

FRAX-oire

<http://www.vaestoliitto.fi/perinnollisyys/tietolehtiset/frax-oireyhtyma/>

<http://www.fragilex.org/html/home.shtml>

Fragile X - oireyhtymä on Downin syndrooman jälkeen toiseksi yleisin geneettisen kehityshäiriön syy.

IQ 20-60, hyperaktiviteettia, huomiokyvyn puutteita, autismia

Periytyy X-kromosomissa hiukan erikoisella tavalla ([Xq27.3](#))

Nimen (hauras X) se on saanut siitä, että potilaiden X-kromosomissa on päässä melkein irtoavan näköinen osa, joka näkyy tietyllä tavalla valmistetuissa kromosomipreparaateissa.

Varsinainen syy on CGG toistojakso, joka voi XX-naaraissa pidentyä epätasaisen crossing overin vuoksi, ja sitten epävakana häiritsee FMR1 -nimisen geenin toimintaa

[Online Mendelian Inheritance of Man -linkki](#)

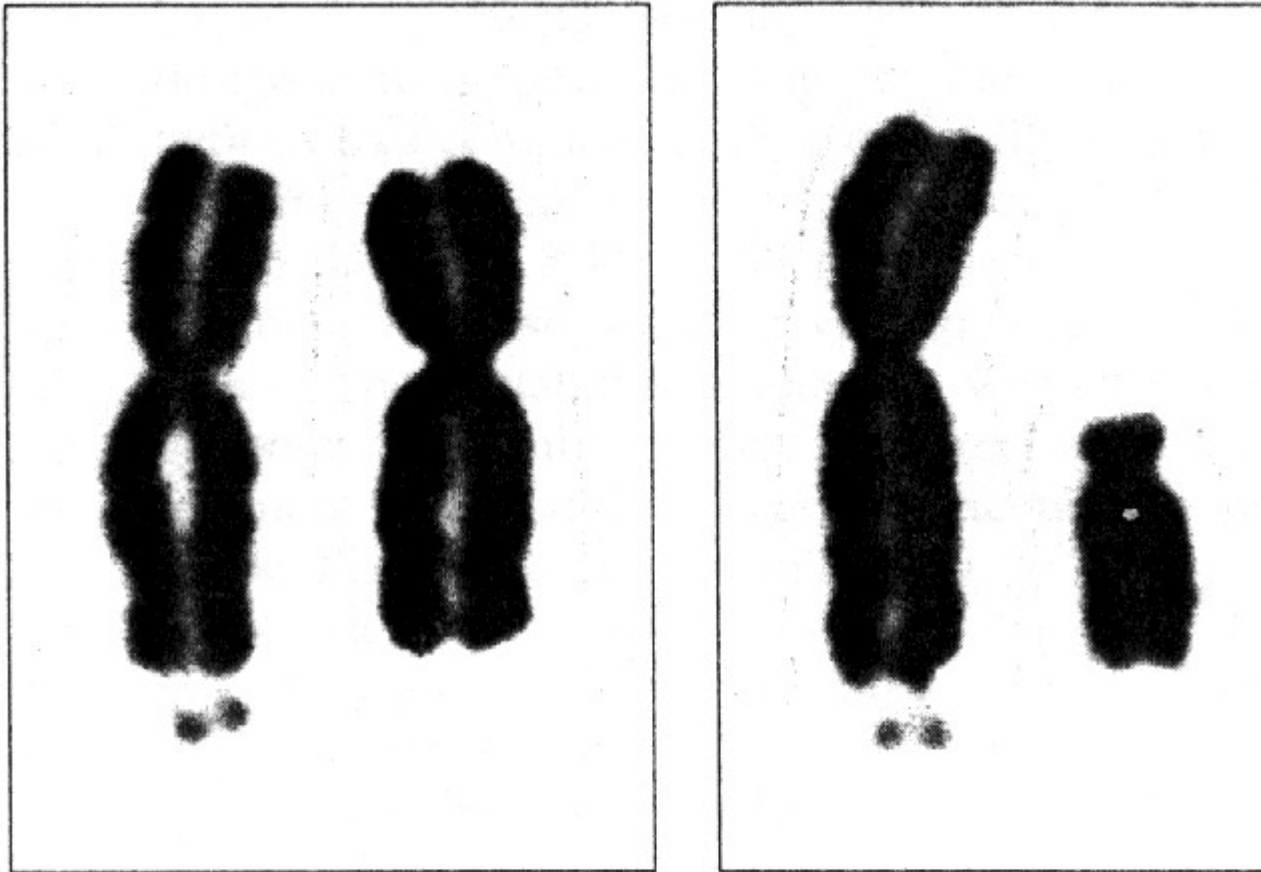


FIG 1

Sex chromosome complements from individuals expressing the fragile site at Xq27.3. A female (left) showing the fragile X and a normal X chromosome, and a male (right) showing the fragile X and a normal Y chromosome.

TIG 8: 249 (1992)

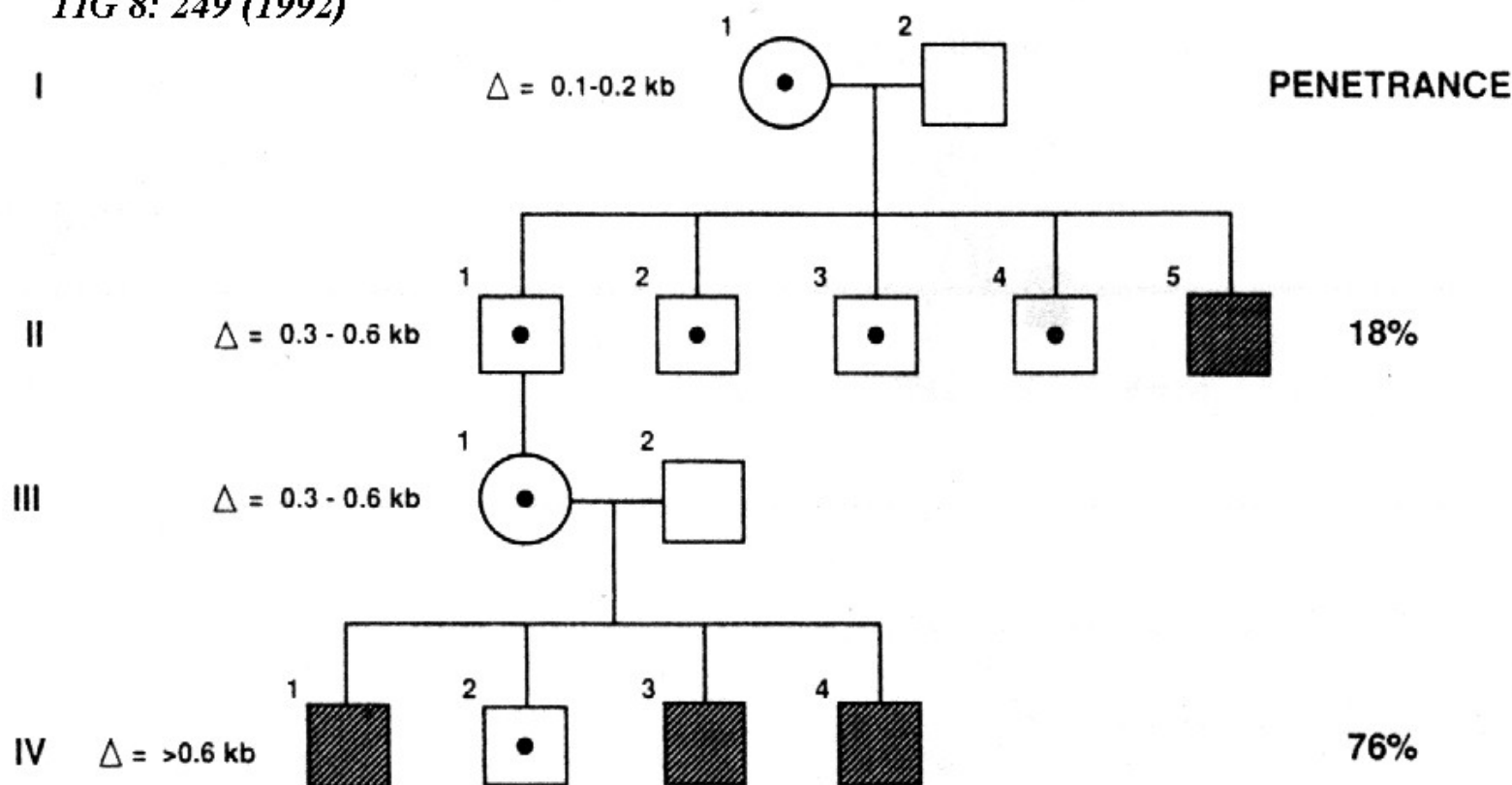


FIG 2

The Sherman paradox. A hypothetical pedigree is used to illustrate the different levels of penetrance of the fragile X mutation depending upon the position of the carrier in the pedigree.

The fragile X carrier I-1 has an 18% chance (approximately one in five risk) that her fragile X sons are affected, while the fragile X carrier III-1 has a 76% chance (three in four risk) that her fragile X sons are affected. The size of amplification of the fragile X $p(\text{CCG})_n$ repeat is given as Δ , using the convention of Oberlé *et al.*⁹; i.e. for a normal individual $\Delta = 0.0 \text{ kb}$. Values for Δ indicated are those expected hypothetically for individual 1 in each generation. Hatched squares indicate individual with fragile X syndrome (cytogenetic fragile X expression and mental retardation); black dots indicate fragile X transmitters.

INSTABILITY

TIG 8: 249 (1992)

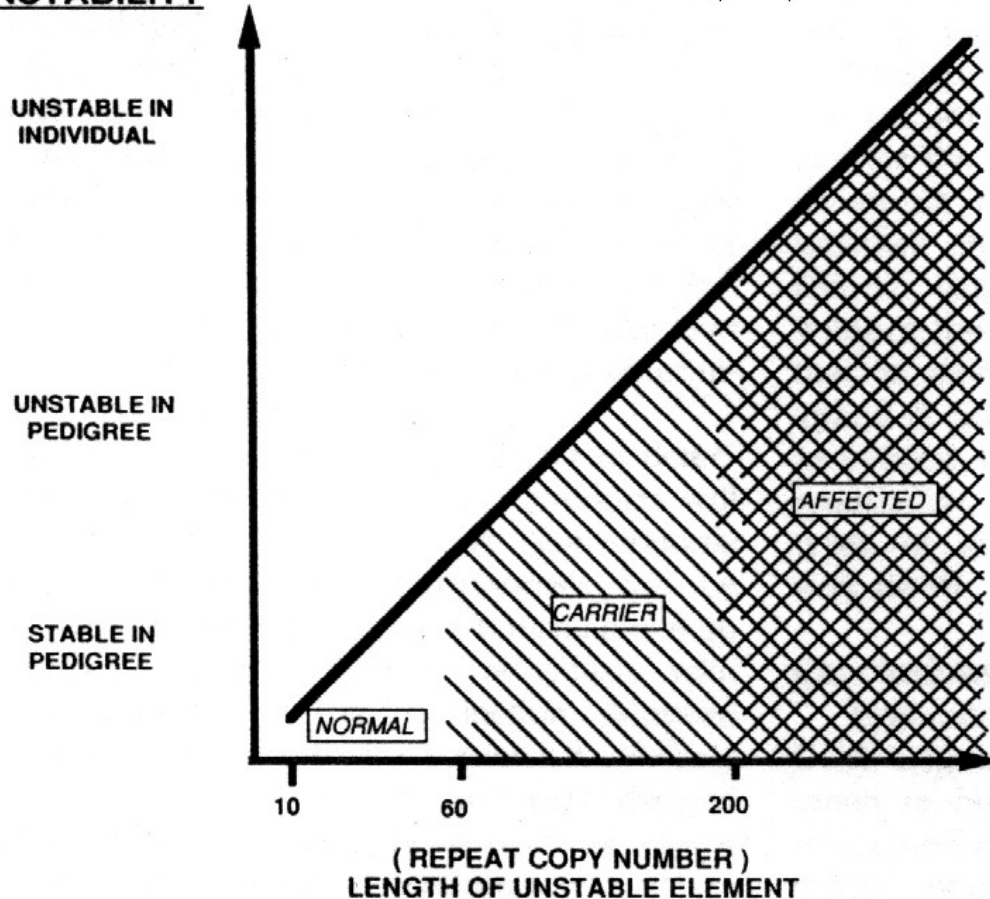


FIG 4

Relationship between the length of the unstable element, $p(\text{CCG})_n$, and its instability (polymorphism). A direct relationship exists between microsatellite repeat unit length and instability, reflected as polymorphism, or meiotic or mitotic instability dependent upon frequency of amplification.

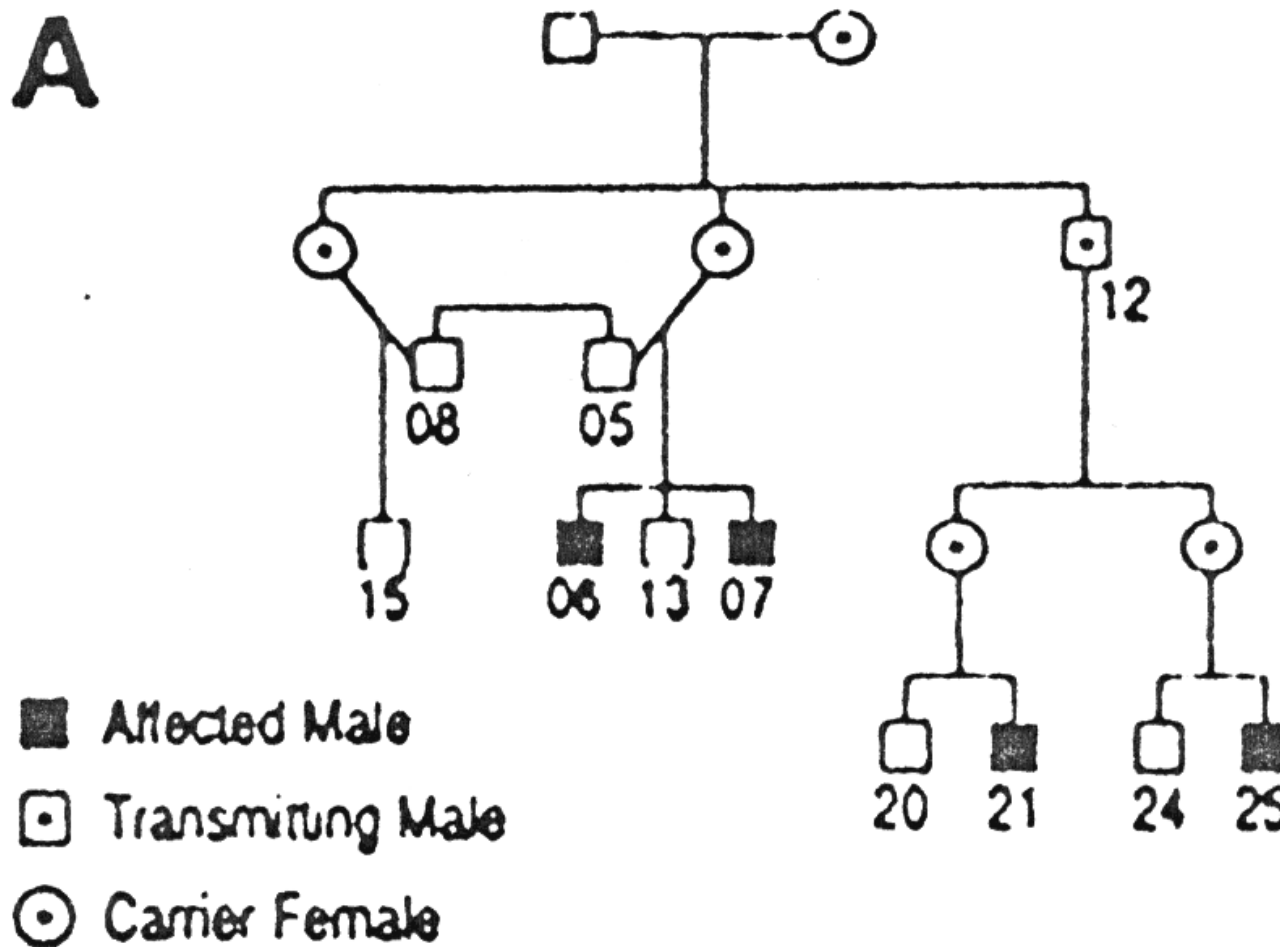
The nature of this relationship – linear, logarithmic, step-function or otherwise – is not yet clear; neither are the precise distinctions between 'normal', 'carrier' and 'affected' individuals according to the length of their unstable $p(\text{CCG})_n$ repeat sequence. In addition, occasional 'carriers' exhibit mitotic instability^{13,14}.

Selitys:

Kun CGG (tässä CCG) toistoja on enemmän kuin noin 60, voi niiden lukumäärä *replikaatiossa* tai *meioosissa* ruveta kasvamaan

Jos niitä on liikaa, viereisen geenin FMR1 transkriptio häiriyyt

FMR1 voi olla myös itsessään viallinen, silloin se periytyy normaalisti (X-kytk., resessiivinen)

A

CELL 74: 291- (1993)

Cell, Vol. 74, 291-298, July 30, 1993, Copyright © 1993 by Cell Press

**The Protein Product of the Fragile X Gene, *FMR1*,
Has Characteristics of an RNA-Binding Protein**

Kaytor & Orr (2001) RNA targets of the Fragile X protein. -**Cell** 107: 555-557

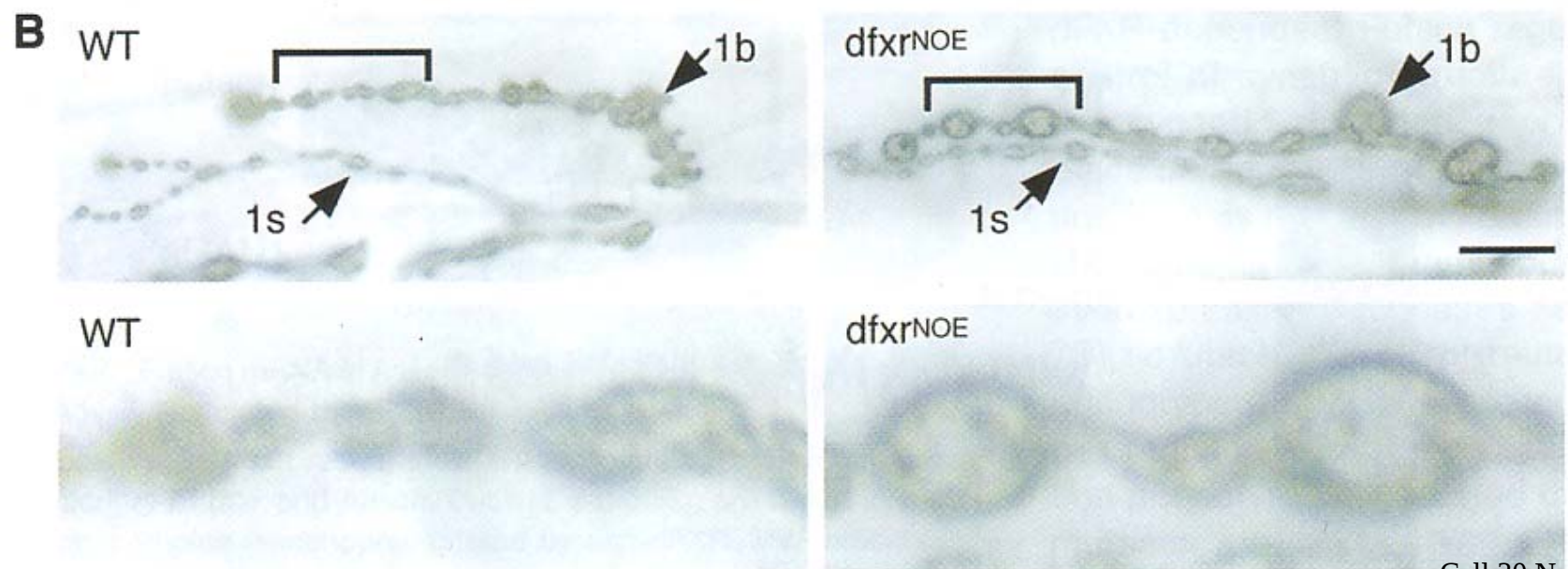
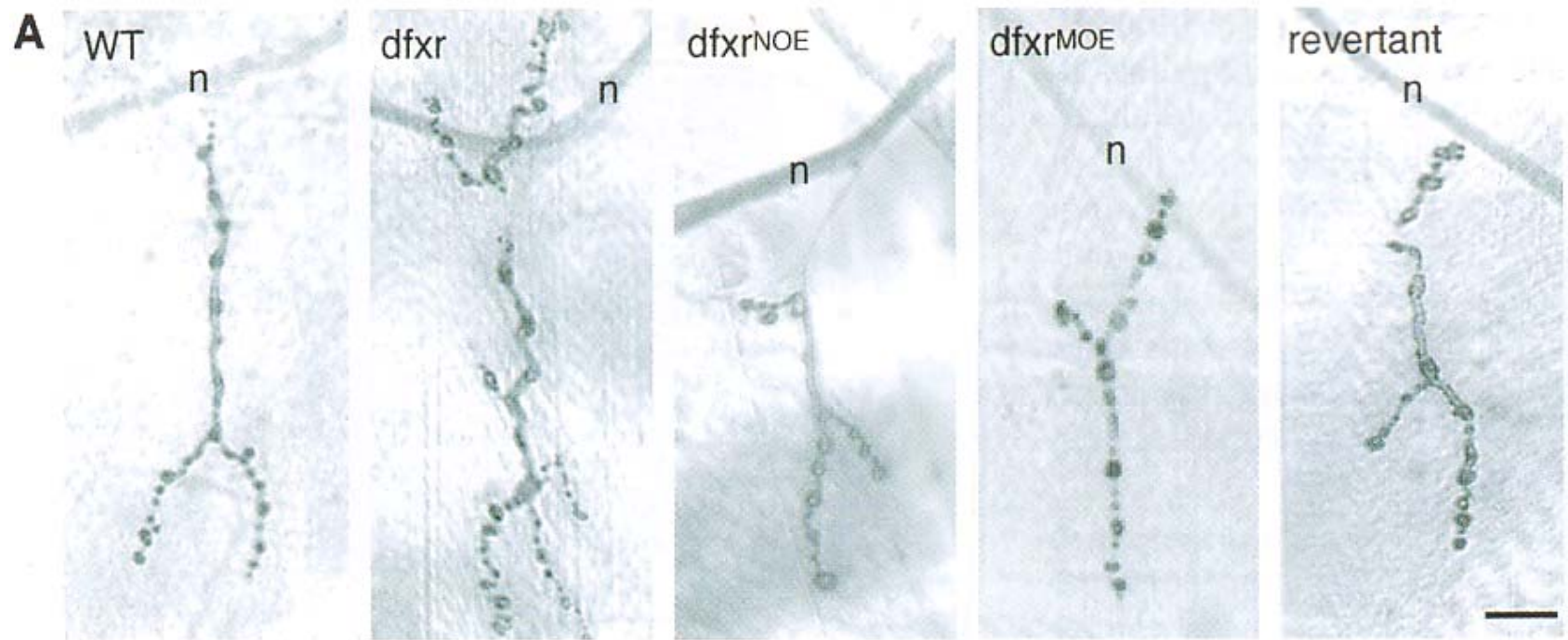
FMR1 (Fragile X mental retardation-1) on selvitetty

Proteiinilla **NLS** (nuclear localization signal) ja **NES** (nuclear export signal)

Proteiini sitoutuu joihinkin erityisiin mRNA-molekyyleihin (mm. omaansa) hermosolujen tumassa, sitten siirtyy niiden kanssa ribosomeihin.

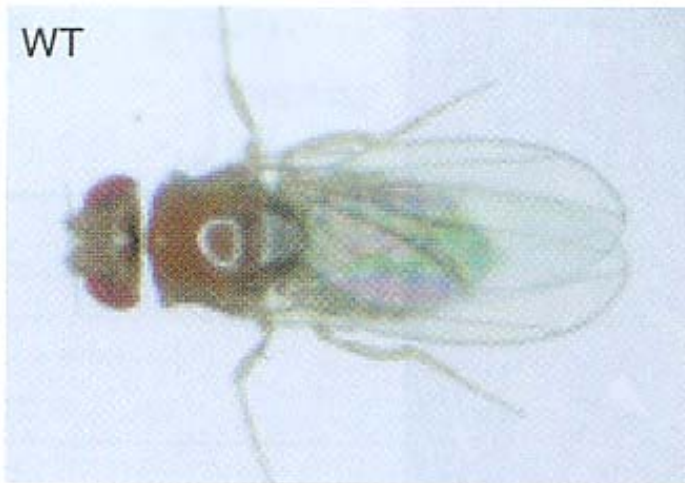
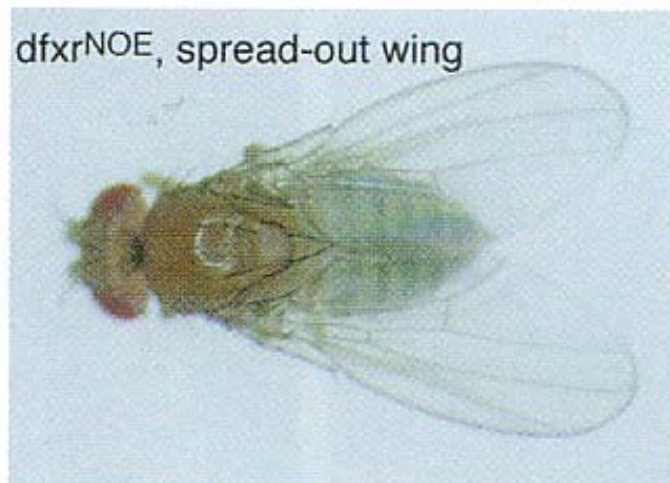
Drosophila-mallissa nähdään, että synapsit ei kehity mutantilla oikein. Kuvissa on toukan lihas #4 ja sen hermo

Mutantti -*Drosophila* pitää sitten siipiään tyhmästi eikä osaa lentää

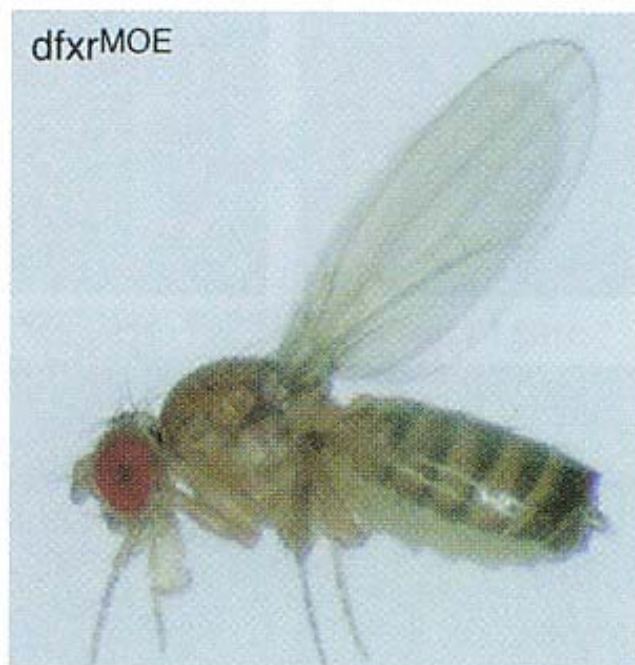


A

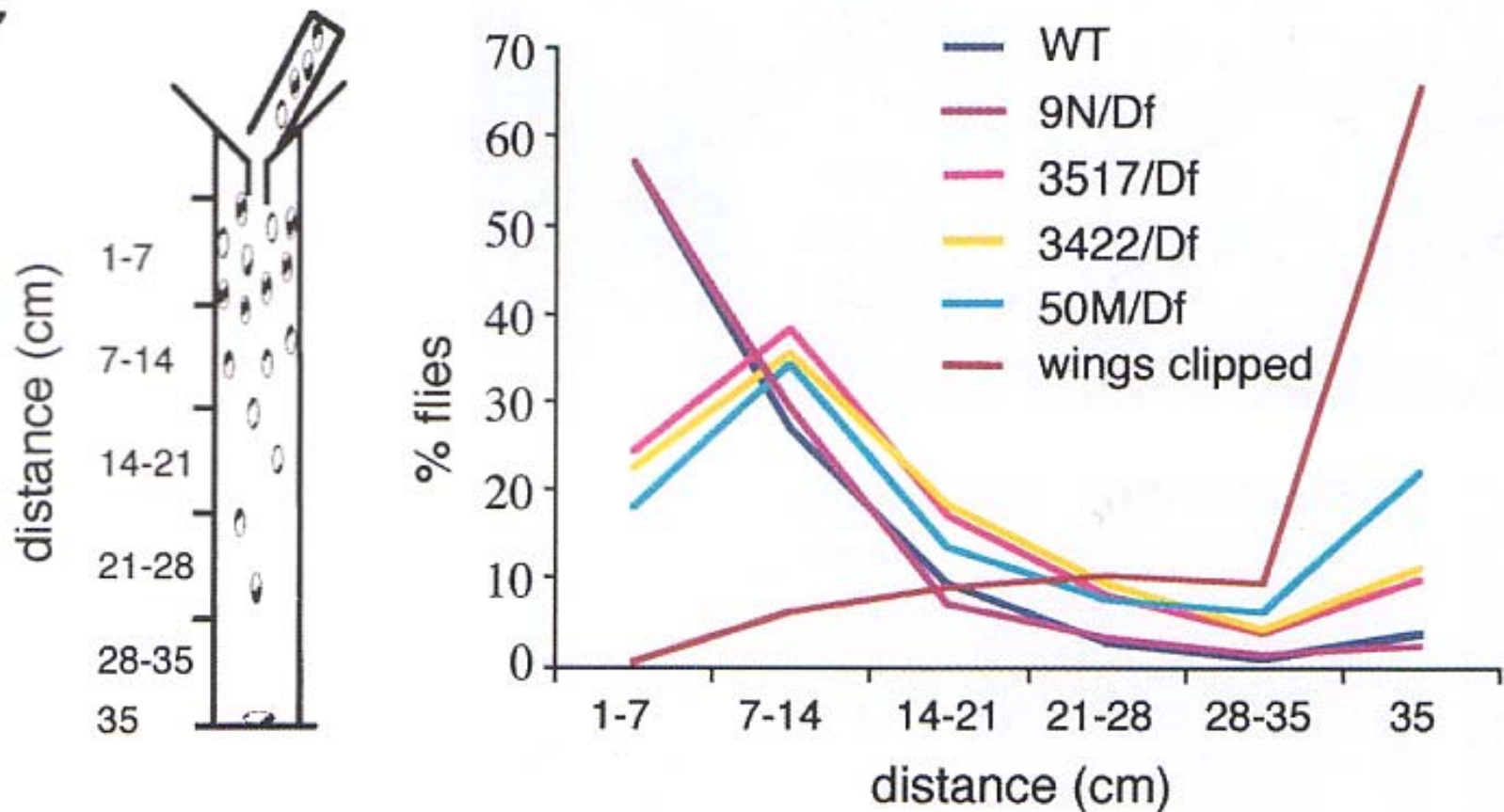
WT

dfxr^{NOE}, spread-out wing**B**

WT

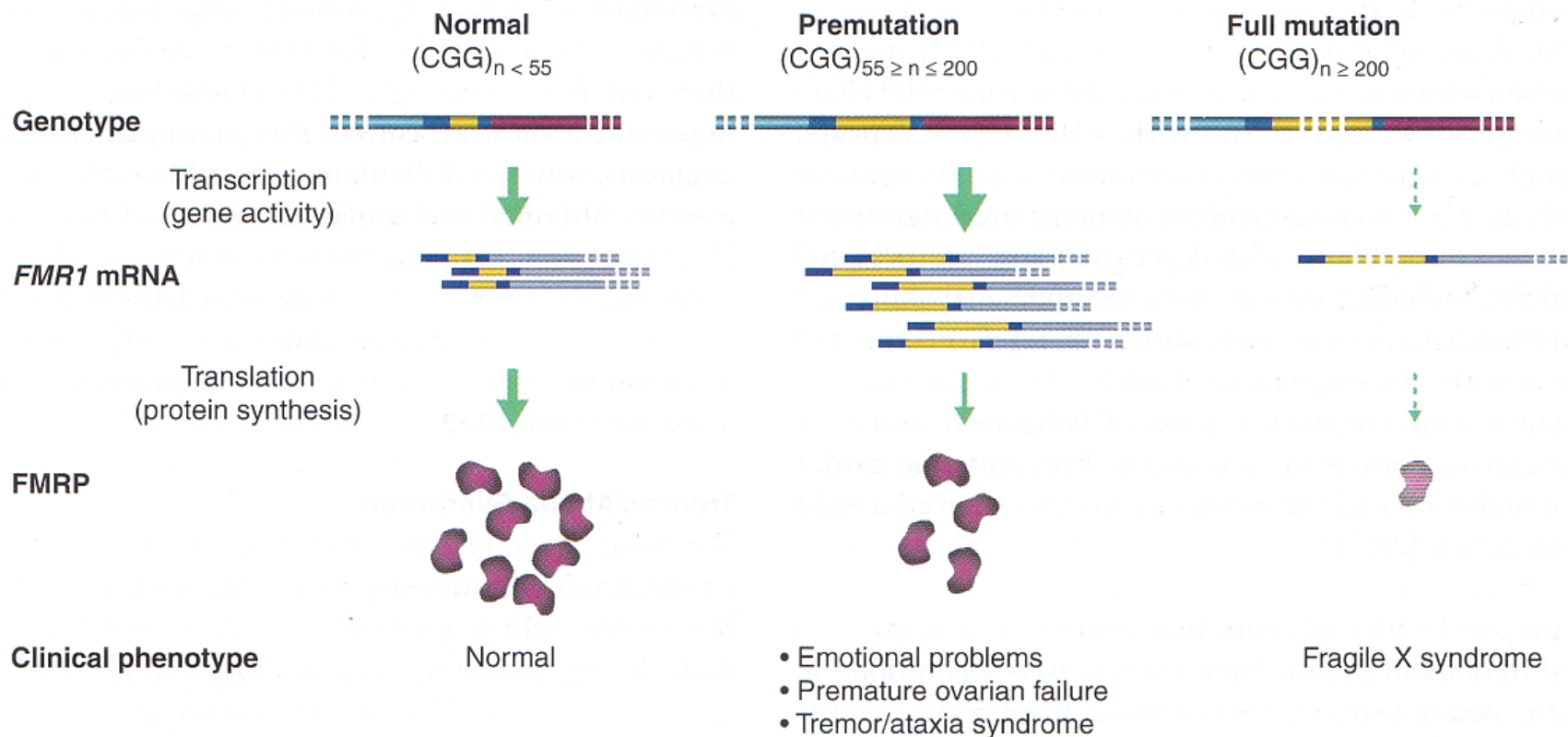
dfxr^{MOE}dfxr^{MOE}

C



Benzerin lentokuntotesti (Talibanin versio)

Kärpäset tiputetaan sylinteriin, jonka seinät on öljyssä. Hyvin lentävät takertuvat korkealle, huonot lentäjät, esimerkiksi siivettömät, tippuvat pohjalle asti.



Current Opinion in Genetics & Development

Overview of the patterns of expression of the *FMR1* gene in normal, premutation and full-mutation individuals. The CGG repeat is indicated in gold. In the premutation range, FMRP levels are reduced despite the presence of elevated levels of mRNA.

<http://arjournals.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.genet.41.042007.165900>

Tuolla on artikkeli joka kuvailee muutkin samanlaiset "hauraat paikat" ihmisen kromosomistossa. Niillä ei ole erityisiä sairausoireita, mutta syöpien kehityksessä monet niistä aiheuttavat genomin epävakautta ja pahentavat tilannetta