



# LM Sc. Biosanitarie Genetica Umana 2013-2014

**Non esistono dispense autenticate dal  
Docente**

**Tom Strachan -Andrew Read  
Genetica molecolare umana  
Zanichelli**

**integrare con P.J.Russell**

**Genetica**

**EdiSES**

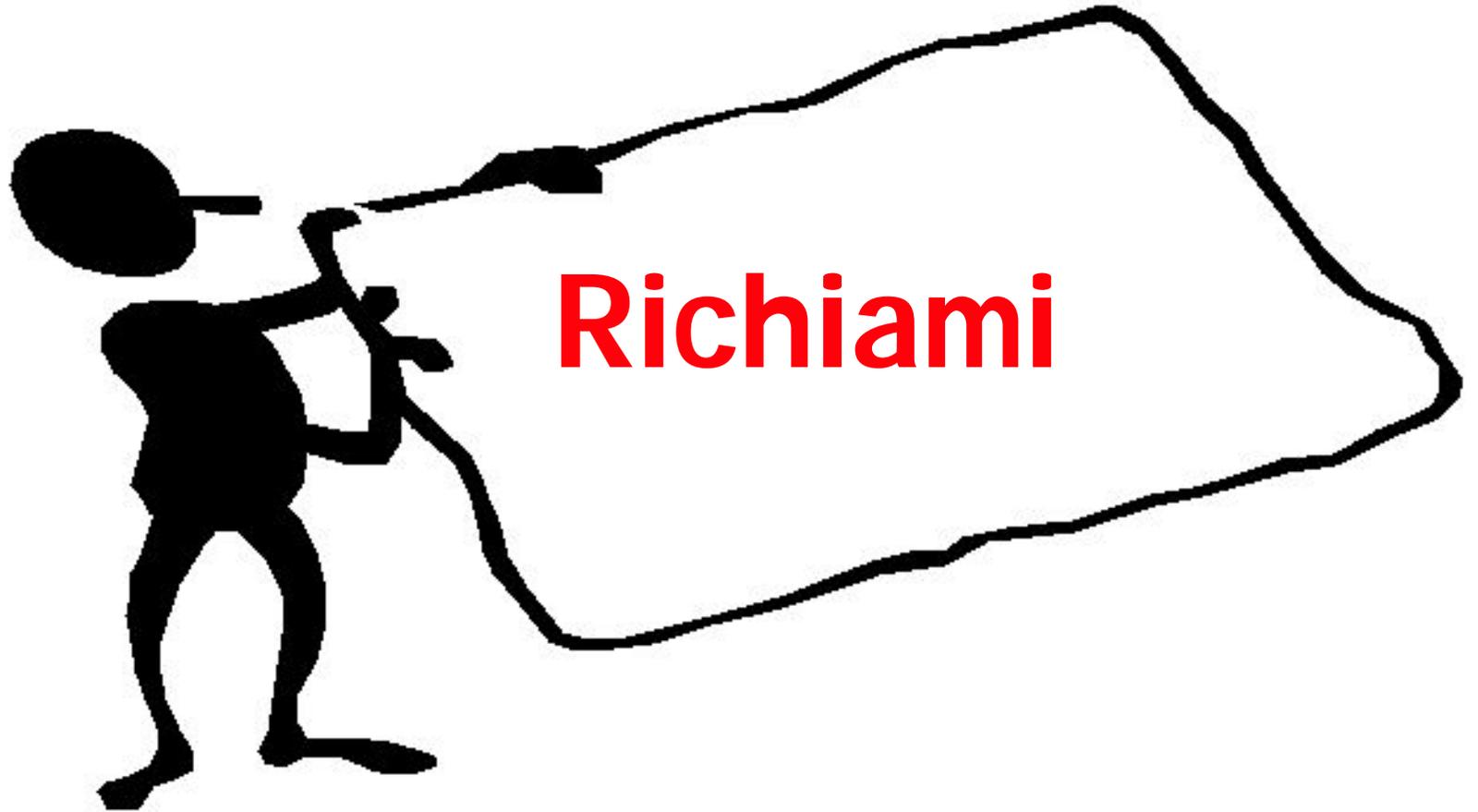
**o altro testo utilizzato nel corso di genetica  
generale**

**e il testo di Biologia Molecolare**

**Saranno disponibili come supporto allo studio  
del libro (non sono dispense) i Power Point  
delle lezioni e fotocopie/PDF per integrare**



# LM Sc. Biosanitarie Genetica Umana 2013-2014



## LEZIONE 1



# LM Sc. Biosanitarie Genetica Umana 2013-2014

**Oggi, uno degli obiettivi prioritari è la comprensione dei meccanismi mediante i quali le informazioni contenute nel materiale genetico portano, partendo da una singola cellula, ad originare un organismo altamente differenziato da un punto di vista morfologico, fisiologico.**



# LM Sc. Biosanitarie Genetica Umana 2013-2014

## Premessa importante

parleremo di malattie, ma non ci interessano in quanto tali. Per noi sono dei marcatori per studiare i geni normali. Probabilmente l'occhio bianco della Drosophila, le ali arricciate etc...per la mosca sono patologie, ma noi non le vediamo come tali.

Pertanto non fossilizzatevi sulle malattie e non sprecate energie per memorizzare informazioni superflue: a noi interessa la funzione normale e i meccanismi biologici che garantiscono la nostra sopravvivenza come specie, non come singoli. Ci interessano i modelli di trasmissione, la funzione dei geni e capire come la funzione si correla ai meccanismi ereditari, l'evoluzione, la genetica di popolazione e le sue regole



# LM Sc. Biosanitarie Genetica Umana 2013-2014

## **Premessa importante**

**chiariamo: possiamo parlare di genetica osservando:**

**? i caratteri, il loro modo di essere ereditati nelle famiglie  
la loro frequenza nella popolazione**

**? il gene inteso come sequenza di DNA**

**Non bisogna confondere i due piani**



## II DNA nucleare



il "gene" mendeliano e' un entita' astratta  
identificata attraverso un fenotipo dalla modalita' di  
segregazione e dalla mappatura in un LOCUS



il "gene" molecolare e' una sequenza codificante  
corrispondente ad un trascritto, che mappa nella regione  
identificata dal locus



LM Sc. Biosanitarie Genetica Umana 2013-2014

## **Il genoma umano**

**E' composto da DNA nucleare e da DNA  
mitocondriale**

**Cominciamo dal DNA nucleare**



# LM Sc. Biosanitarie Genetica Umana 2013-2014

## Richiamiamo un po' di terminologia I



**Fenotipo:** manifestazione fisica del carattere, non e'  
necessariamente una patologia intesa in senso clinico



E' l'operatore che sceglie il livello di indagine e definisce il fenotipo che vuole seguire: l'individuo, gli organi, il tessuto, le cellule, il DNA...



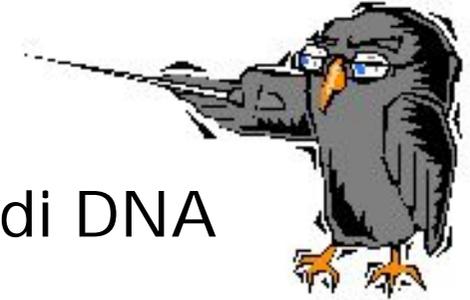
La manifestazione fisica dipende dal metodo di rilevazione: es. anemia falciforme, thalassemia, emoglobinopatie





# LM Sc. Biosanitarie Genetica Umana 2013-2014

## Richiamiamo un po' di terminologia I I



**Locus:** regione genomica dove mappa la sequenza di DNA coinvolta nella manifestazione del fenotipo.

A partire dalla presenza in una specie, in una popolazione naturale, in un gruppo di individui, di un carattere alternativo rispetto al carattere piu' frequente (non il carattere "normale") si puo' cominciare a studiarne la genetica.

quindi dall'analisi degli incroci(famiglie) definiamo le modalita' di trasmissione del carattere, definite le quali possiamo dire dove mappa (autosomico o no) e quale sia il genotipo degli individui

**Genotipo:** costituzione genetica di un individuo in relazione ad un particolare carattere



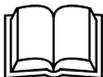


## Richiamiamo un po' di terminologia I I I



 **Autosomico:** locus che mappa su un autosoma

 **Legato al sesso :** locus che mappa sui cromosomi sessuali

 **Omozigote:** individuo in cui entrambi gli alleli sono uguali .....

 **Eterozigote:** individuo in cui gli alleli di un locus sono differenti.....



**Ricordare che omozigote ed eterozigote non sono sinonimi di dominante e recessivo**





## Gene e fenotipo



Non esiste necessariamente corrispondenza 1:1 fra fenotipo mendeliano e sequenze codificanti

Charcot Marie Tooth 1A , fenotipo autosomico dominante:  
la mutazione piu' frequente e' una duplicazione di un frammento genomico di 1.5Mb che comprende parecchi geni.

Prader-Willi/Angelmann, fenotipi autosomici dominanti: la mutazione piu' frequente e' la delezione di un segmento genomico che puo' arrivare a 4Mb



## Gene e fenotipo



Mutazione non vuol dire patologia vuol dire diversita' rispetto ad un fenotipo di riferimento. A livello molecolare vuol dire cambiamento rispetto ad una sequenza di riferimento



**Alleli:** forme alternative del locus che originano fenotipi distinguibili. Nella popolazione possono esistere n alleli, ma ogni individuo diploide ne possiede 2 degli n possibili che quindi non sono necessariamente uguali. Gli alleli si originano per effetto delle mutazioni, e generano variabilita' nella popolazione. Non e' detto che un allele che generi fenotipo patologico. (gruppi sanguigni, SNPs)

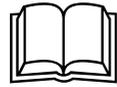


# LM Sc. Biosanitarie Genetica Umana 2013-2014

## Definizione classica



**Dominante:** Carattere che si manifesta in eterozigosi



**Recessivo:** Carattere che si manifesta in omozigosi

- \* **SONO CONCETTI CHE SI RIFERISCONO ALLA MODALITA' DI TRASMISSIONE E DIPENDONO DAL TIPO DI FENOTIPO CHE SI CONSIDERA E DA COME SI ESPLICA L'AZIONE DEL TRASCRITTO. NATURALMENTE QUESTO SIGNIFICA CHE HO GLI STRUMENTI PER ANDARE ALTRE L'ASPETTO FENOTIPICO DEGLI INDIVIDUI**

ANEMIA A FALCI FORME:

Recessivo se considero come fenotipo la presenza dell'anemia: i portatori non hanno anemia

Codominante se considero le catene dell'emoglobina : sono presenti entrambe

Codominante se considero il fenotipo sequenza del DNA: ci sono la wt e la mutata

Dominante: se considero presenza di globuli rossi immaturi: nei portatori ci sono globuli rossi immaturi





# LM Sc. Biosanitarie Genetica Umana 2013-2014

## Definizione classica



**Dominante:** Carattere che si manifesta in eterozigosi



**Recessivo:** Carattere che si manifesta in omozigosi

\*

**SONO CONCETTI CHE SI RIFERISCONO ALLA MODALITA'  
DI TRASMISSIONE**

Da questo deriva che la terminologia  $A/a$  che correttamente si usa negli incroci quando si vuole indicare la relazione fra i prodotti degli alleli e' una terminologia operativa: significa che il fenotipo originato da un allele non e' evidenziabile se c'e' l'allele  $A$  e quindi mi devo aspettare che soggetti con fenotipo  $A$  siano geneticamente  $Aa$  e questa informazione mi viene dall'analisi degli alberi genealogici o dall'incrocio. Inoltre va ricordato che anche utilizzando  $A/a$  non vuol dire che  $a$  e' derivato da  $A$  e costituisce un sottoprodotto di  $A$ .

La terminologia che si deve usare al di fuori dello studio della trasmissione e': locus  $A$  alleli  $A^1, A^2, A^3, A^n$ . (locus white in *Drosophila*)





# LM Sc. Biosanitarie Genetica Umana 2013-2014

## Domanda



Perche' nel caso dell'uomo si considerano i fenotipi che spesso sono malattie e non si parte dalla sequenza?

Perche' di molti locus non si sa quale sia il prodotto o quale siano le modalita' di azione del prodotto: solo quando la funzione viene meno o si altera in modo visibile si puo' cominciare a studiare sul piano funzionale e genetico.

Lo studio della sequenza permette di dire che ho identificato qualcosa che e' un gene molecolare, non che e' il gene che voglio studiare: solo la relazione genotipo-fenotipo mi fa rispondere alla domanda:



**La sequenza clonata e' il gene che sto cercando?**



# LM Sc. Biosanitarie Genetica Umana 2013-2014

## Dominanza e recessivita' I



 **Alleli:** forme alternative del locus che originano fenotipi distinguibili. Nella popolazione possono esistere n alleli, ma ogni individuo diploide ne possiede 2 degli n possibili. Gli alleli si originano per effetto delle mutazioni, e generano variabilita' nella popolazione. Non e' detto che ci sia un allele che genera fenotipo patologico. (gruppi sanguigni)



quello che conta per la dominanza e la recessivita' e' la funzione che svolge il prodotto del gene e la nostra capacita' di vedere il prodotto e identificarlo quando si origina da alleli diversi.

La mutazione che genera gli alleli ha un effetto diverso se:

\* avviene in un punto che non intacca l'efficienza del prodotto e quindi la funzione e' mantenuta: polimorfismo

\* avviene in un punto critico del prodotto





# LM Sc. Biosanitarie Genetica Umana 2013-2014

## Dominanza e recessività II



\* avviene in un punto critico del prodotto: che cosa succede al prodotto?

/ il prodotto è strutturalmente alterato e interagisce con il prodotto non mutato: effetto dominante negativo

/ il prodotto non c'è o è inattivo e per la sua funzione il 50% non \_\_\_ è sufficiente: aploinsufficienza, fenotipo dominante

/ il prodotto non c'è o è inattivo e per la sua funzione il 50% è sufficiente: fenotipo recessivo

💣 Ricordo che è l'operatore che sceglie il livello di indagine e definisce il fenotipo che vuole seguire: l'individuo, gli organi, il tessuto, le cellule, il DNA...



# LM Sc. Biosanitarie Genetica Umana 2013-2014

## Dominanza e recessivita' III



Non si applicano al gene inteso come sequenza di DNA o locus.



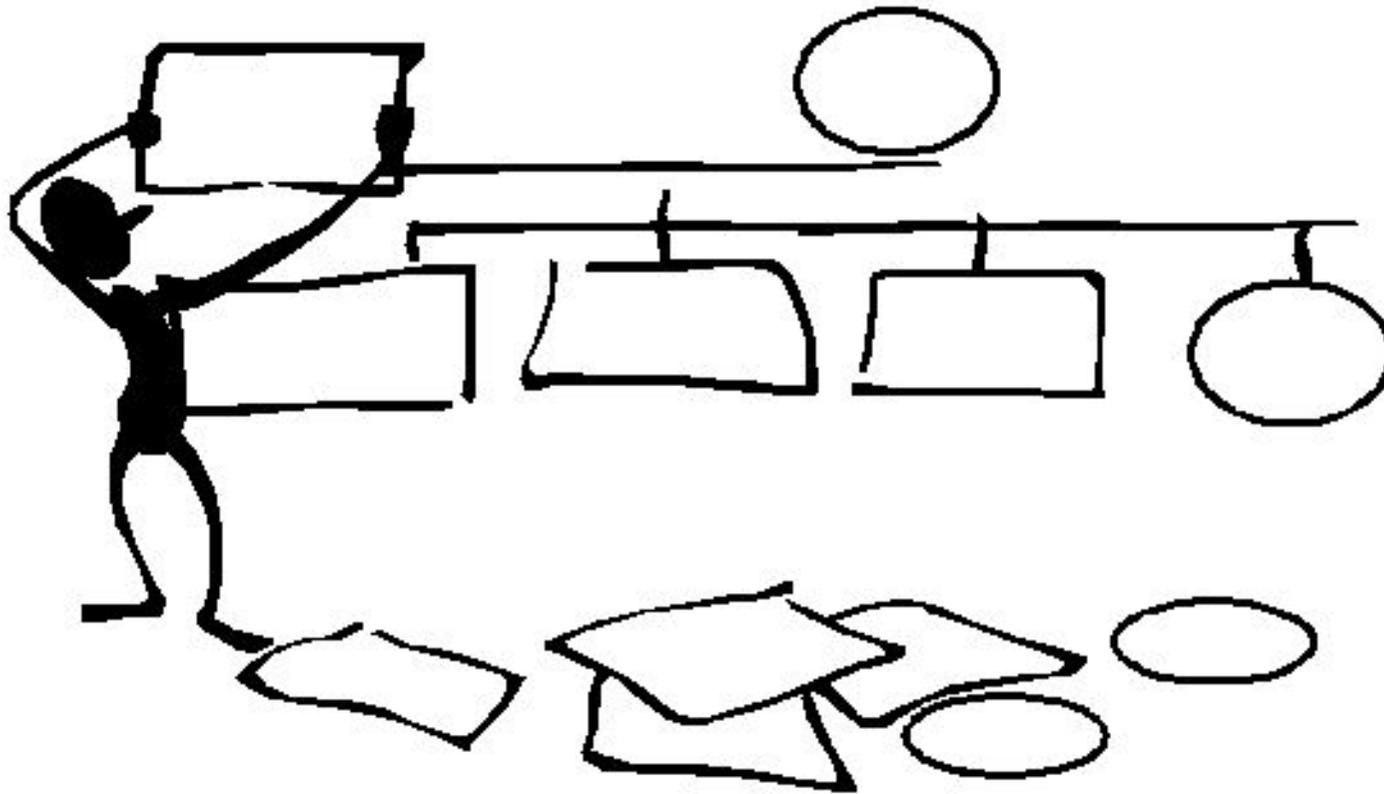
In alcune patologie (es. Fibrosi Cistica) gli affetti possono essere definiti eterozigoti composti: questo perche' esistono mutazioni diverse che provocano la malattia. Di fatto gli affetti non hanno un allele funzionante, ma due alleli patologici. Geneticamente sono eterozigoti perche' hanno due alleli diversi, ma dal punto di vista fenotipico sono indistinguibili dagli omozigoti. Il carattere e' comunque recessivo



Si puo' continuare ad usare il termine dominante e recessivo, ma va tenuto ben presente il significato e soprattutto non va confuso con: dominante=+diffuso, recessivo=patologico, dominante=normale etc....



# LM Sc. Biosanitarie Genetica Umana 2013-2014



## Alberi genealogici e loro interpretazione



## Premessa importante

Quando parliamo di ereditarieta' dobbiamo chiarire che stiamo parlando di un concetto generico dobbiamo distinguere fra:

- ? eredita' monogenica: si riferisce a quei caratteri la cui manifestazione e' legata all'azione preponderante di un singolo locus (ricordate che nessun gene lavora da solo) e che vengono definiti caratteri mendeliani perche' la loro trasmissione risponde alle leggi di Mendel
- ? eredita' multifattoriale: si riferisce a quei caratteri la cui manifestazione e' dovuta all'azione sinergica di piu' loci ognuno con il proprio contributo e in cui la modalita' di trasmissione non e' riconducibile in prima battuta alle leggi di Mendel
- ? eredita' mitocondriale: si riferisce a quei caratteri la cui manifestazione e' dovuta all'espressione del DNA mitocondriale in questo caso l'eredita' e' matroclina

E poi c'e' l'ambiente.....



## Eredita' monogenica

? eredita' monogenica: si riferisce a quei caratteri la cui manifestazione e' legata all'azione preponderante di un singolo locus (ricordate che nessun gene lavora da solo) e che vengono definiti caratteri mendeliani perche' la loro trasmissione risponde alle leggi di Mendel

💣 questi caratteri si riconoscono analizzando gli alberi genealogici in cui si ritrovano delle modalita' di trasmissione riconducibili a modelli tipici: cioe' l'analisi delle famiglie mi permette di definire se il carattere e' autosomico, legato al sesso, dominante o recessivo



## **Eredita' monogenica**

 dal momento che si parla di caratteri bisogna definire quale e' il carattere/fenotipo che si vuole seguire l'individuo, gli organi, il tessuto, le cellule, il DNA con i suoi polimorfismi (unico fenotipo sicuramente mendeliano ...)  
le cose cambiano a seconda del livello di indagine

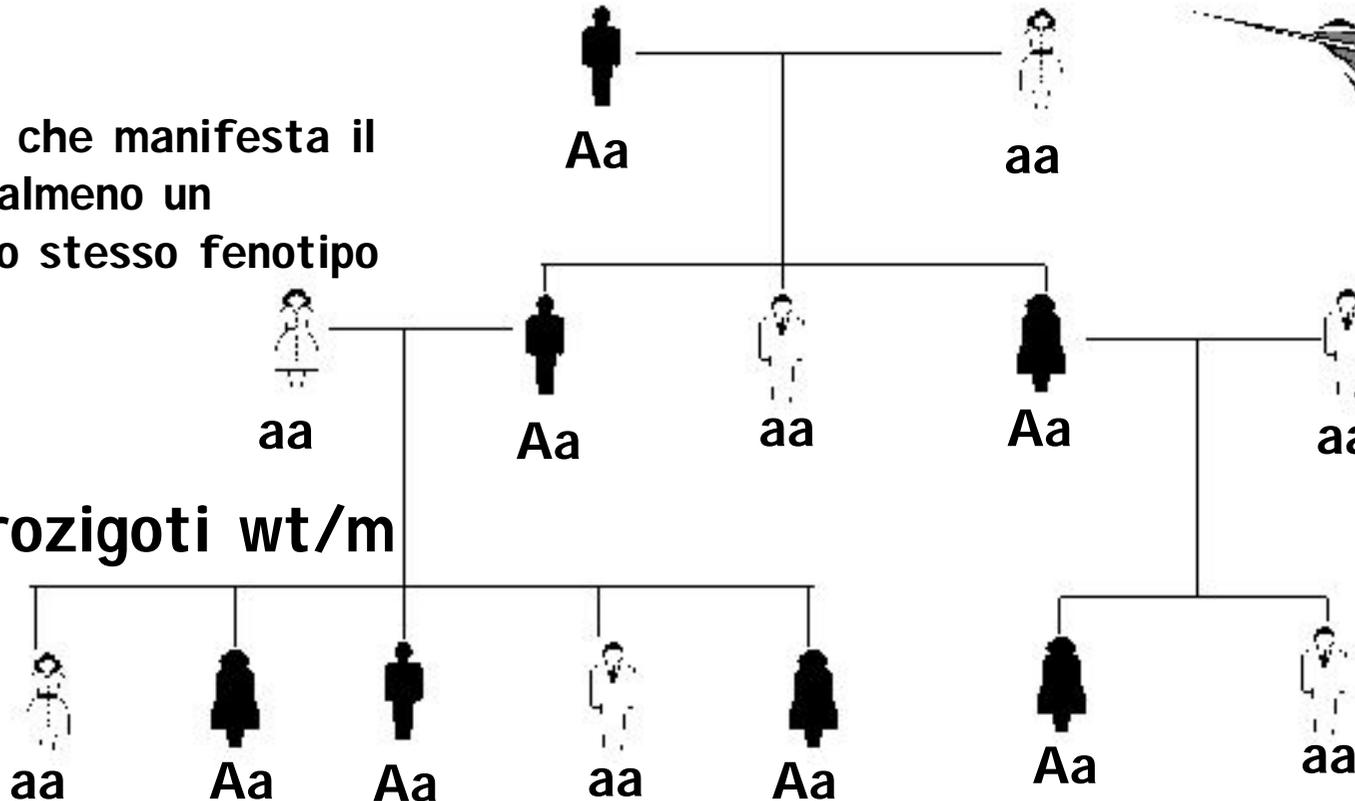


## Autosomica dominante



\* Una persona che manifesta il carattere ha almeno un genitore con lo stesso fenotipo

**II**  
\* **QUINDI**  
sono eterozigoti wt/m



**III**

\* Entrambi i sessi presentano il carattere

\* E' trasmessa da entrambi i sessi

\* Il figlio di chi manifesta il carattere ha il 50% di probabilita' di ereditare l'allele e di manifestare il fenotipo



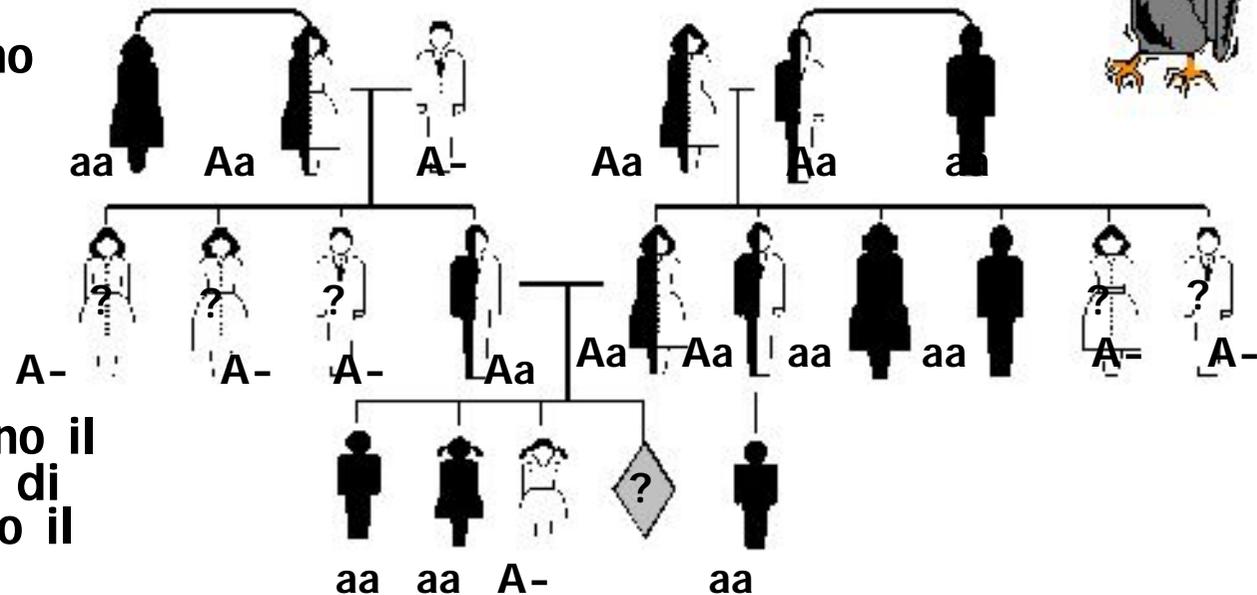
## Autosomica recessiva



\* Entrambi i sessi presentano il fenotipo

\* Aumentata incidenza della consanguineità

\* Gli individui che presentano il fenotipo di solito sono figli di soggetti che non presentano il fenotipo



\* Ciascun figlio successivo a quello che presenta il carattere ha il 25% di probabilita' di mostrarlo (I legge di Mendel)



**INDIVIDUI CON UN FRATELLO O SORELLA CON IL CARATTERE HANNO 2/3 DI PROBABILITA' DI ESSERE PORTATORI DELL' ALLELE MUTATO.**



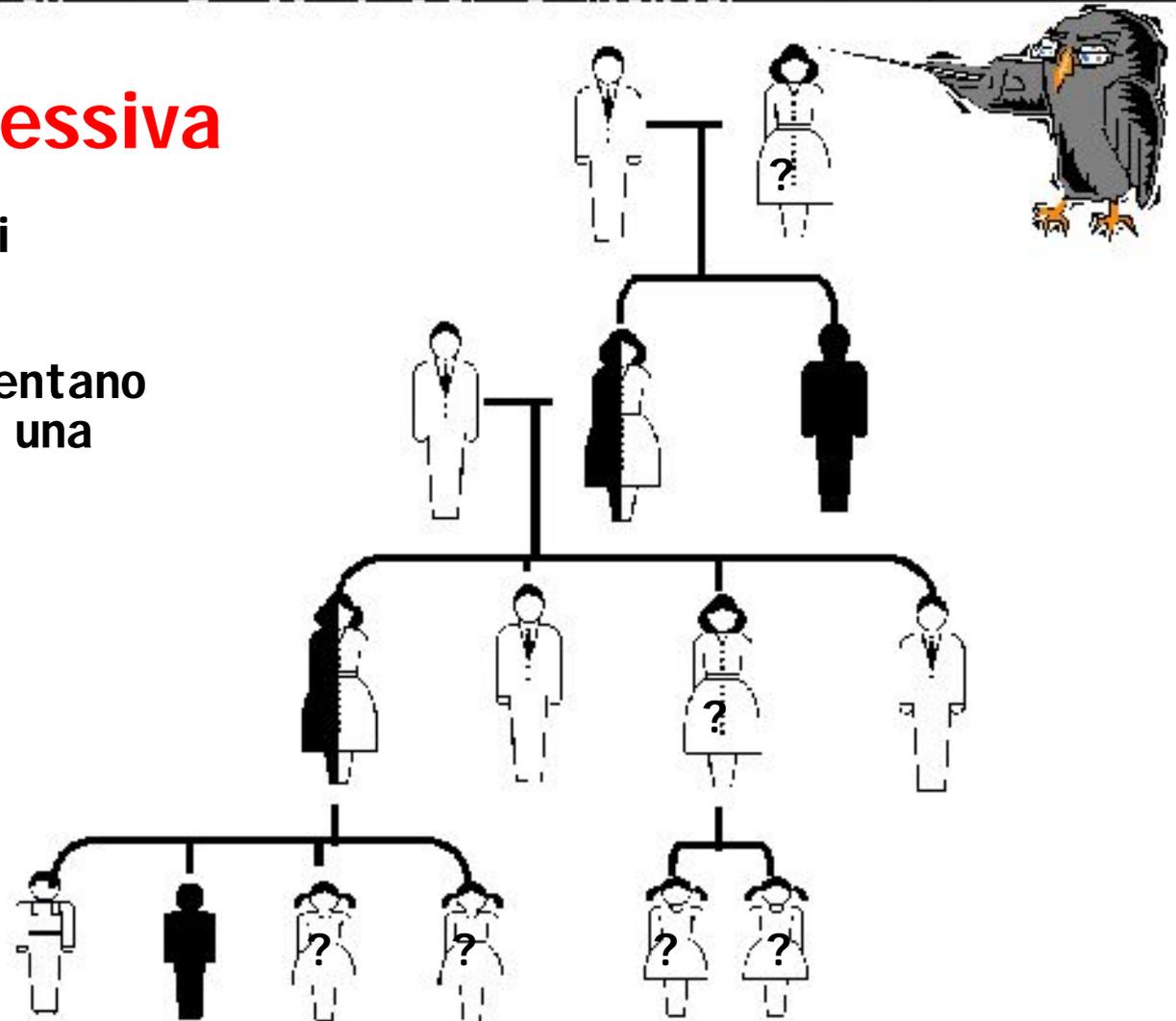


## X-linked recessiva

\*Esprimono il carattere quasi esclusivamente i maschi

\* I genitori di solito non presentano il carattere soprattutto se e' una patologia grave.

\* Lo stato di portatrice della madre e' certo se ha il padre fratelli o parenti maschi che manifestano (nel caso delle patologie gravi il padre non e' mai affetto)



\*Le femmine possono manifestare il carattere:

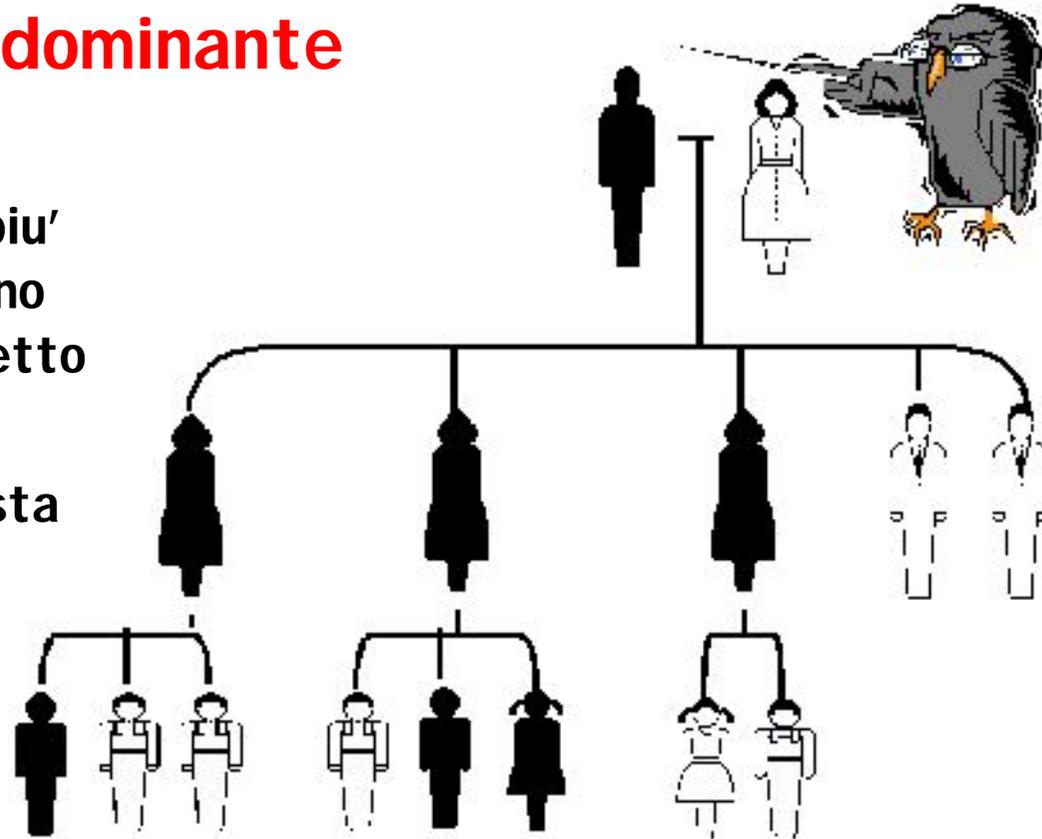
1. se il padre lo presenta e la madre eterozigote

2. se l'inattivazione del cromosoma X non e' casuale



## X-linked dominante

- \* Entrambi i sessi presentano il carattere, se e' una patologia piu' spesso le femmine anche se meno gravemente dei maschi per effetto dell'inattivazione
- \* I figli di una donna che manifesta hanno il 50% di essere affetti, indipendentemente dal sesso
- \* Un maschio che manifesta avra' tutte le figlie che manifestano e tutti i figli maschi senza il carattere



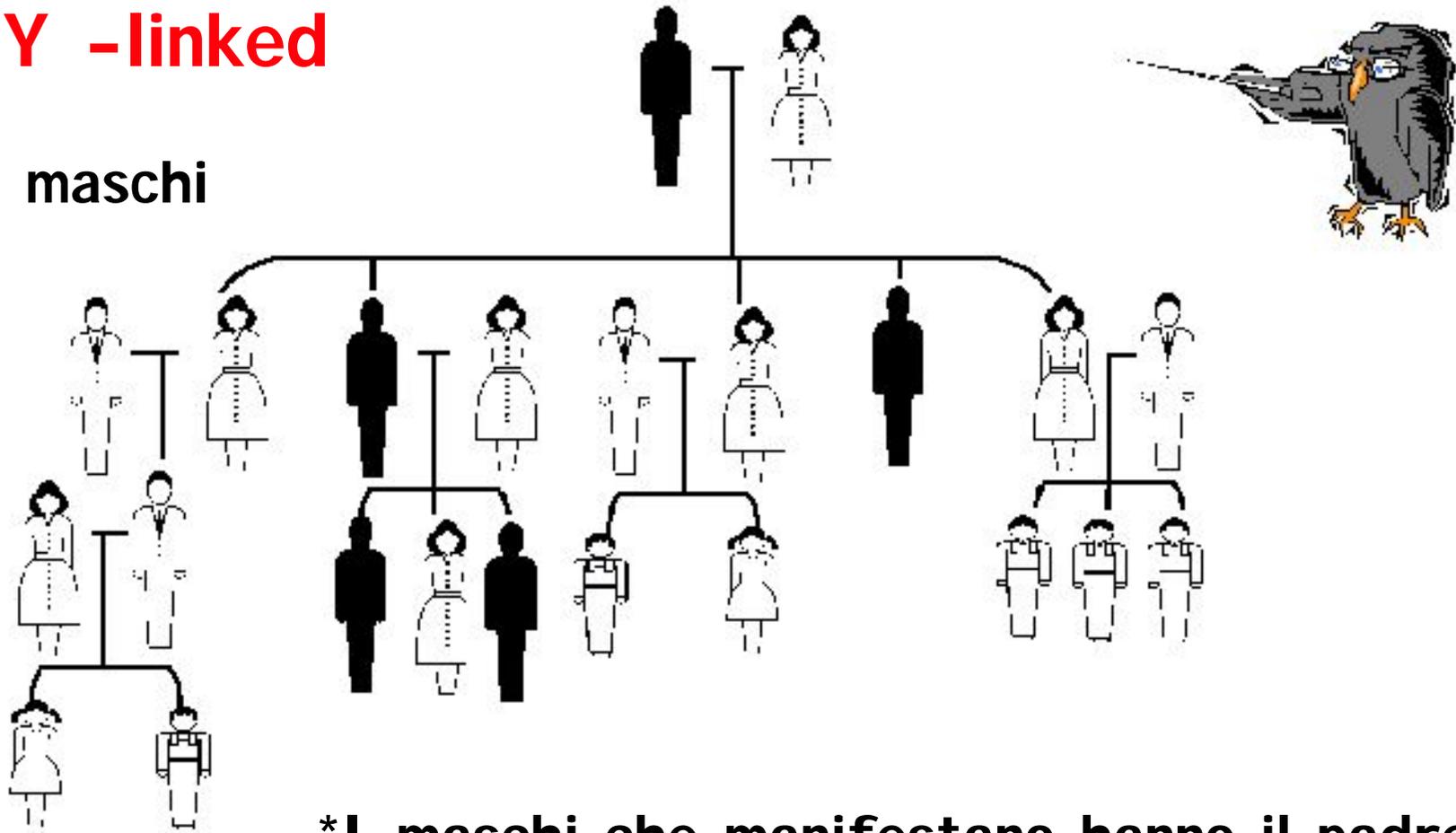
Nel caso di fenotipi non patologici e non riferiti al trascritto o al DNA e' difficile distinguerla dall'autosomica dominante!



# LM Sc. Biosanitarie Genetica Umana 2013-2014

## Y -linked

\* solo i maschi



\* I maschi che manifestano hanno il padre con lo stesso fenotipo

\* Tutti i figli maschi di un uomo che manifesta, manifesteranno il fenotipo



# LM Sc. Biosanitarie Genetica Umana 2013-2014



**NON sono dispense, ma un ausilio allo studio sul libro**