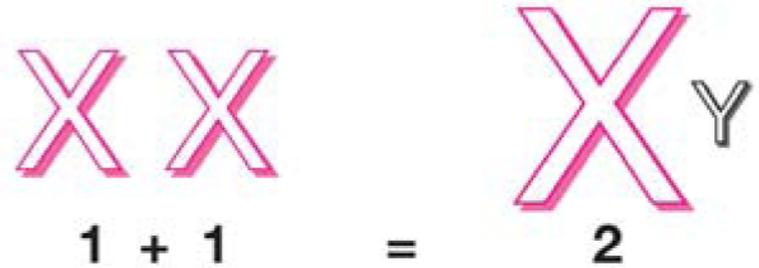


## **COMPENSAZIONE DEL DOSAGGIO:**

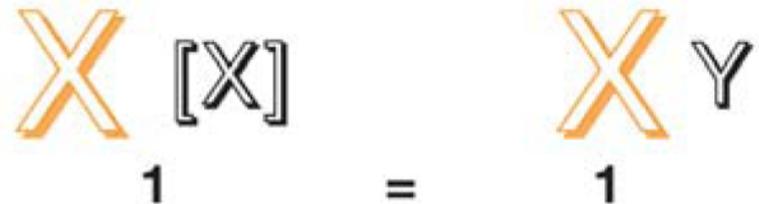
**Meccanismo che consente di eguagliare la quantità di prodotti dei geni associati all'X nel maschio e nella femmina**

Meccanismi di compensazione del dosaggio

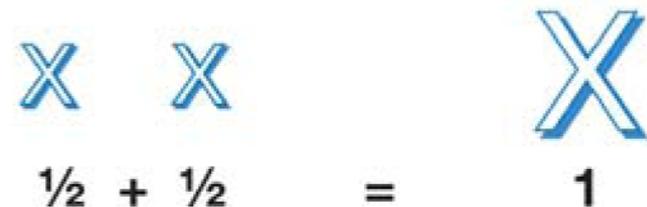
### Hypertranscription (*Drosophila*)



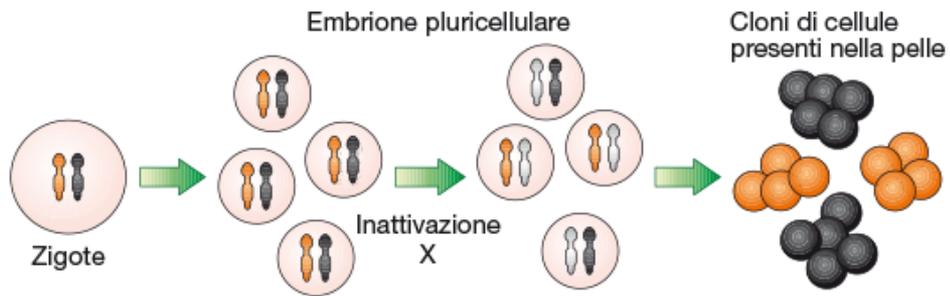
### X-inactivation (mammals)



### Hypotranscription (*Caenorhabditis*)



-  X con allele arancio
-  X con allele nero
-  X inattivato



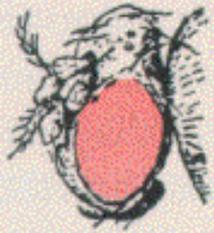
Muller 1931

## Mutanti ipomorfi $w^a$

maschi( $X^{w^a}/Y$ ) e femmine ( $X^{w^a}/X^{w^a}$ ) hanno lo stesso livello di pigmento.

- Femmine con una singola dose di  $w^a$  producono **metà** del pigmento presente nei maschi normali.
- Maschi con due dosi di  $w^a$  producono il **doppio** del pigmento che si trova nelle femmine

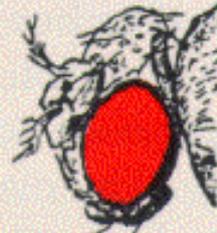
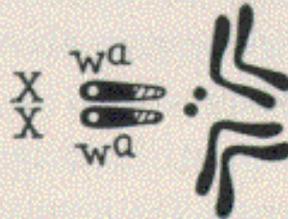
# Apricot Eye ( $w^a$ )



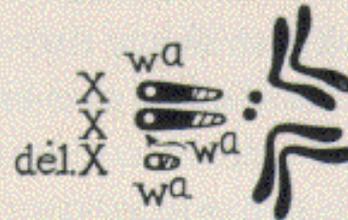
♀ 1 dose



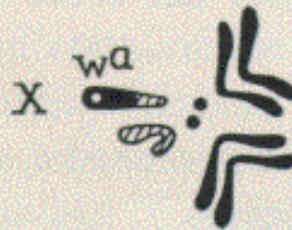
♀ 2 doses



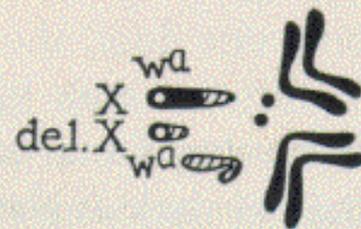
♀ 3 doses



♂ 1 dose



♂ 2 doses



In *Drosophila* la compensazione del dosaggio si ottiene mediante

ipertrascrizione del cromosoma X del maschio

## Geni che intervengono nella compensazione del dosaggio

i mutanti *mle*, *msl-1*, *msl-2*, *msl-3*, *mof* sono letali larvali-pupali maschio specifici

Caratteristiche dei mutanti :

- I livelli degli enzimi X-linked sono ridotti
- Il cromosoma X nei politenici non ha spessore maggiore di ciascun X delle femmine
- Interazioni genetiche con mutazioni *Sxl*

I geni *mle*, *msl-1*, *msl-2*, *msl-3* e *mof* sono trascritti e tradotti (tranne *msl-2*) in entrambi i sessi

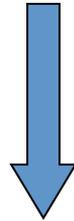
Cosa determina allora la differenza tra i maschi e le femmine ?

# Relazione tra *Sxl* e *msl-2*

Nella femmina *SXL* regola la traduzione di dell'mRNA di *MSL-2* legandosi a siti multipli al 5' e al 3' non tradotto

Nel maschio l'mRNA di *MSL-2* viene tradotto regolarmente

Anche le altre proteine si localizzano  
negli stessi siti solo sul cromosoma X del  
maschio



formano il complesso **MSL**

Cosa succede se manca una delle proteine del complesso MSL?

Si ha una ridotta associazione delle altre

# Formazione del complesso MSL nei mutanti

nei mutanti *msl-1* e *msl-2* non si ha la formazione del complesso



MSL-1 e MSL-2 sono le proteine più interne

nei mutanti *mle*, *mof* e *msl-3* il complesso si forma solo su 35-40 siti sull' X



MLE, MOF e MSL-3 sono le proteine più esterne

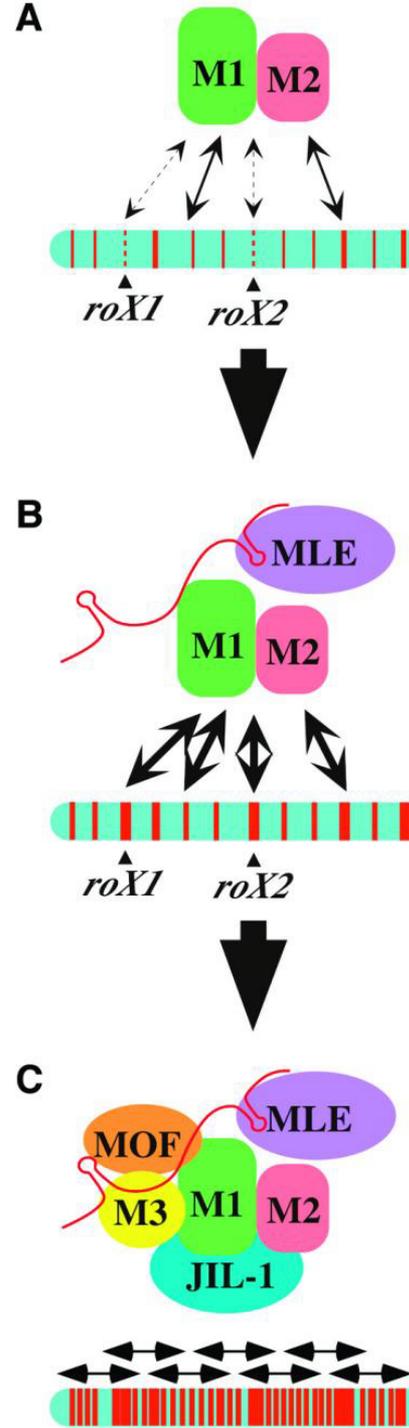
# Ruolo degli RNA roX1 e roX2 nella compensazione

La proteina MLE ha domini di interazione con l'RNA

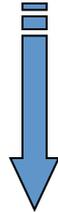
Sono stati scoperti dei trascritti maschio specifici roX1 e roX2 (RNA on the X chromosome) implicati nella compensazione del dosaggio presenti nel nucleo nei neuroni adulti e in quasi tutte le cellule delle larve e degli embrioni

Modello per l'assemblaggio del complesso msl e la diffusione sul cromosoma X

- A) *msl1* e *msl2* mostrano una interazione debole con quasi tutti i siti di entrata.
- B) quando *mle* è presente, *rox2* è incorporato nel complesso permettendo un legame forte con i siti di entrata
- C) quando anche *msl3* e *mof* sono presenti il legame e la diffusione avvengono lungo tutto il cromosoma X



In assenza del complesso non si ha l'acetilazione dell'istone H4 sulla lisina 16 del cromosoma X del maschio



Il complesso MSL è richiesto per l'acetilazione dell'istone H4

*Mle* è una elicasi ATP-dipendente

La proteina MOF è una *istone acetil transferasi*

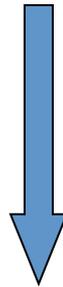
*MSL-3* ha due cromodomini

*JIL-1* è una chinasi

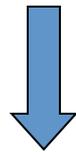
MLE MSL-1,2 e 3 dirigono l'attività di MOF sull' X

Negli stessi siti in cui il complesso MSL si lega all' X  
l' istone H4 è acetilato sulla lisina 16

Acetilazione



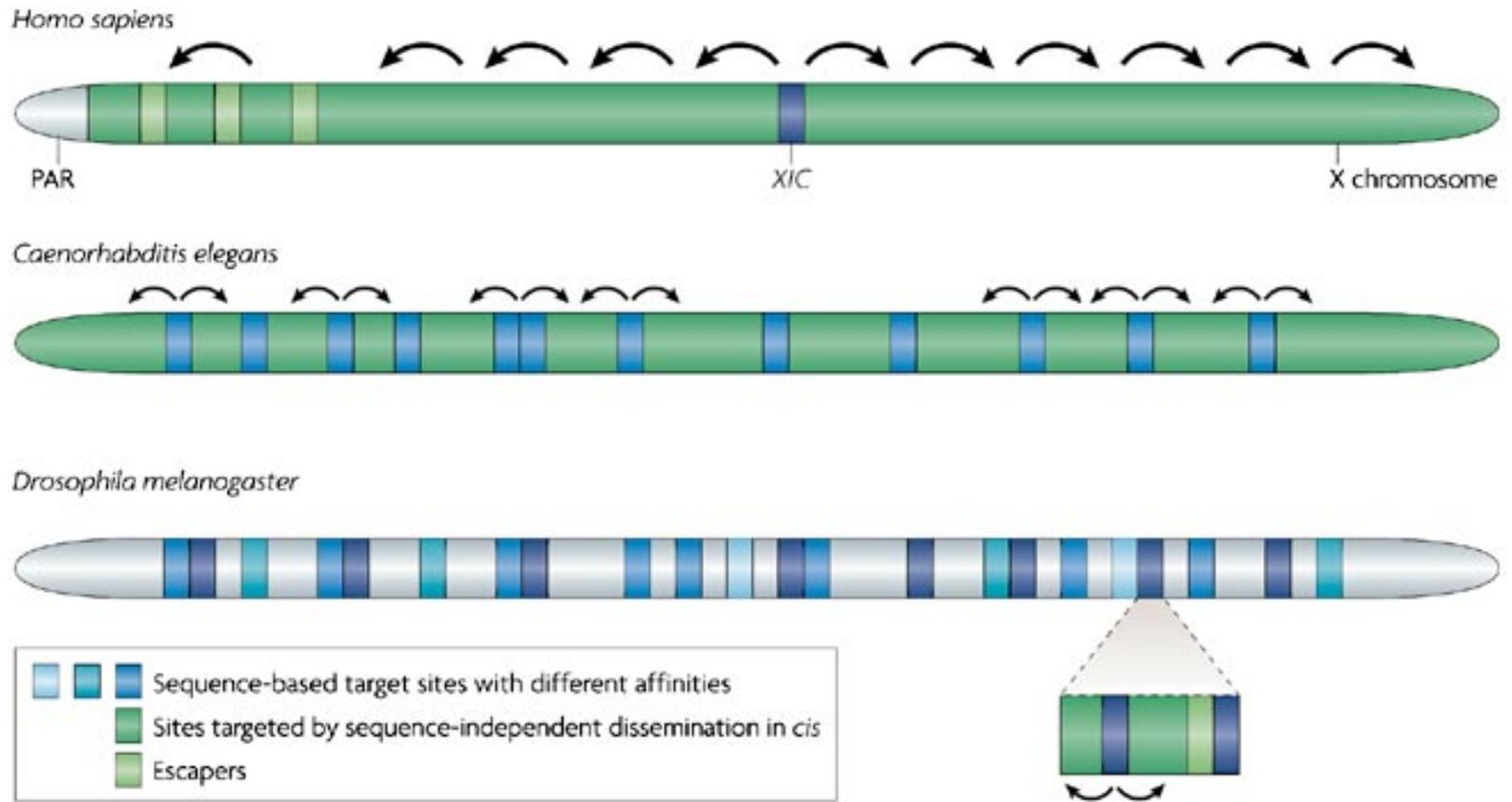
attivazione della cromatina



Ipertrascrizione dell' X

## Fenomeno genico o cromosomico?

- Geni X-linked traslocati sugli autosomi restano compensati
- Geni autosomici traslocati sull' X non vengono compensati
- Non tutti i geni sono compensati [geni “Numeratori”, geni sesso specifici (proteine del tuorlo), geni che hanno controparti sull' Y (*bobbed*) o sugli autosomi (LSP1 $\alpha$ )]
- Geni compensati si possono trovare accanto a geni non compensati



Nature Reviews | **Genetics**

Straub and Becker *Nature Reviews Genetics* 8, 47–57 (January 2007) | doi:10.1038/nrg2013