

La genetica e sesso

- determinazione genetica del sesso
- eredità legata al sesso
- prova della teoria cromosomica dell'eredità
- compensazione di dose
- eredità autosomica e sesso

Sexual Differentiation and Life Cycles

- ▣ Negli organismi multicellulari, è importante distinguere tra:
 - differenziazione sessuale primaria, che interessa solo le gonadi dove si producono gameti
 - differenziazione sessuale secondaria, che coinvolge l'aspetto generale dell'organismo.

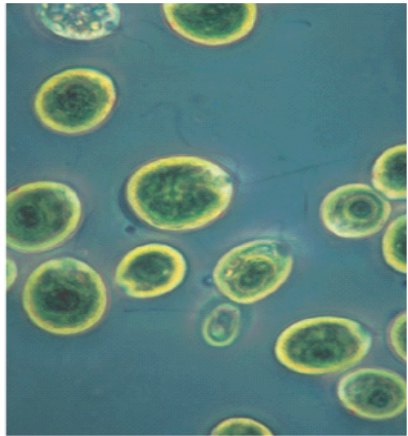
Sexual Differentiation and Life Cycles

- Gli individui che contengono solo gli organi riproduttivi maschili o femminili sono unisessuali (**dioici o gonocorici**),
- mentre gli individui che contengono organi riproduttivi sia maschili che femminili sono bisessuali (**monoici o ermafroditi**) e in grado di produrre entrambi i gameti maschili e femminili.

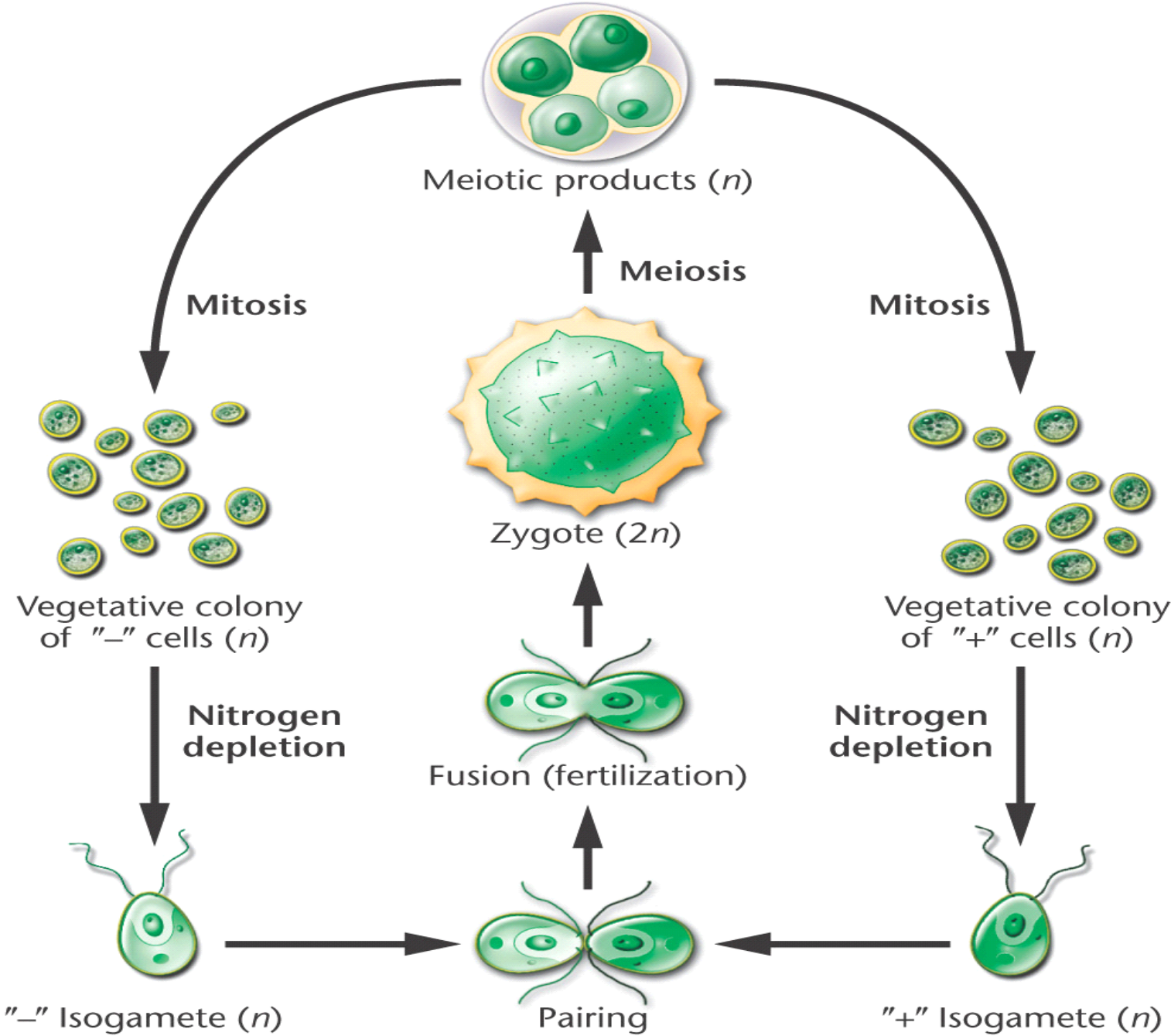
Chlamydomonas

- Alcuni organismi trascorrono gran parte del loro ciclo di vita in fase aploide, asessuata producendo cellule figlie da divisioni mitotiche. In condizioni sfavorevoli di nutrienti, però, alcune cellule figlie funzionano come gameti. In tali specie, i due gameti che si fondono durante l'accoppiamento di solito non sono morfologicamente distinguibili. I gameti sono chiamati **isogameti**.

The life cycle of Chlamydomonas.



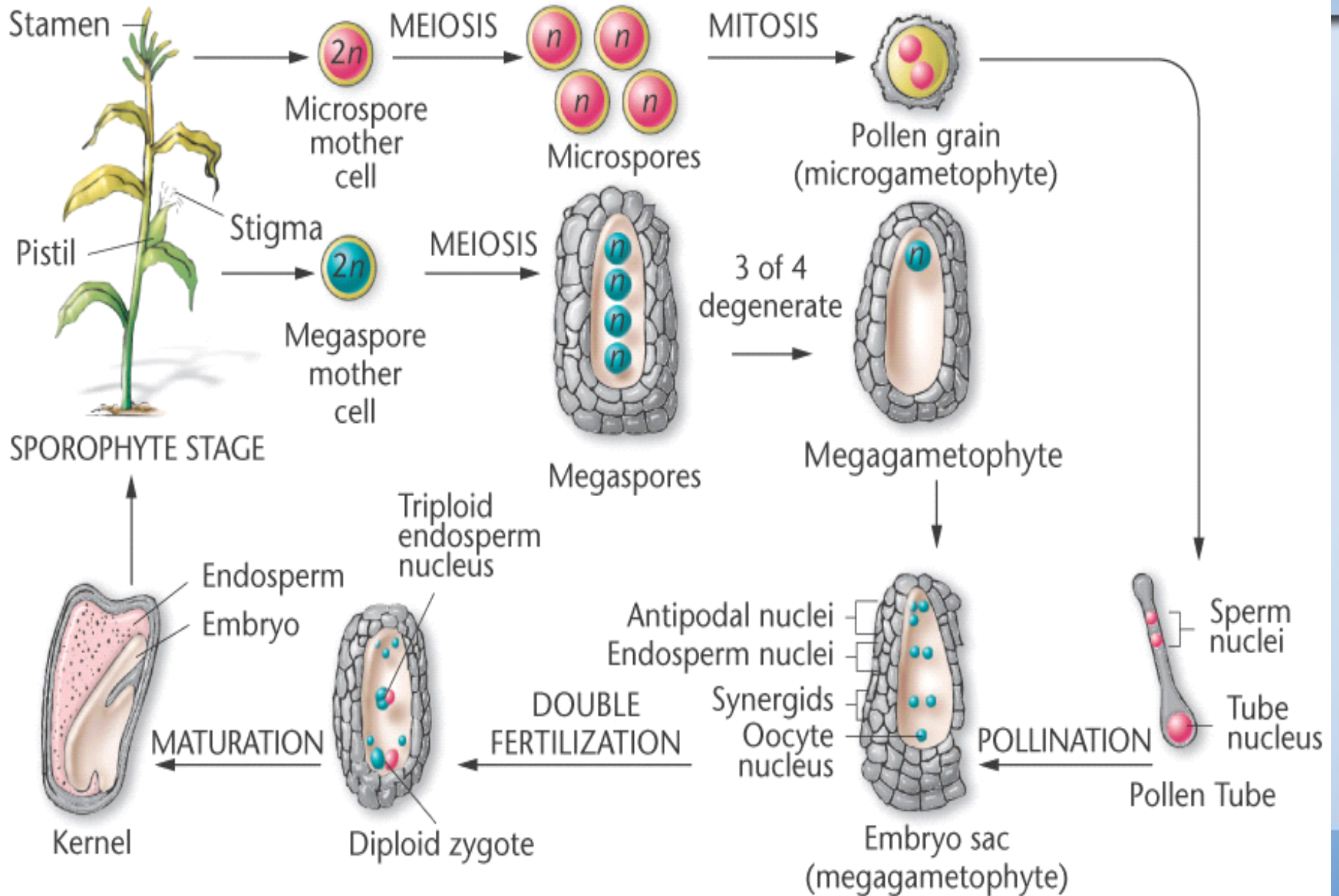
Vegetative colony



Zea mays

▣ Nel mais (*Zea mays*), la fase diploide “sporofito” predomina e strutture sia maschili e femminili sono presenti sulla pianta adulta, indicando che la determinazione del sesso deve essere differente in differenti tessuti della pianta stessa

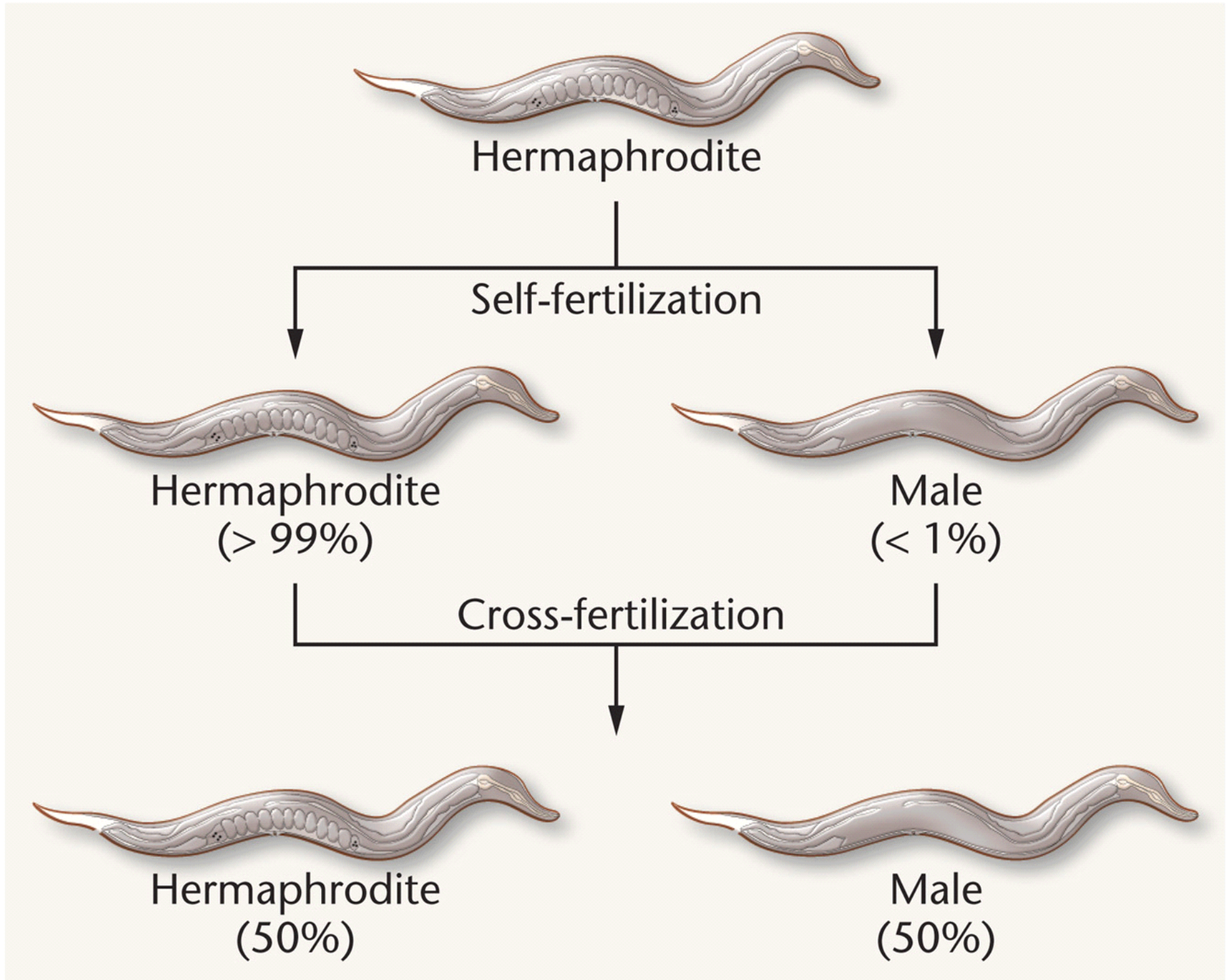




Caenorhabditis elegans

- Il verme nematode *Caenorhabditis elegans* ha due fenotipi sessuali:
 - maschi, che hanno solo i testicoli, ed ermafroditi, che hanno entrambi i testicoli e ovaie.
- L'autofecondazione avviene negli ermafroditi e produce principalmente prole ermafrodita, con meno dell'1% prole di sesso maschile.

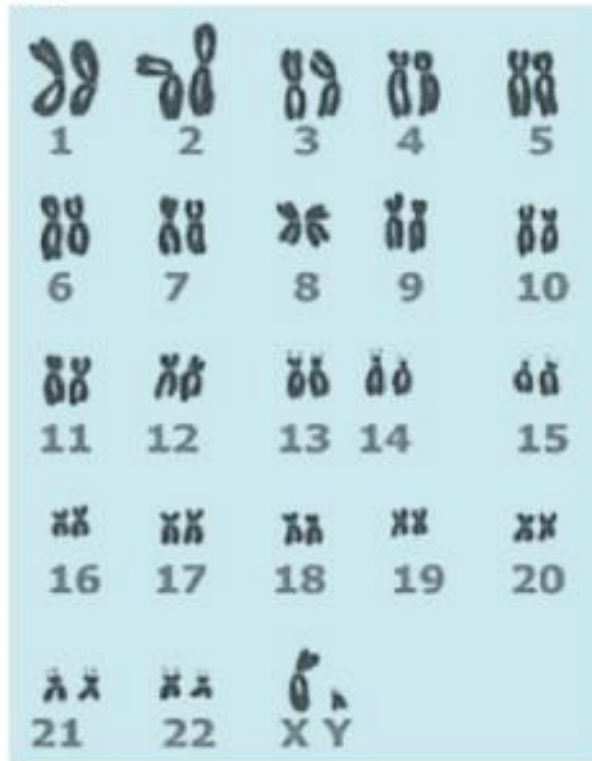
(b)



Caenorhabditis elegans

- La determinazione del sesso in *C. elegans* risulta dalla presenza di un solo cromosoma X nei maschi e due negli ermafroditi.

A.



B.

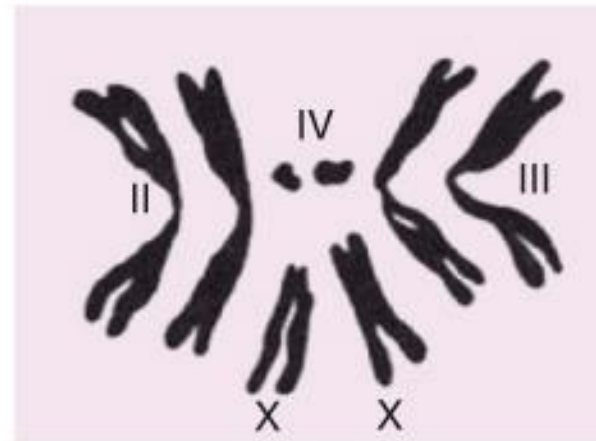
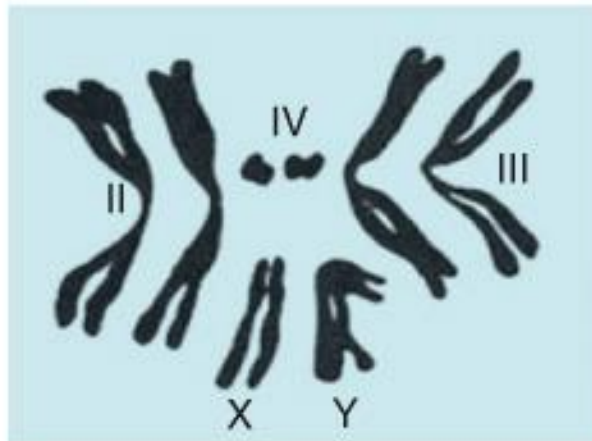
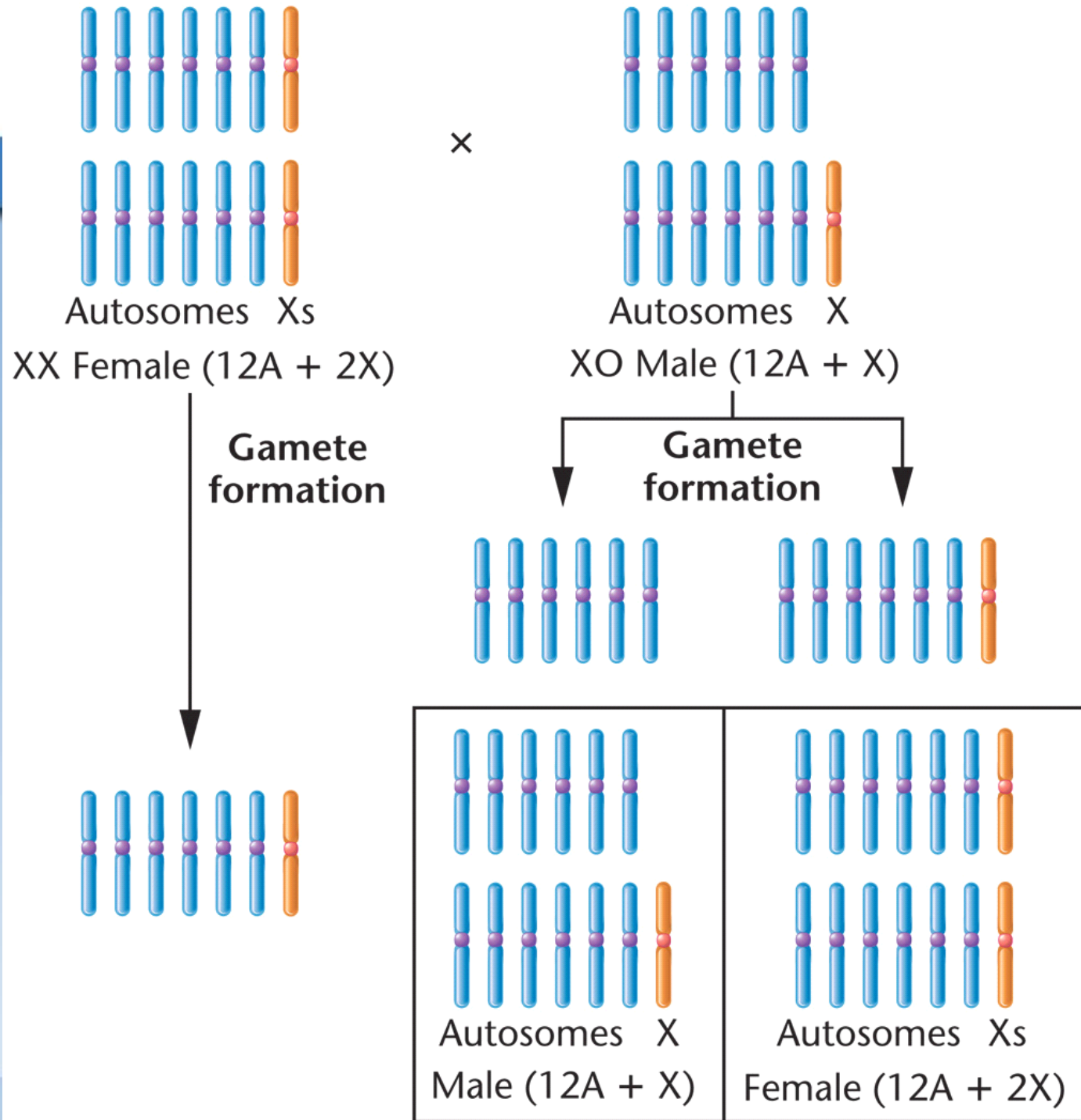


FIGURA 5.8 ▶ Cariotipo maschile e femminile. (A) *Homo sapiens*. (B) *Drosophila melanogaster*.

□ XX-XO system (Protector mode)



(a) Protector mode

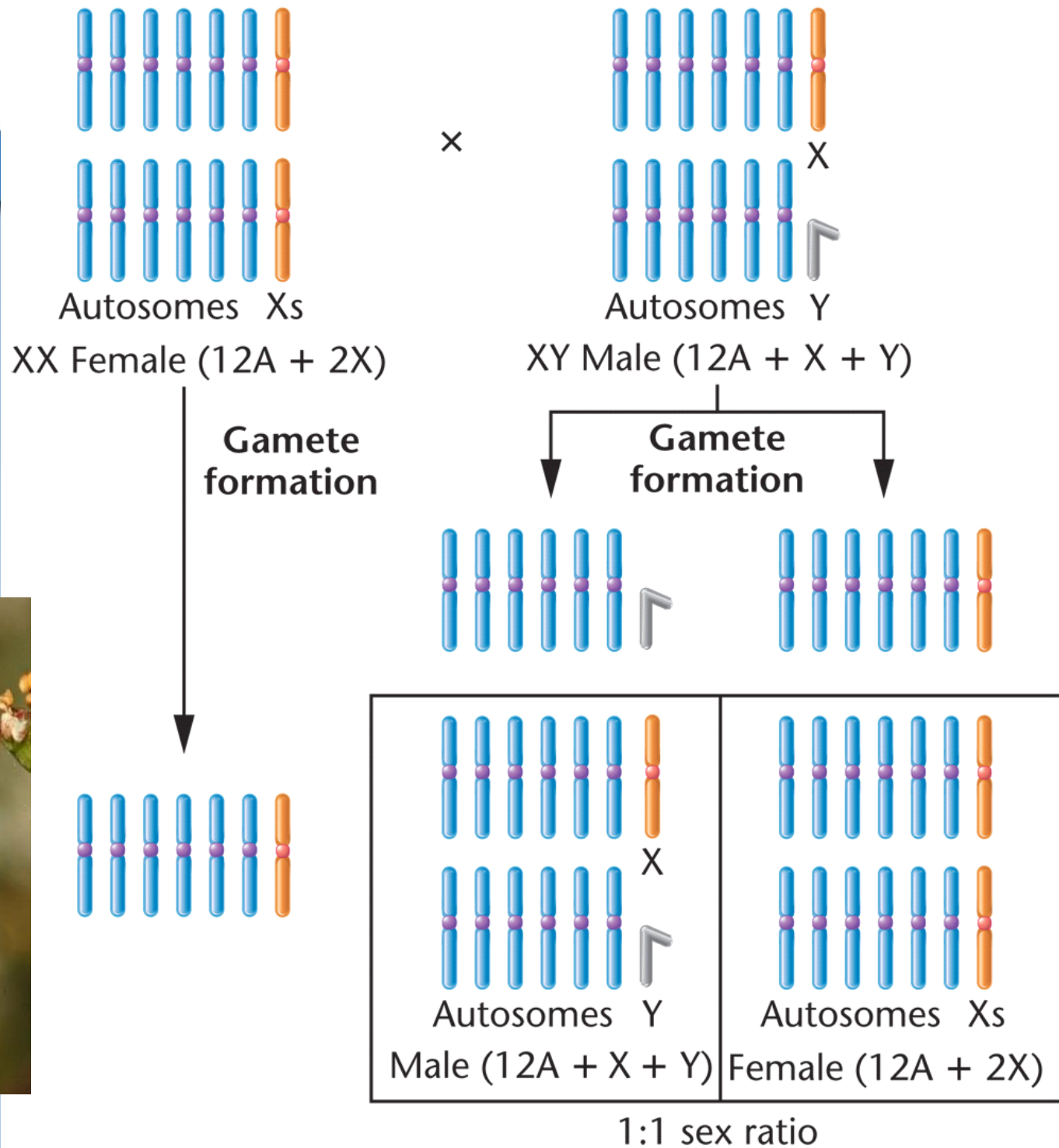


1:1 sex ratio

□ XX-XY System
(Lygaeus mode)



(b) *Lygaeus* mode



ZZ-ZW System

- Nella determinazione del sesso tipo ZZ / ZW, le femmine sono il sesso eterogametico (ZW) e maschi (ZZ) sono il sesso omogametico



Determinazione del sesso

1. riproduzione a sessuata
2. riproduzione sessuata

A. autofecondazione

B. fecondazione crociata

→ **variabilità**

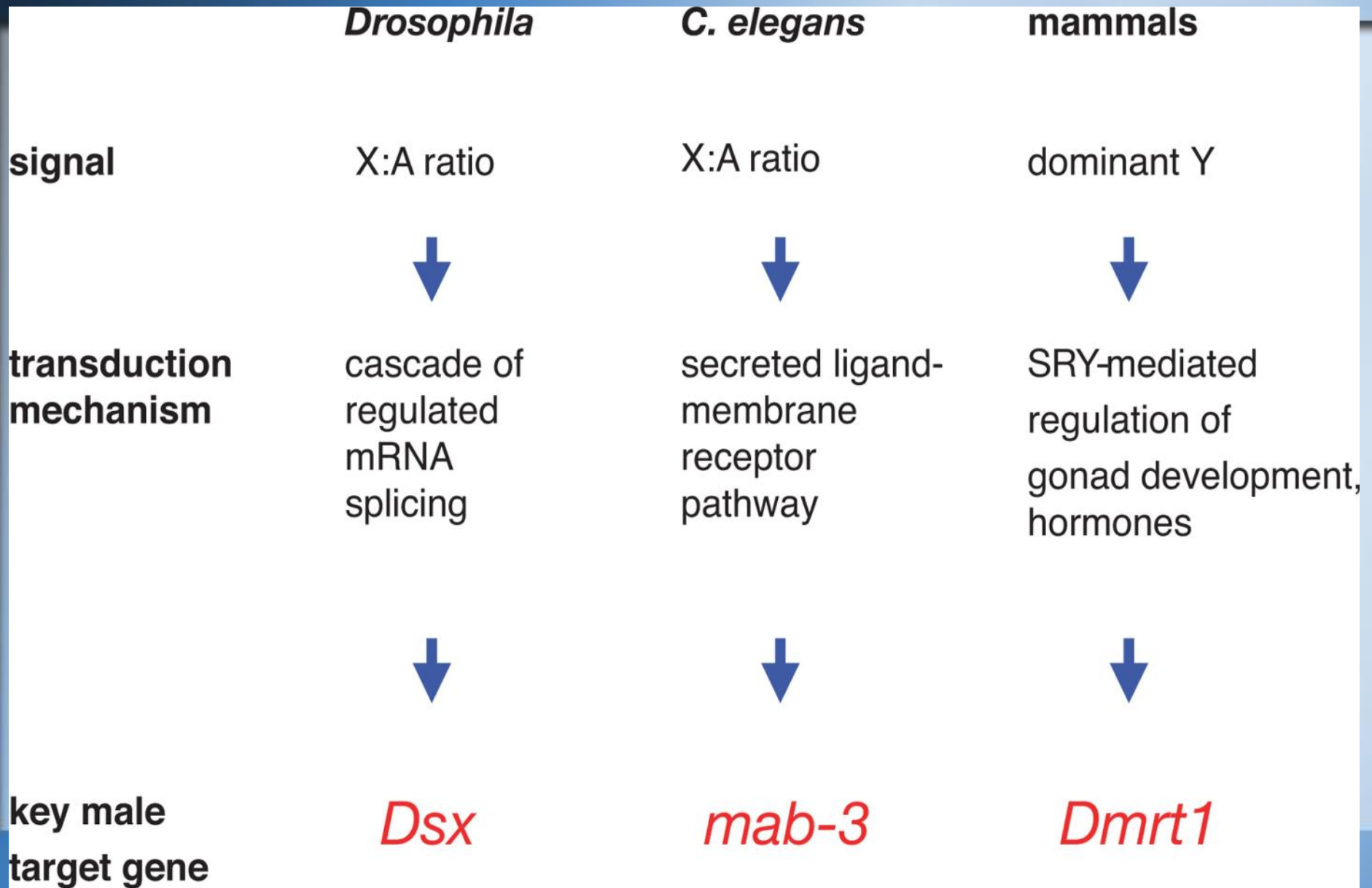
→ **eterozigosità**

vantaggio evolutivo

Determinazione del sesso

- ambientale
- genetica

Determinazione del sesso

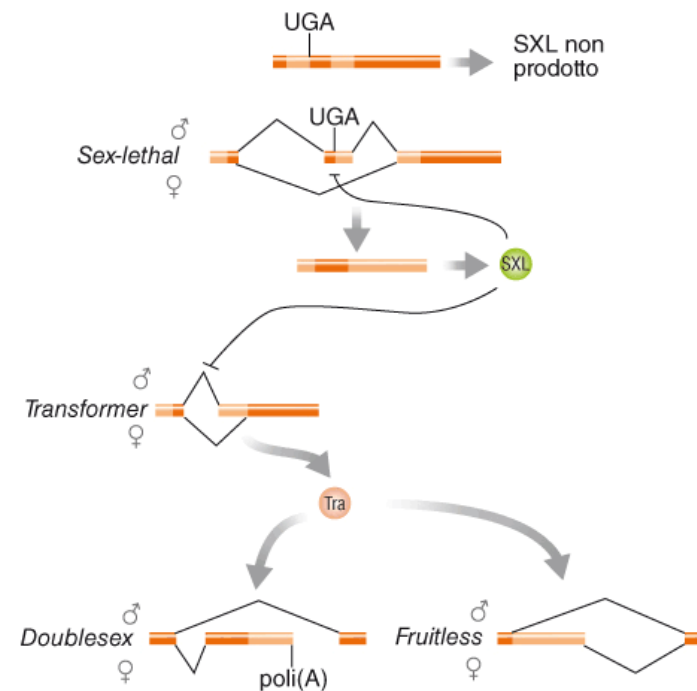


BOX 5.4 Determinazione del sesso in *Drosophila melanogaster*

Sebbene sia i mammiferi che *Drosophila* abbiano femmine XX e maschi XY, i meccanismi che determinano il sesso sono molto diversi. Nei mammiferi, il cromosoma Y svolge un ruolo fondamentale nel determinare il sesso maschile. In *Drosophila*, la determinazione del sesso si ottiene da un equilibrio di determinanti femminili, localizzati sul cromosoma X, e di determinanti maschili localizzati sugli autosomi. Normalmente, i moscerini hanno uno o due cromosomi X e due set di autosomi. Se vi è un solo cromosoma X in una cellula diploide (1X:2A), il moscerino è di sesso maschile. Se ci sono due cromosomi X in una cellula diploide (2X:2A), il moscerino è di sesso femminile. Così, in *Drosophila*, gli individui X0 sono maschi sterili. Nei moscerini, il cromosoma Y non è coinvolto nella determinazione del sesso. Piuttosto, contiene geni attivi nel formare spermatozoi negli adulti. Nella **Tabella** sono mostrati diversi rapporti X/autosomi e il sesso risultante.

Effetto del rapporto X:A sullo sviluppo sessuale in <i>Drosophila melanogaster</i>			
Cromosomi sessuali	Set aploide di autosomi	Rapporto X:A	Fenotipo sessuale
XX	AA	1,0	Femmina
XY	AA	0,5	Maschio
X0	AA	0,5	Maschio
XXY	AA	1,0	Femmina
XXX	AA	1,5	Metafemmina
XXXY	AA	1,5	Metafemmina
XX	AAA	0,67	Intersesso
X0	AAA	0,33	Metamaschio
XXXX	AAA	1,33	Metafemmina

Come avvenga la determinazione del sesso in *D. melanogaster* è noto in grande dettaglio (**Figura**). La presenza di due cromosomi sessuali X nell'embrione delle future femmine (cariotipo XX) attiva il gene *Sex-lethal* (*Sxl*), che codifica una proteina in grado di legare l'RNA e agisce come regolatore dello *splicing* alternativo (vedi Cap. 17) femmina-specifico sia del suo stesso pre-mRNA che del pre-mRNA del gene *target transformer* (*tra*). *tra* controlla lo *splicing* femmina-specifico di due geni bersaglio responsabili, rispettivamente, dello sviluppo sessuale somatico e del comportamento sessuale, *doublesex* (*dsx*) e *fruitless* (*fru*), che codificano fattori di trascrizione (vedi schema a lato). In embrioni con cariotipo XY, che daranno origine a individui maschi, la presenza di un solo cromosoma X non attiva il gene *Sxl* e di conseguenza il gene *tra*. Ne consegue che i geni *dsx* e *fru* vengono maturati mediante uno *splicing* alternativo maschio-specifico.



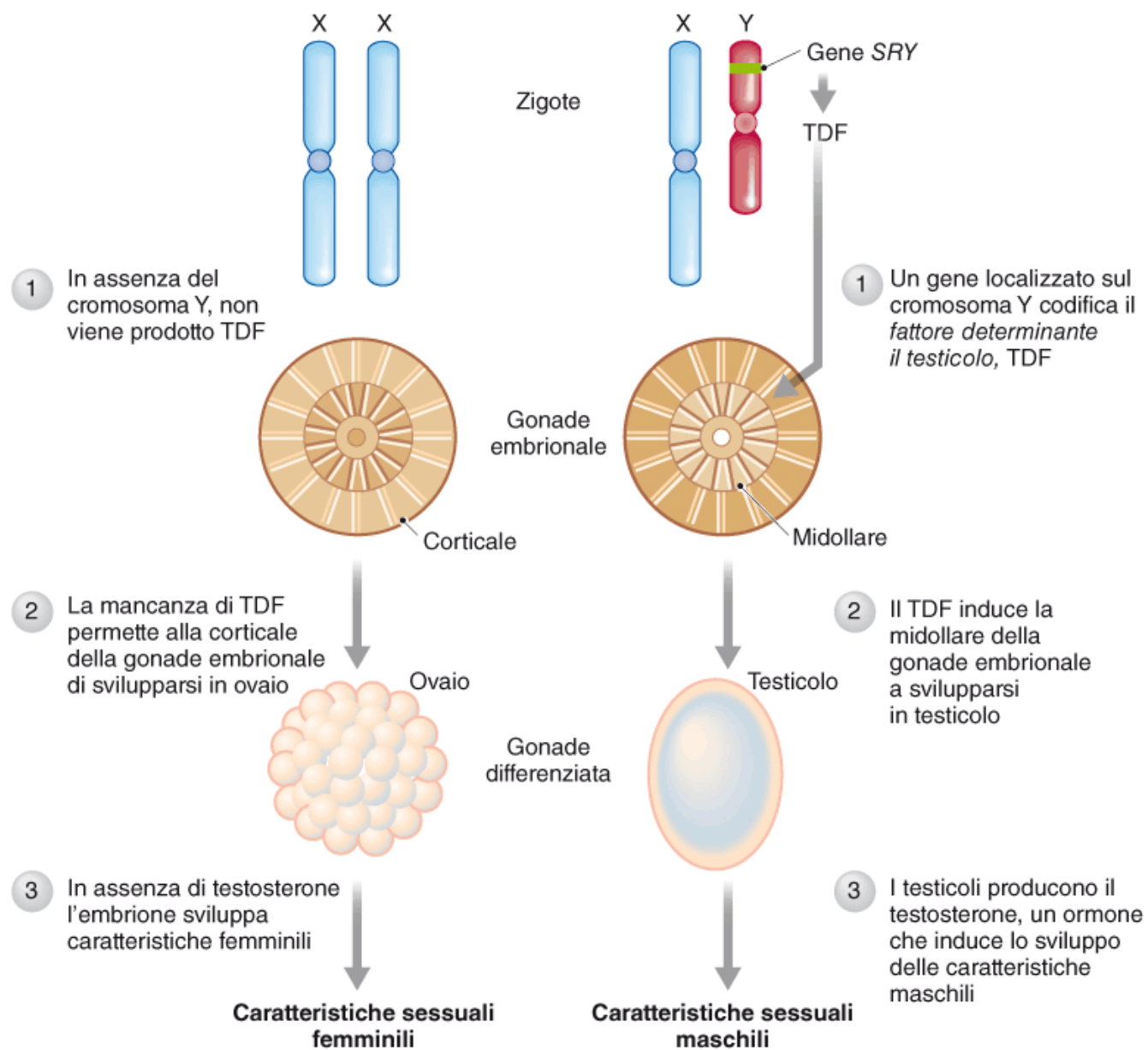
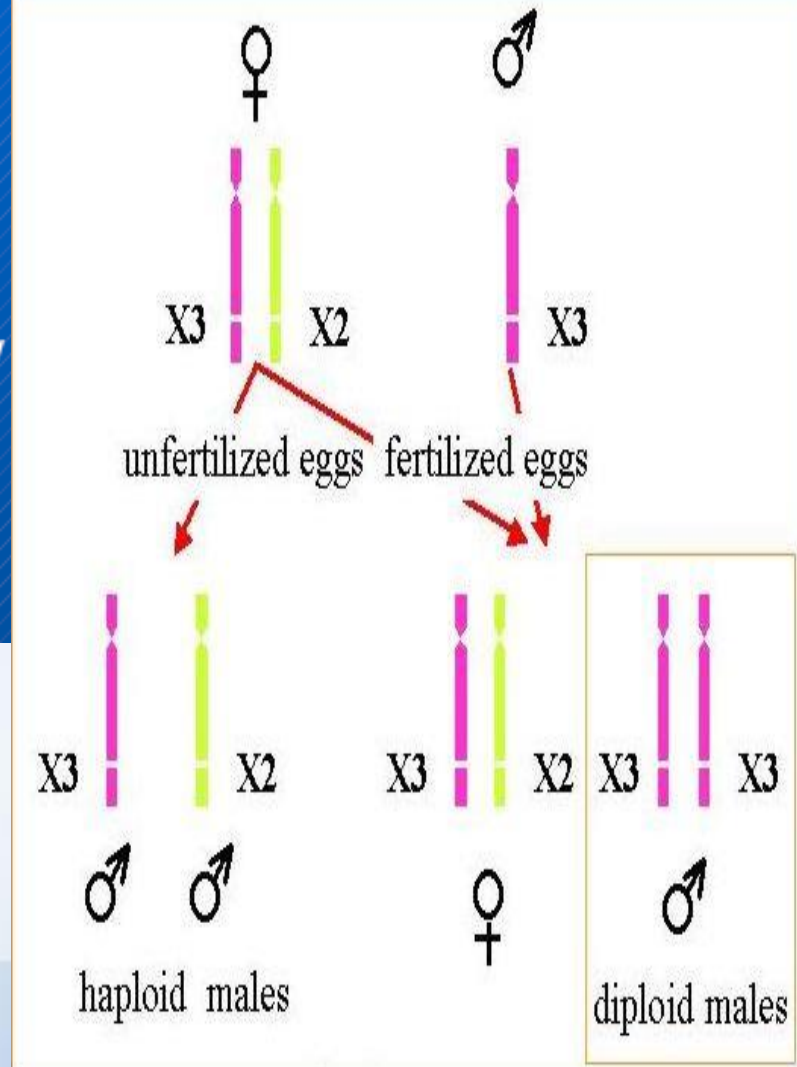
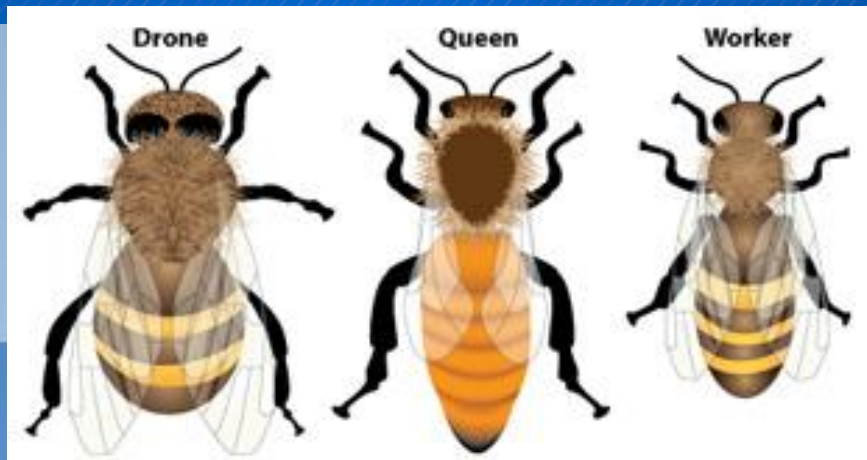
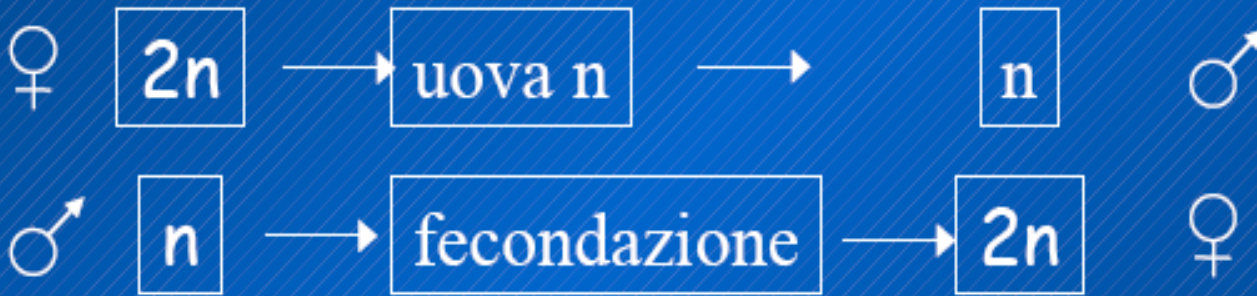


FIGURA 5.9 ► Determinazione del sesso nell'uomo. Nella parte destra della figura è mostrato come la presenza del cromosoma Y con il gene *SRY* determini la produzione di TDF (fattore determinante il testicolo), che induce il differenziamento delle gonadi in direzione maschile. Nella parte sinistra è indicato invece lo sviluppo in direzione femminile, che si ha in assenza di *SRY*.

Negli imenotteri ZO-ZZ Type

- sistema aplo-diploide
- 1 locus, alleli multipli
- femmine $2n$ eterozigoti, maschi aploidi



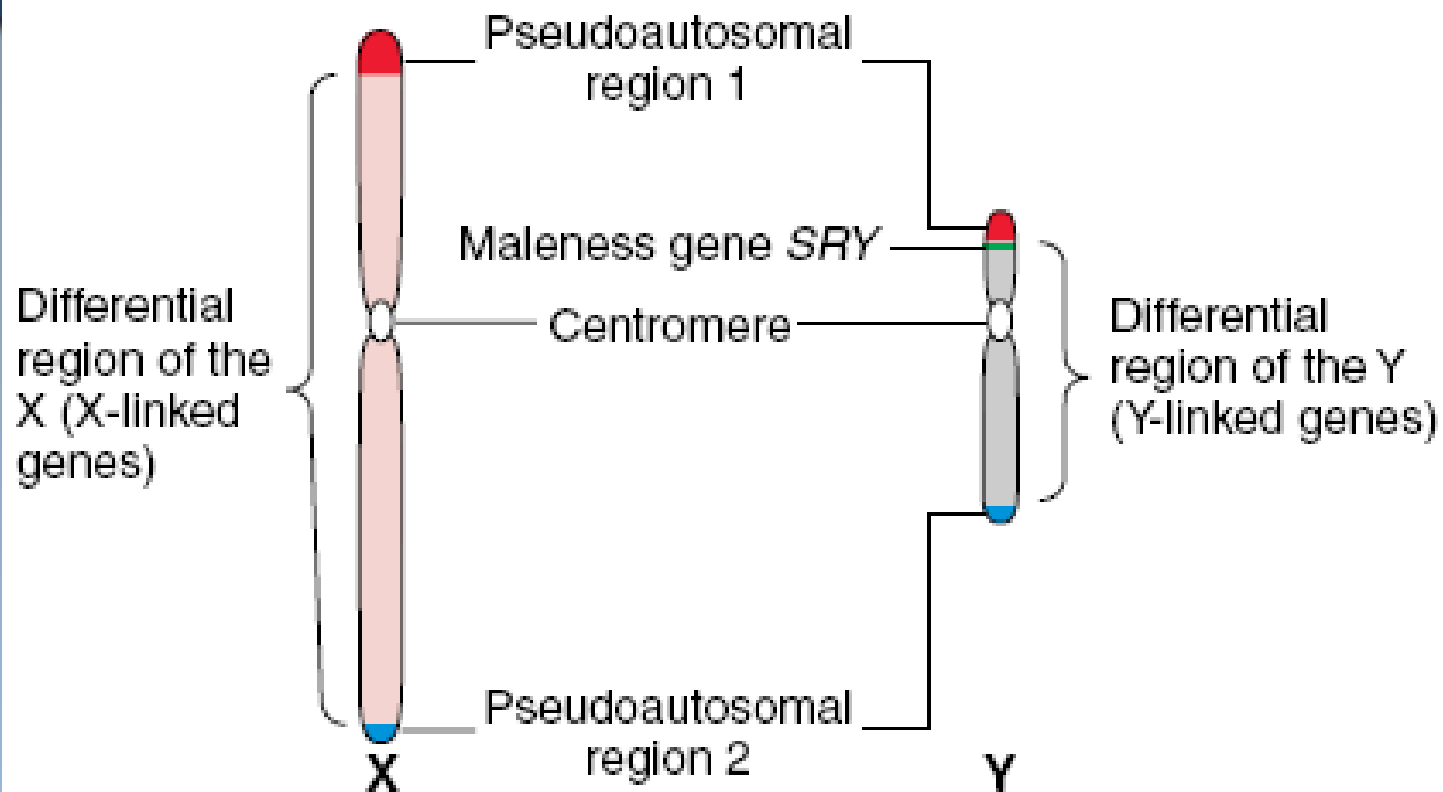


Figure 2-22 Differential and pairing regions of human sex chromosomes. The regions were located by observing where the chromosomes paired up in meiosis and where they did not.

Determinazione del sesso nei mammiferi

- Il cromosoma Y è il fattore determinante in quanto porta un gene per lo sviluppo iniziale del fenotipo maschile
 - XO: sterile
 - XXY: maschio
- La determinazione del sesso dipende da un'interazione di geni situati su autosomi e cromosomi sessuali
- Gli ormoni prodotti dalle gonadi maschili e femminili determinano il sesso rispettivo

Confronto uomo drosofila

TABELLA 4.1 Determinazione del sesso nel moscerino della frutta e nell'uomo

Complemento di cromosomi sessuali

	XXX	XX	XXY	XO	XY	XYY	OY
Drosophila	Muore	Femmina normale	Femmina normale	Maschio sterile	Maschio normale	Maschio normale	Muore
Uomo	Femmina quasi normale	Femmina normale	Maschio Klinefelter (sterile); alto, magro	Femmina Turner (sterile); collo ingrossato	Maschio normale	Maschio normale o quasi	Muore

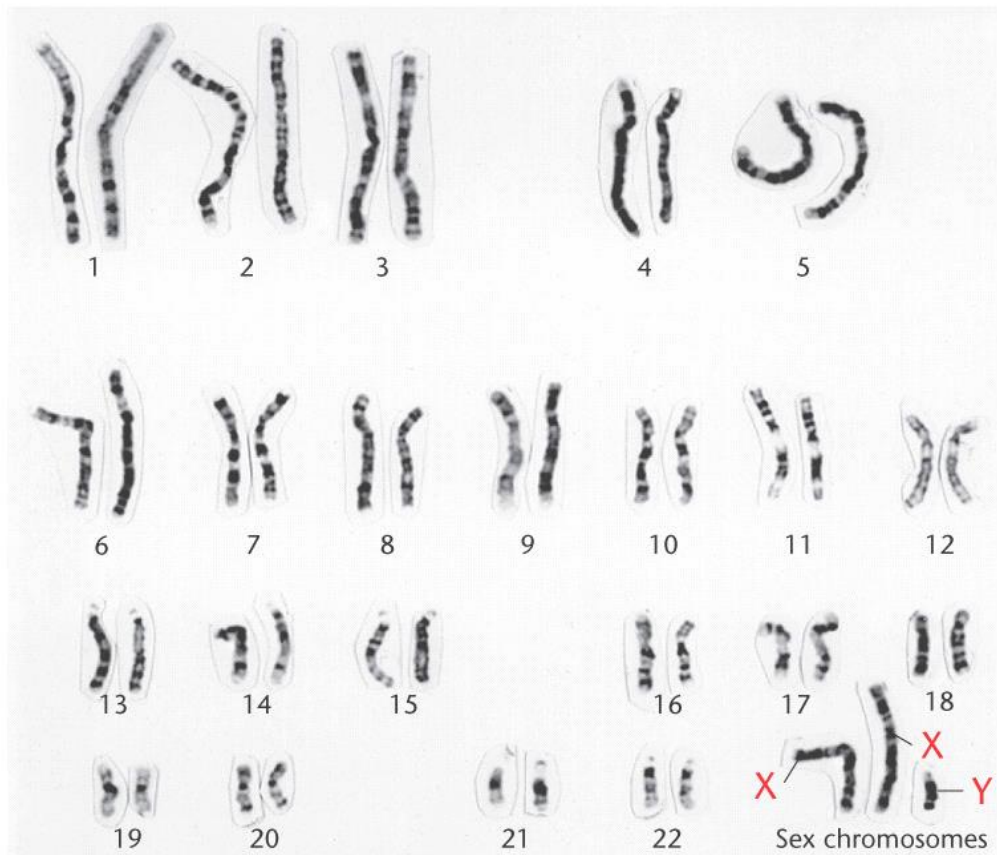
L'uomo tollera meglio della *Drosophila* la presenza di cromosomi X in più (si paragoni il destino degli individui XXX). La mancanza del cromosoma X è letale sia per l'uomo sia per il moscerino, in quanto questo cromosoma porta geni essenziali che non sono presenti sugli altri cromosomi. La presenza di cromosomi Y in più sembra avere solo un piccolo effetto in entrambe le specie.

In drosofila:

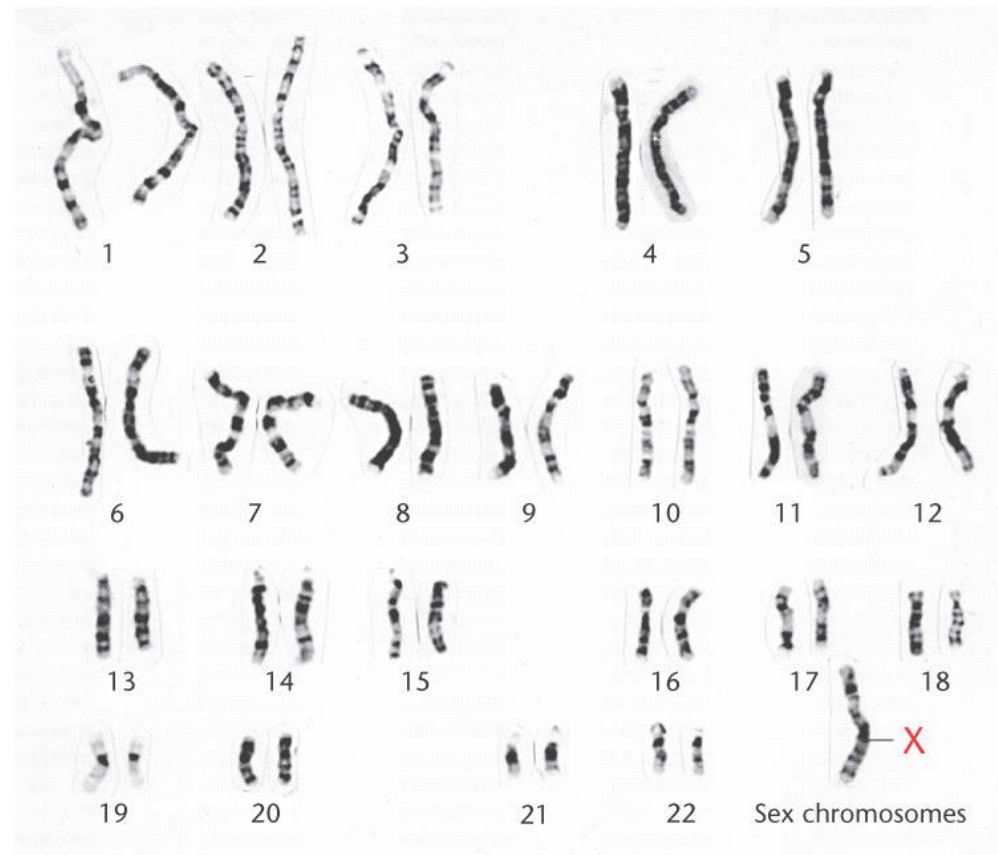
- il sesso dipende dal rapporto X/A (A = set di autosomi)
- il cromosoma Y determina solo la fertilità

Klinefelter / Turner

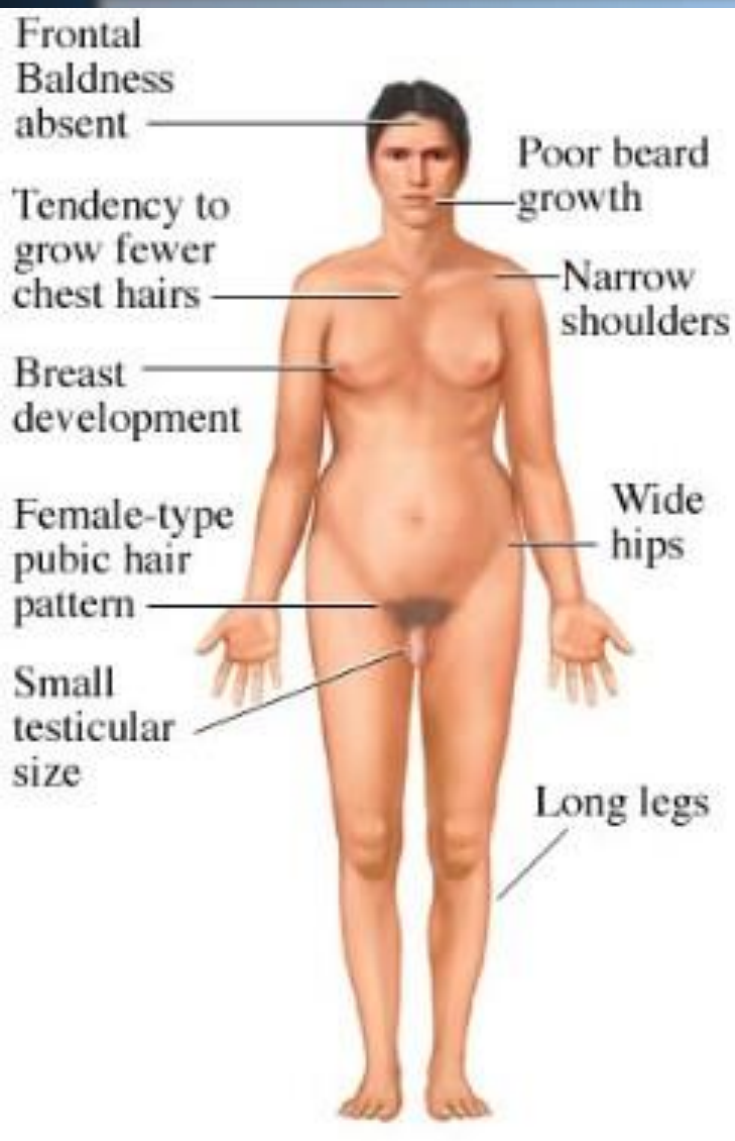
(a)



(b)

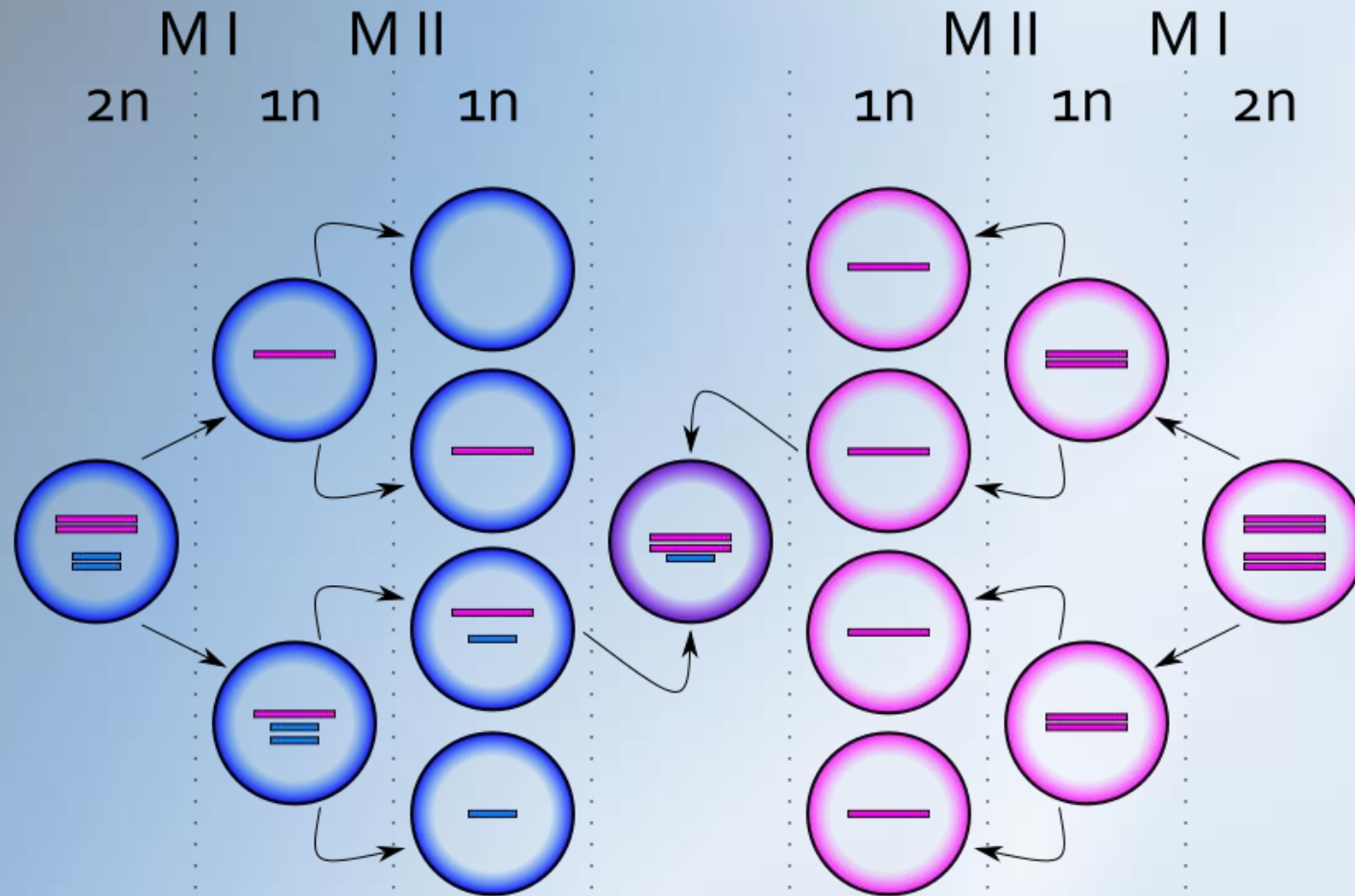


Klinefelter

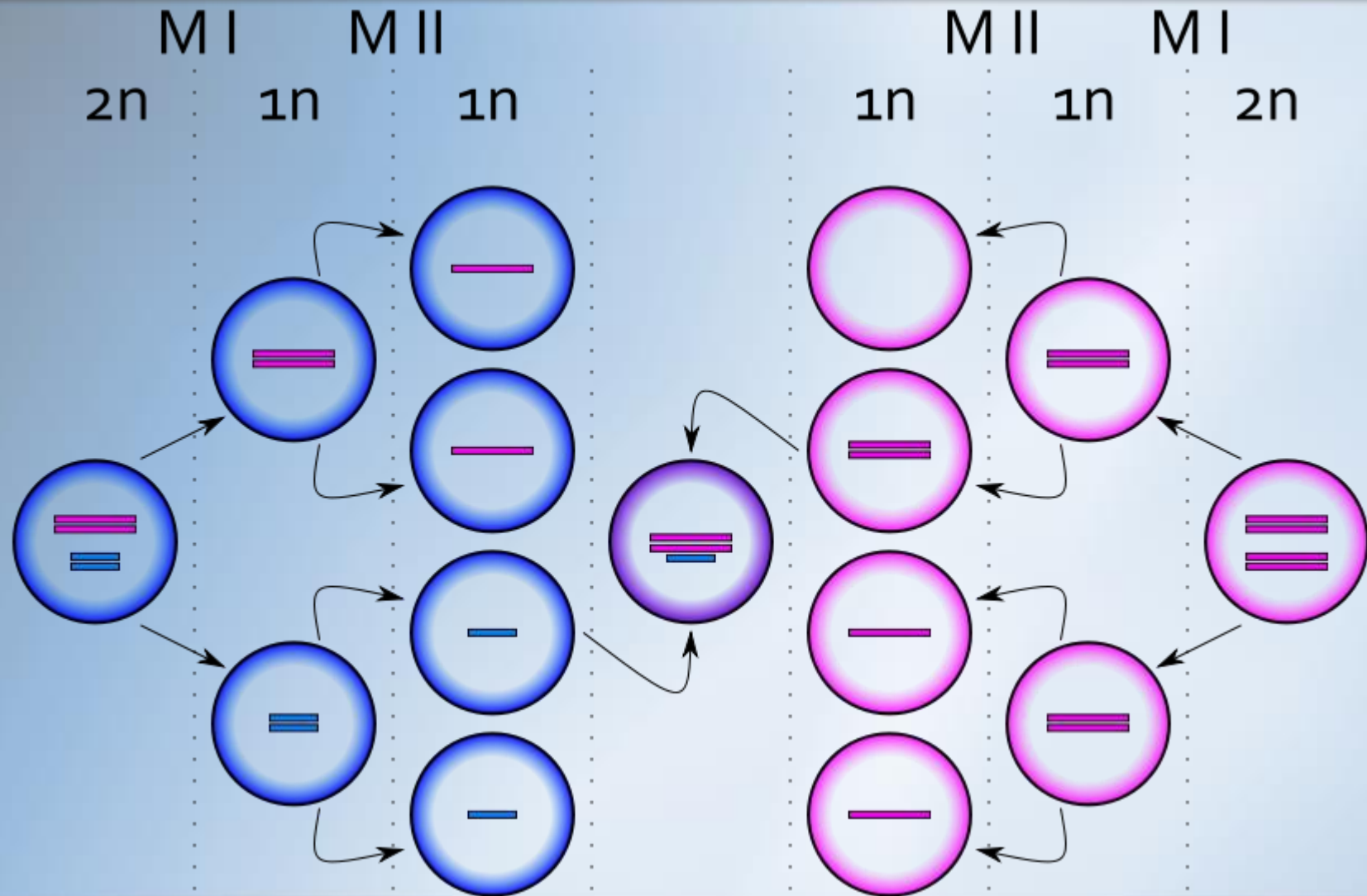


Questa condizione prende il nome dal medico statunitense Harry Klinefelter, del General Hospital di Boston, che nel 1942 pubblicò i risultati delle sue ricerche su nove uomini che manifestavano testicoli ipotrofici, aumento del volume delle mammelle e diminuzione/mancanza di peli sulla superficie corporea.

Nascita di una cellula con cariotipo XXY dovuta a una non disgiunzione di un cromosoma X da un cromosoma Y durante la meiosi I del maschio.

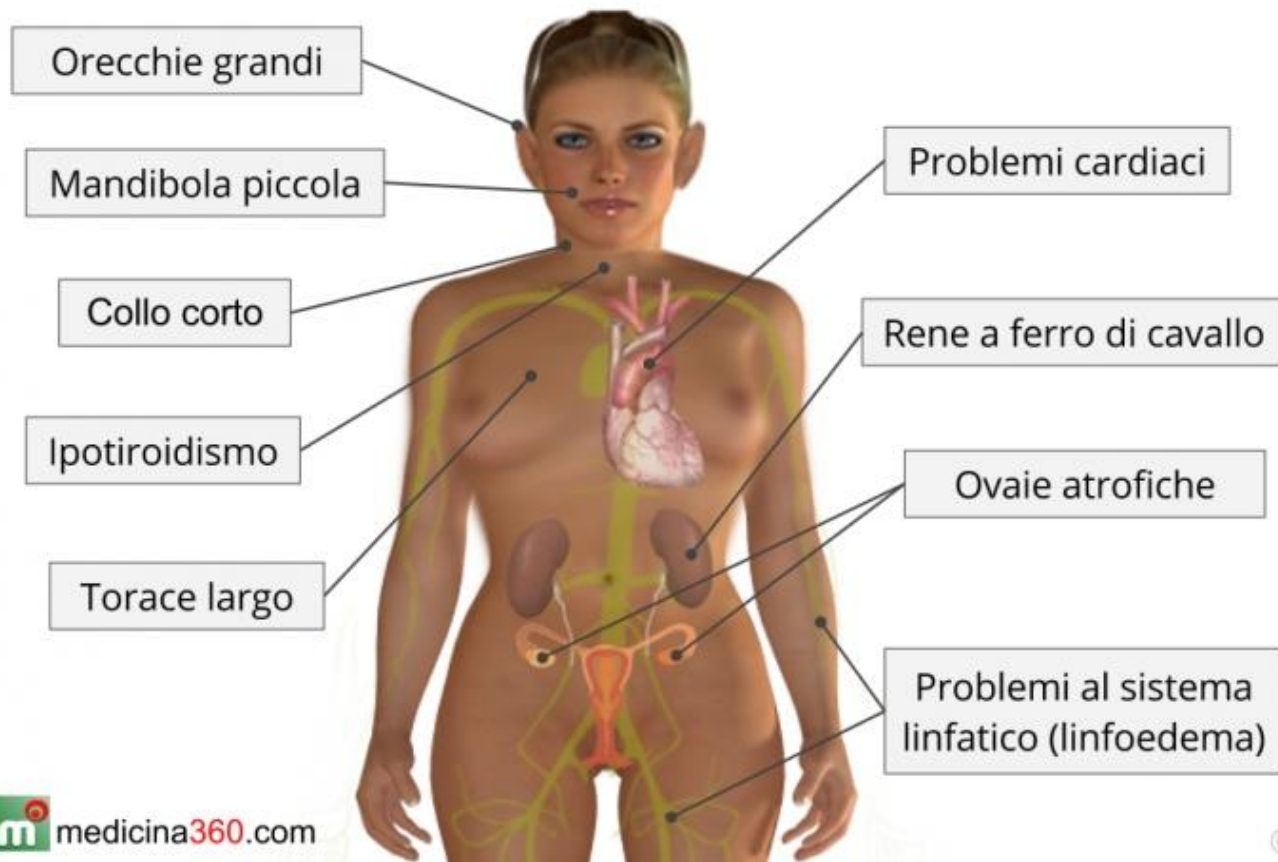


Nascita di una cellula con cariotipo XXY dovuta a una non disgiunzione di un cromosoma X durante la meiosi II della femmina.



Turner

Principali sintomi della sindrome di Turner



La sindrome di Turner è una malattia rara dovuta ad un'anomalia cromosomica che colpisce circa una donna ogni 2500 nate vive.

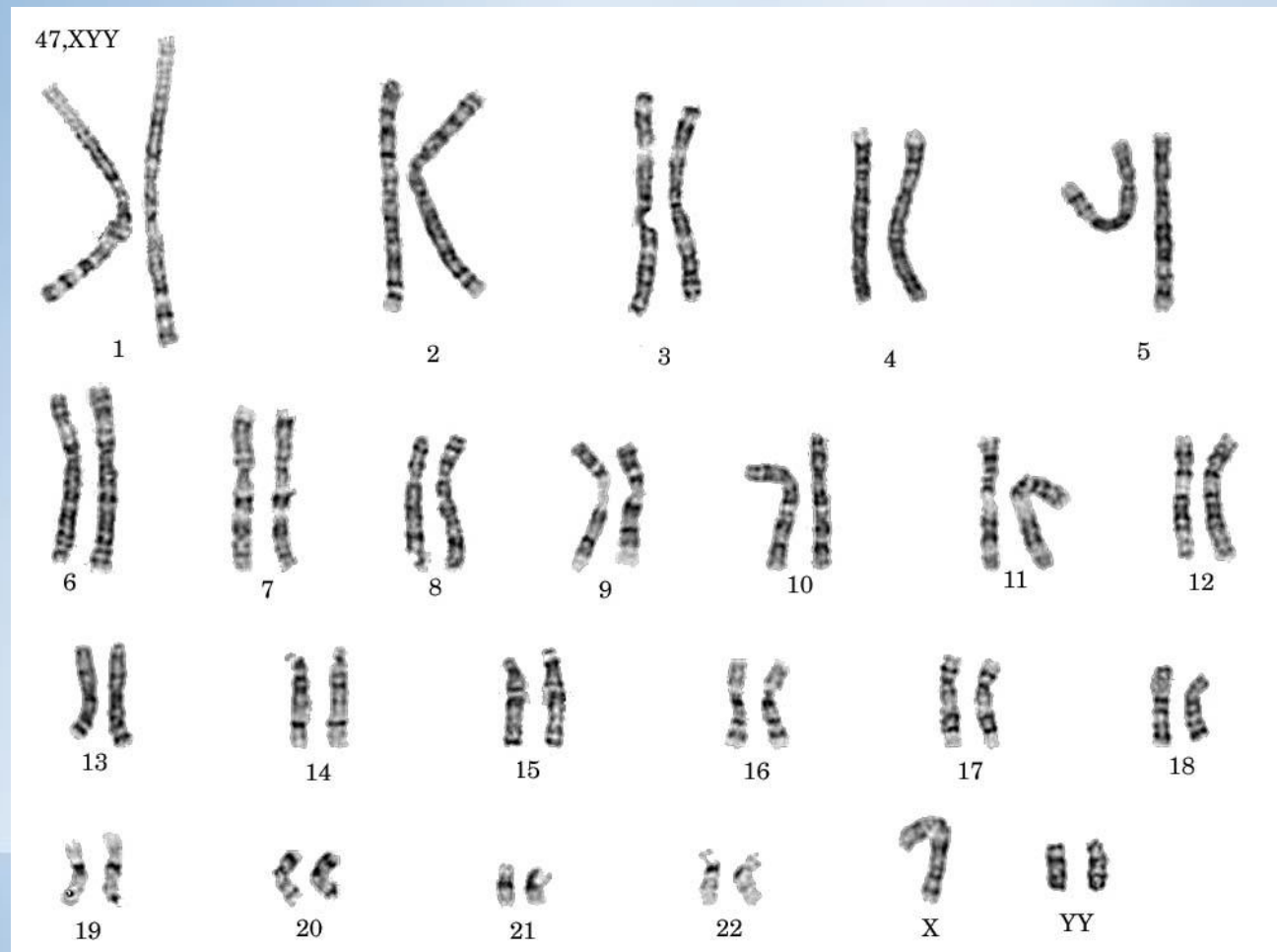
Trisomia X 47,XXX

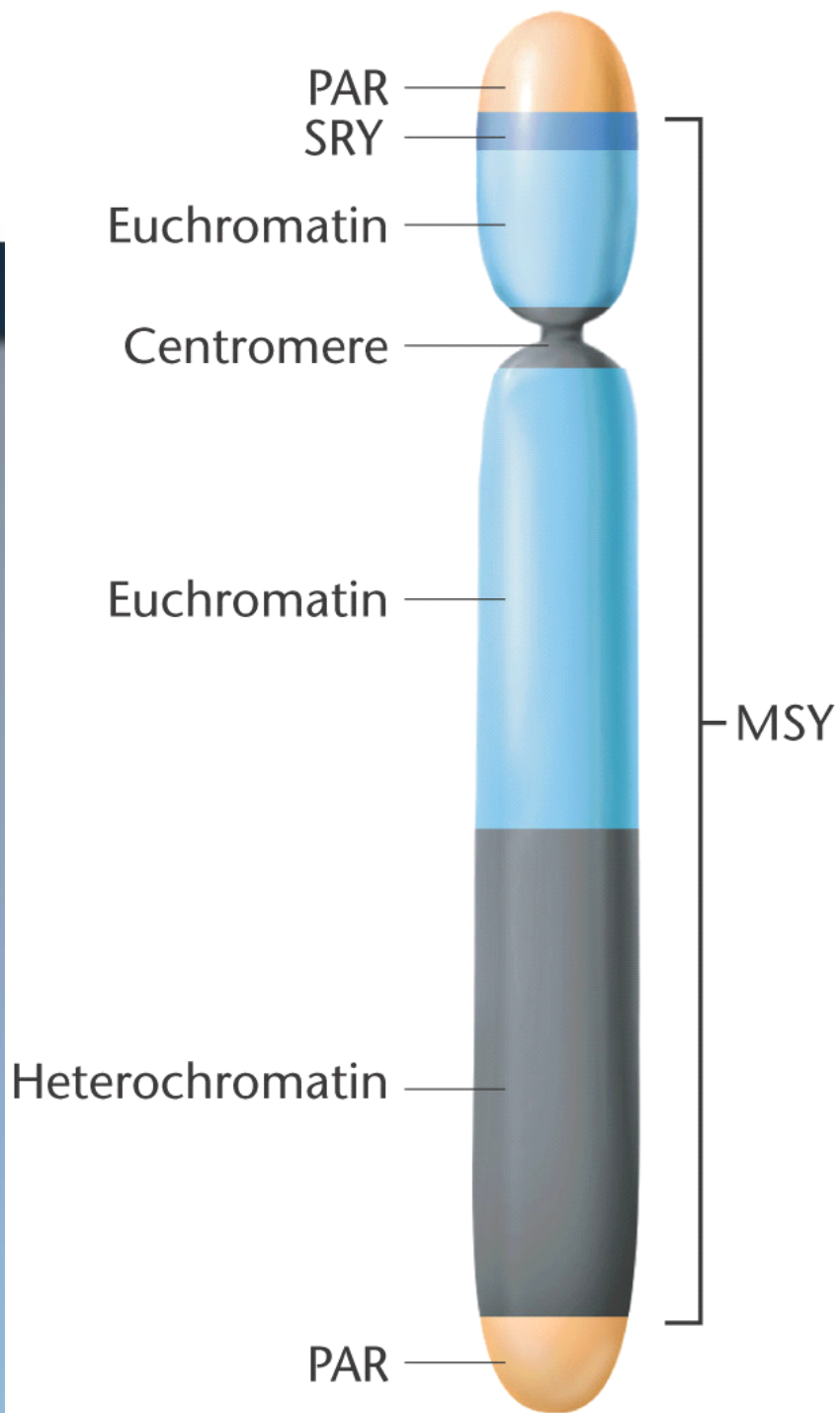
Si tratta della più comune anomalia cromosomica femminile, che si verifica approssimativamente in 1 su 1.000 nascite femminili.

Benché alcuni individui siano solo lievemente colpiti o asintomatici, si stima che solo il 10% degli individui con trisomia X vengano effettivamente diagnosticati.

Sindrome di Jacobs 47,XYY

I soggetti vengono detti anche **super maschi**. La frequenza con cui questa ploidia si manifesta è di 1/1000 maschi.

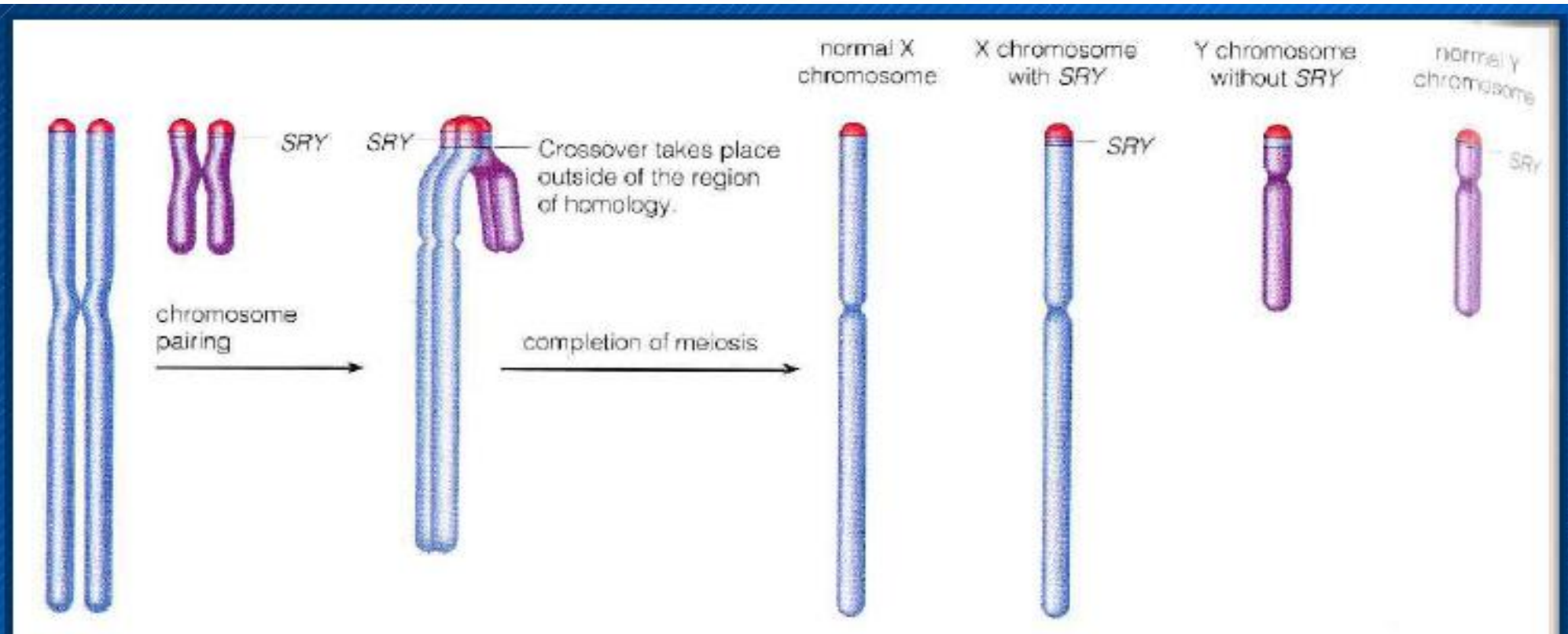






Key: PAR: Pseudoautosomal region
SRY: Sex-determining region of the Y
MSY: Male-specific region of the Y

Human Y Chromosome

Sex determining region



- SRY = TDF (testis determining factor)
- TDF → sviluppo del testicolo → testosterone
- SRY sull'Y, vicino alla regione pseudoautosomica
- XY  Y senza SRY *sex-reverse*
- XX  X con SRY *1/20.000 nell'uomo*

Eredità legata al sesso

- geni sul cromosoma X
- maschio XY: emizigote
- eredità crociata

• ♀ DOM x ♂ REC



tutti DOM

• ♀ REC x ♂ DOM



$\frac{1}{2}$ ♂ REC ; $\frac{1}{2}$ ♀ DOM

Drosophila melanogaster e Morgan



White mutant



<https://www.youtube.com/watch?v=b4mMD4xzfn4&t=308s>

A.Femmine con
occhi rossi

×

Maschi con
occhi bianchi

Tutta la F₁ aveva gli occhi rossi,
quindi **bianco era il carattere recessivo.**

B.

×

F₂2459 Femmine tutte
con occhi rossi1011 Maschi
con occhi rossi782 Maschi
con occhi bianchi

Reincrocio della femmina con occhi rossi della F_1 con il maschio con occhi bianchi



Progenie:

$\frac{1}{2}$ con occhi rossi (maschi e femmine)

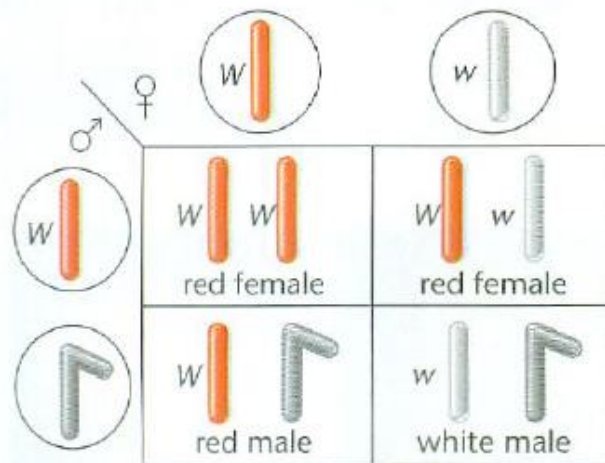
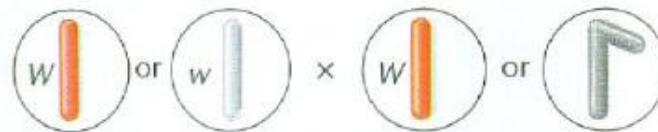
$\frac{1}{2}$ con occhi bianchi (maschi e femmine)

FIGURA 5.3 ► Reincrocio con il genitore maschio a occhi bianchi delle femmine della F_1 . La progenie è metà con occhi rossi e metà con occhi bianchi, indipendentemente dal sesso.

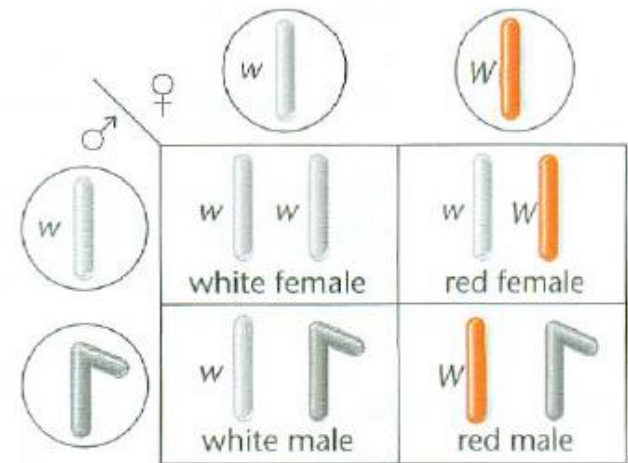
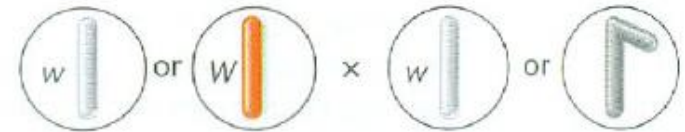


FIGURA 5.4 ► Incrocio tra femmine con occhi bianchi e maschi con occhi rossi. La progenie è costituita da femmine con occhi rossi e maschi con occhi bianchi.

Cross A

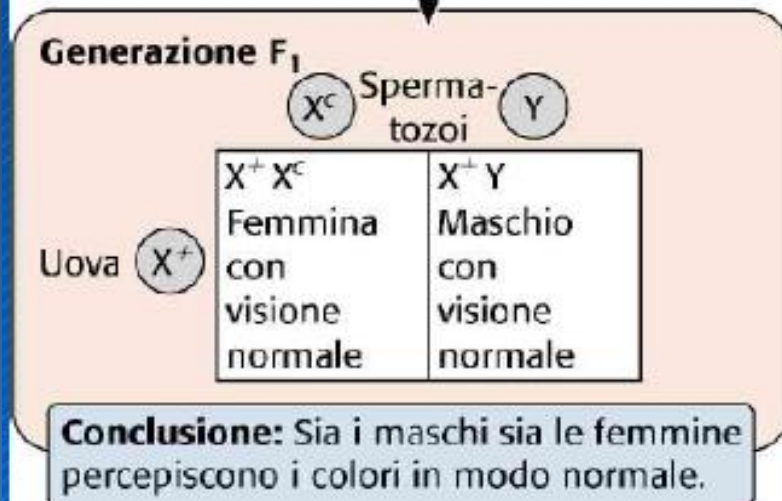
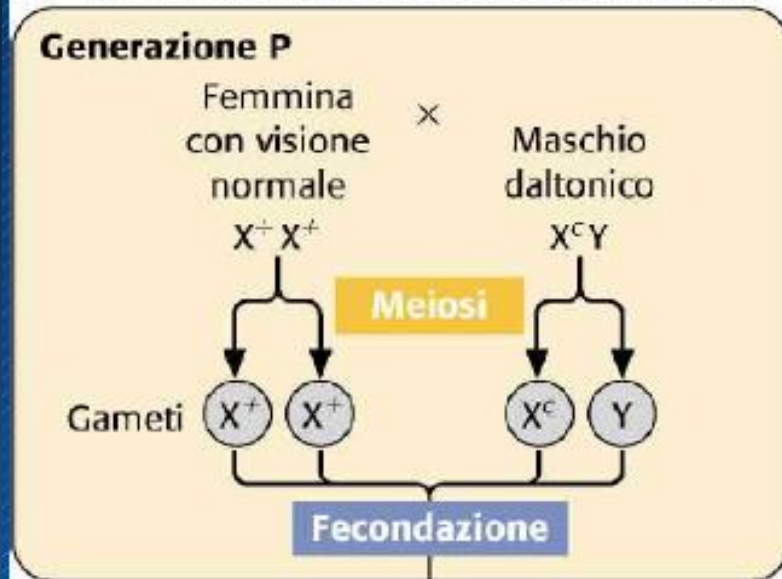


Cross B

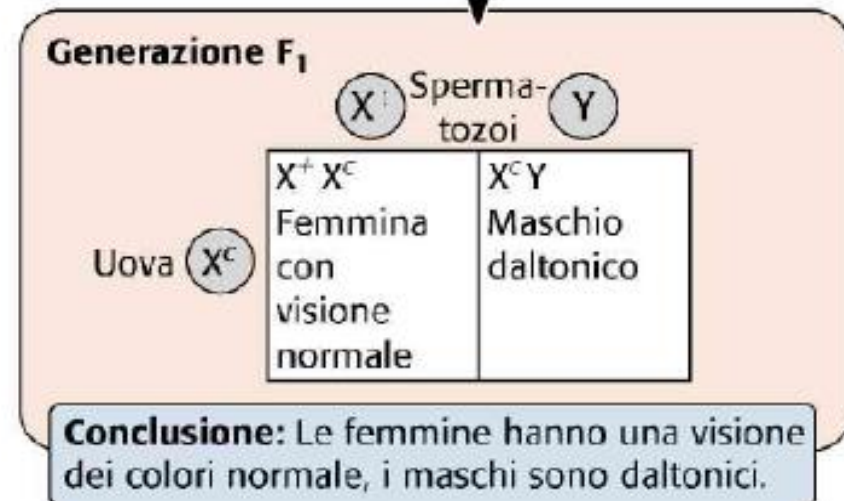
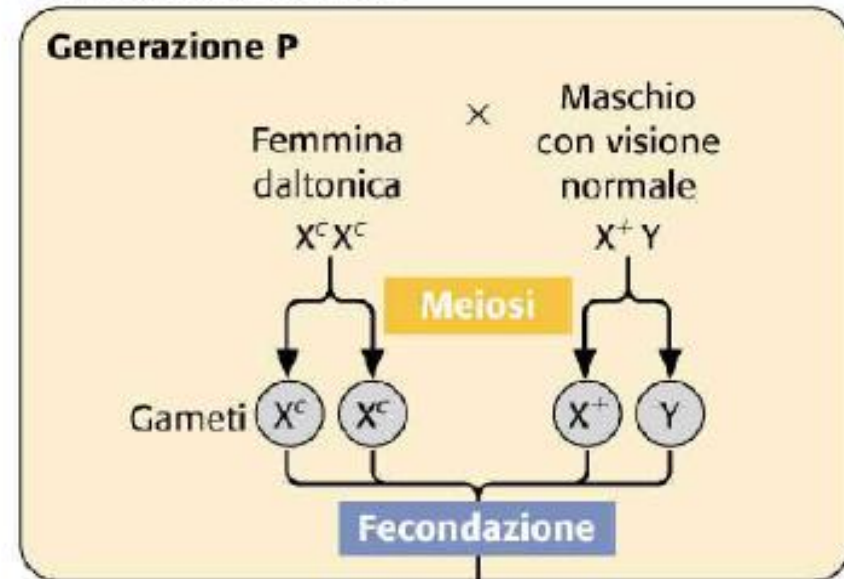


Ereditarietà legata al sesso nell'uomo: il daltonismo

(a) Femmina normale e maschio daltonico



(b) Incrocio reciproco



Ereditarietà legata al sesso nell'uomo: il daltonismo

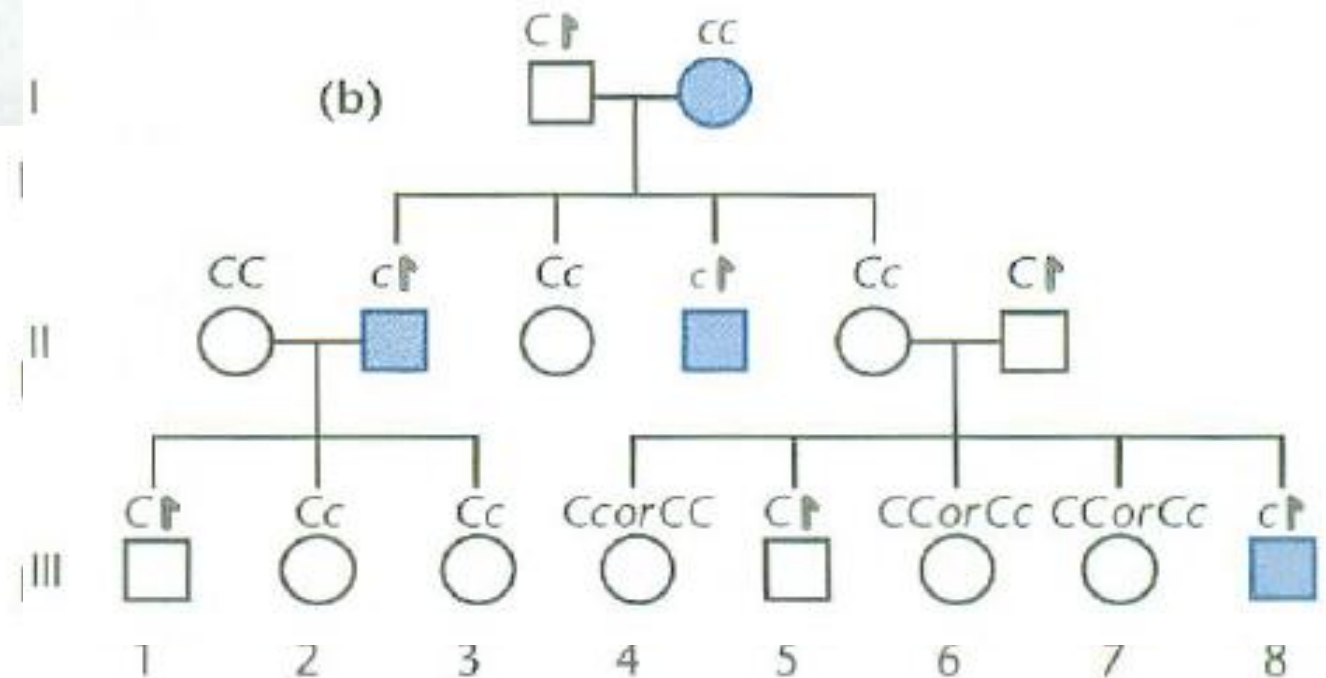


Symbols

c = color blindness

C = normal vision

\uparrow = Y chromosome



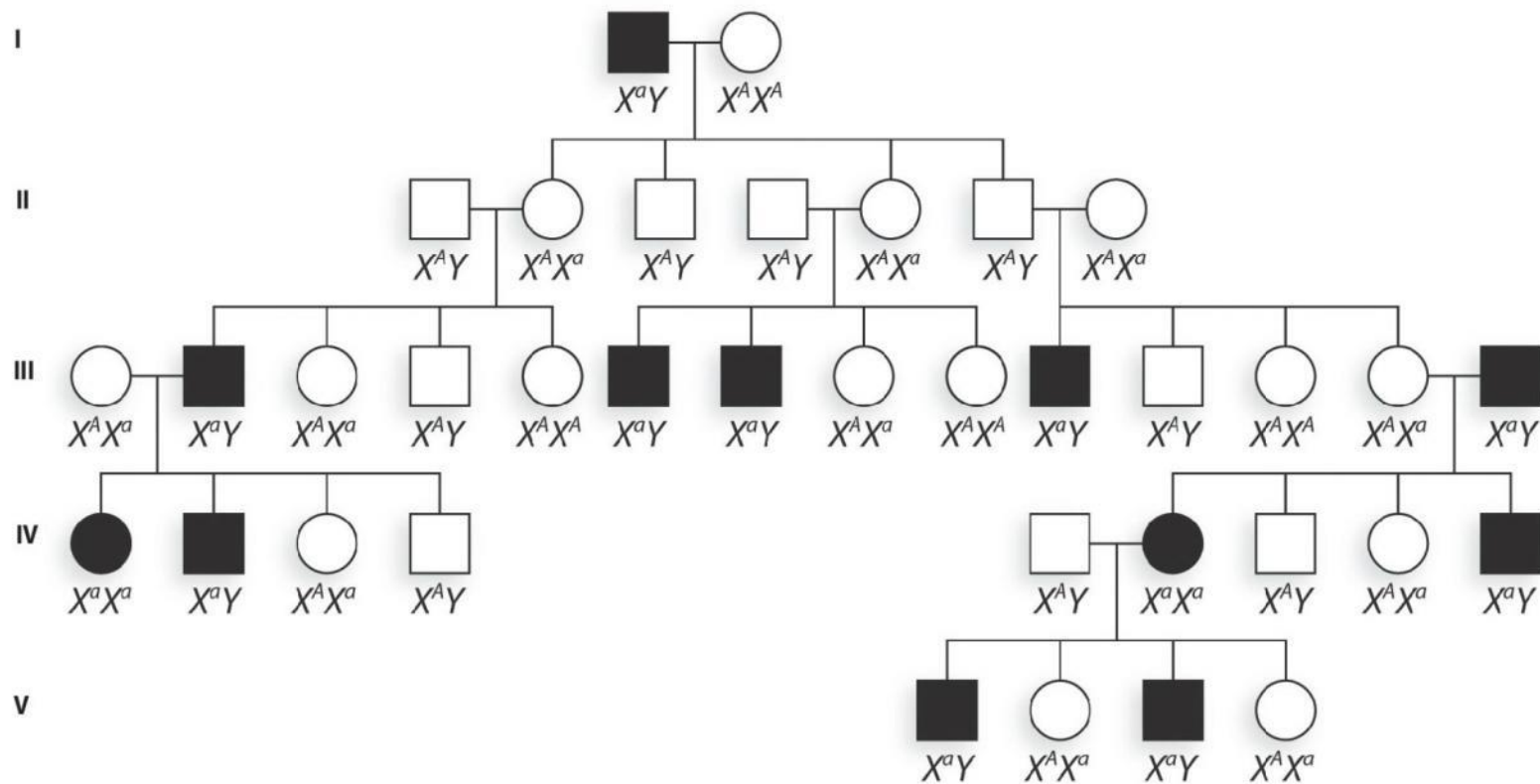


Figura 3.22 L'ereditarietà legata al cromosoma X presenta quattro aspetti caratteristici.

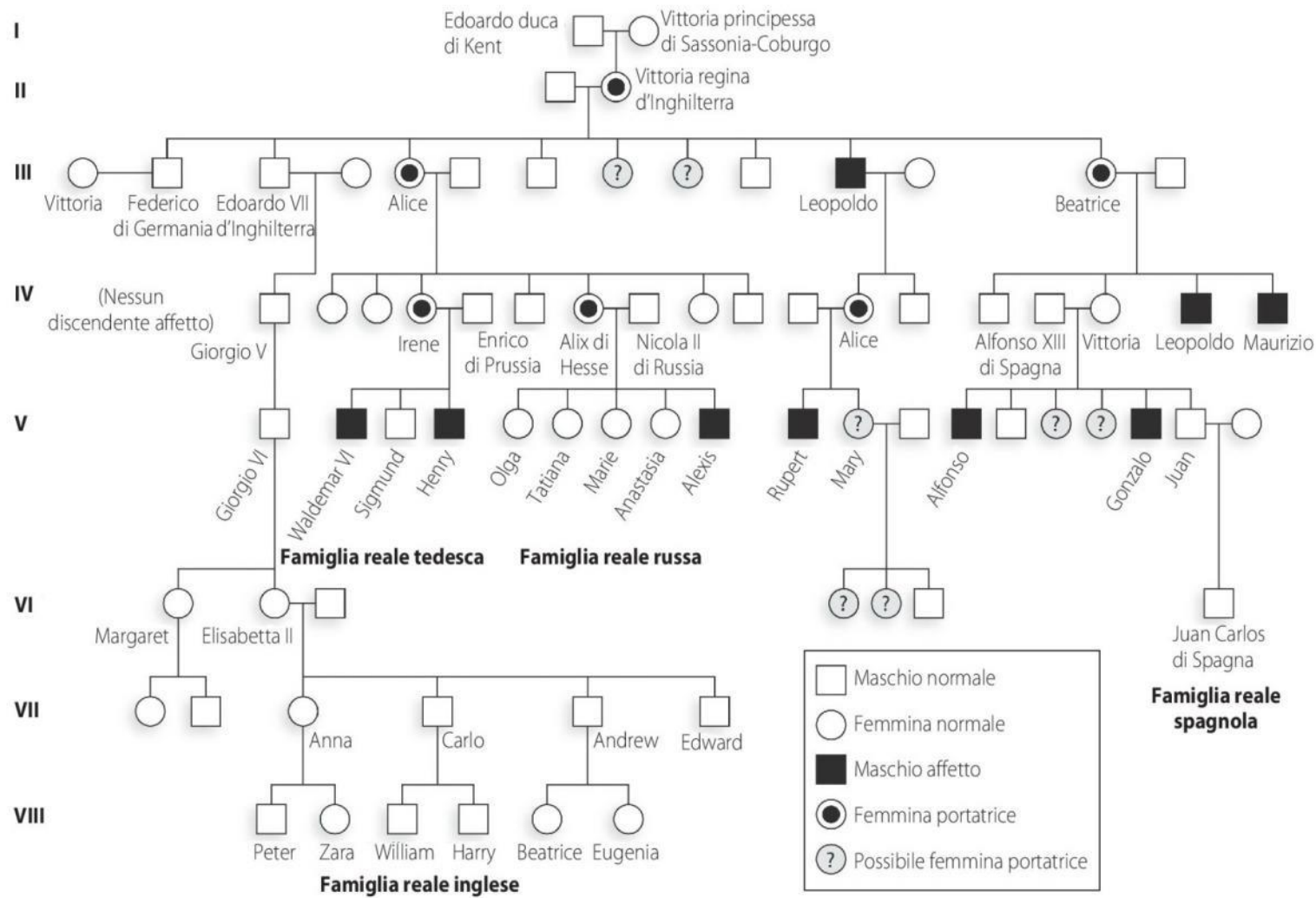
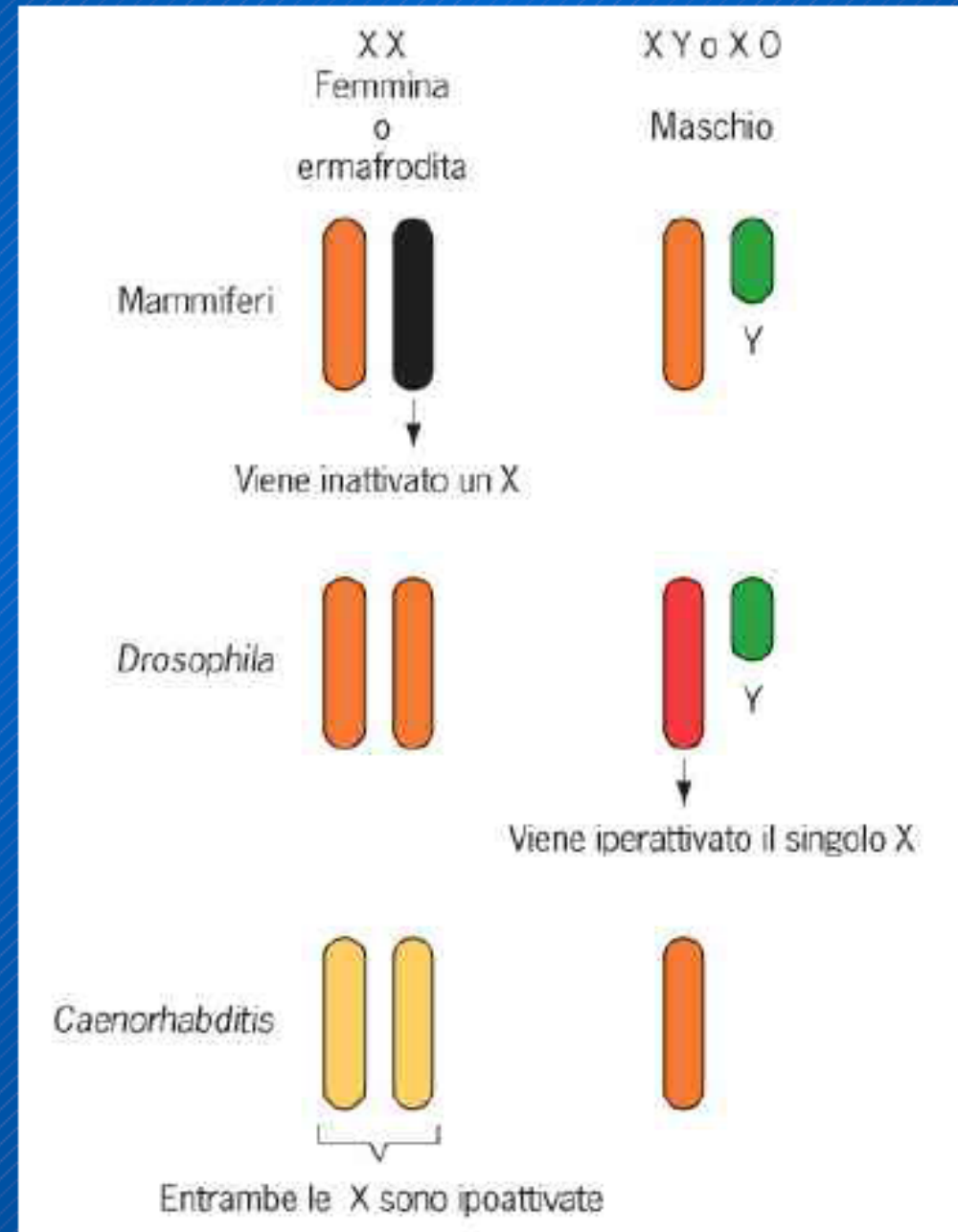


Figura 3.23 L'emofilia nelle famiglie reali d'Europa.

Compensazione di dose

- problema: numero di copie geniche di geni legati al sesso attive
- *Drosophila*: raddoppio dell'attività dei geni sull'X nei maschi
- *Caenorhabditis*: dimezzamento dell'attività dei geni sull'X nelle femmine
- Mammiferi placentati: inattivazione dell'X



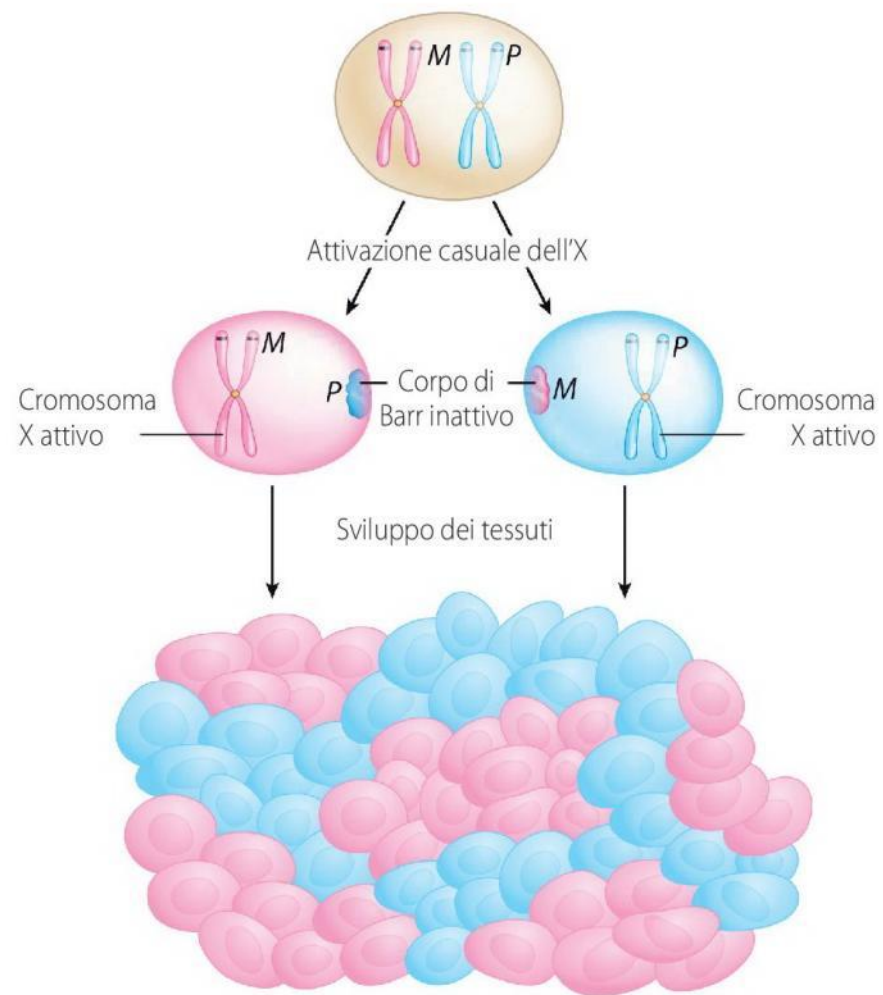
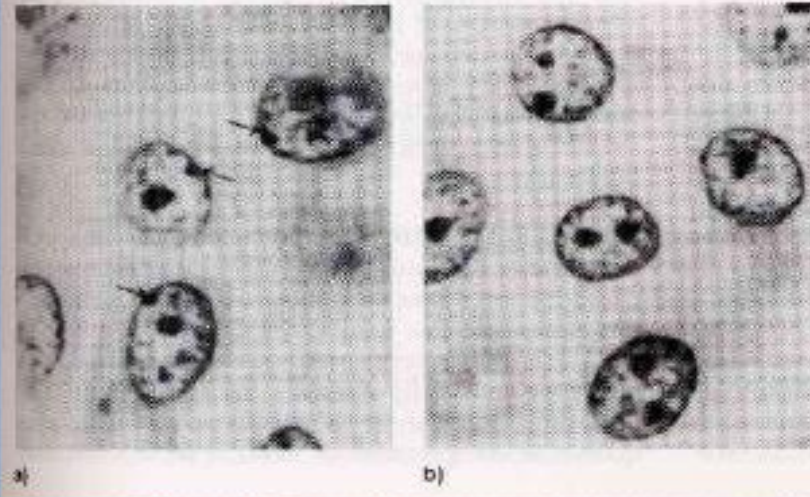


Figura 3.26 Inattivazione casuale del cromosoma X in femmine di mammiferi placentati.

Inattivazione cromosoma X

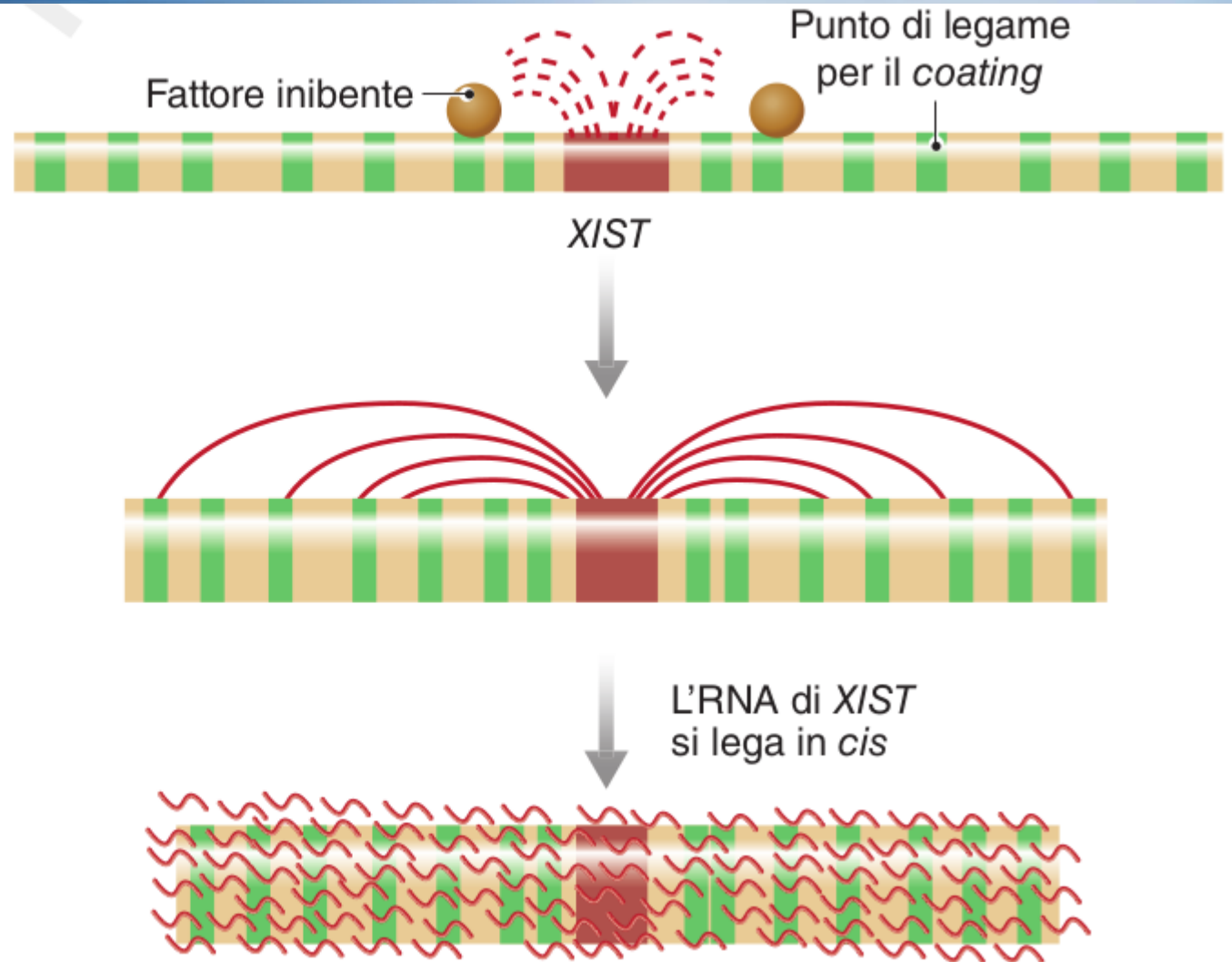
Barr bodies: (a) Nucleus of normal human female cells (XX), showing Barr bodies; (b) Nucleus of normal human male cells (XY), showing no Barr bodies.



- corpo di Barr (16.mo giorno dopo fecondazione)
- ipotesi di Lyon (lionizzazione): geni dell'X in singola dose
- inattivazione del cromosoma X (parziale) materno o paterno (metilazione, gene *Xist*)
- femmine "mosaico": emizigosi funzionale
 - gatti calicò:
 - specie umana: G6PDH

Inattivazione cromosoma X

XIST è l'unico gene espresso dal cromosoma X inattivo e non da quello attivo

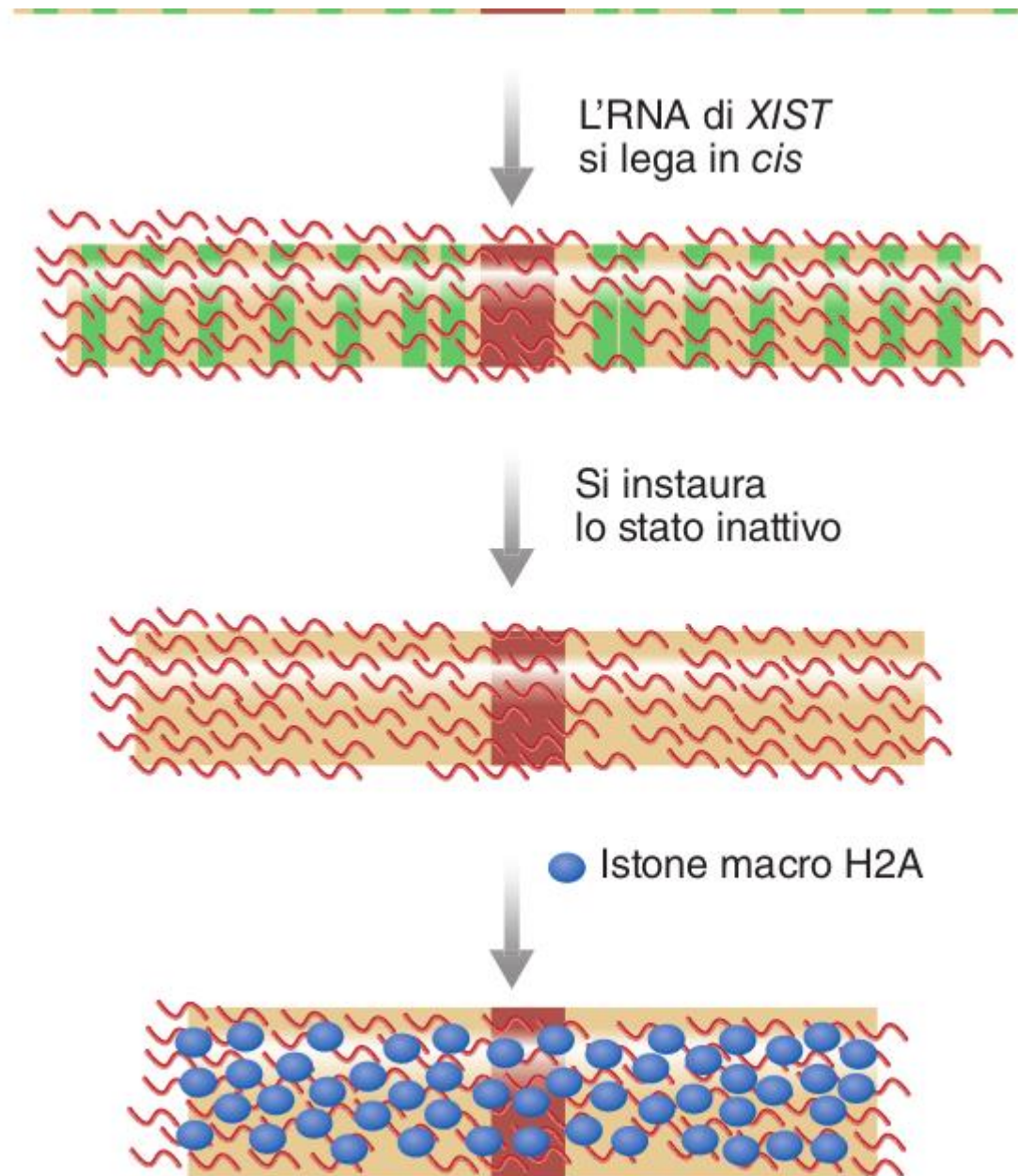


L'RNA di *XIST* si lega al cromosoma X inattivo (*XIST coating*), promuovendone la condensazione a formare il corpo di Barr

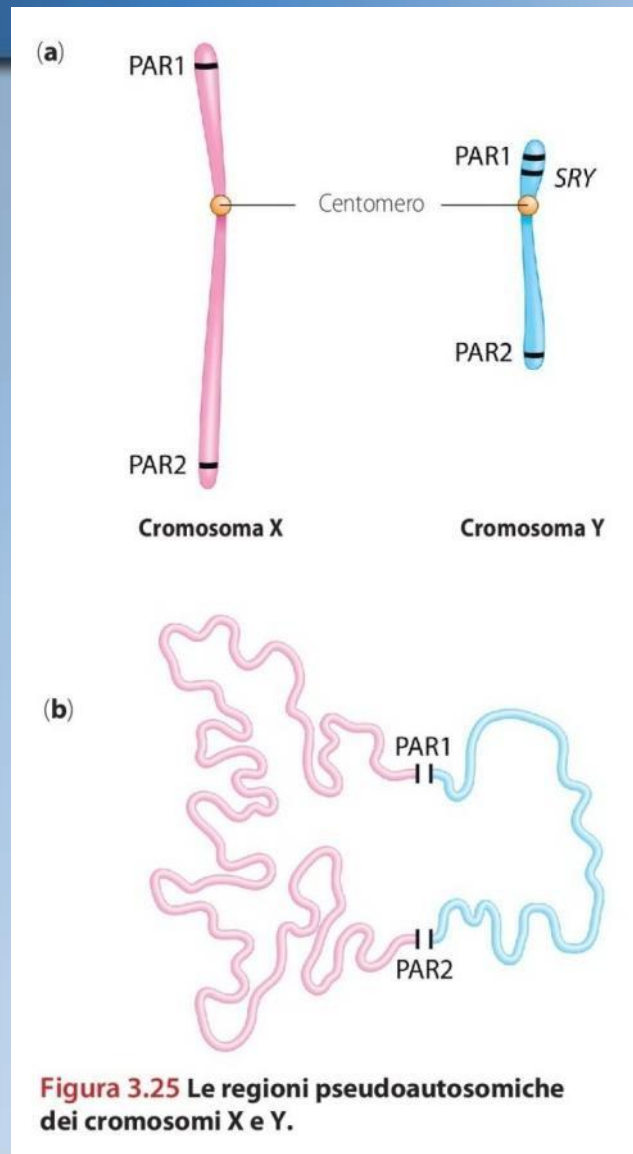
Inattivazione cromosoma X

L'RNA di *XIST* si lega al cromosoma X inattivo (*XIST coating*), promuovendone la condensazione a formare il corpo di Barr

Una volta inattivato, il corpo di Barr viene ereditato in questo stato da tutte le cellule figlie

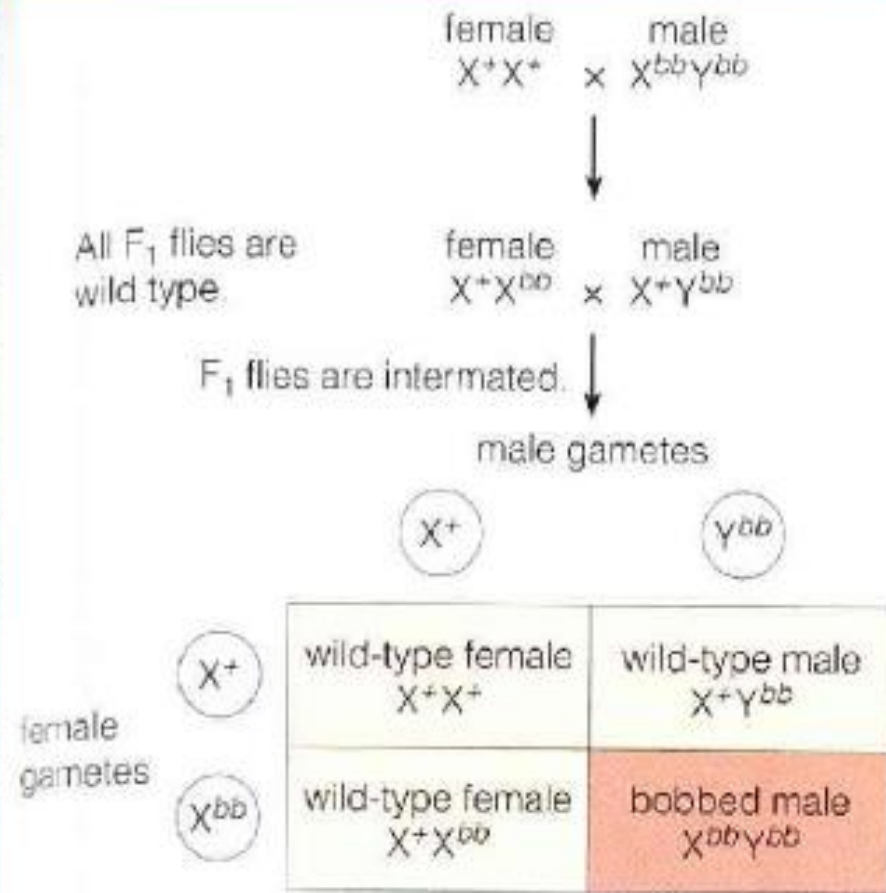


Regioni pseudoautosomiche

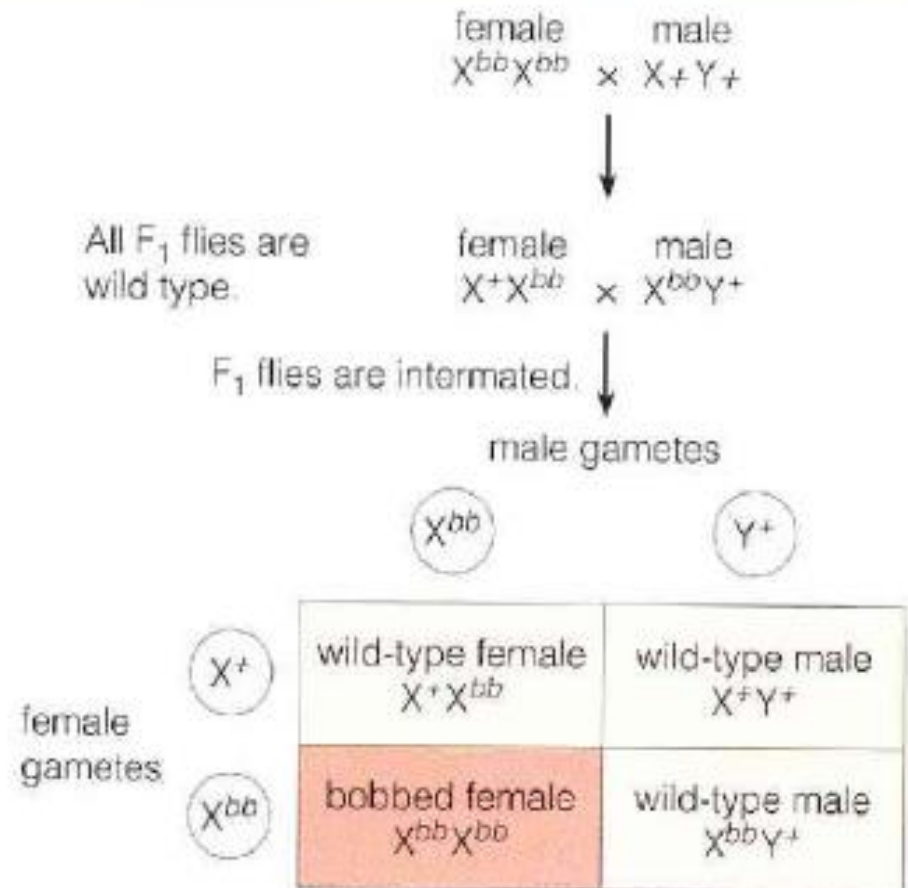


Ereditarietà pseudoautosomica

- regione pseudoautosomica: eredità mendeliana
- l'omozigote recessivo è maschio o femmina



a Homozygous wild-type female mated with bobbed male.



b Bobbed female mated with homozygous wild-type male.

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).

X-linked diseases

Sul cromosoma X esistono diversi loci coinvolti nella trasmissione di malattie ereditarie, per esempio:

enzima G6PD [banda Xq28]

fattore VIII (emofilia A) [banda Xq28]

daltonismo [banda Xq28]

displasia anidrotica ectodermica [banda Xq13]

distrofia muscolare di Duchenne e distrofia muscolare di Becker [banda Xp21]

ipofosfatemia ereditaria [banda Xp22]

Eredità autosomica e legata al sesso

Eredità influenzata dal sesso

- fenotipo dipendente dal sesso
- lo stesso genotipo determina un fenotipo diverso a seconda del sesso

Eredità limitata al sesso

- fenotipo manifesto solo in un sesso
- un certo genotipo determina un certo fenotipo solo in uno dei due sessi

Ereditarietà limitata dal sesso

piumaggio nei polli:

hh da "gallina" in femmine,

da "gallo" in maschi

h^+ sempre da "gallina"



maschio



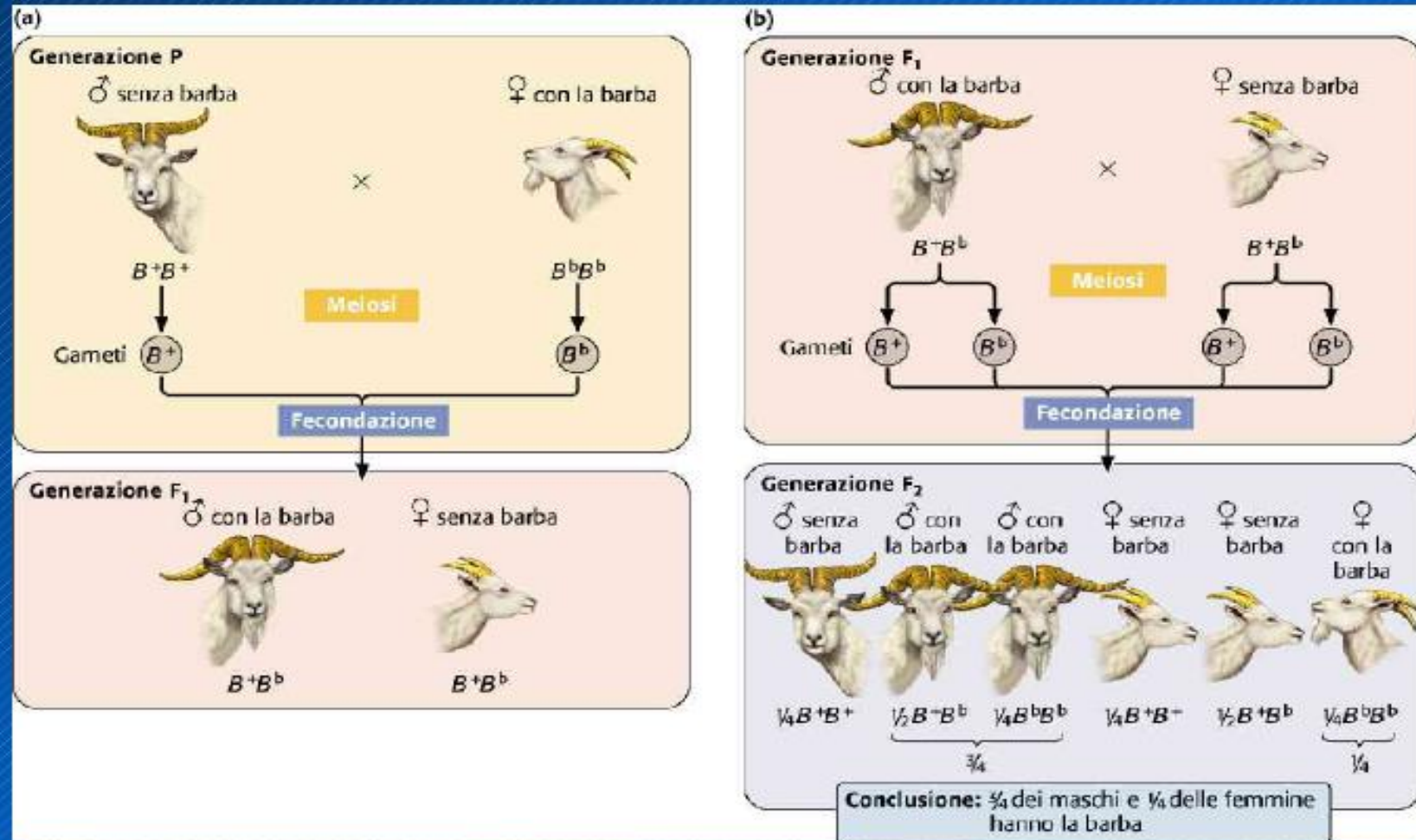
femmina



maschio

Genotype	Phenotype	
	♀	♂
HH	Hen feathered	Hen feathered
Hh	Hen feathered	Hen feathered
hh	Hen feathered	Cock feathered

Ereditarietà influenzata dal sesso



Esempio: barba nelle capre dipende da gene autosomico B^b dominante nei maschi e recessivo nelle femmine

Ereditarietà influenzata dal sesso

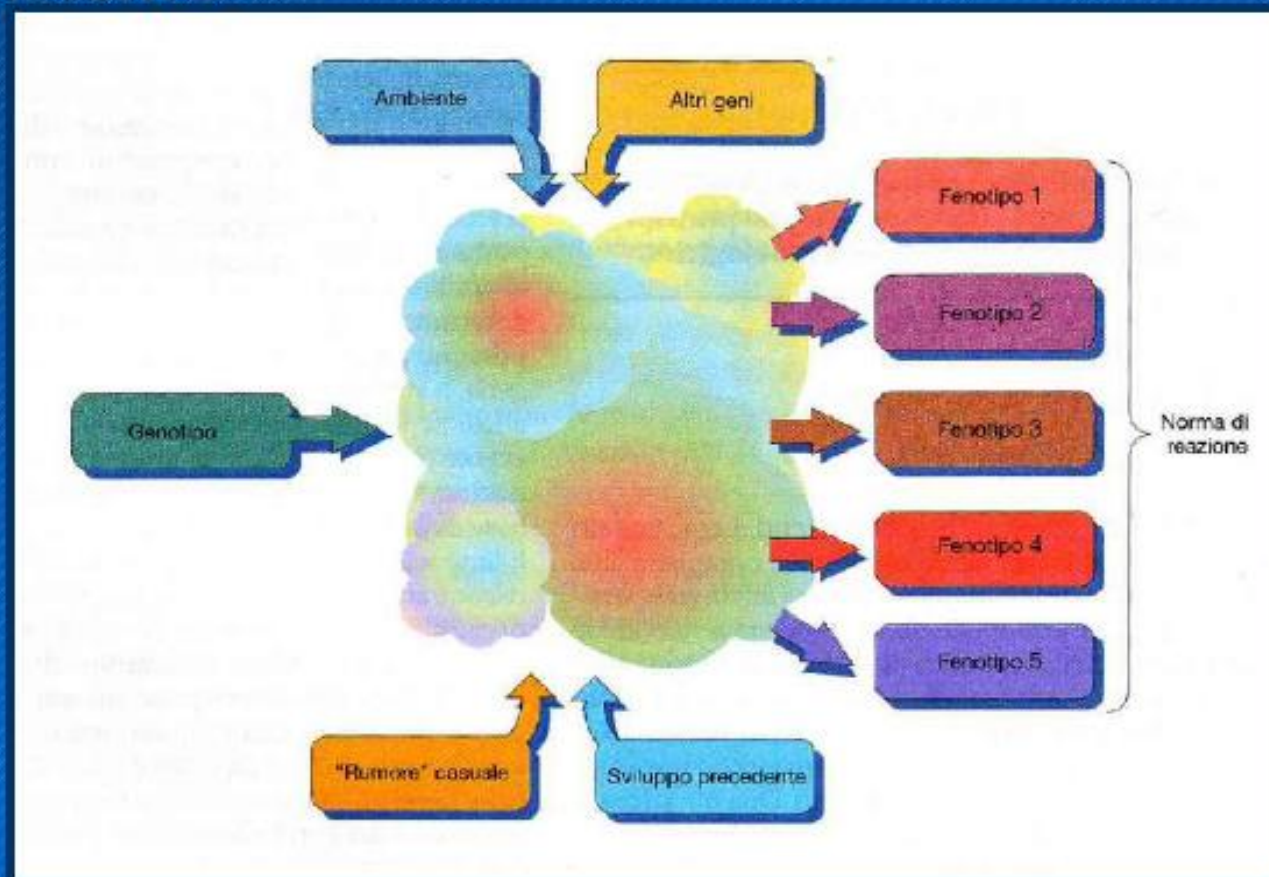
bb calvi
 b^+b^+ non calvi
 b^+b maschi calvi, femmine no
(più debole nelle donne)
 b : dominante nei maschi,
recessivo nelle femmine

Genotype	Phenotype	
	♀	♂
BB	Bald 光頭	Bald
Bb	Not bald	Bald
bb	Not bald	Not bald

Espressione genica ed ambiente

intervallo di espressione fenotipica di un dato genotipo
dipendente da:

1. background genetico (altri geni)
2. ambiente



Penetranza ed espressività

Penetranza completa

A genotipi identici noti corrisponde nel 100% dei casi il fenotipo atteso



Penetranza incompleta

A genotipi identici noti corrisponde in meno del 100% dei casi il fenotipo atteso



Espressività uniforme

A genotipi identici noti senza effetto sull'espressività corrisponde nel 100% dei casi il fenotipo atteso



Espressività variabile

A genotipi identici noti con effetto sull'espressività corrisponde uno spettro di fenotipi



Penetranza incompleta con espressività variabile

Genotipi identici noti producono un ampio spettro di fenotipi a causa di diversi gradi di attivazione ed espressione genica



Penetranza

Penetranza: percentuale di individui che possiedono un dato genotipo ed esprimono il fenotipo ad esso associato



malati o sani

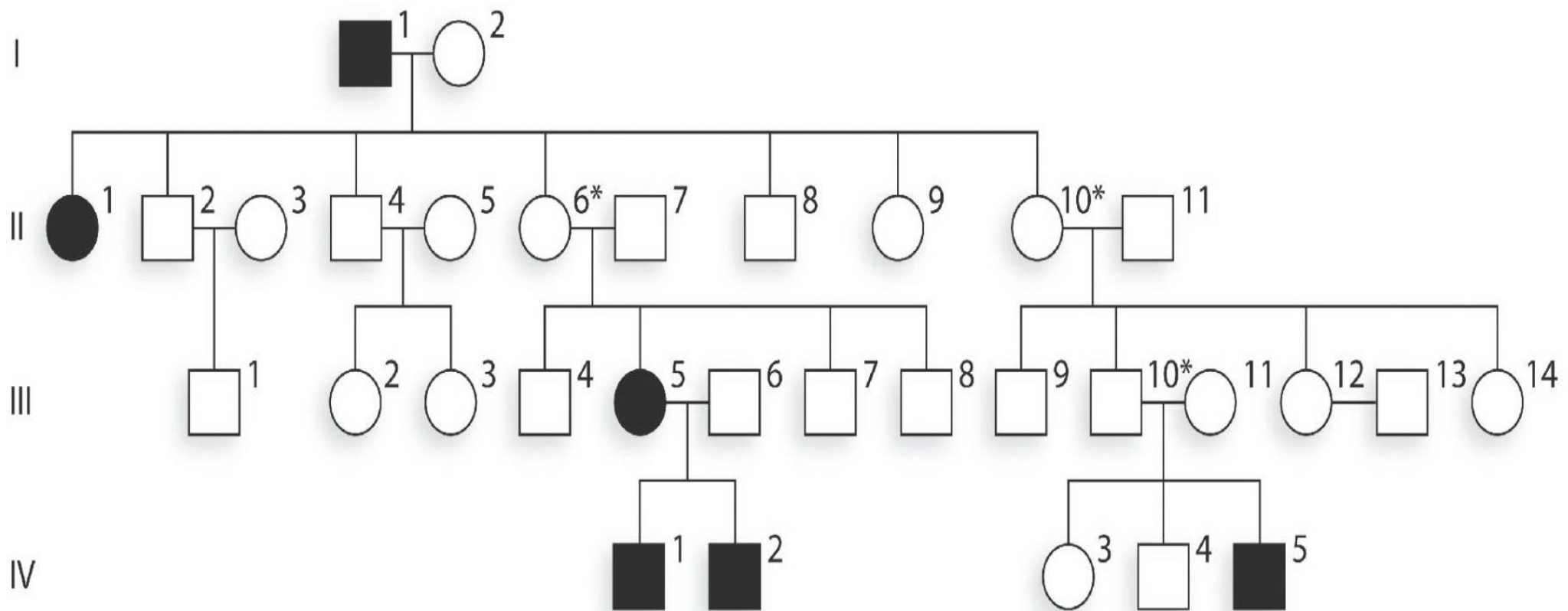
Es. Brachidattilia (dominante) : 50-80% di penetranza

Neurofibromatosi (uomo elefante): 50-80% di penetranza

Penetranza completa: tutti gli omozigoti recessivi un dato fenotipo
tutti gli omozigoti dominanti un altro fenotipo
tutti gli eterozigoti simili tra loro



Figura 4.13 Polidattilia, un carattere autosomico dominante a penetranza incompleta.



*Individuo non penetrante

Figura 4.14 Penetranza incompleta per la ploidattilia. In questa famiglia osserviamo tre soggetti non penetranti (II-6, II-10 e III-10).

Espressività

Espressività: misura il grado di espressione di un dato genotipo a livello fenotipico



possono presentare solo una, alcune o tutte le caratteristiche

Es. Osteogenesi imperfetta (dominante)
caratteristiche: fragilità delle ossa, colore blu delle sclere, sordità

Neurofibromatosi: da piccole macchie a fibromi

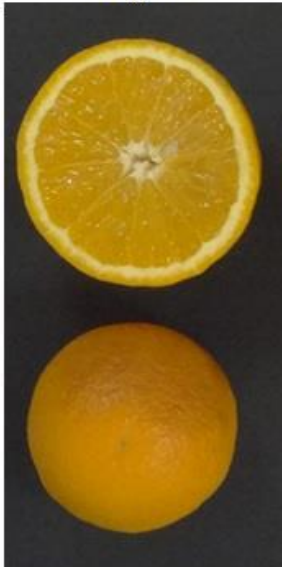
**Sanguinello
SSA 66 SSA**



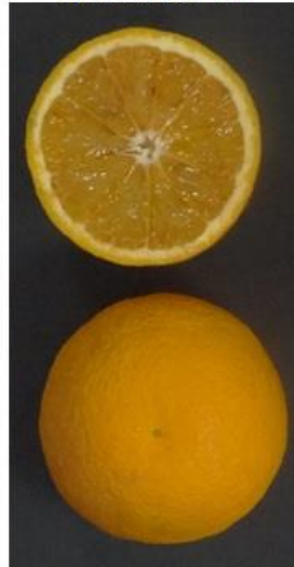
**Sanguinello SSA
66 SSA nuc.**



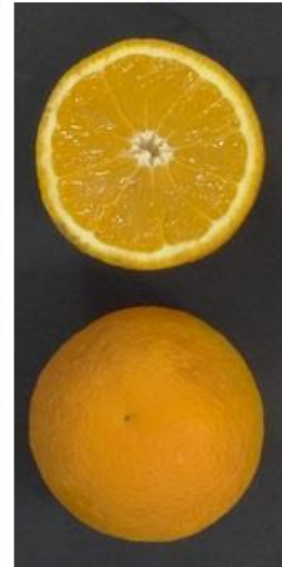
**Sanguinello
Luciano
Brogna**



**Sanguinello
Moscato RI**



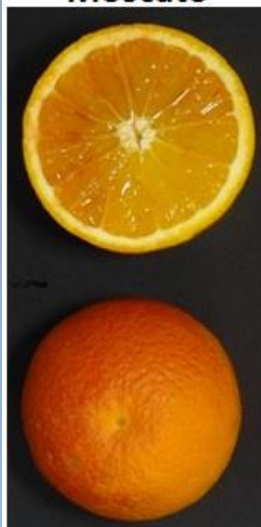
**Sanguinello
Pasquale
Brogna**



**Sanguinello
Spoto Puleo**



**Sanguinello
Doppio
Moscato**



**Sanguinello M.
Cuscunà nuc.**



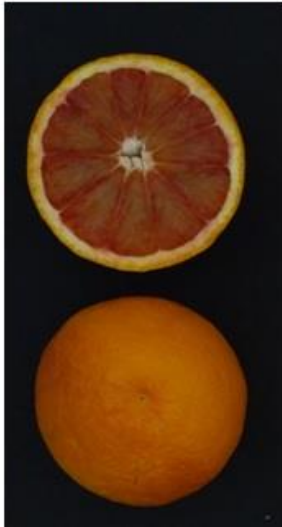
**Sanguinello
Marchese
Romeno**



**Sanguinello
comune**



**Sanguinello
nuc. 49-5-5**



**Sanguinello
Cuscunà**



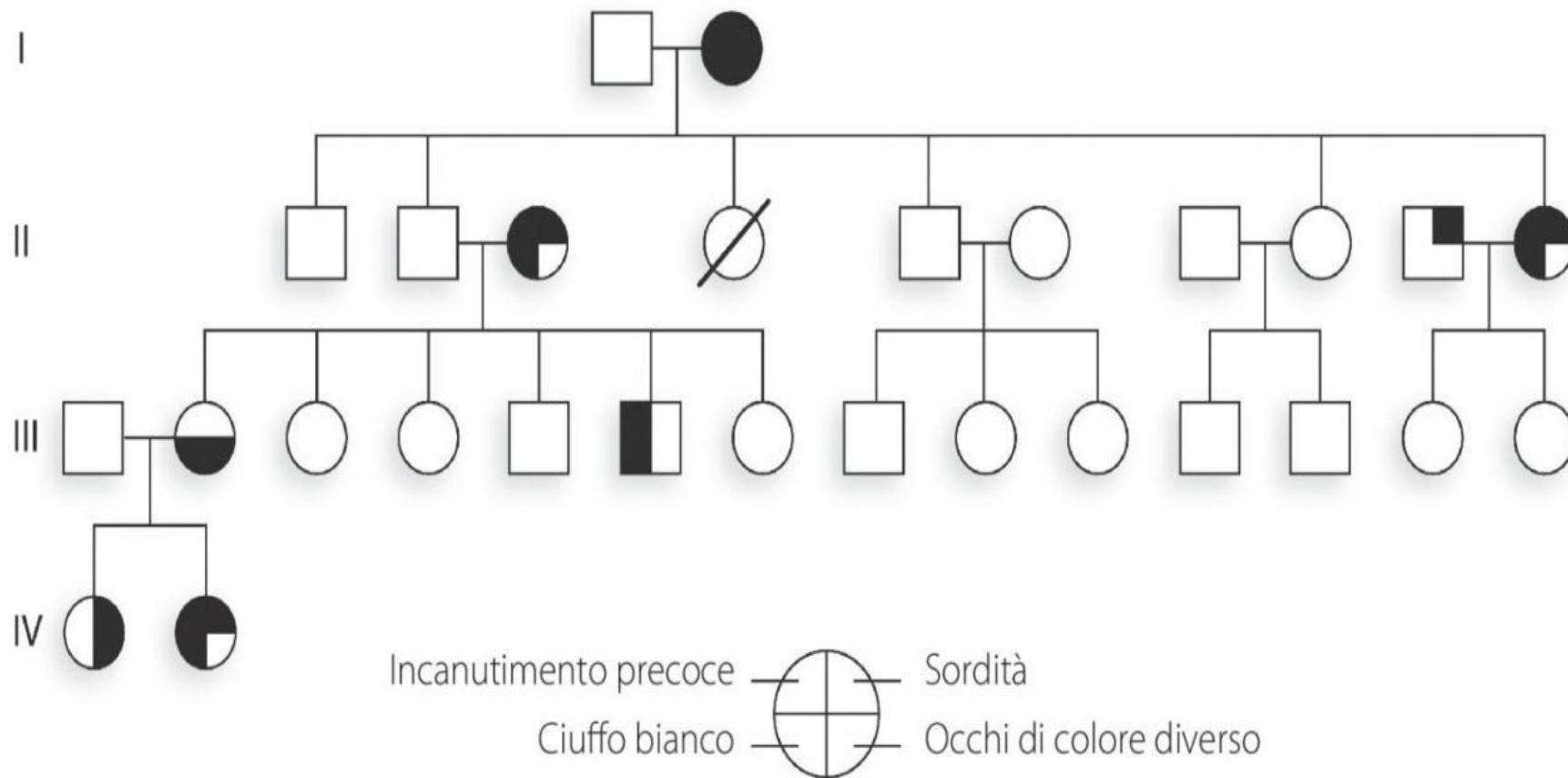


Figura 4.15
Espressività
variabile della
sindrome di
Waardenburg.

Background genetico

(a)



(b)

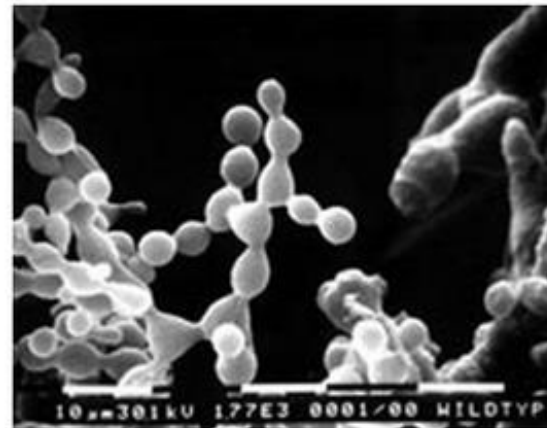


Contribuisce nel regolare
l'espressione genica:
**EFFETTO DI
POSIZIONE
E
SOPPRESSIONE**

Effetto della temperatura e del cibo

Ad esempio i mutanti condizionali I mutanti nutrizionali (*N. crassa*)

- Beadle and Tatum causes bread mold to mutate with X-rays
 - Creating mutants that could not survive on minimal medium

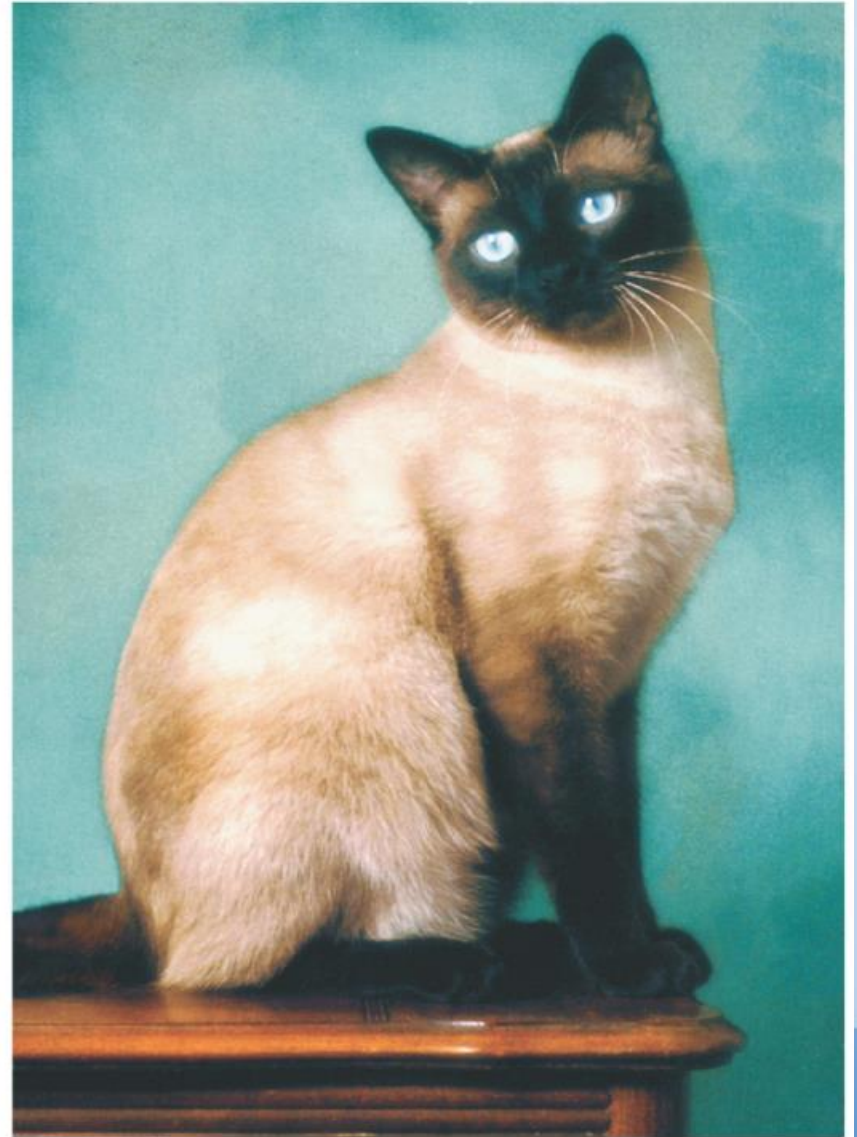


(a) A Himalayan rabbit. (b) A Siamese cat. Both show dark fur color on the muzzle, ears, and paws. These patches are due to the effect of a temperature-sensitive allele responsible for pigment production at the lower temperatures of the extremities, which is inactive at slightly higher temperatures.

(a)



(b)



Esordio dell'espressione genica (e anticipazione genetica)

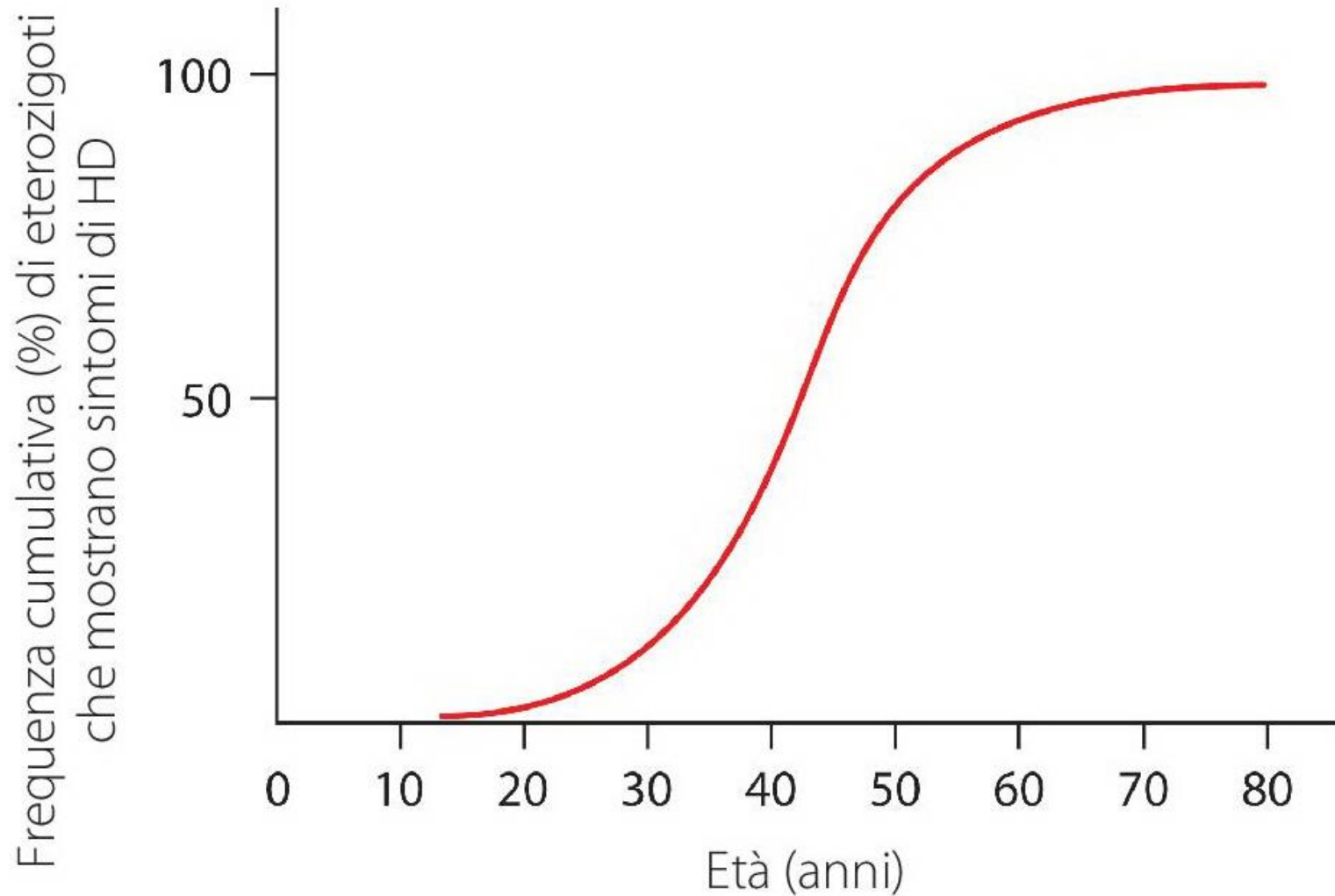


Figura 4.12 Curva dell'età d'insorgenza della corea di Huntington (HD).

Esercizi

In una specie di pesce si può osservare una macchia nera sulla pinna dorsale di maschi e femmine. Un pescicoltore effettua un paio di incroci reciproci e osserva i seguenti risultati.

Incrocio I

Genitori maschio con macchia x
femmina senza macchia

Progenie:

22 maschi con macchia
24 femmine con macchia
25 maschi senza macchia
21 femmine senza macchia

Incrocio II

Genitori maschio senza macchia x
femmina con macchia

Progenie :

45 maschi con macchia
53 femmine senza macchia

1. Perché questi dati supportano l'ipotesi che la macchia nera sia un carattere legato al sesso?
2. Identificate quale sesso è omogamico e quale eterogamico. Per ogni incrocio indica i genotipi dei genitori e spiegate le proporzioni nella progenie.

In una razza di bovini domestici, le corna sono presenti in maschie e femmine. Maschi e femmine però possono anche essere senza corna. Gli incroci di seguito sono eseguiti con genitori di razza pura.

Incrocio I	Incrocio II
Genitori: maschio con le corna x femmina senza corna	Genitori: maschio senza corna x femmina con le corna
F ₁ : maschi con le corna, femmine senza corna	F ₁ : maschi con le corna, femmine senza corna
F ₂ : $\frac{3}{4}$ dei maschi e $\frac{1}{4}$ delle femmine ha le corna; pertanto $\frac{1}{4}$ dei maschi e $\frac{3}{4}$ delle femmine non le ha	F ₂ : $\frac{3}{4}$ dei maschi e $\frac{1}{4}$ delle femmine ha le corna; pertanto $\frac{1}{4}$ dei maschi e $\frac{3}{4}$ delle femmine non le ha