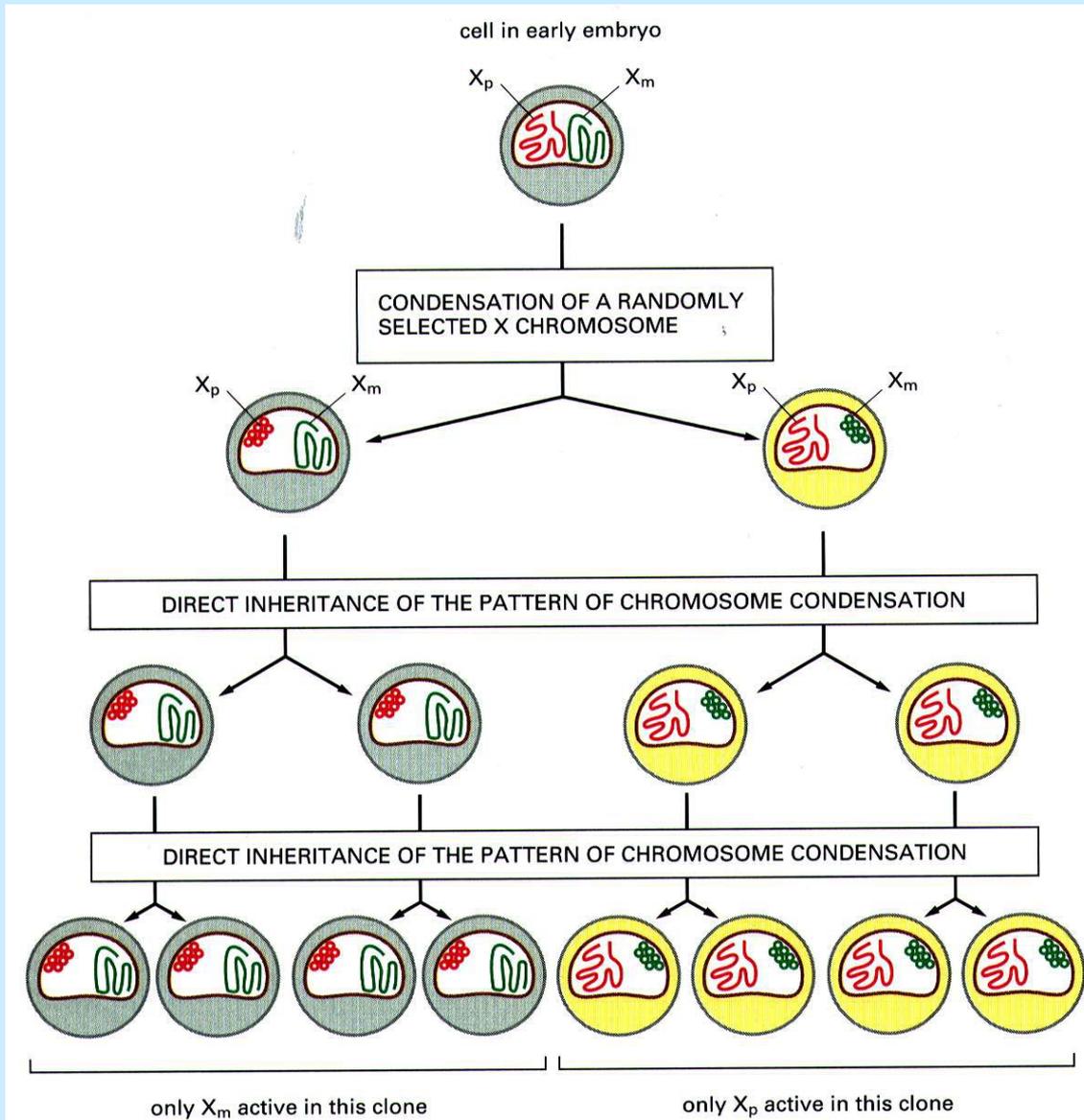
Al fine di avere in cellule di individui sia maschili (XY) che femminili (XX), la stessa espressione (dosaggio) dei geni localizzati sui cromosomi X, uno dei due cromosomi X delle cellule somatiche delle femmine viene inattivato

L'inattivazione di uno dei due cromosomi X delle cellule delle femmine di mammifero avviene in modo casuale sia per i cromosomi X paterni che materni



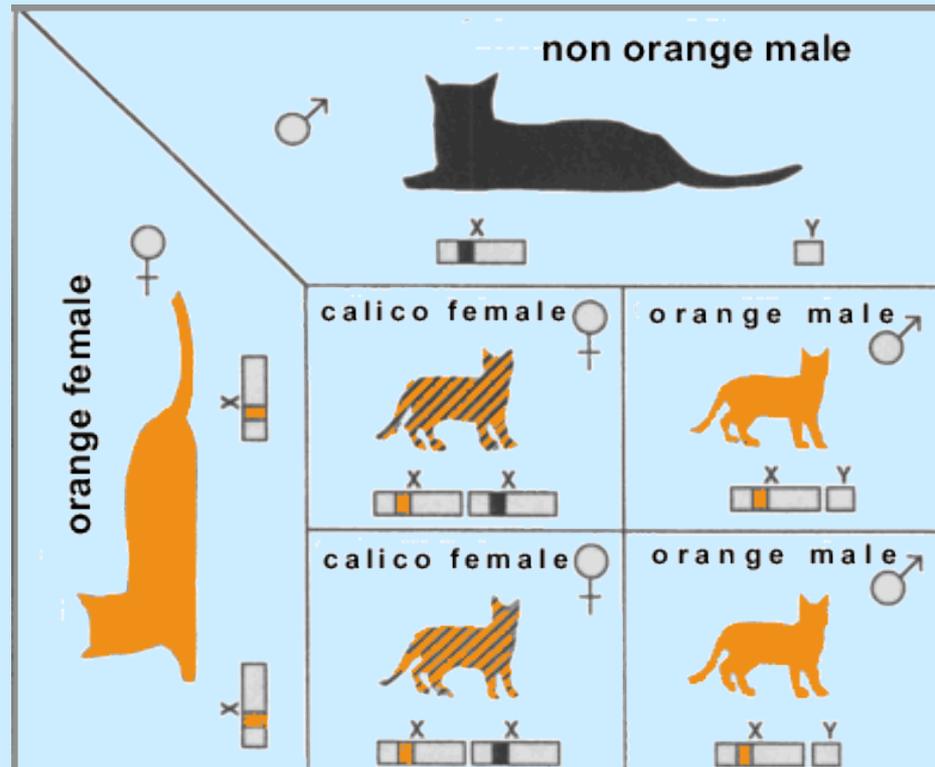
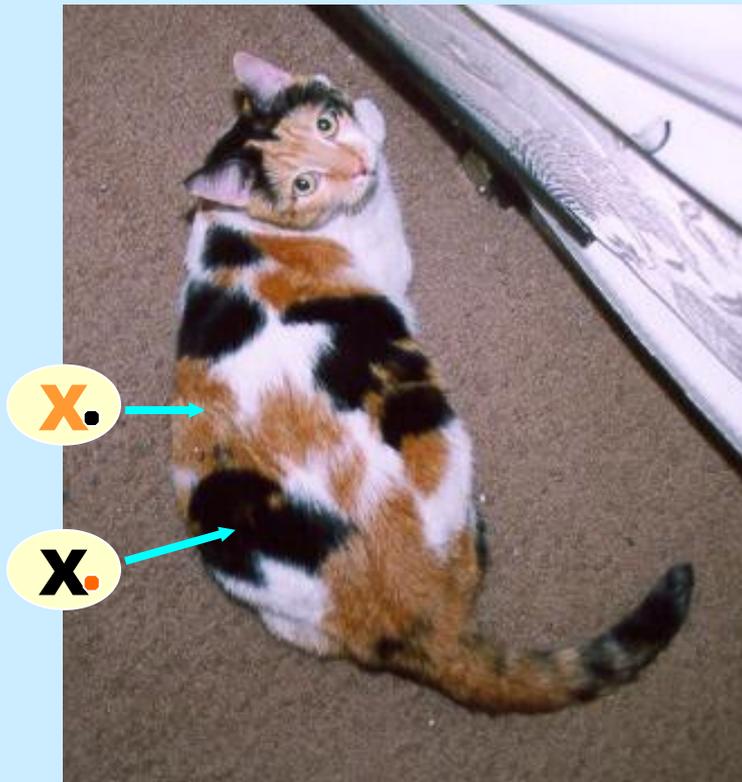
L'inattivazione per eterocromatizzazione avviene alle prime divisioni cellulari e si mantiene poi in tutte le divisioni cellulari successive

Inattivazione “clonale” dell’X



Dopo che uno dei due cromosomi X si è inattivato, si mantiene inattivo per tutte le divisioni cellulari successive, tranne che nelle cellule germinali.

Corpi di “Barr” e mosaicismo nelle gatte eterozigoti “Calico”



Nei gatti l'alternativa pelo rosso/pelo nero è legata all'X.

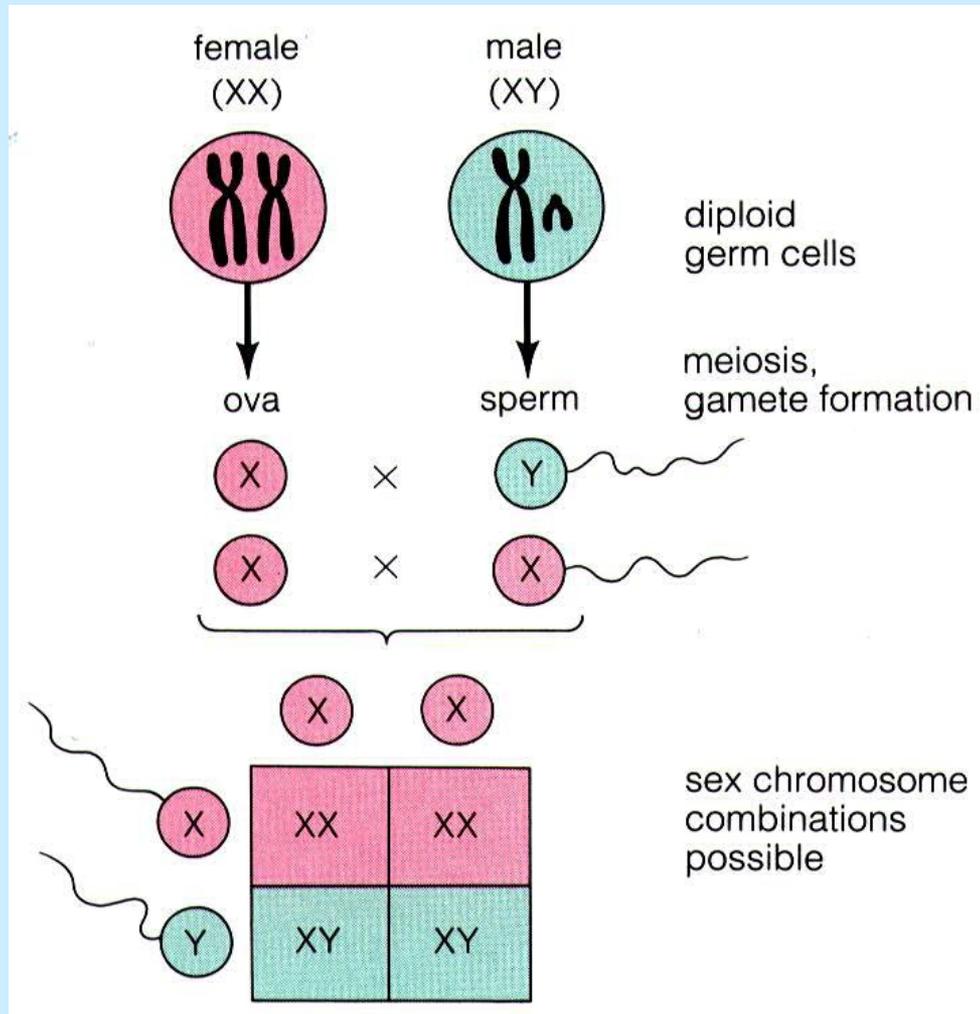
Il ♂ può essere rosso o nero, la ♀ risultante da incrocio di genitori **rossi X neri**, risulta pezzata = **CALICO**

Mosaicismo: il gatto “Calico” o pezzato è sempre FEMMINA



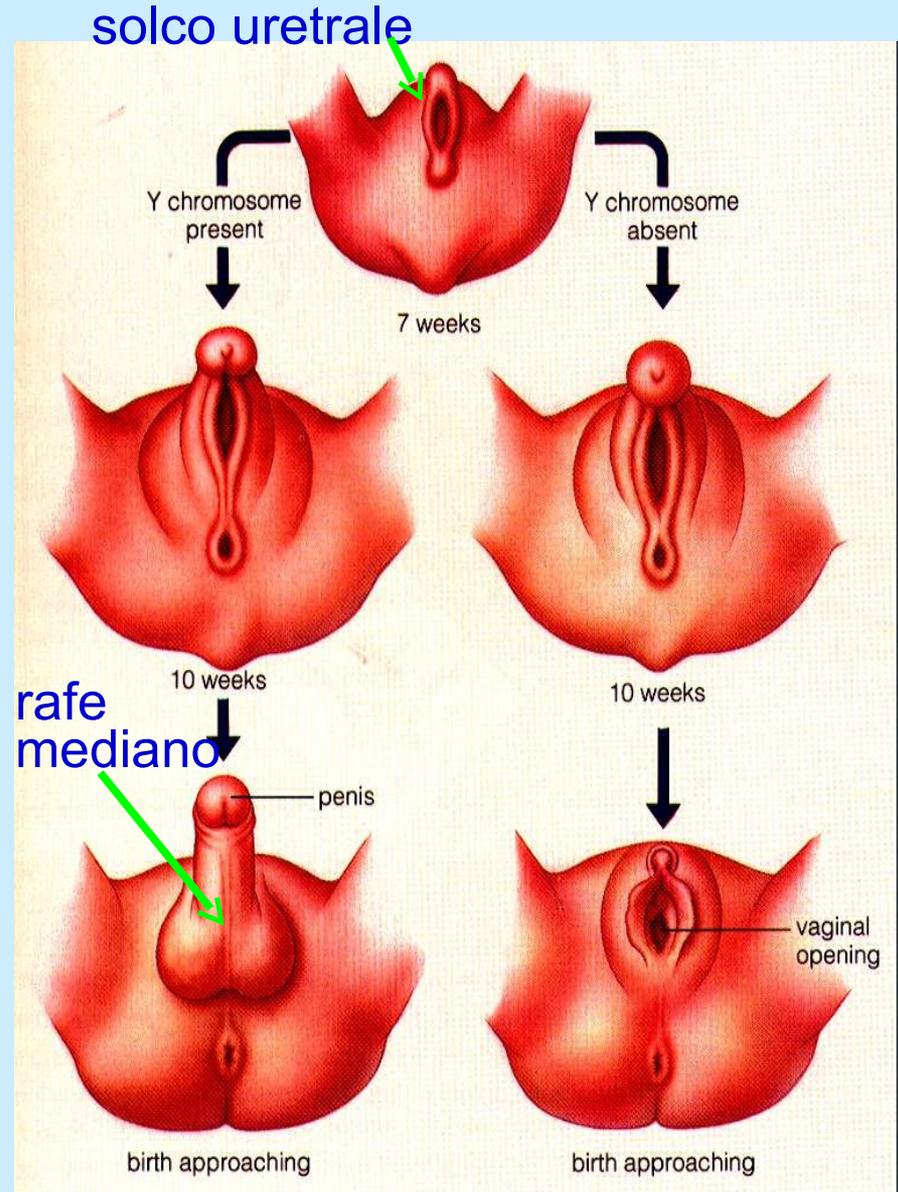
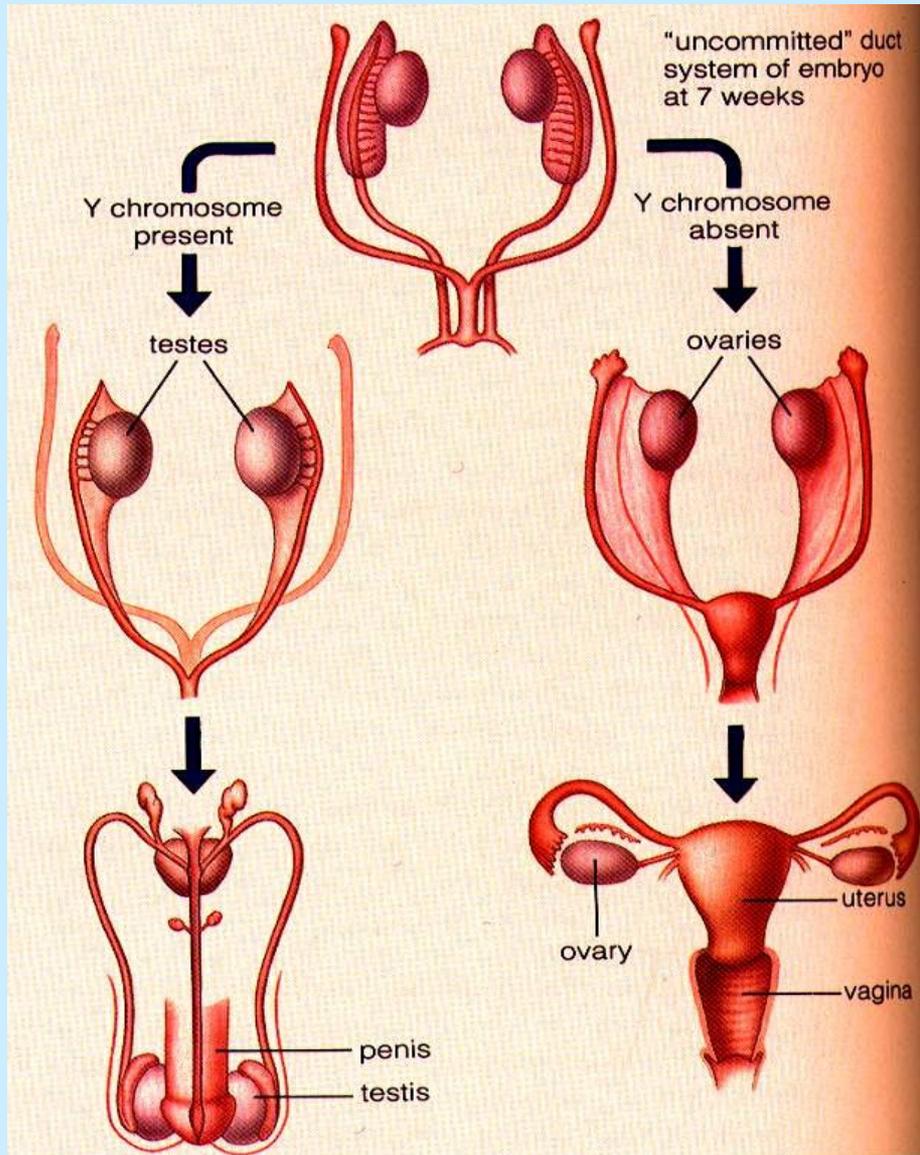
Le zone arancione del mantello corrispondono alle regioni del foglietto embrionale in cui si è inattivato il cromosoma **X** che porta l'allele del colore nero mentre nelle aree nere sono inattivi i cromosomi **X** che portano l'allele arancione”

Dalla gametogenesi al sesso

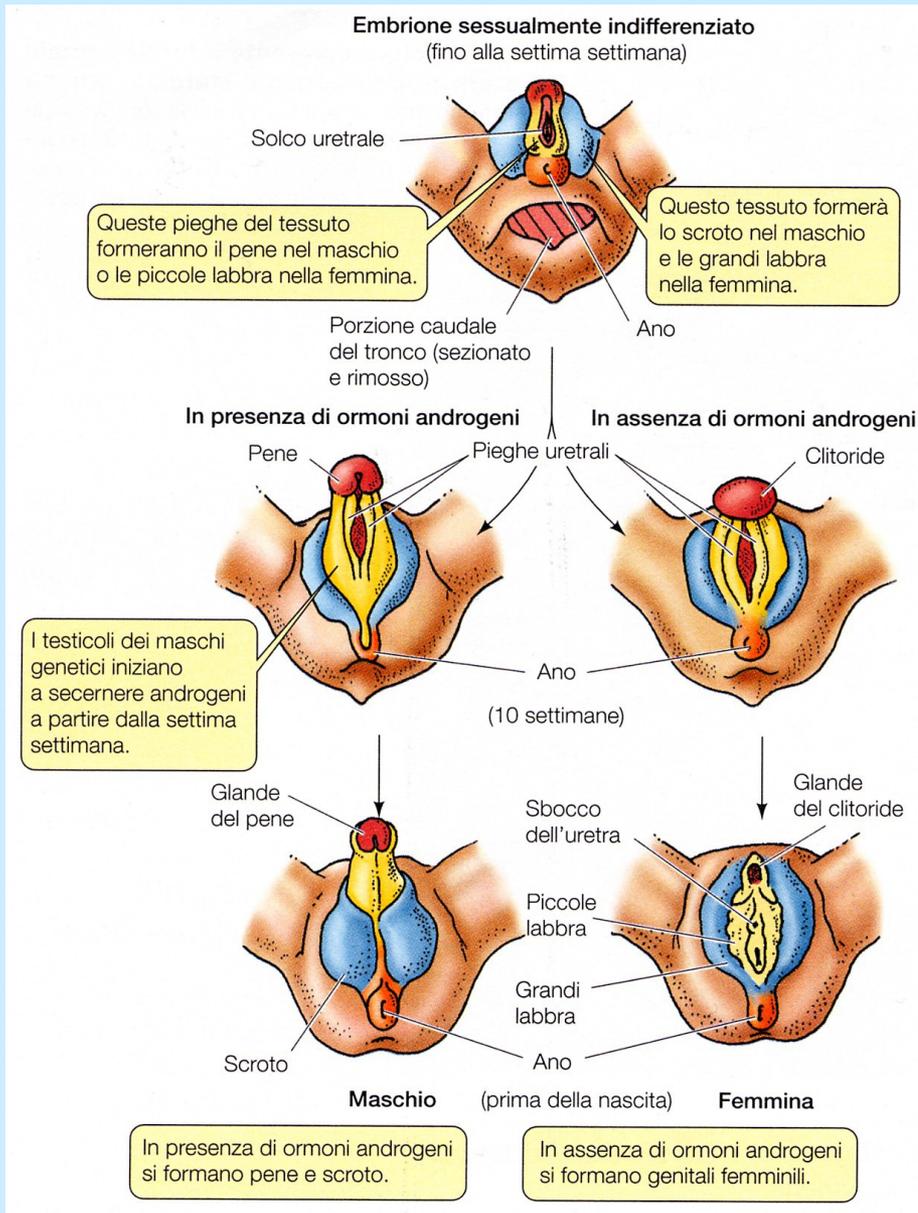


il sesso alla nascita
deve necessariamente
essere compatibile
con una previsione di:
50% maschi
50% femmine

Il differenziamento del sesso



Differenziamento sessuale



L'embrione di "default" acquisirebbe il carattere femminile, a meno che non sia presente il gene SRY (sul cromosoma Y).
La cicatrice che nel maschio segna medianamente lo scroto (rafe mediano), testimonia la chiusura del solco uretrale presente nella gonade indifferenziata.

Meccanismo di Azione di SRY

Il gene **S.R.Y.**, residente sul cromosoma **Y** viene trascritto dopo la sesta settimana dal concepimento, e codifica per una proteina che attiva nella gonade embrionale indifferenziata la trascrizione del gene che determina i testicoli:
“**Testis-Determining Factor**”

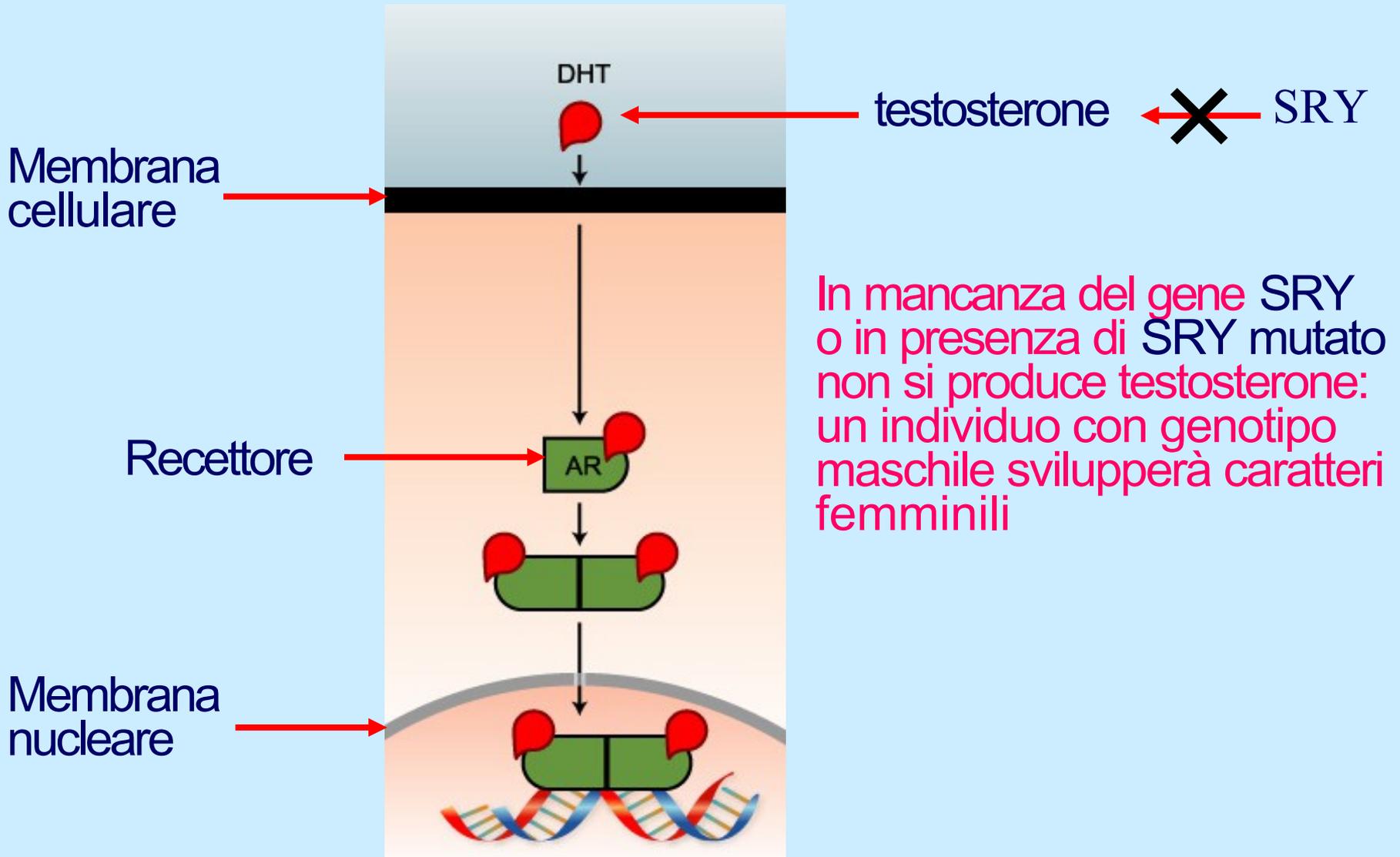
I testicoli successivamente produrranno:

- a) l'**ormone anti Mülleriano (A.M.H.)** che induce la regressione dei dotti Mülleriani mediante apoptosi
- b) il **testosterone** indispensabile per il mantenimento dei dotti Wolffiani che daranno origine a prostata, vescicole seminali e vaso deferente

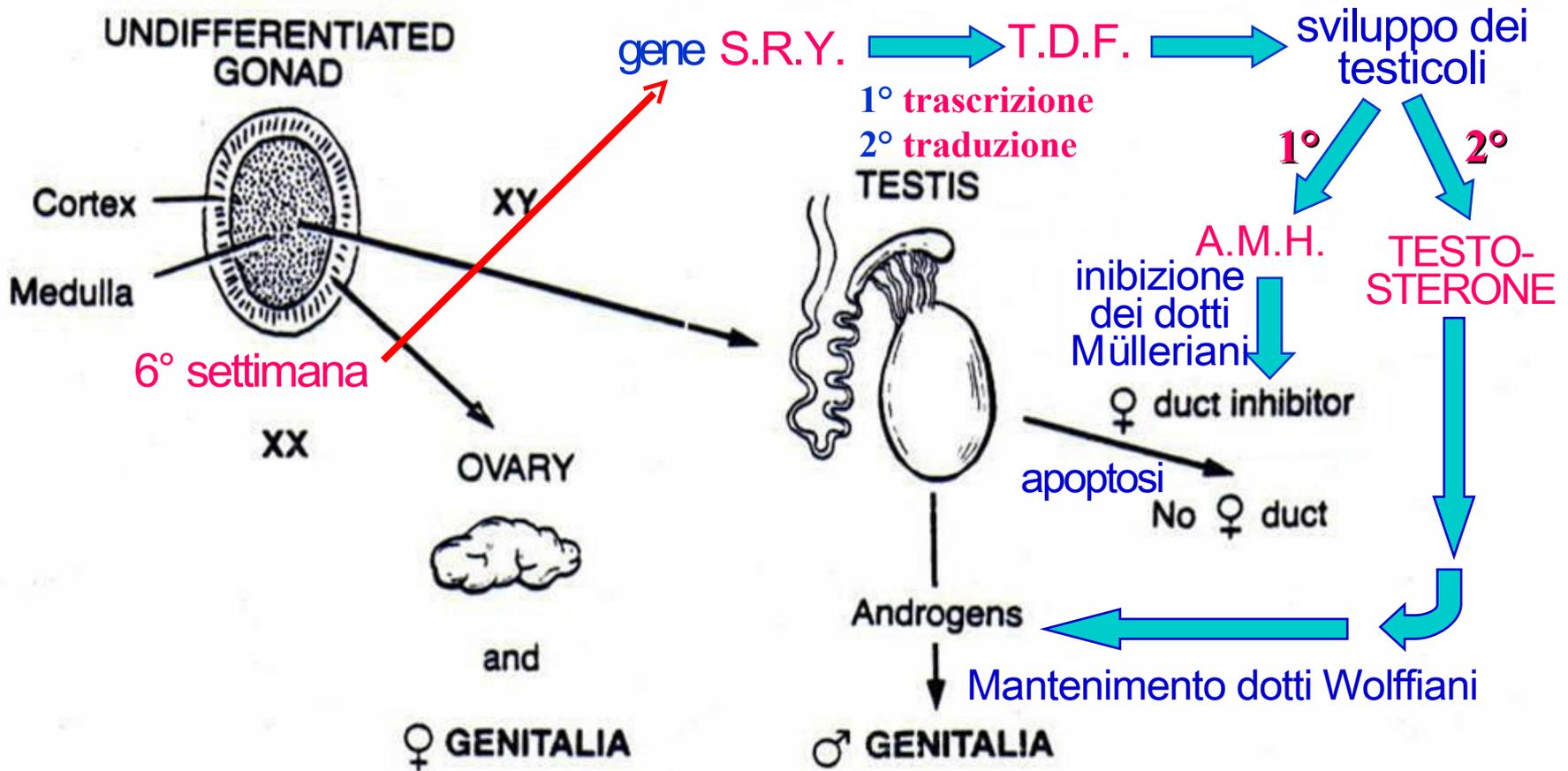
Dai dotti Mülleriani si originerebbe di “default” l'apparato riproduttivo femminile (i.e. tube di Fallopio, utero, vagina).

L'inibizione dei dotti Mülleriani *via* **A.M.H.** produce il differenziamento dell'embrione in senso maschile

Testosterone e recettore degli androgeni (AR)



La “determinazione” del sesso

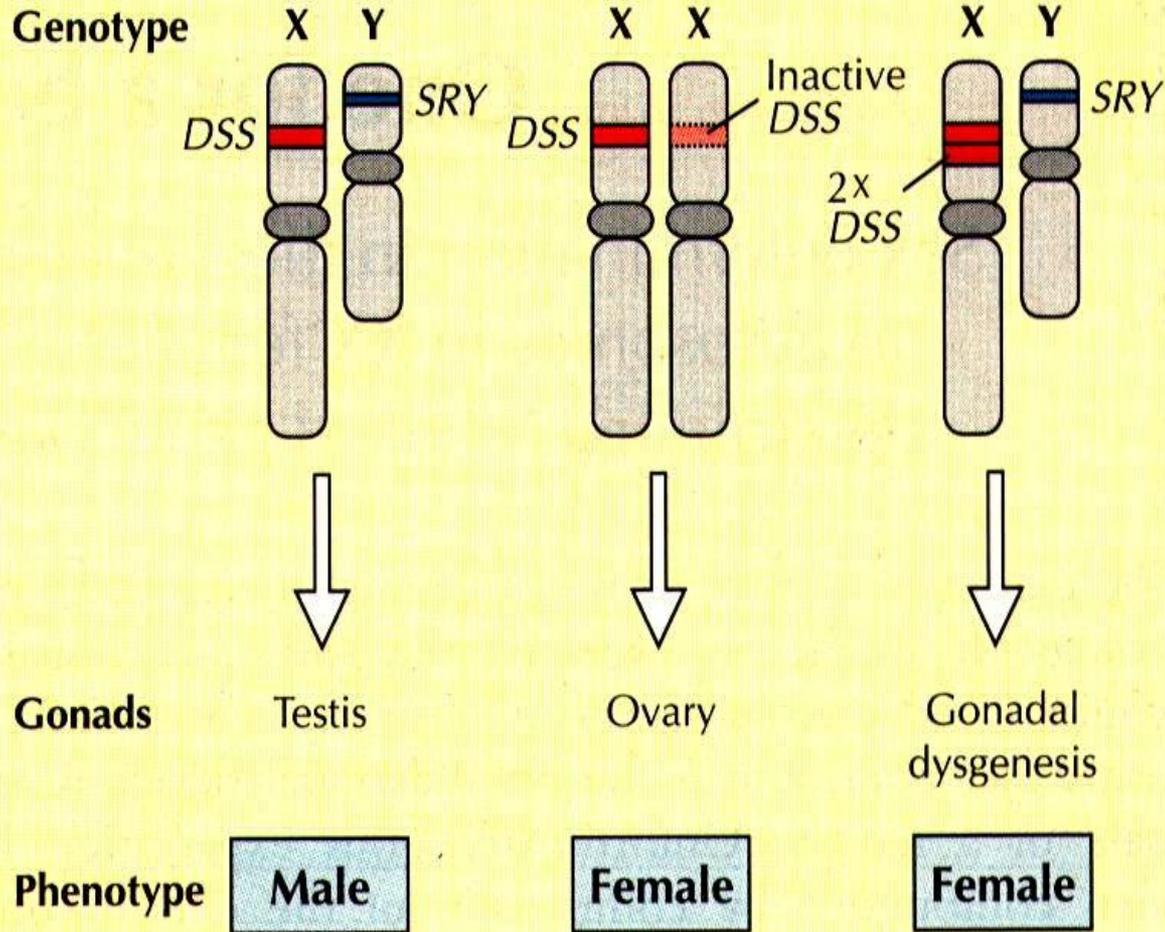


S.R.Y. - Sex-determining Region of Y chromosome

T.D.F. - Testis-Determining Factor

A.M.H. - Anti-Müllerian Hormone

Geni SRY e DSS



SRY: Sex determining
Region of
Y chromosome

DSS: Dosage
Sensitive
Sex reversal

La reversione del sesso

X regione DSS	Y regione SRY	sesso	fenotipo
1 COPIA	1 COPIA	♂	normale
1 COPIA	0	♀	normale
2 COPIE	0	♀	normale
2 COPIE	1 COPIA	♂ → ♀	reversione del sesso

D.S.S. - Dosage Sensitive Sex-reversal

S.R.Y. - Sex-determining Region of Y chromosome

