

Digametia masch (XY, XX)
 Uomo, mammiferi, anfibi anuri,
 coleotteri, ortotteri: Lygaeus
 Grillo e cavallette (insetti): Protenor
 (XO, XX)

Uccelli, pesci, anfibi, crostacei:
 Phragmatobia digametia femm
 (ZW, maschi ZZ)

Api: aploidia maschile
 Diploidia femm

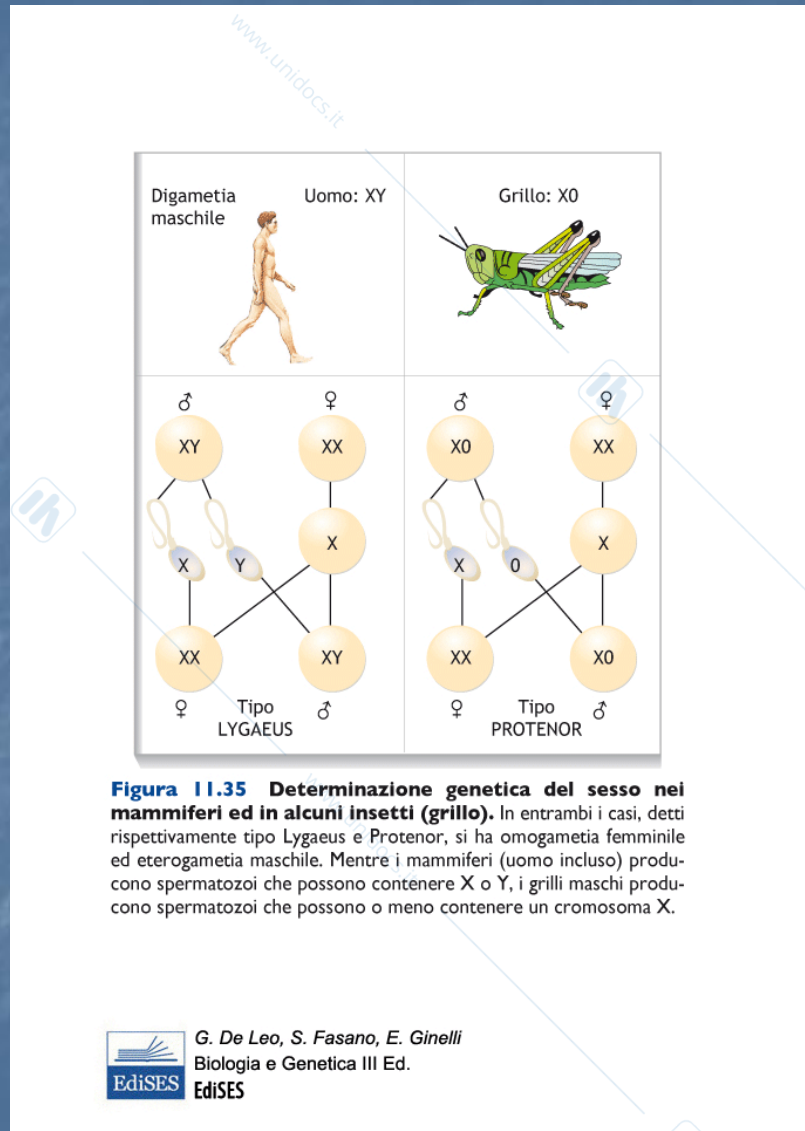
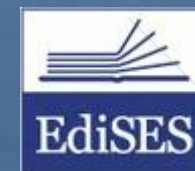


Figura 11.35 Determinazione genetica del sesso nei mammiferi ed in alcuni insetti (grillo). In entrambi i casi, detti rispettivamente tipo Lygaeus e Protenor, si ha omogametia femminile ed eterogametia maschile. Mentre i mammiferi (uomo incluso) producono spermatozoi che possono contenere X o Y, i grilli maschi producono spermatozoi che possono o meno contenere un cromosoma X.

G. De Leo, S. Fasano, E. Ginelli
Biologia e Genetica III Ed.
EdiSES



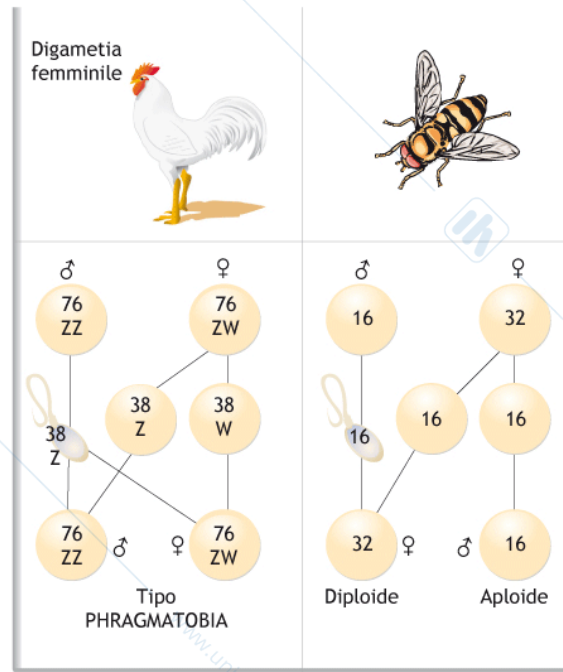

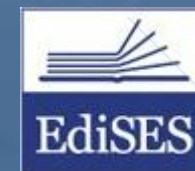
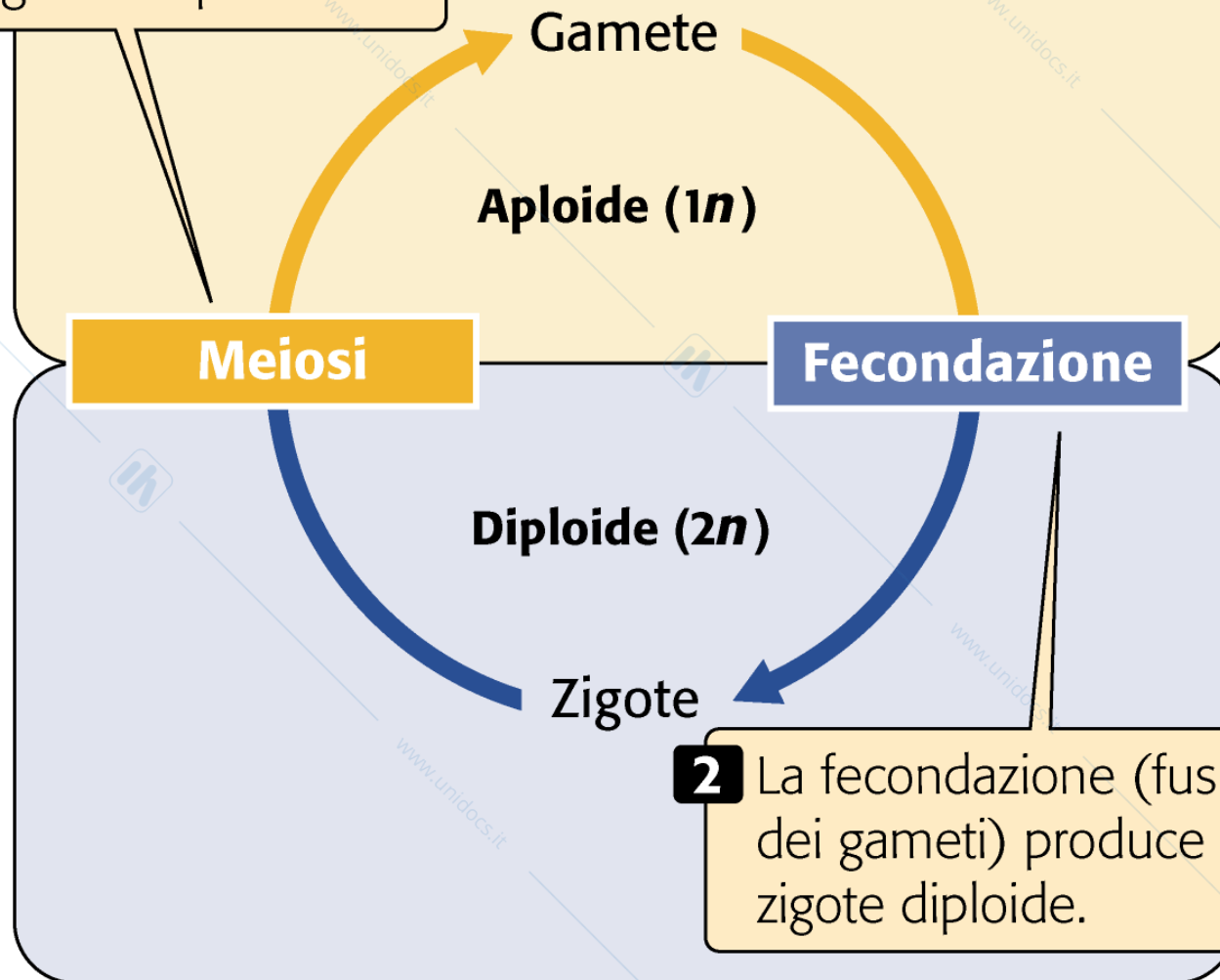


Figura 11.36 Determinazione genetica del sesso negli uccelli (digameta femminile, eterocromosomi ZW) e nelle api (aploidia maschile).


 G. De Leo, S. Fasano, E. Ginelli
 Biologia e Genetica III Ed.
 EdiSES



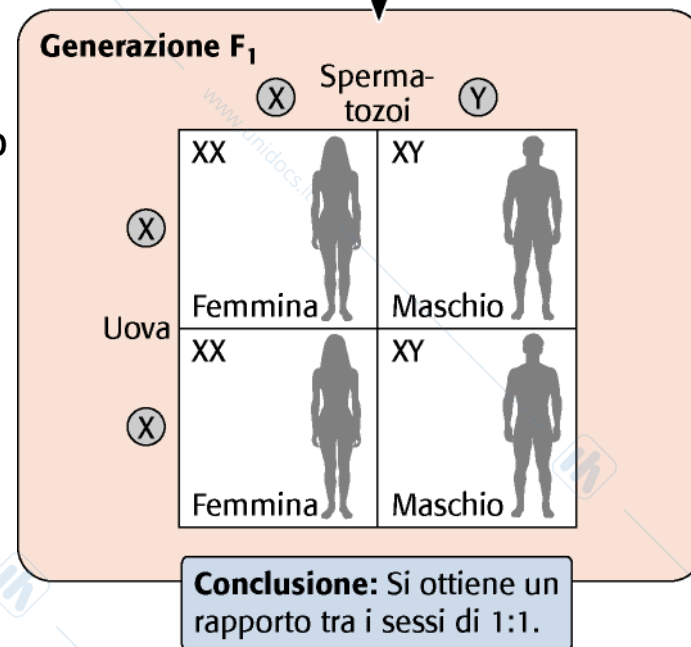
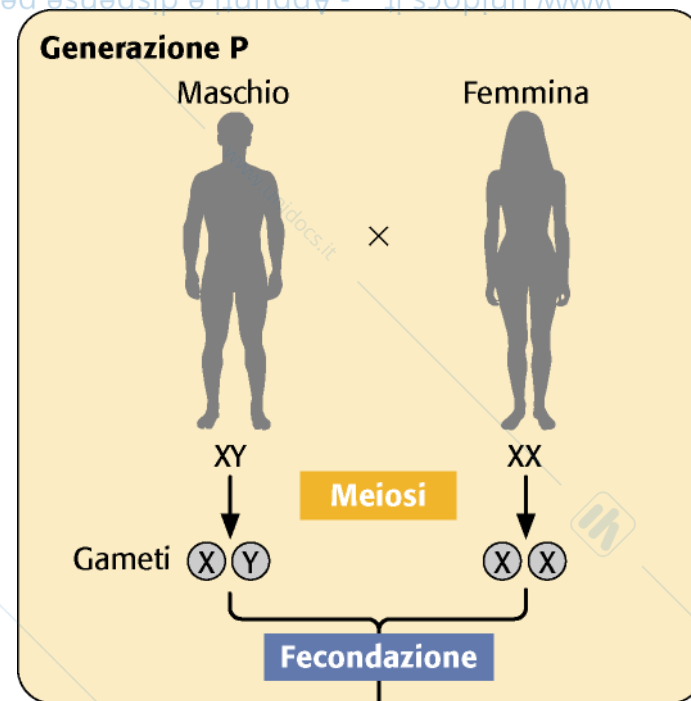
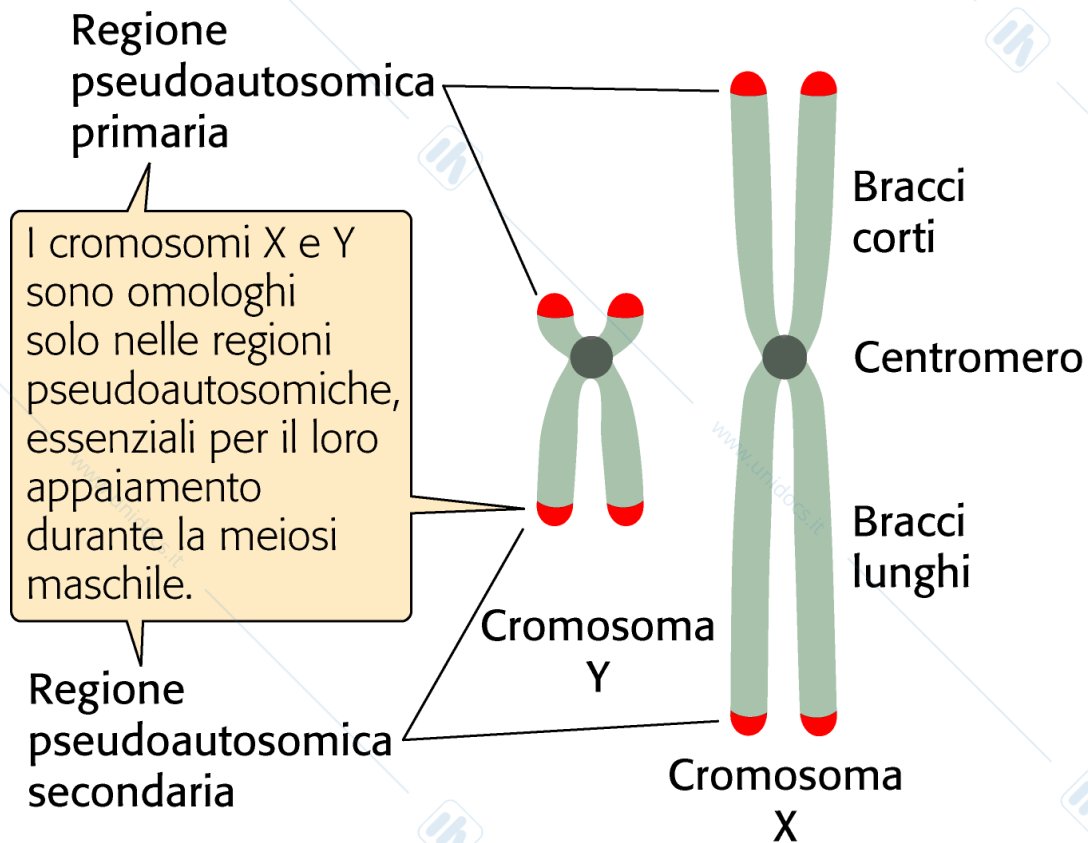
1 La meiosi produce gameti aploidi.

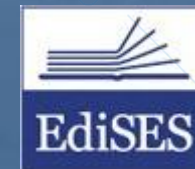
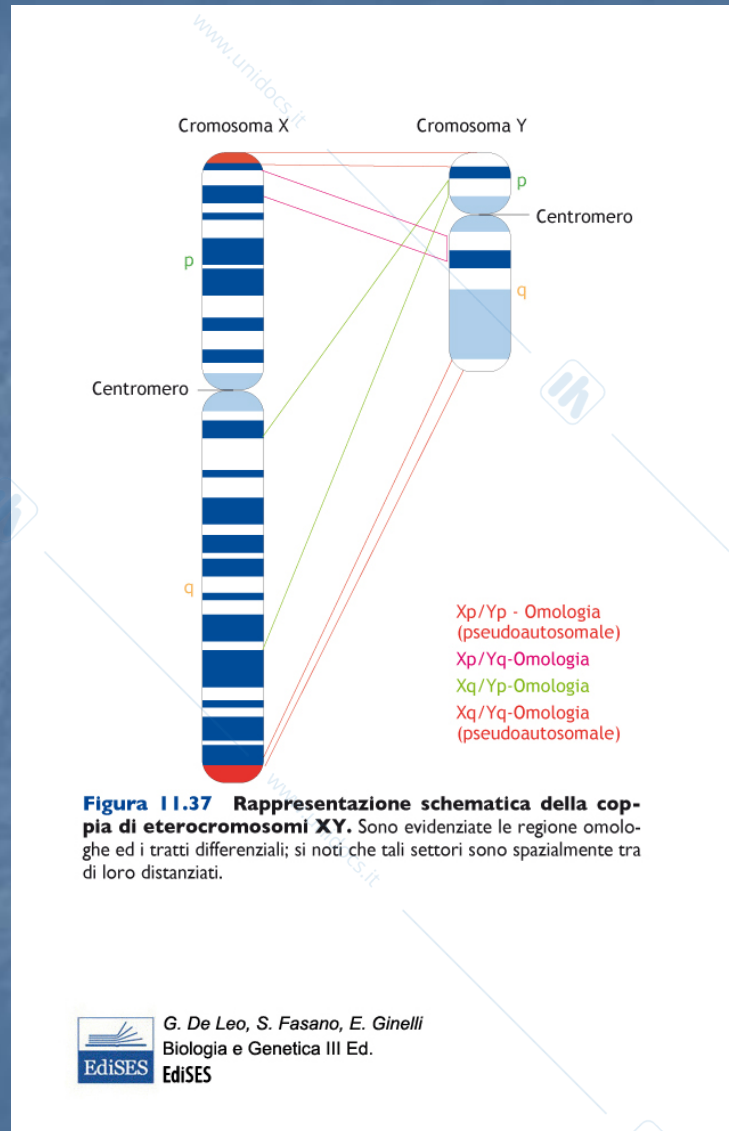


2 La fecondazione (fusione dei gameti) produce uno zigote diploide.

50% di spermatozoi portano il cromosoma X e il 50% il cromosoma Y
Gli ovociti portano tutti X

I cromosomi X e Y non sono omologhi, tuttavia durante la meiosi si appaiano in una regione detta pseudoautosomica in cui sono presenti gli stessi geni





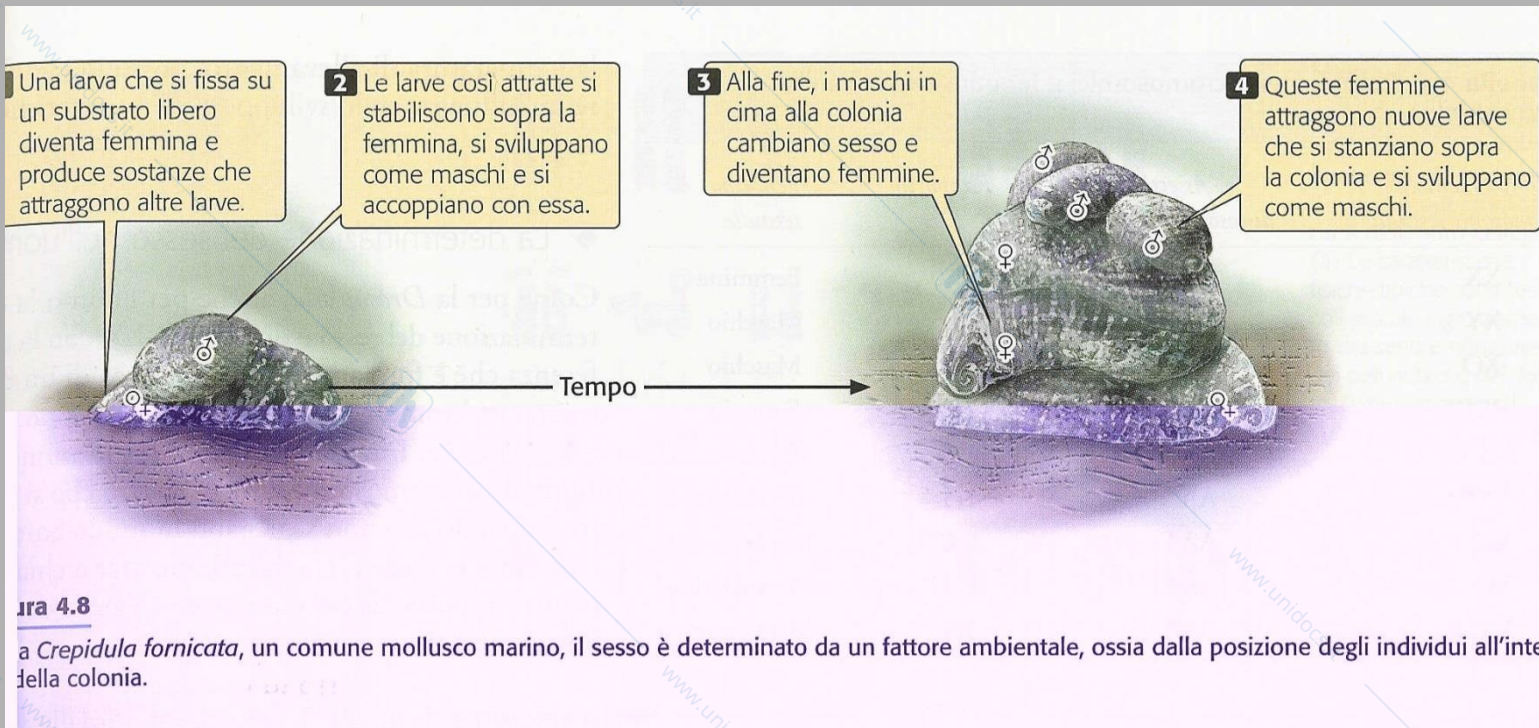
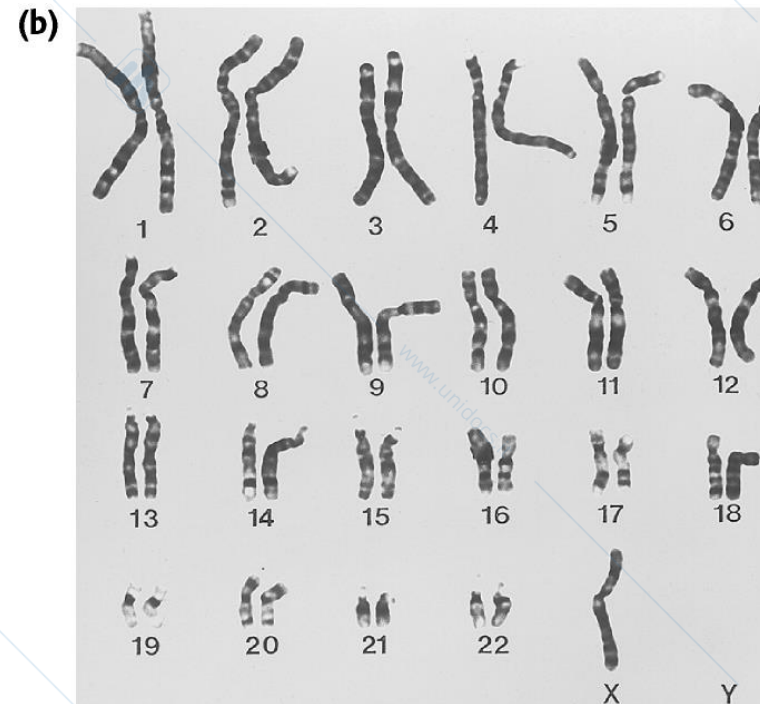
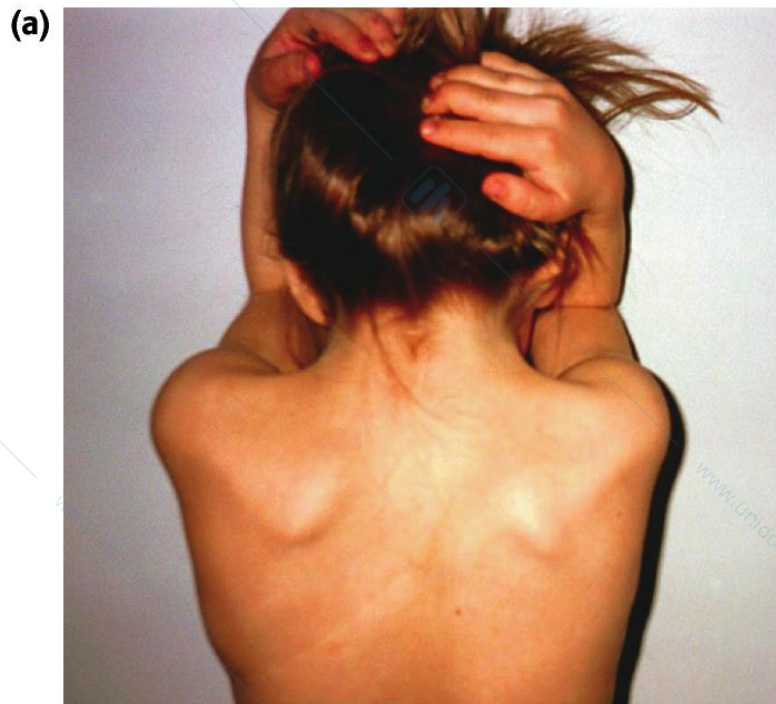


Figura 4.8

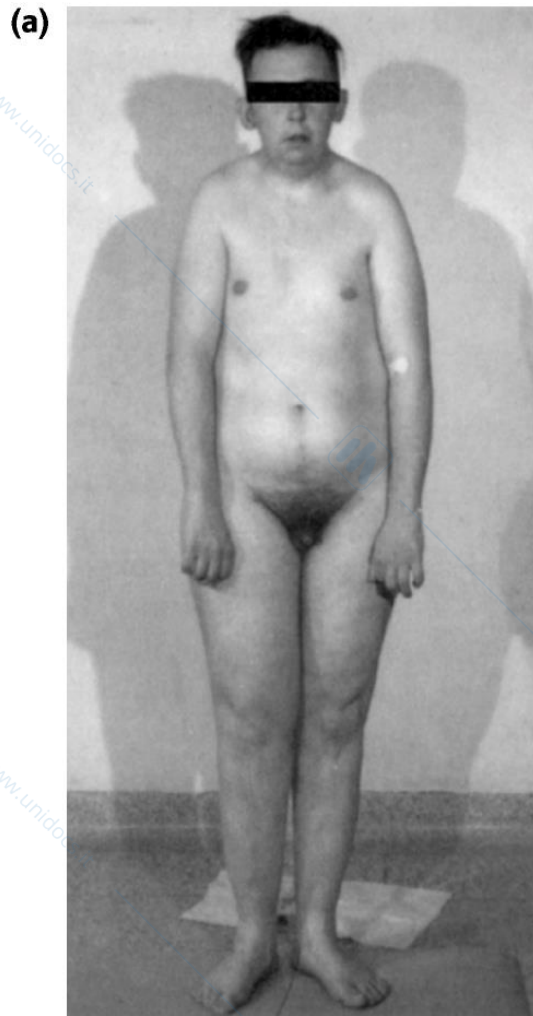
La *Crepidula fornicata*, un comune mollusco marino, il sesso è determinato da un fattore ambientale, ossia dalla posizione degli individui all'interno della colonia.

Sindrome di Turner

45, X0



Sindrome di Klinefelter: 47, XXY



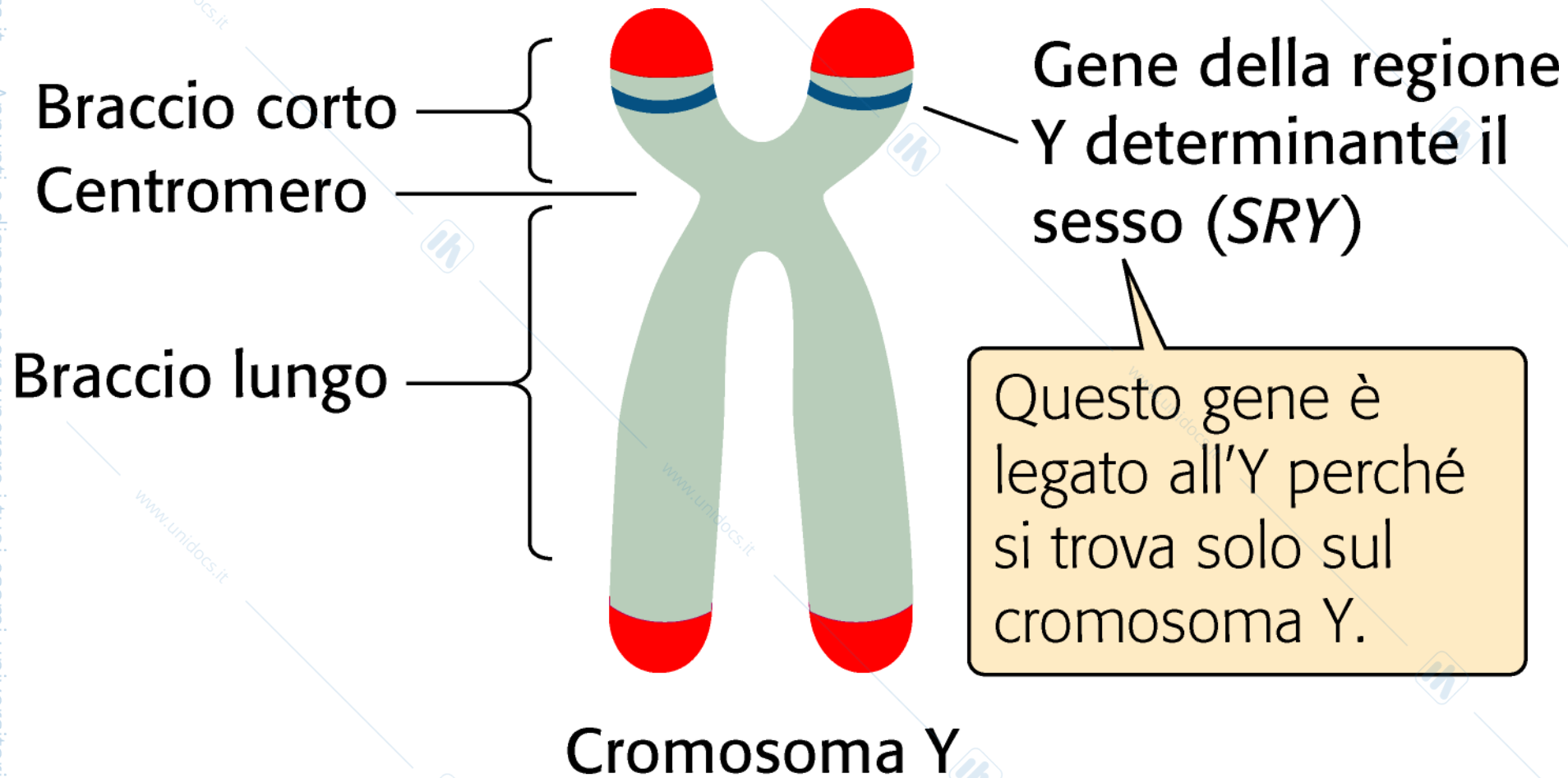
Femmine poli X

- 1.1000 nascite femminili le cellule possiedono 3 cromosomi X
- Le persone affette non manifestano caratteristiche particolari salvo una tendenza ad essere alte e magre
- Possono anche essere fertili
- Alcune donne possono persino contenere 4 o 5 cromosomi X, e più cresce in numero di X più si riscontra ritardo mentale

Cromosoma Y

- Ci sono circa 70 geni
- Regione Male Specific Y region
- Mosaico di regioni eterocromatiche e tre regioni eucromatiche: regioni trasposte dal cromosoma X, regioni corrispondenti a sequenze del cromosoma X degenerate, sequenze satellite e regioni ampliconiche

Geni che determinano il fenotipo maschile



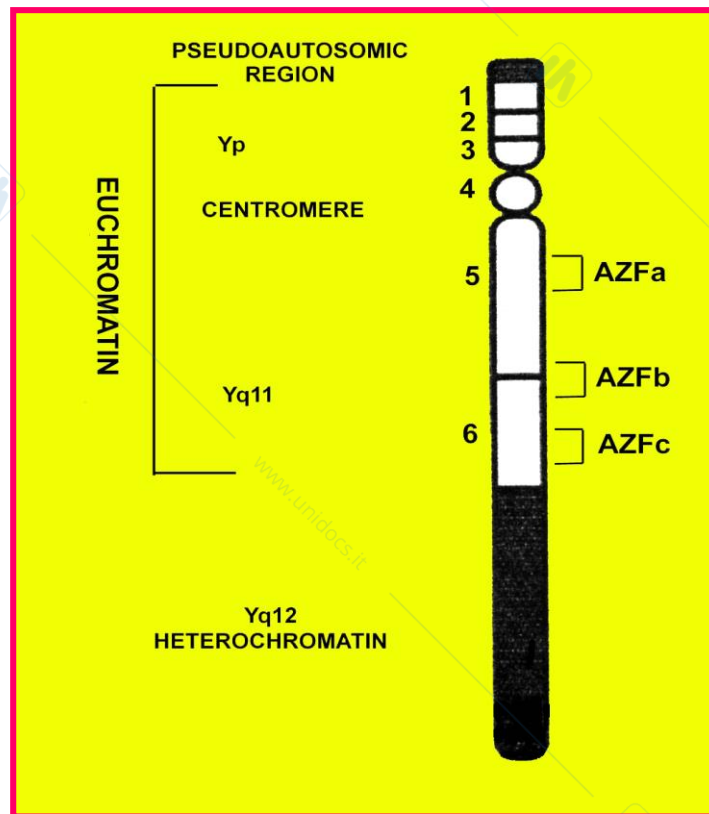
Il gene cruciale nel cromosoma Y che ha la funzione di *determinazione del testicolo* è chiamato **Sry** (Sex determining region of Y) prima TDF (testis determining factor)

- **Sry** è espresso solo da una sottoclasse di cellule somatiche della gonade, le **cellule di Sertoli** (cellule di supporto) che dirigono lo sviluppo lungo una via maschile influenzando altre cellule della cresta germinale:

- Secernono **ormone anti-mulleriano**

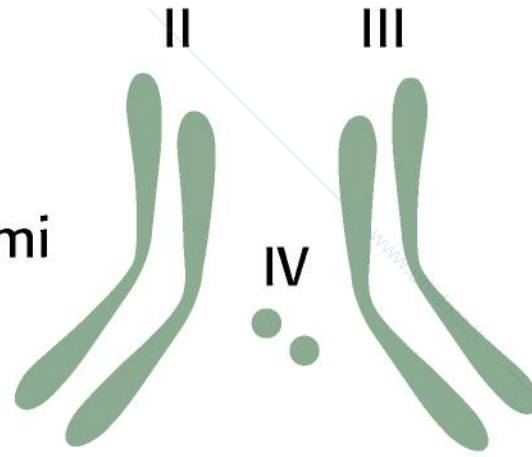
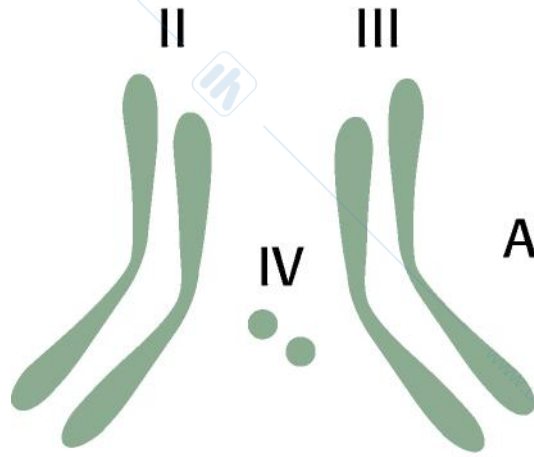
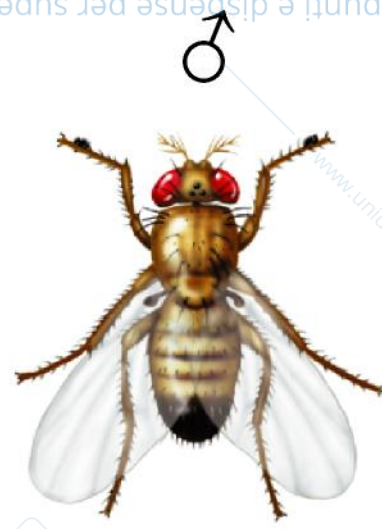
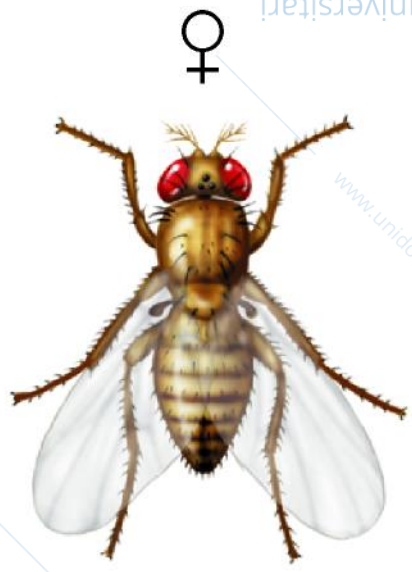
- Aiutano l'induzione di altre cellule somatiche a divenire **cellule di Leydig** (testosterone)

Infertilità genetica correlata con MICRODELEZIONI del CROMOSOMA Y



Caratteri legati al sesso

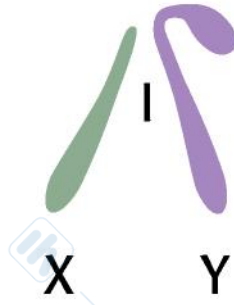
- Una femmina eredita gli alleli legati all'X da entrambi i genitori
- Il maschio eredita il cromosoma X dalla madre e l'Y dal padre.
- Thomas Hunt Morgan fu il primo studioso a fornire una spiegazione dell'eredità legata al sesso su *Drosophila melanogaster*



Autosomi



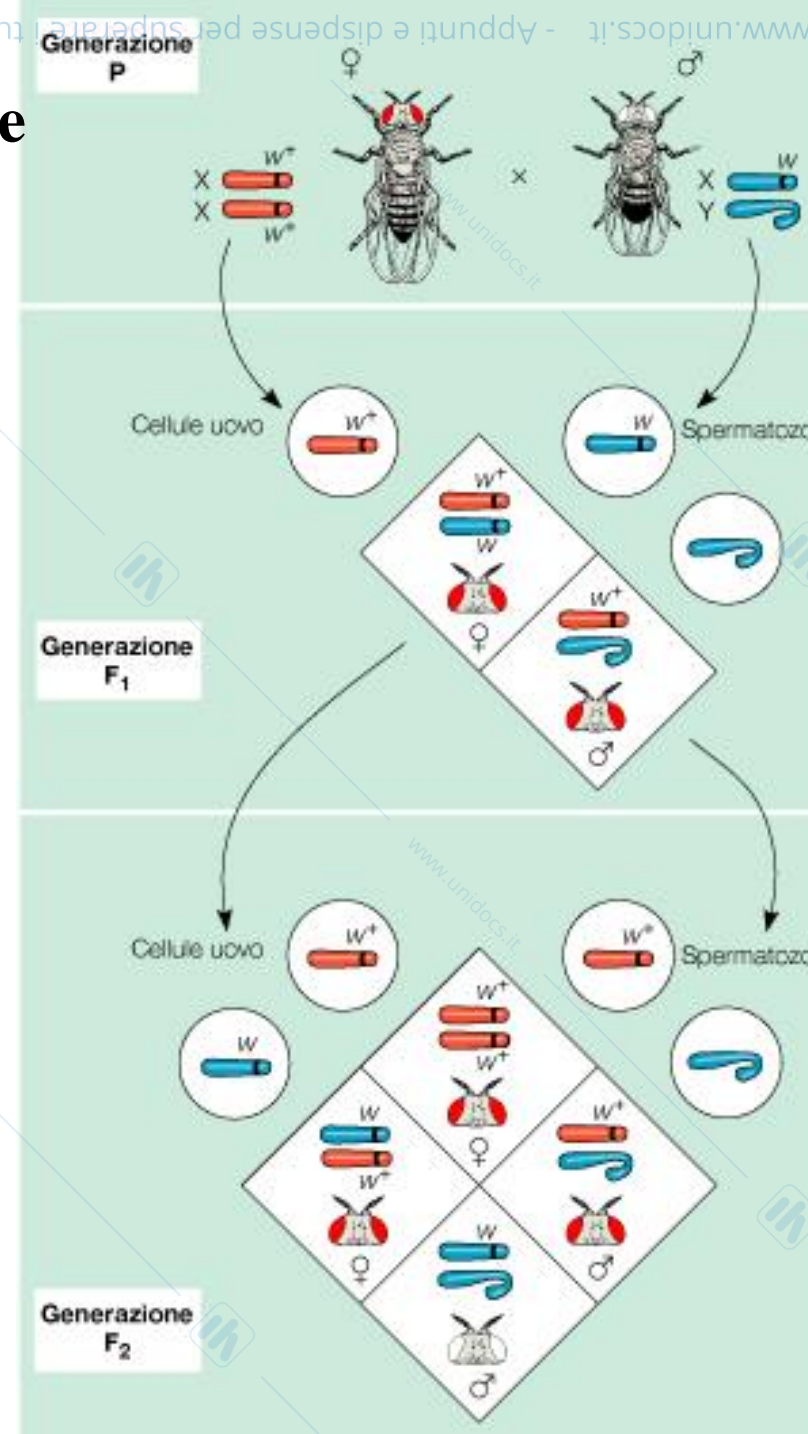
Cromosomi sessuali



Femmine omozigoti con occhi rossi e maschi con occhi bianchi

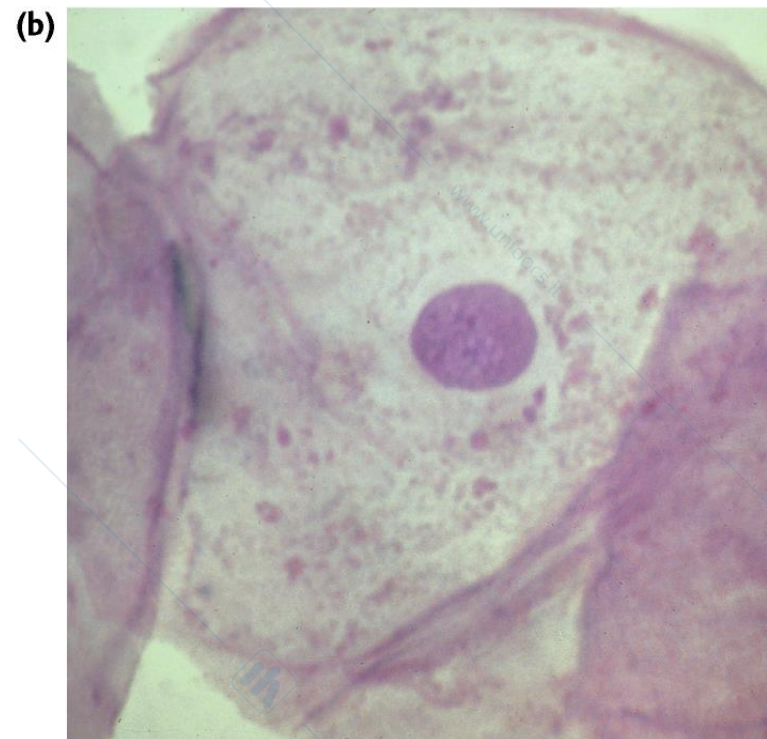
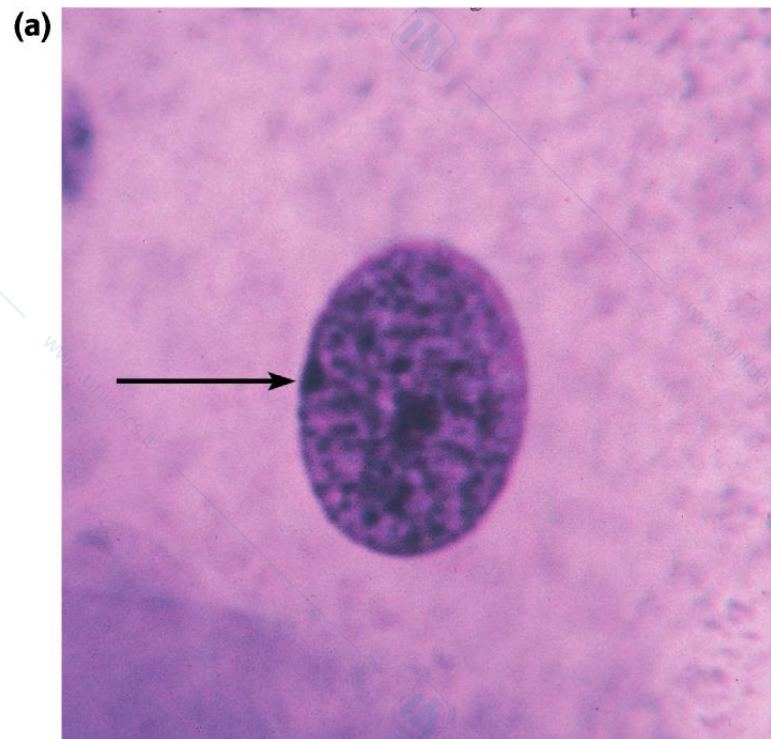


F1 tutti occhi rossi, incrociando tra loro
F2 3:1, ma 100% donne occhi rossi e maschi 50%
Allele per colore degli occhi sul cromosoma X

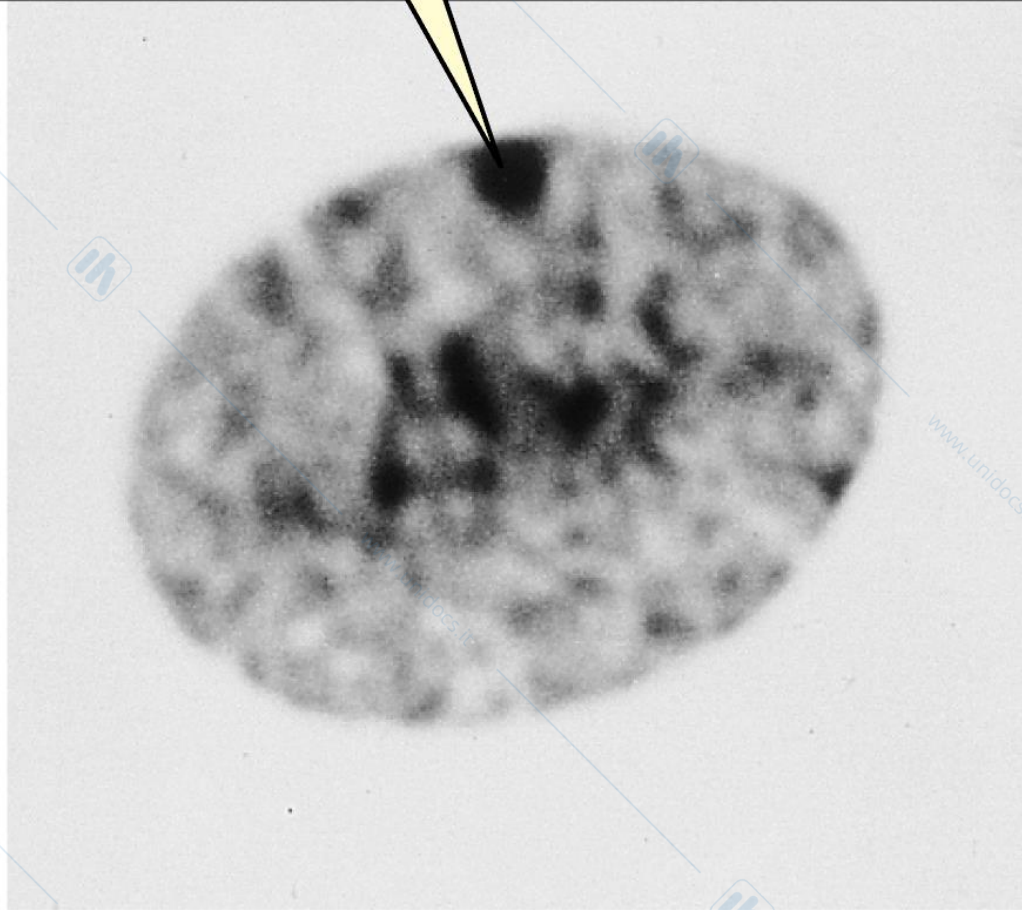


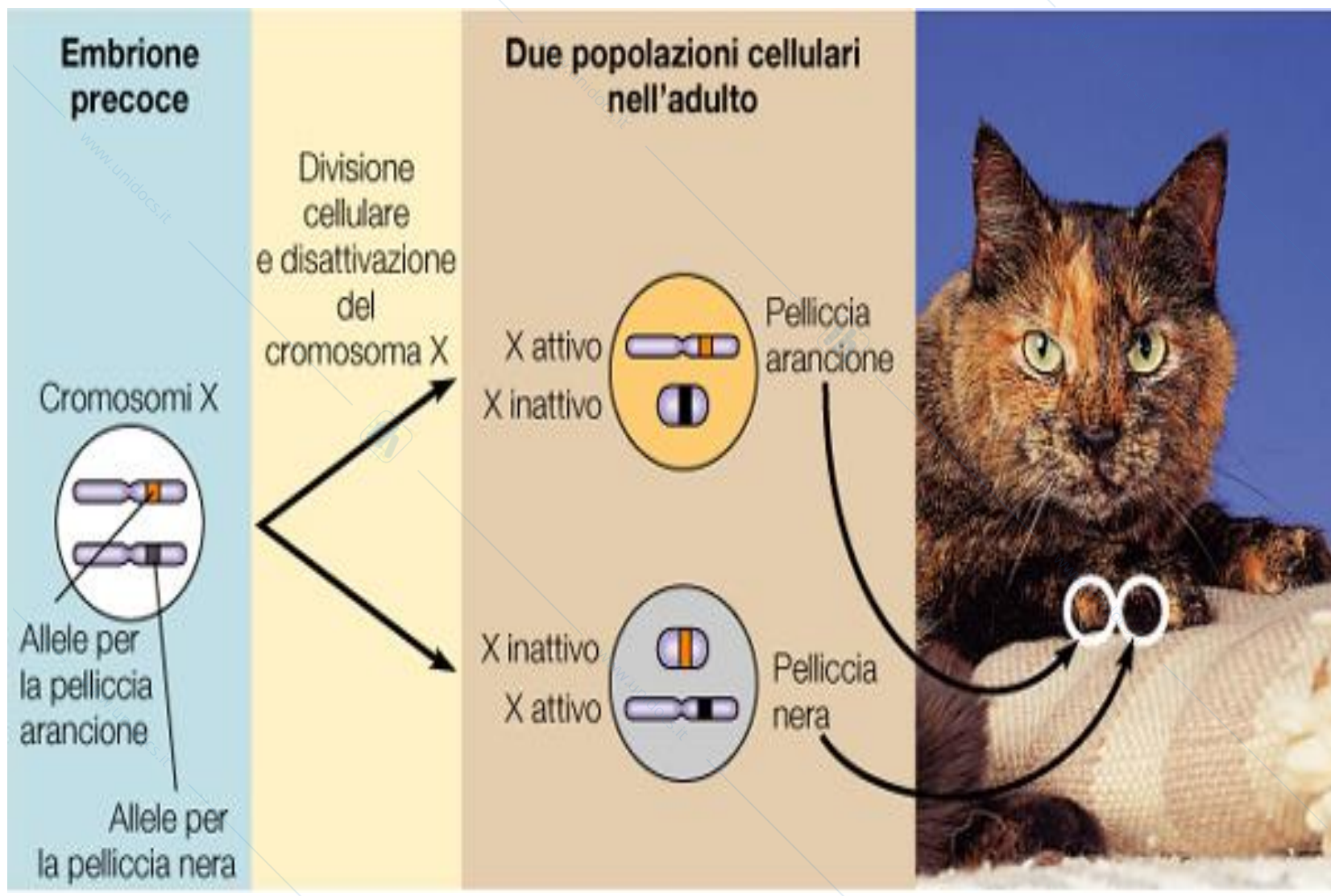
La compensazione del dosaggio

- Nelle femmine uno dei due cromosomi X viene inattivato.
- Il cromosoma X inattivato si chiama corpo di Barr.



Un corpo di Barr rappresenta il cromosoma X della cellula che si trova in uno stato condensato e trascrizionalmente inattivo. L'altro cromosoma X non è condensato ed è trascrizionalmente attivo.





X-inactivation center (XIC)

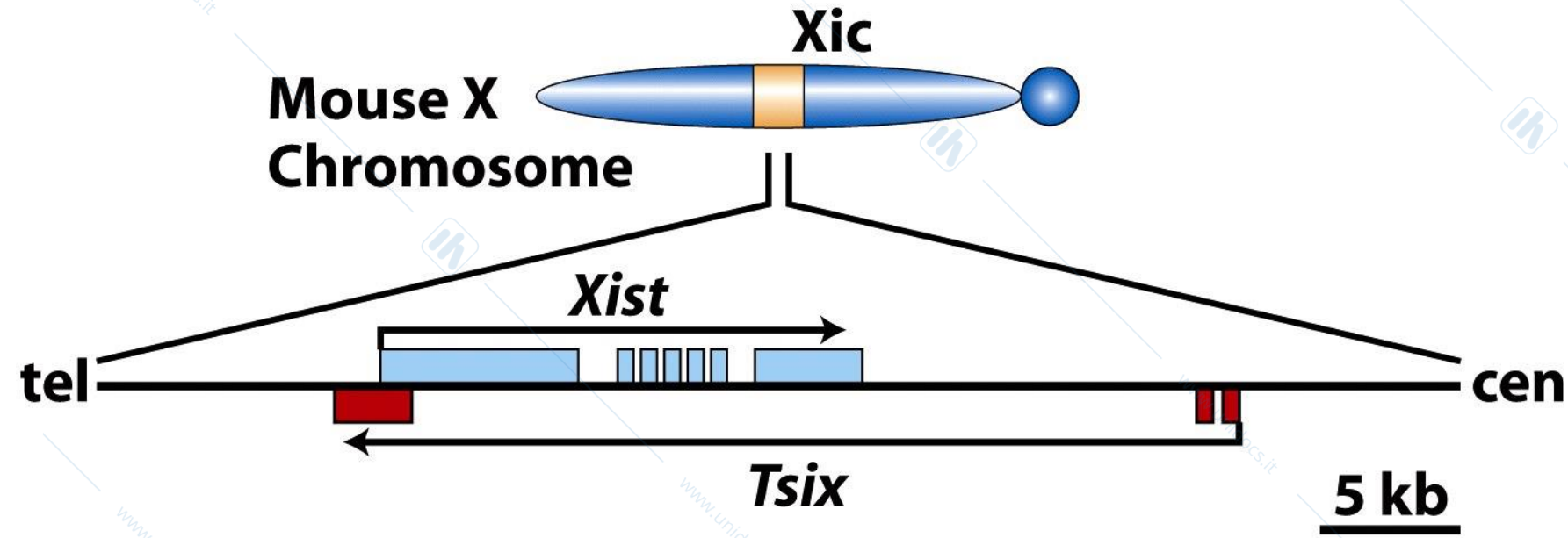
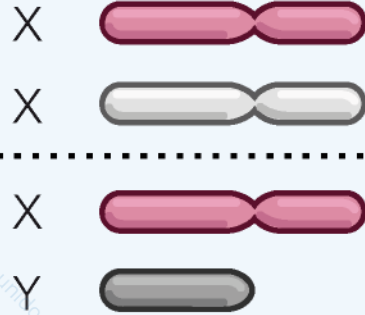


Figure 22-7a
Molecular Cell Biology, Sixth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

La compensazione del dosaggio cambia l'espressione dell'X

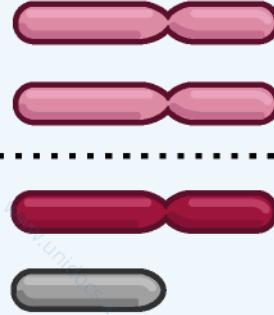
Mammiferi

Una X
della femmina
inattivata



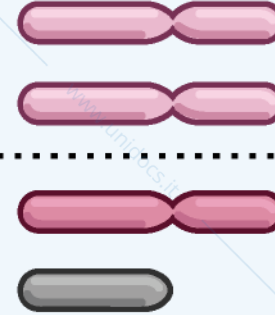
Moscerini

Espressione
raddoppiata
della X del maschio



Vermi

Espressione
dimezzata
delle 2 X della femmina



Caratteri legati al cromosoma Y

- I caratteri legati all'Y sono presenti solo nei figli maschi e sono trasmessi dal padre a tutti i figli maschi
- Le informazioni genetiche legate all'Y sono relativamente scarse: identificati circa 70 geni con funzioni perlopiù sconosciute
- Alcuni sembrano esercitare un'influenza sullo sviluppo sessuale maschile e sulla fertilità
- I marcatori genetici associati al cromosoma Y possono essere usati per studiare la discendenza in linea maschile



G. De Leo, S. Fasano, E. Ginelli
Biologia e Genetica III Ed.
EdiSES

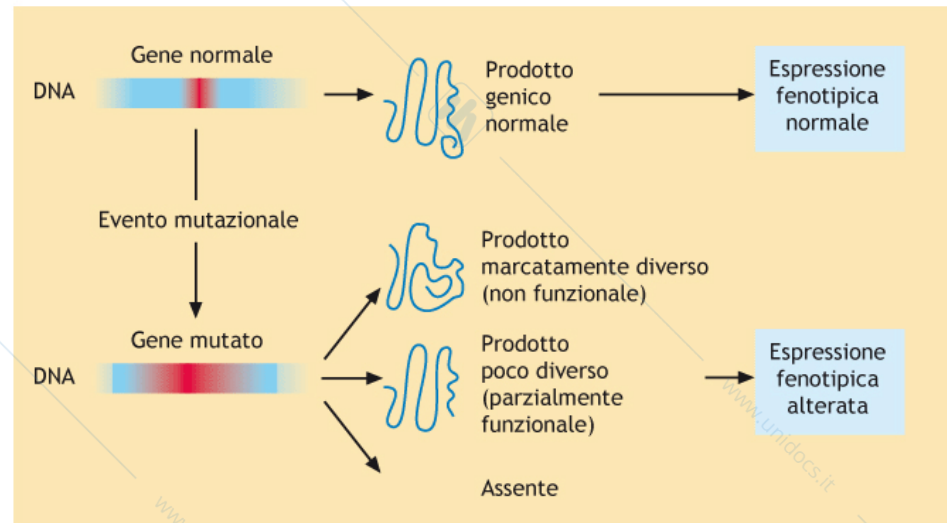
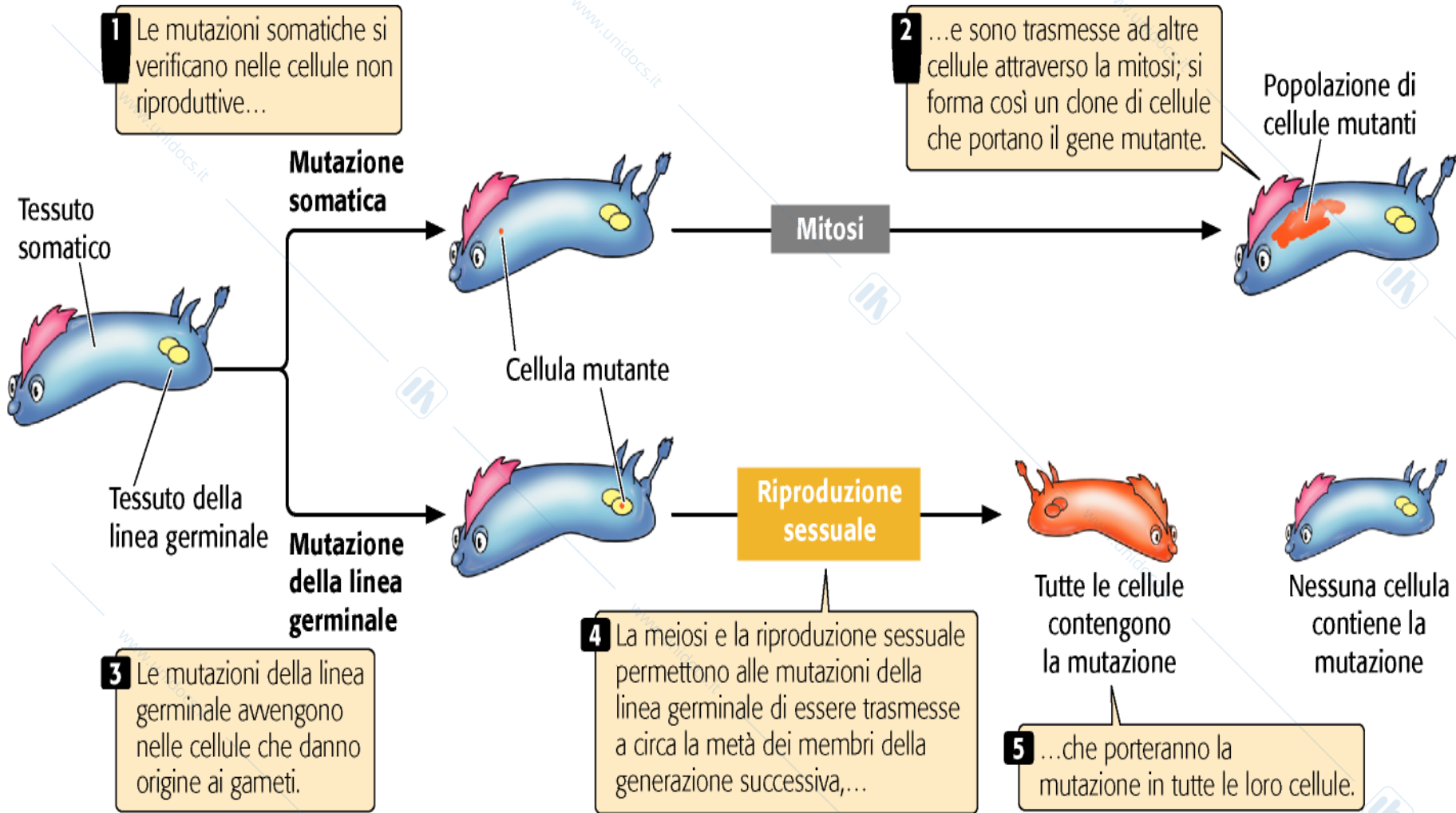


Figura 10.1 Possibili conseguenze di una mutazione genica. Il prodotto di un gene "normale" è un peptide funzionante; il prodotto di un gene mutato è un peptide parzialmente o totalmente non funzionale.



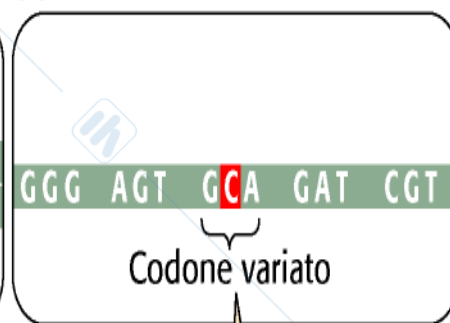


Tipi di mutazioni geniche

Sequenza originale di DNA

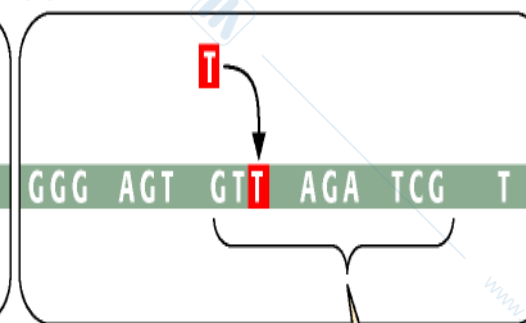


(a) Sostituzione di basi



Una sostituzione di basi altera un singolo codone.

(b) Inserzione



Un'inserzione o una delezione altera la fase di lettura e può cambiare molti codoni.

(c) Delezione

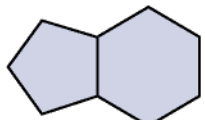


Le sostituzioni di basi

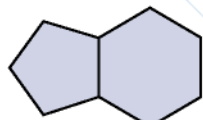
- Alterazione di un singolo nucleotide nel DNA

Transizioni

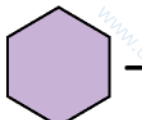
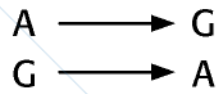
Possibili cambiamenti di basi



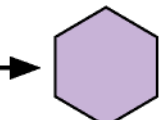
Purina



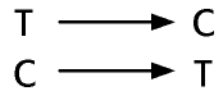
Purina



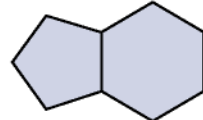
Pirimidina



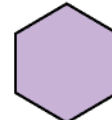
Pirimidina



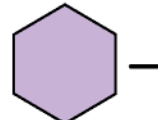
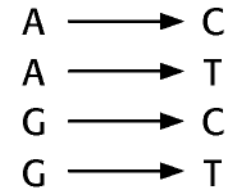
Trasversioni



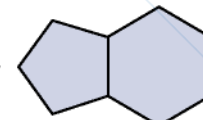
Purina



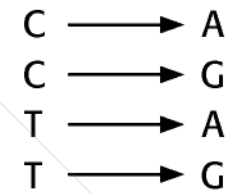
Pirimidina



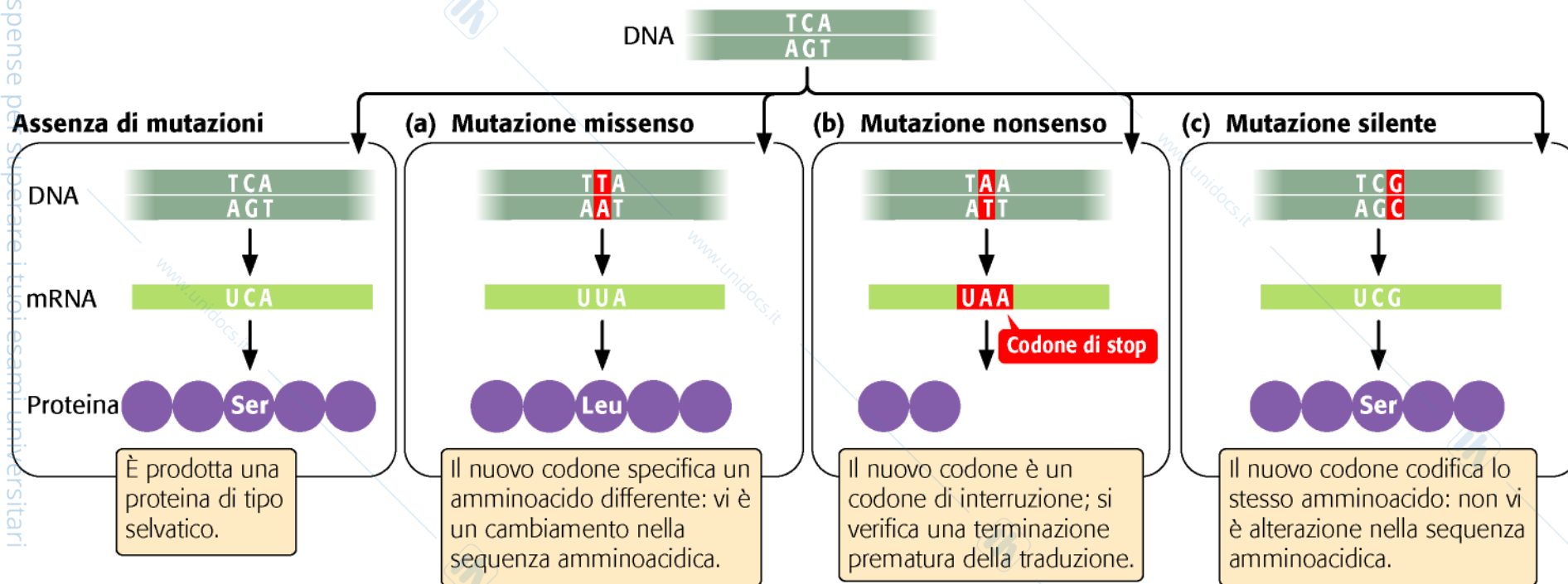
Pirimidina



Purina



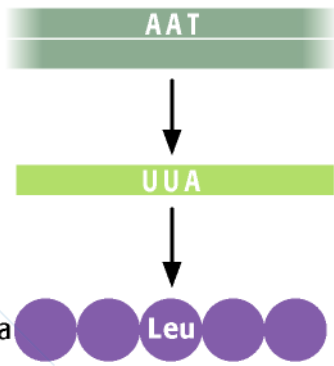
- **Mutazione missenso:** altera la sequenza codificante provocando la sostituzione di un AA con un altro
- **Mutazione non senso:** cambia un codone che specifica un AA in uno di stop.
- **Mutazione silente:** produce un codone sinonimo



DNA

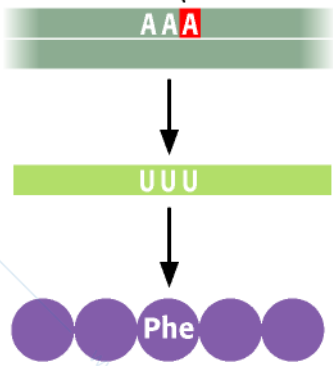
mRNA

Proteina



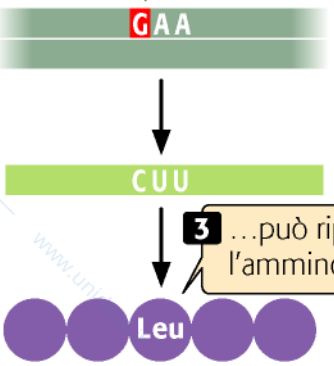
Mutazione

1 Una mutazione missenso altera un singolo codone.



Soppressore intragenico

2 Una seconda mutazione in sito diverso dello stesso gene...



3 ...può ripristinare l'amminoacido originale.

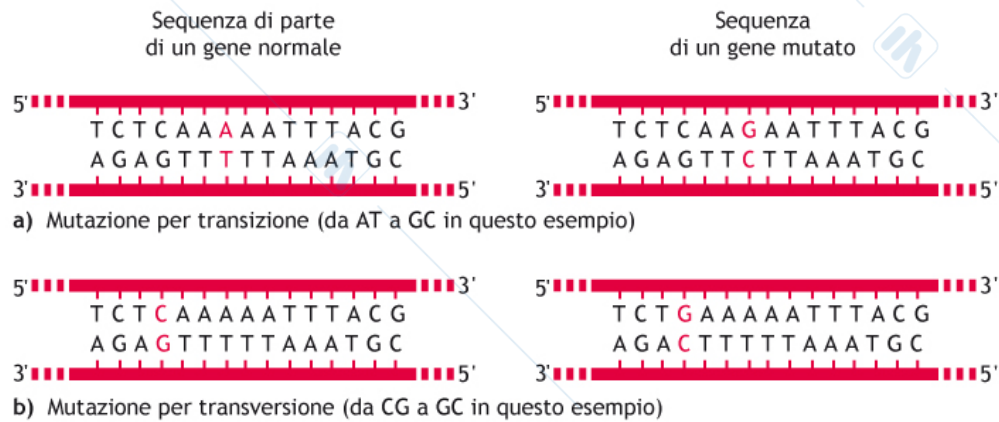
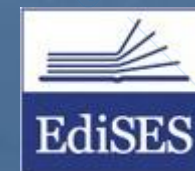


Figura 10.16 Mutazioni per sostituzione di base. La sostituzione di una coppia nucleotidica può avere come conseguenza una transizione **(a)** dove la coppia AT (purina-pirimidina) viene sostituita dalla coppia GC (purina-pirimidina) oppure una trasversione **(b)** dove la coppia CG (pirimidina-purina) viene sostituita dalla coppia GC (purina-pirimidina).



G. De Leo, S. Fasano, E. Ginelli
Biologia e Genetica III Ed.
EdiSES



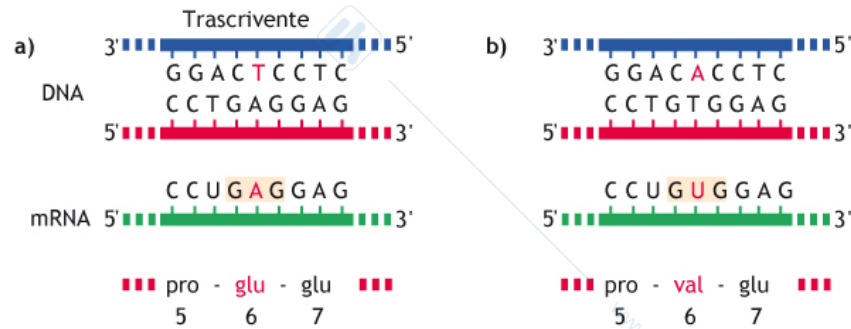


Figura 10.17 Mutazione di senso (o missense). (a) Forma normale dell'emoglobina umana (HbA) e (b) forma mutata HbS. In blu l'elica trascrivente.



G. De Leo, S. Fasano, E. Ginelli
 Biologia e Genetica III Ed.
 EdiSES

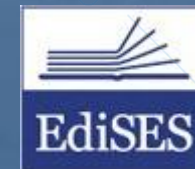
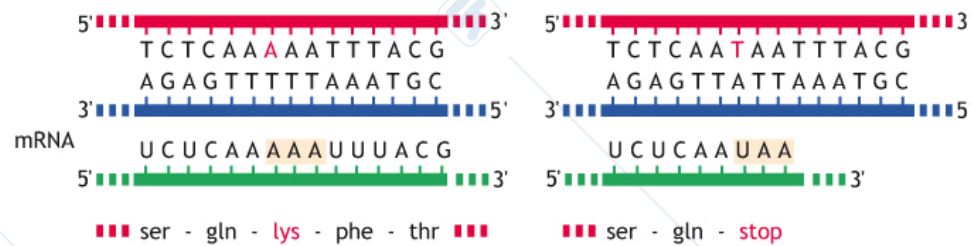


Figura 10.18 Mutazione nonsense.
La conseguenza è la precoce comparsa di un codone di stop e quindi l'arresto della traduzione. In blu l'elica trascrivente.



G. De Leo, S. Fasano, E. Ginelli
Biologia e Genetica III Ed.
EdiSES

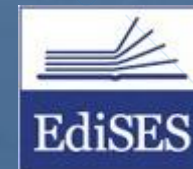
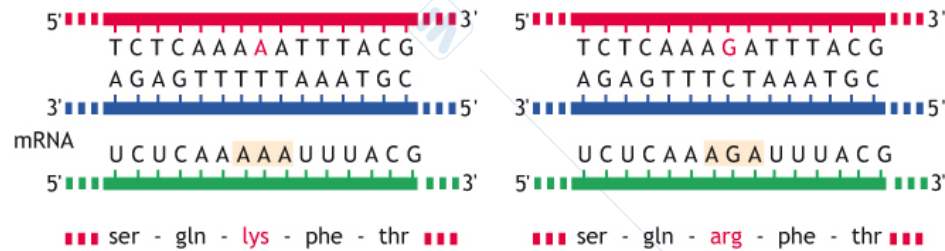


Figura 10.19 **Mutazione neutra.** La sostituzione di una lisina con una arginina non altera la struttura della proteina. In blu l'elica trascrivente.



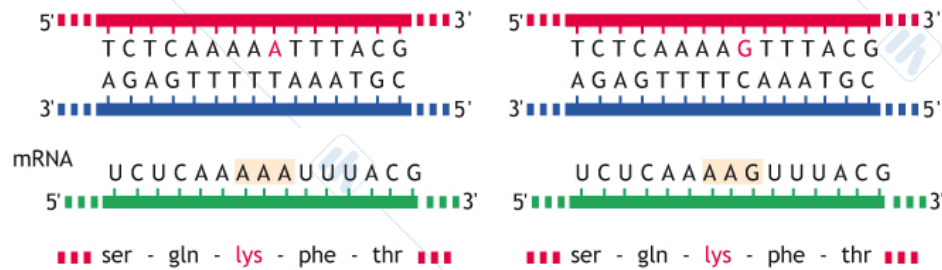
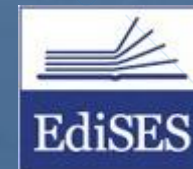


Figura 10.20 **Mutazione samesense o silente.** Nonostante la sostituzione di un nucleotide e quindi la comparsa di un nuovo codone, non vi sono cambiamenti nella sequenza amminoacidica della proteina. In blu l'elica trascrivente.



G. De Leo, S. Fasano, E. Ginelli
Biologia e Genetica III Ed.
EdiSES



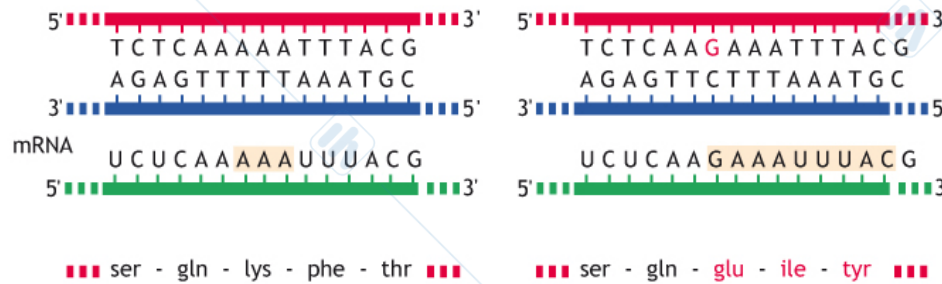
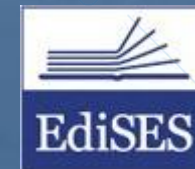
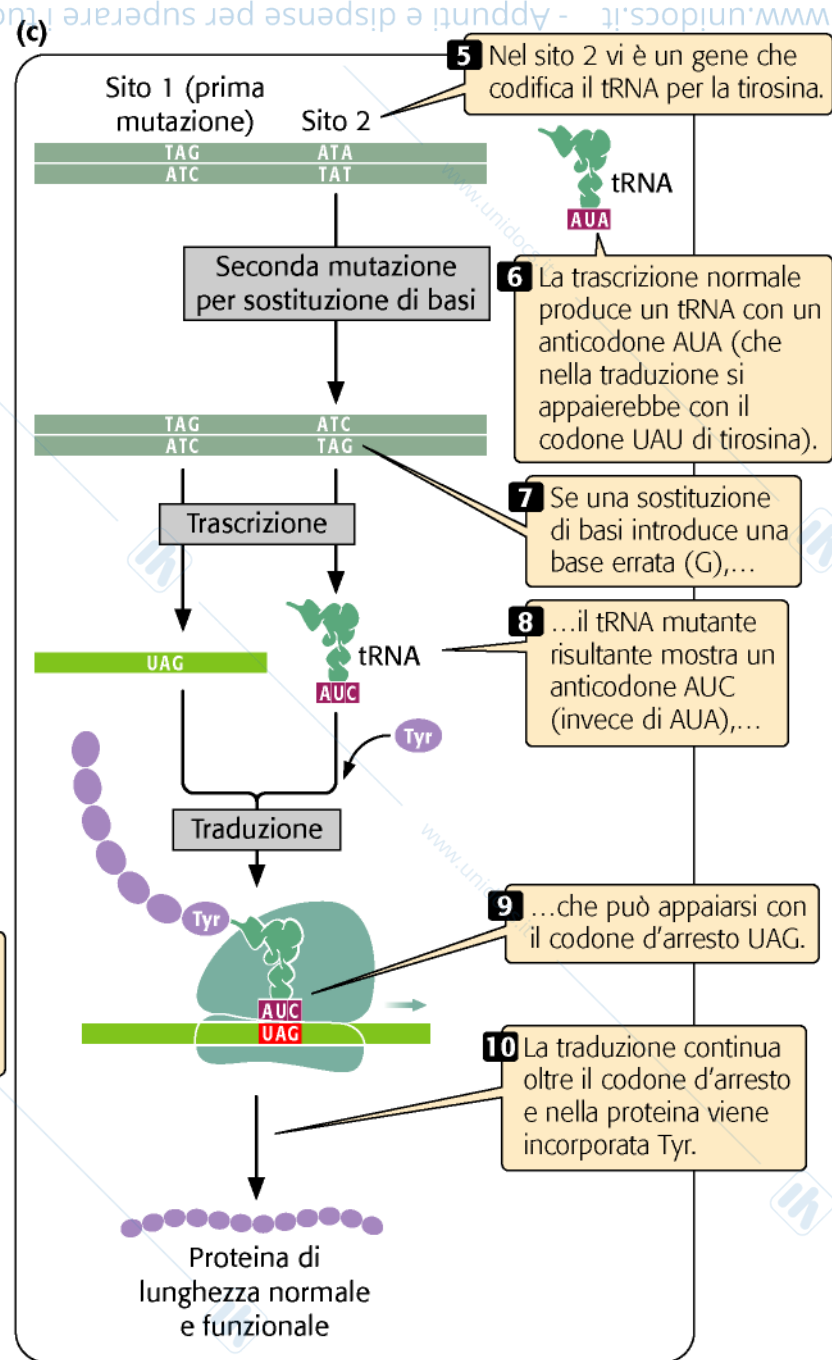
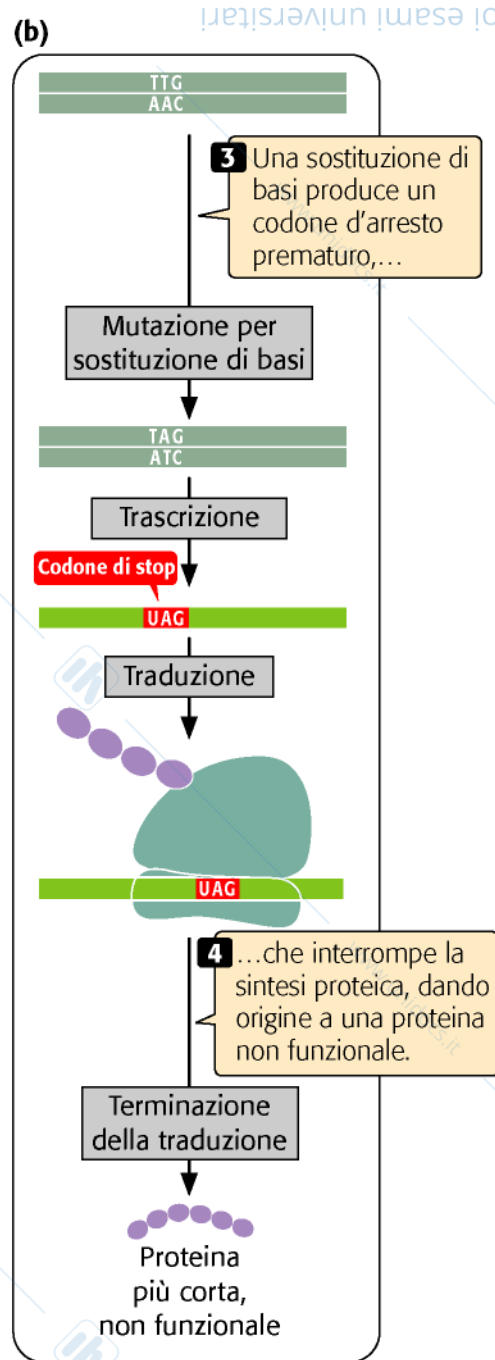
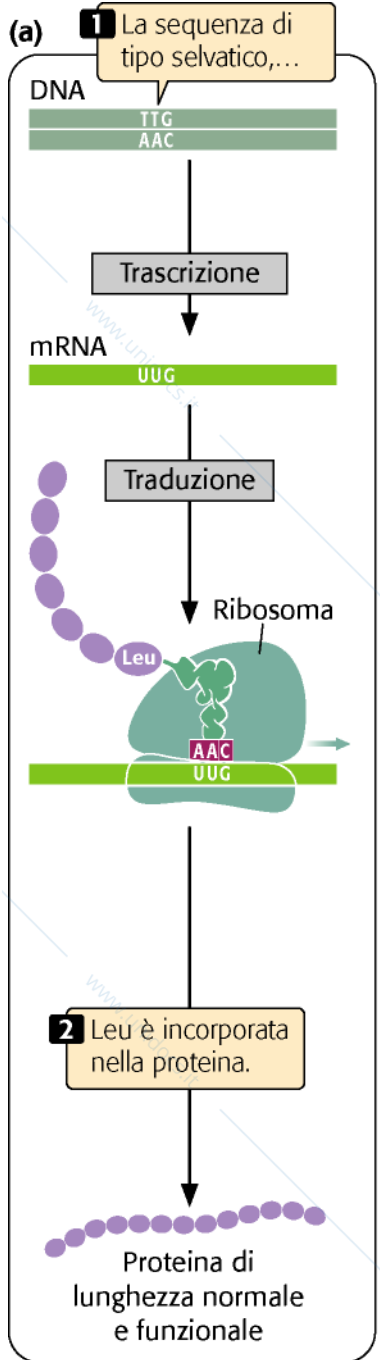


Figura 10.21 Mutazione frameshift.
 Lo scivolamento della cornice di lettura dovuta a inserzione o delezione di un nucleotide provoca la sintesi di una proteina diversa in seguito all'inserimento di amminoacidi diversi da quelli nativi. In questo esempio è mostrata una inserzione.



G. De Leo, S. Fasano, E. Ginelli
 Biologia e Genetica III Ed.
 EdiSES





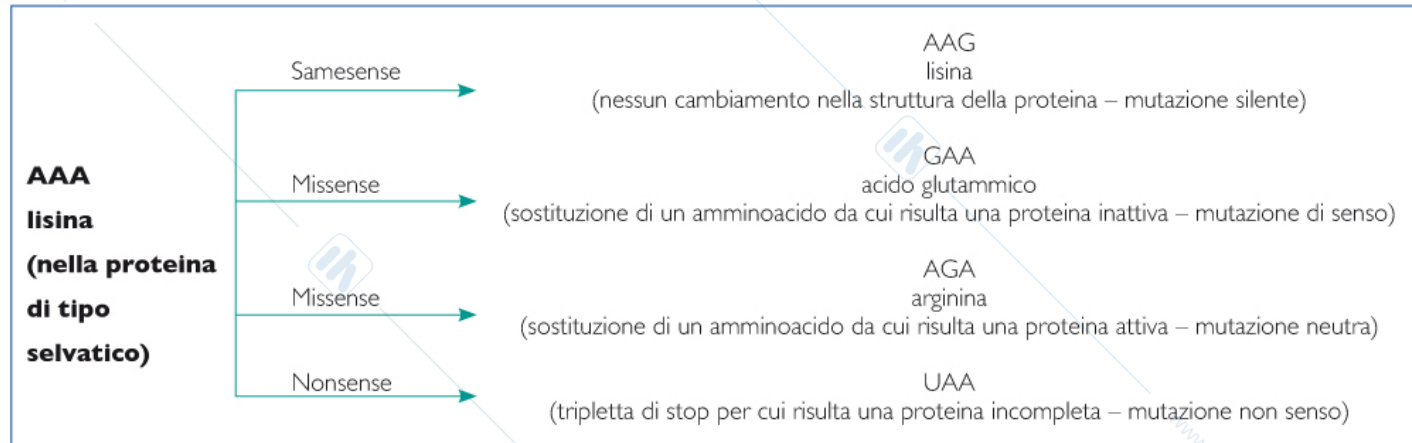
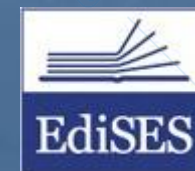


Tabella 10.2 Conseguenze, a livello del fenotipo proteico, della sostituzione di una base in un nucleotide.



G. De Leo, S. Fasano, E. Ginelli
Biologia e Genetica III Ed.

EdiSES



Tipo di mutazione	Risultato ed esempi
Mutazioni per singole sostituzioni di basi	
<i>A livello di DNA</i>	
Transizione	Sostituzione di purina con purina o pirimidina con pirimidina AT → GC; GC → AT; CG → TA; TA → CG
Trasversione	Purina sostituita da pirimidina o viceversa: AT → CG; AT → TA; GC → TA; GC → CG TA → GC; TA → AT; CG → AT; CG → GC
<i>A livello proteico</i>	
Mutazione stesso senso o samesense (silente)	La tripletta codifica lo stesso amminoacido: AGG → CGG entrambe codificano arginina
Mutazione di senso o missense	La tripletta codifica un amminoacido diverso per cui la proteina può non essere funzionale: AAA → GAA
Mutazione di senso, neutra	La tripletta codifica un amminoacido diverso ma con caratteristiche chimico-fisiche analoghe: AAA → AGA cambia la lisina con la arginina, entrambi amminoacidi basici (in molte posizioni non avrà effetto sulla funzione della proteina)
Mutazione non senso o nonsense	La tripletta non è codificante ma rappresenta un segnale di stop, quindi si ha la terminazione della catena: GAG → UAG
Mutazioni per inserzione o delezione di nucleotidi	
Mutazione per scivolamento della cornice di lettura o frameshift	Inserzioni o delezioni di nucleotidi (non in multipli di tre) danno scivolamento della cornice di lettura del relativo messaggero quindi proteine con diversa sequenza di amminoacidi o anche tronche a causa di eventuale costituzione di tripletta di stop prematura

Tabella 10.3 Quadro riassuntivo di alcuni tipi di mutazioni puntiformi e corrispondenti variazioni molecolari.

Malattie	Gene	MIM	Ripetizione	N. di copie normali	N. di copie nel range patologico	Segni e sintomi (fenotipo)
Sindrome dell'X fragile	FMRI	309550	CGG o CCG	6-50	200-2000	Ritardo mentale, testicoli di grandi dimensioni, faccia allungata
Atassia di Friedreich	FRDA	229300	GAA	6-29	200-900	Perdita di coordinazione e alcuni riflessi, curvatura della colonna vertebrale, cedimenti di ginocchio e caviglia
Malattia di Huntington	HTT	143100	CAG	10-34	40-121	Cambiamenti di personalità, movimenti incontrollati, demenza
Distrofia miotonica di tipo I	DMPK	160900	CTG	5-37	80-1000	Progressivo indebolimento muscolare, anomalie a cuore, cervello e livelli ormonali
Atrofia muscolare spinale e bulbare	AR	313200	CAG	14-32	40-55	Debolezza muscolare e deperimento in età adulta
Atassia spino-cerebellare (7 tipi)	ATXN	271245	CAG	4-44	40-130	Perdita di coordinazione

Tabella 10.4 Alcune patologie determinate da espansione di ripetizioni trinucleotidiche.



G. De Leo, S. Fasano, E. Ginelli
Biologia e Genetica III Ed.
EdiSES



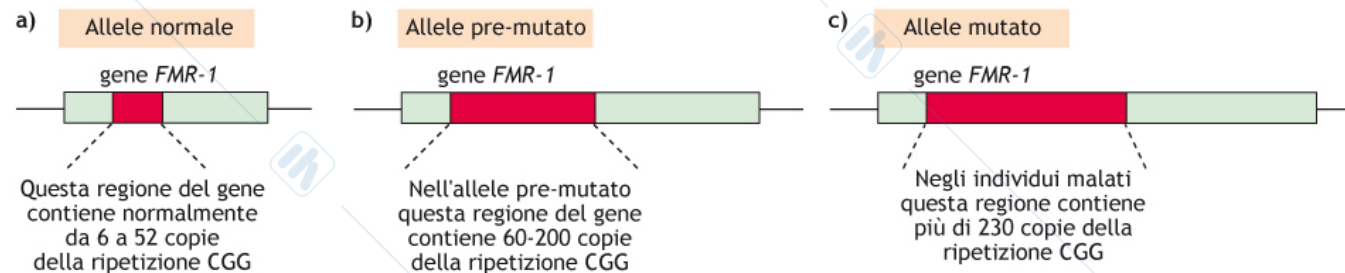
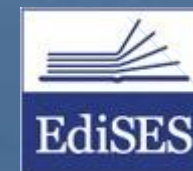
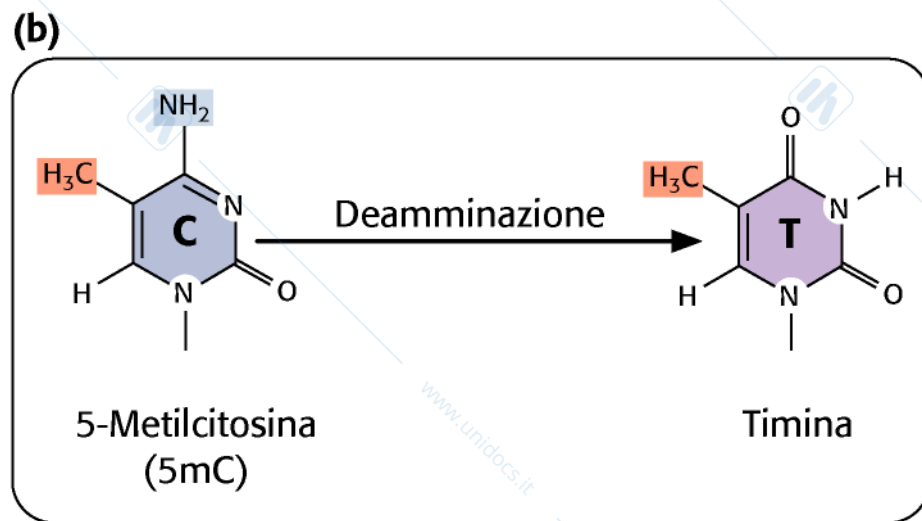
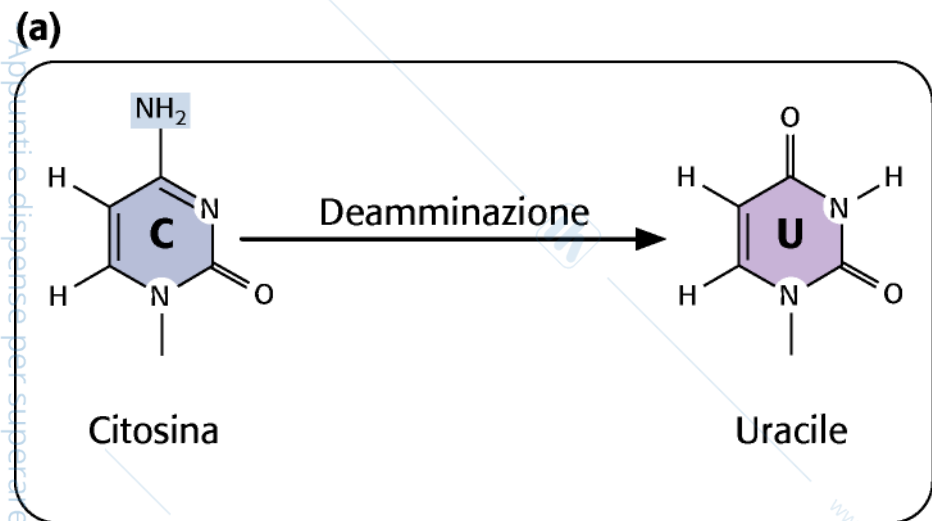


Figura 10.28 Espansione di triplette del locus del gene *FMR-1* che determina la sindrome dell'*X* fragile. Esempio di pre-mutazione (**b**), stadio in cui il livello di espansione delle triplette non è ancora tale da portare alla manifestazione della malattia (**c**).

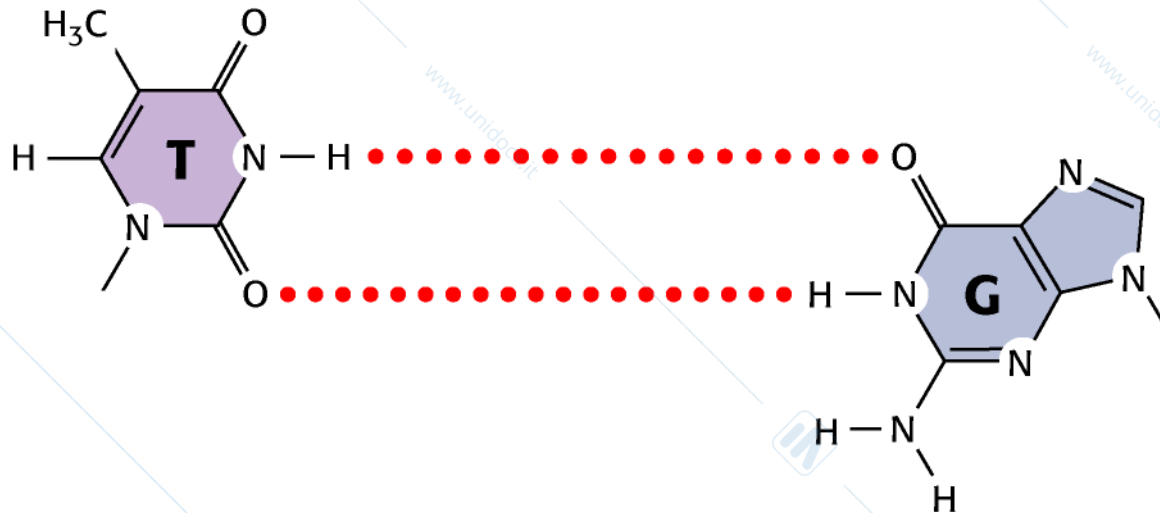


G. De Leo, S. Fasano, E. Ginelli
Biologia e Genetica III Ed.
EdiSES

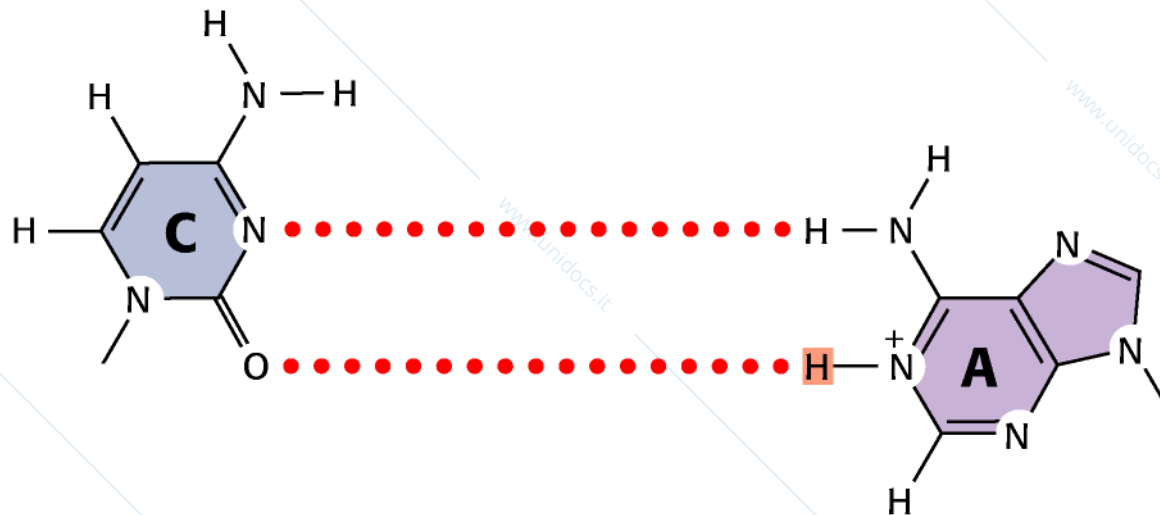




Appaiamento di basi non secondo Watson e Crick

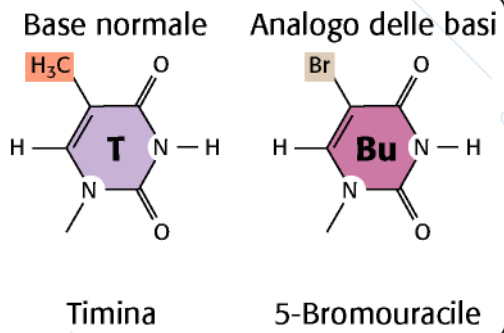


Vacillamento timina-guanina

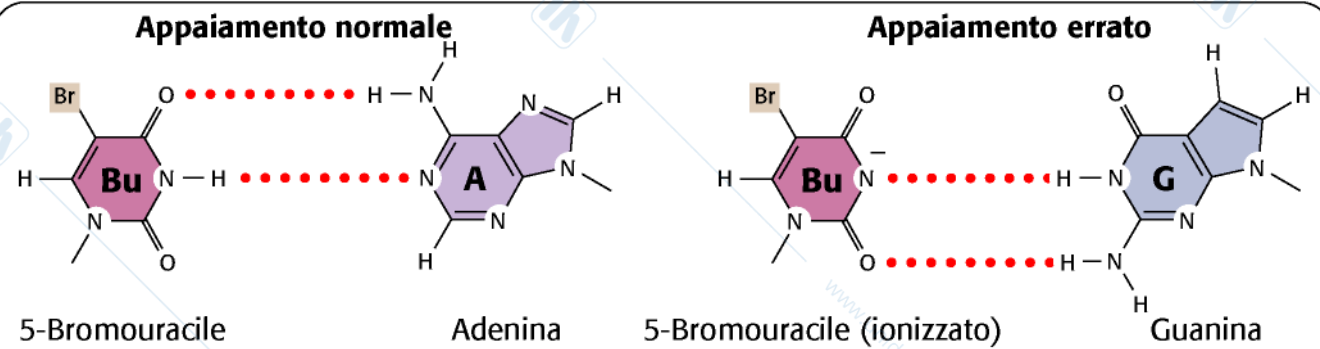


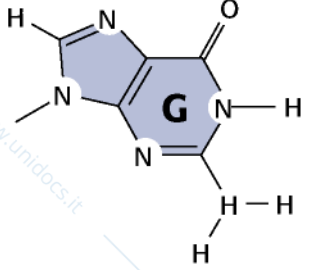
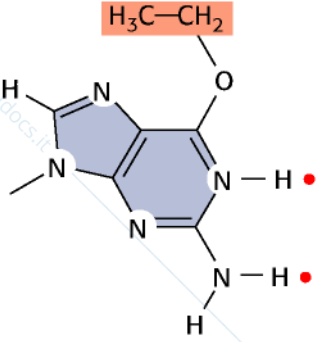
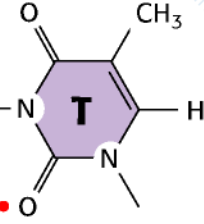
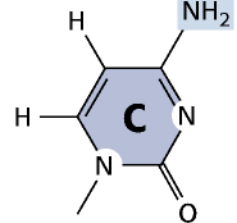
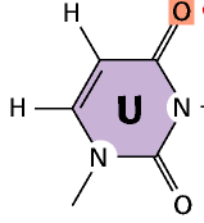
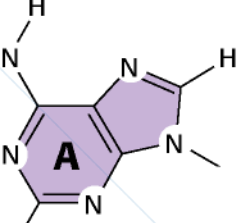
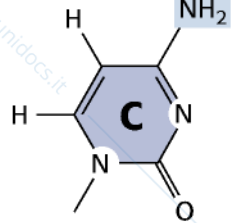
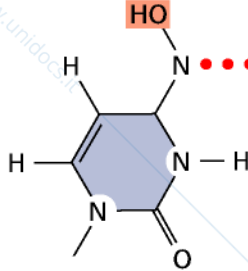
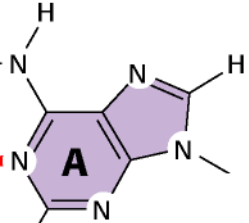
Vacillamento citosina-adenina protonata

(a)

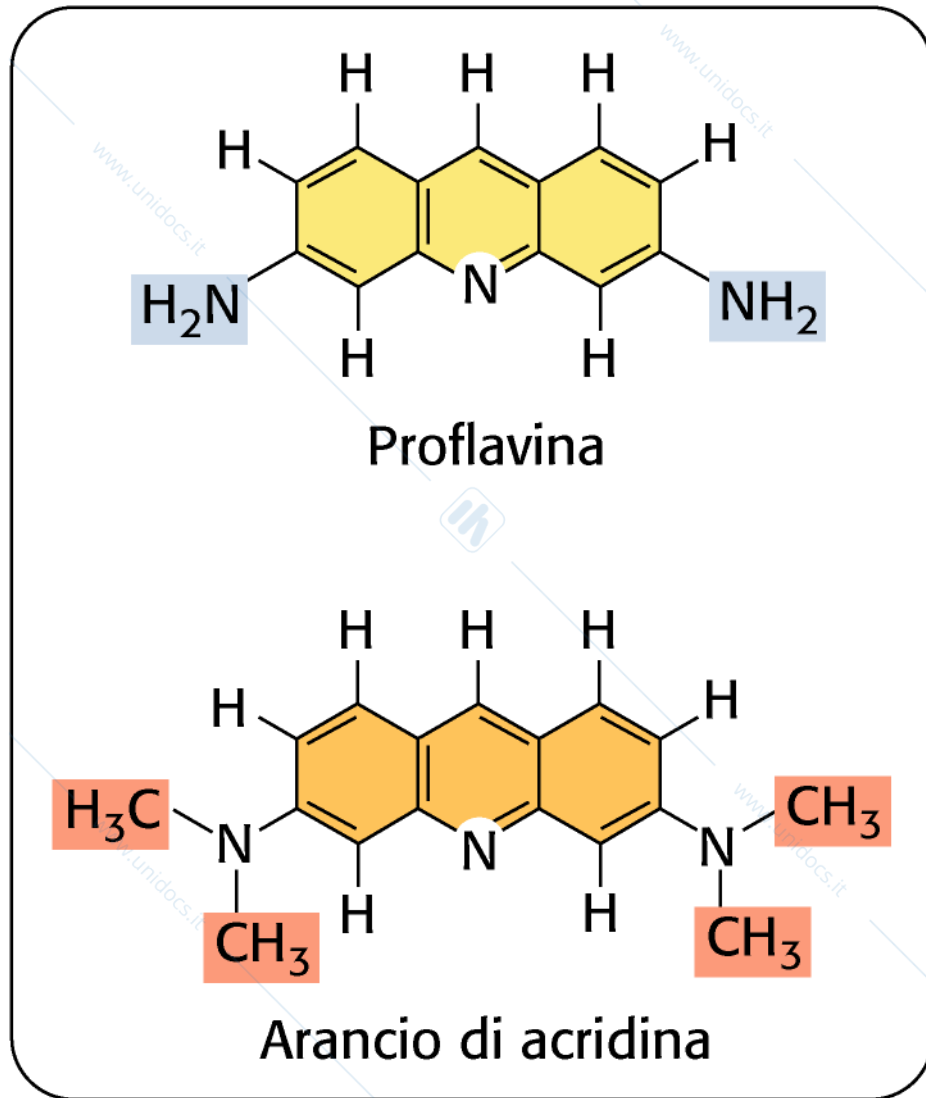


(b)

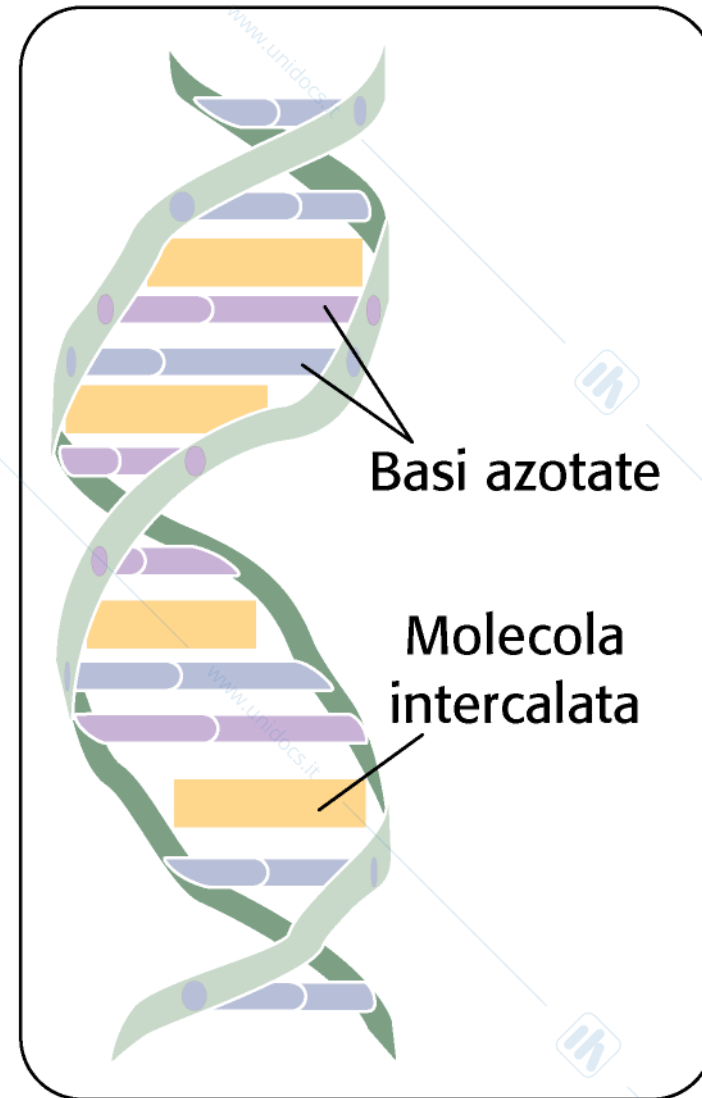


	Base originale	Mutageno	Base modificata	Partner di appaiamento	Tipo di mutazione
(a)	 <p>Guanina</p>	EMS	 <p>O⁶-Etilguanina</p>	 <p>Timina</p>	CG → TA
(b)	 <p>Citosina</p>	Acido nitroso (HNO ₂)	 <p>Uracile</p>	 <p>Adenina</p>	CG → TA
(c)	 <p>Citosina</p>	Idrossilammina (NH ₂ OH)	 <p>Idrossilammino-citosina</p>	 <p>Adenina</p>	CG → TA

(a)



(b)



Raggi cosmici/raggi gamma

Raggi X

Ultravioletto (UV)

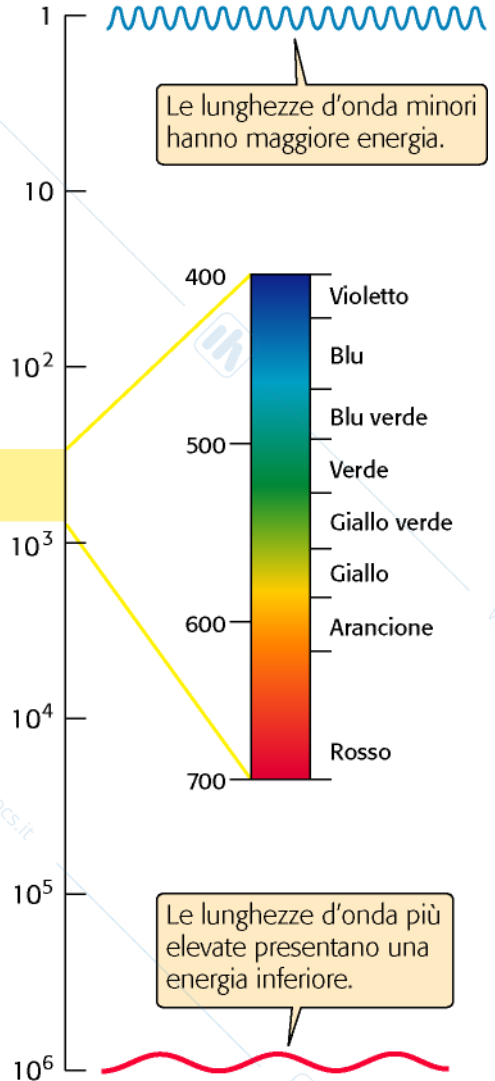


Luce visibile

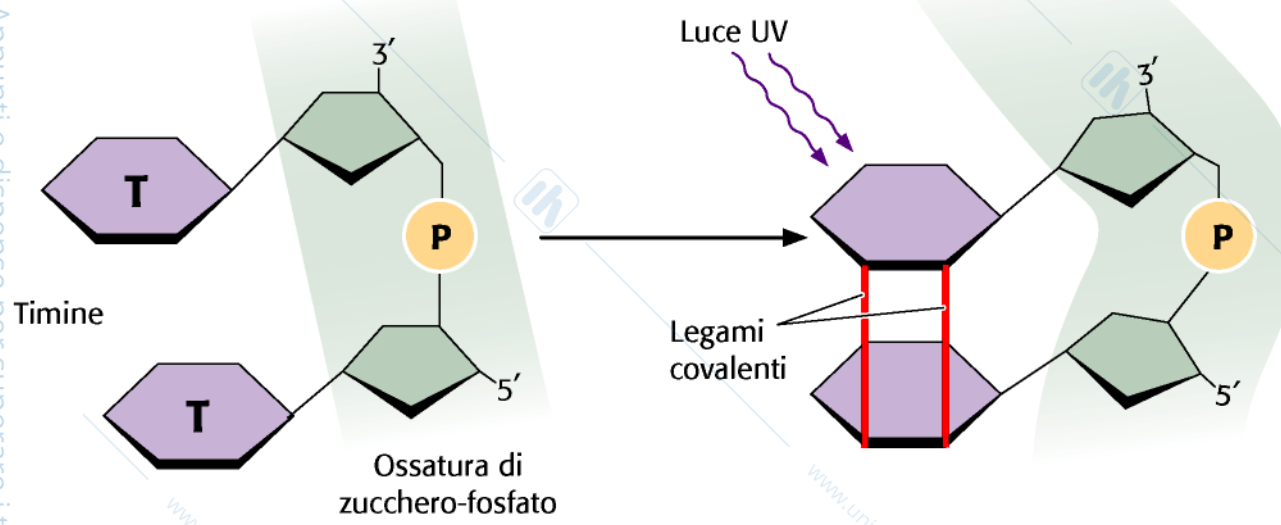
Infrarosso (IR)

Microonde/onde radio

Lunghezza d'onda (nm)



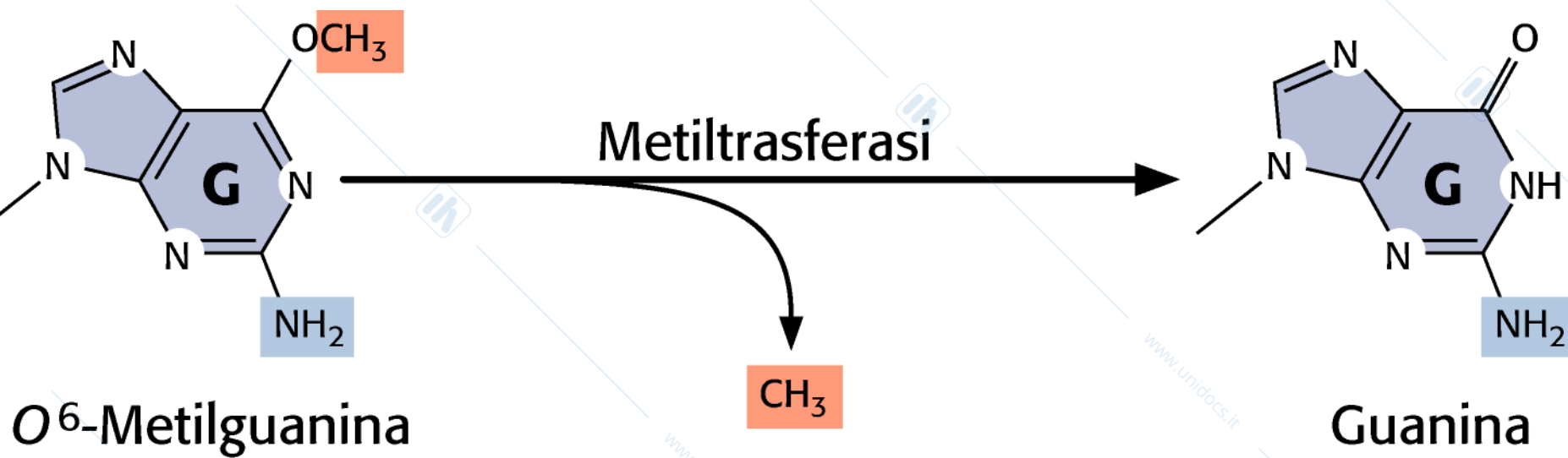
(a)



(b)



DIMERO DI TIMINA



O⁶-Metilguanina

Guanina

Xeroderma pigmentosus

- Rara condizione autosomica recessiva
- Macchie simili a lentiggini sulla pelle e predisposizione a tumori cutanei
- Problemi al sistema di riparazione dei dimeri di timina



Figura 10.32 Un individuo affetto da xeroderma pigmentosum. Questa patologia è caratterizzata da lesioni pigmentose e dalla insorgenza di carcinomi basocellulari multipli (stato precanceroso).



G. De Leo, S. Fasano, E. Ginelli
Biologia e Genetica III Ed.
EdiSES

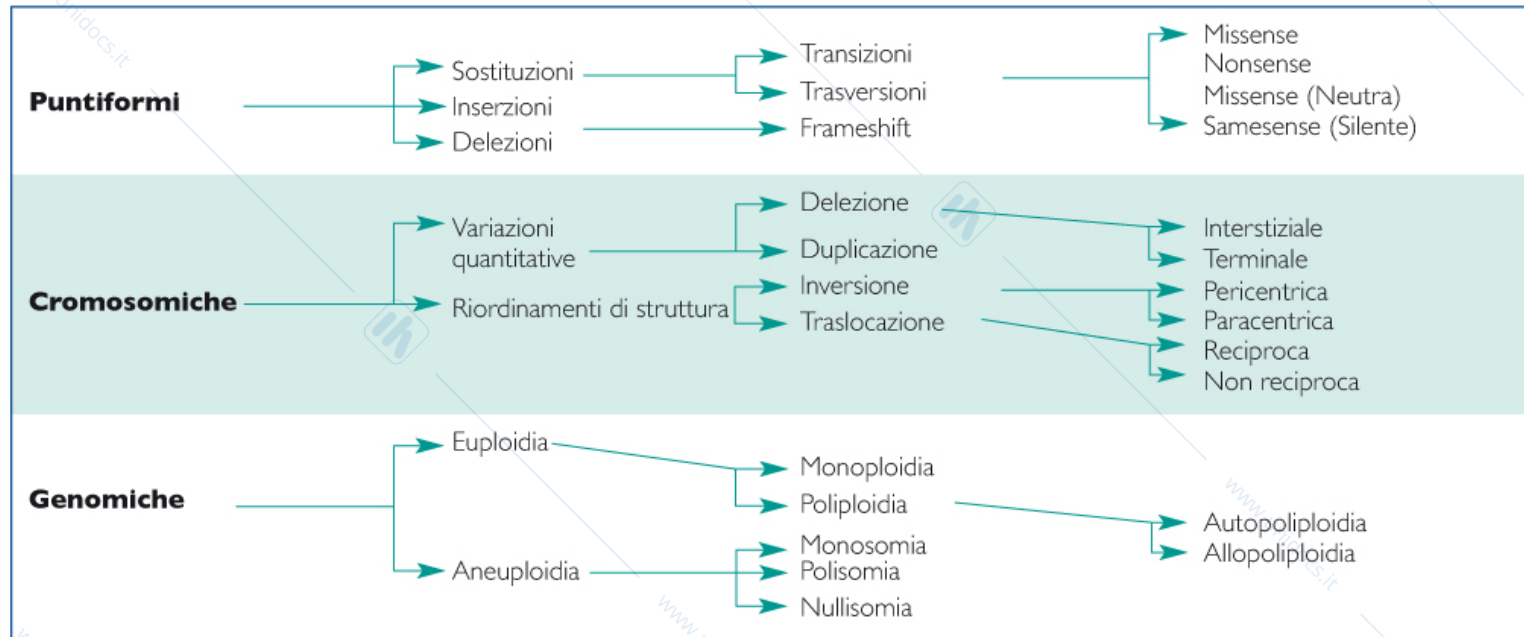


Tabella 10.1 Classificazione semplificata di diversi tipi di mutazioni.



G. De Leo, S. Fasano, E. Ginelli
Biologia e Genetica III Ed.

EdiSES

