Corso di GENETICA

Laura Arcangeli

LEGGI di MENDEL

Genetica

- Gene : unità ereditaria fondamentale degli organismi viventi.

Contiene tutte le informazioni necessarie per costruire tutto l'organismo.

Corrisponde a porzioni di codice genetico (DNA o raramente RNA nei virus) e contiene tutte le informazioni per sintetizzare una parte o interamente una specifica proteina.

I geni sono contenuti ed organizzati all'interno dei cromosomi; presenti in due esemplari : uno proviene dalla madre e uno dal padre.

- Locus : posizione nel cromosoma occupata dal gene.

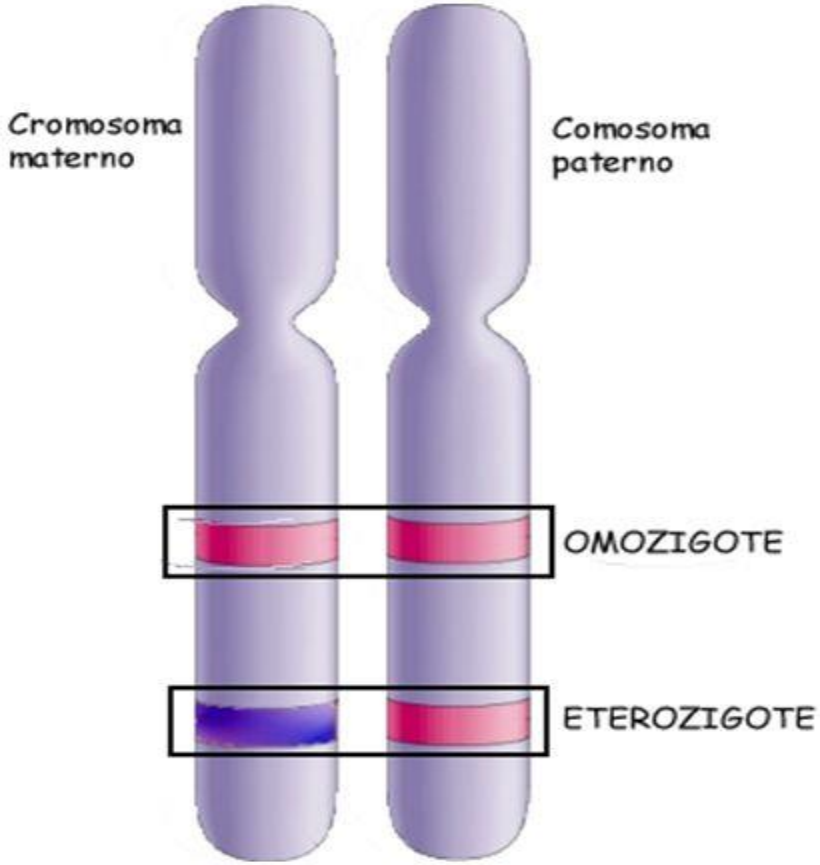
- Allele : sequenza di basi di un gene (che può avere varianti)

Per ogni gene esistono due alleli situati nella stessa posizione su cromosomi omologhi (locus)

- Alleli uguali = omozigoti
- Alleli diversi = eterozigoti

Cromosomi

Geni e alleli



Coppie di alleli responsabili ognuna di un carattere ereditario (colore degli occhi, dei capelli…)

Genetica

- *Cromosomi omologhi* : possiedono gli stessi geni che però possono avere diverse forme alleliche

✓ Genotipo insieme dei geni

✓ Fenotipo manifestazione visibile dei geni

✓ Cariotipo mappa cromosomica

- *Geni strutturali* : codificano per una proteina (sequenza di Aa)
- *Geni regolatori* : regolano l'espressione di altri geni

Genetica

- *Allele dominante* : prevale nella manifestazione del carattere

- *Allele recessivo* : resta nascosto ma contenuto nel codice genetico .

- Si possono avere anche casi di codominanza, per cui è difficile risalire al genotipo partendo dal fenotipo.

Fenotipo e Genotipo coincidono solo in caso di omozigosi.

Genetica

- La trasmissione dei caratteri è regolata da specifiche leggi dette **Leggi di Mendel** (monaco agostiniano del XIX secolo) che le studiò lavorando su incroci di piselli

<u>Le modifiche nel fenotipo sono dovute a modifiche nel genotipo</u>

Partendo da genitori con genotipo noto studiò il risultato dell'incrocio e dell'incrocio dell' incrocio

Genetica

Prima legge o legge della dominanza

La legge della dominanza afferma che, dati due genitori **(P)** l'uno omozigote dominante, l'altro omozigote recessivo per un dato carattere, la generazione **F1** sarà costituita da individui che manifestano tutti il carattere del gene dominante e hanno tutti il medesimo fenotipo (***A*** = occhi marroni, **a**= occhi azzurri)

La dominanza è il risultato di una migliore adattabilità all'ambiente

Genetica

Seconda legge o della segregazione dei caratteri

Gli organismi diploidi ereditano, per ciascun carattere, una coppia di geni.

Alla seconda generazione, ottenuta incrociando tra loro gli ibridi della prima, gli alleli che controllano un determinato carattere si separano (segregano) e vengono trasmessi a gameti diversi :

Nella meiosi i due geni si separano e ciascun gamete che si forma riceve unicamente o l'uno o l'altro gene, ma non entrambi

Genetica

Terza legge o dell' assortimento indipendente

Incrociando individui che differiscono tra loro per due o più caratteri, ogni coppia di alleli per ciascun carattere viene ereditata in maniera del tutto indipendente dall'altra. Si hanno così tutte le possibili combinazioni degli alleli di ciascuna coppia e la comparsa di individui con caratteri nuovi.

Genetica

- Incrocio fra omozigoti uguali → linee pure (inbreed)

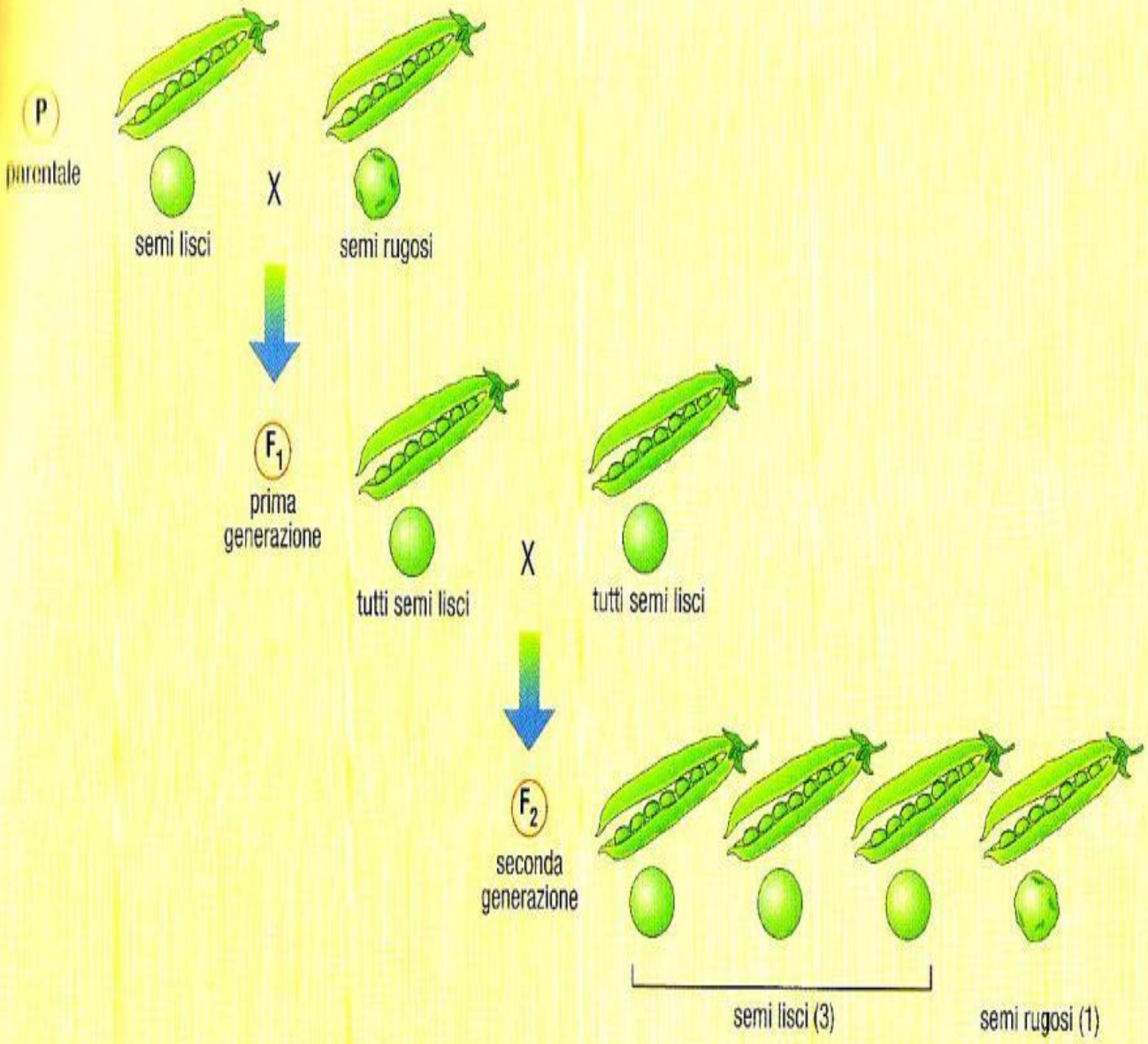
- Incrocio fra omozigoti diversi :

- F1 : prima generazione di individui eterozigoti tutti uguali

- Incrocio fra eterozigoti uguali :

- F2 : seconda generazione di genotipi e fenotipi diversi

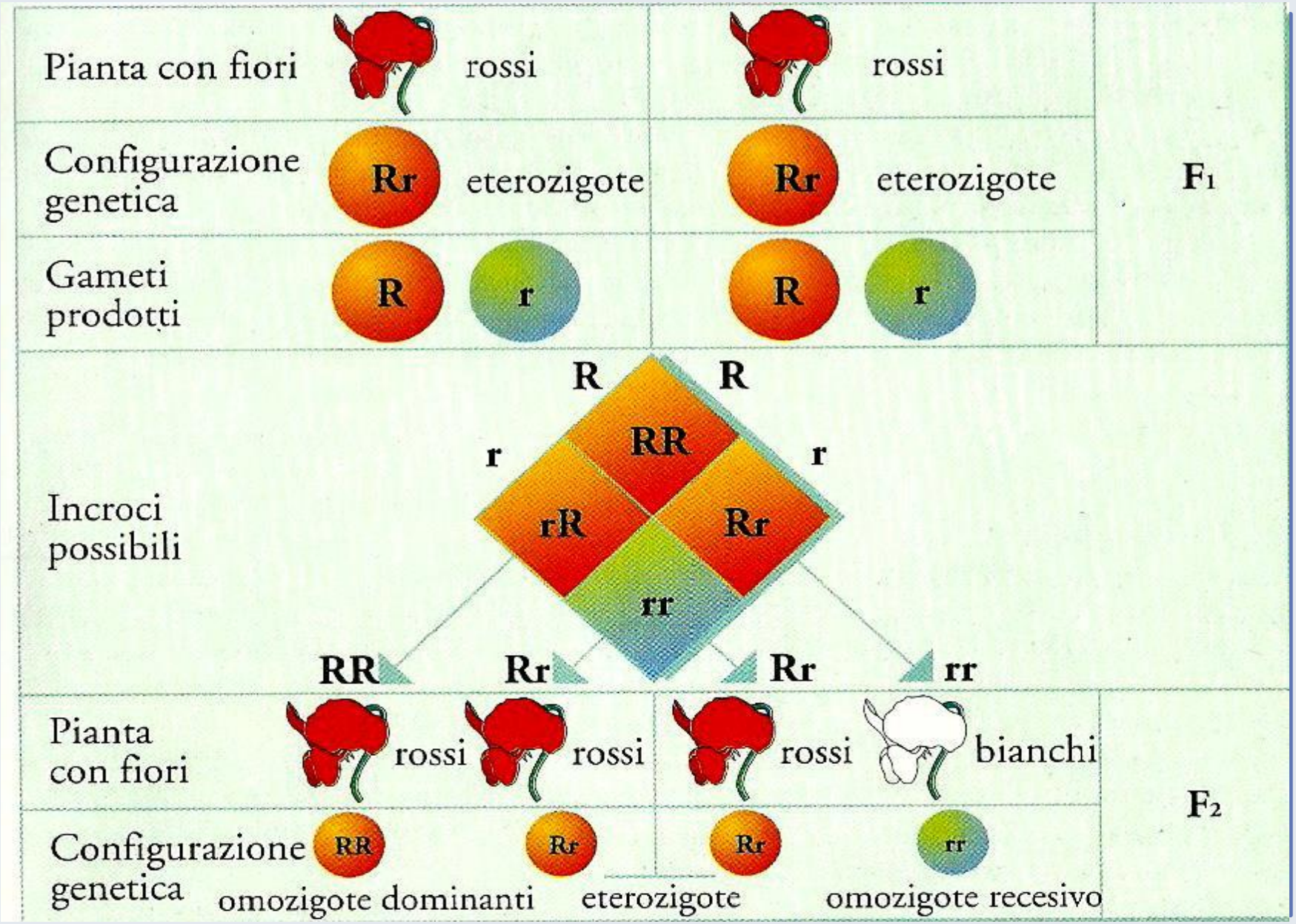
Questo spiega come mai un bambino può ereditare un carattere tipico del nonno che manca in entrambi i genitori

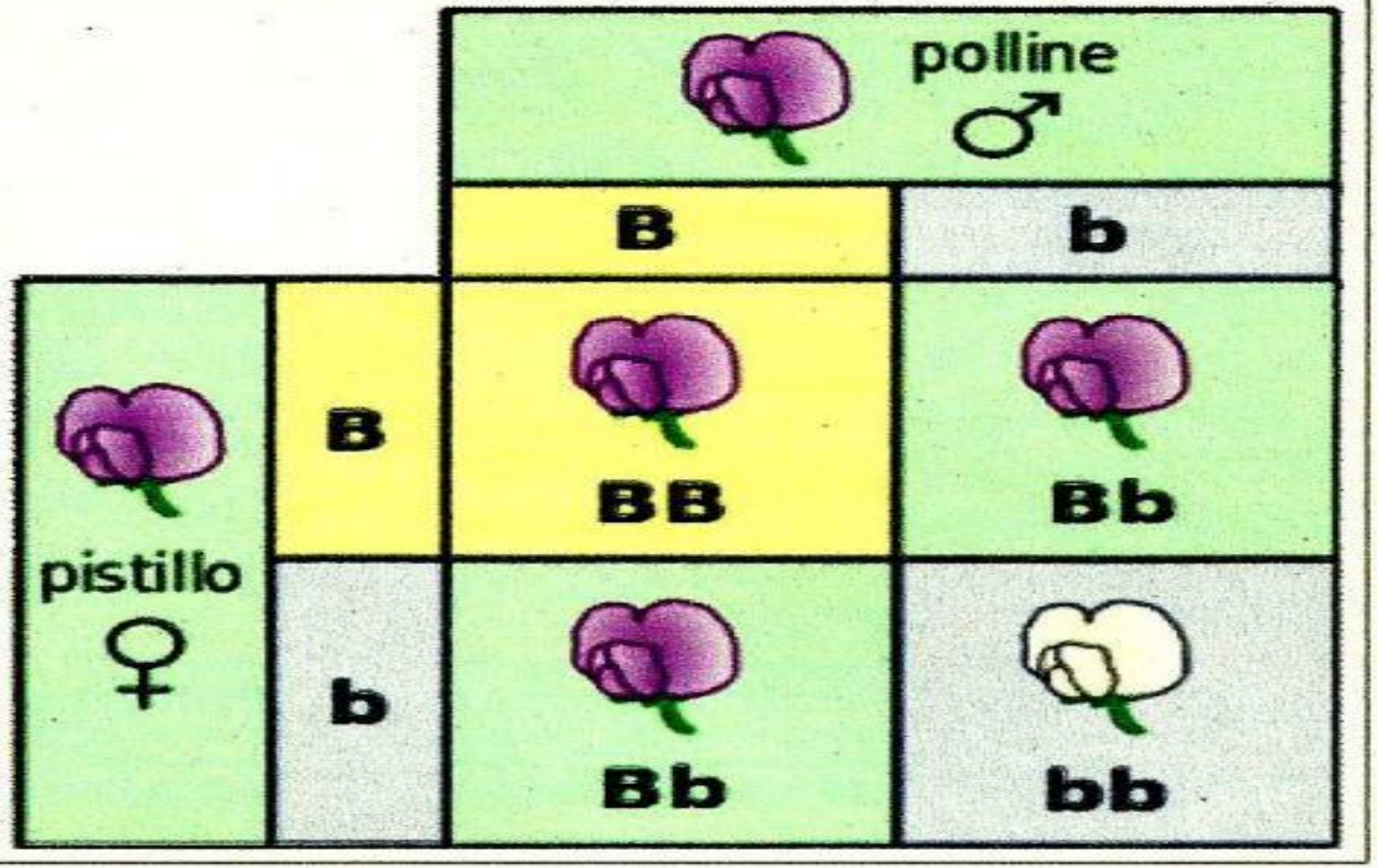


Schema che riassume l'incrocio fra linee pure di pisello odoroso, cioè fra individui caratterizzati da un'unica differenza evidente. In questo caso, l'incrocio è realizzato fra piante di pisello a semi lisci e piante di pisello a semi rugosi. Questo è uno dei primi esperimenti realizzati da Mendel.

1

Pianta con fiori	rossi		bianchi		P
Configurazione genetica	RR	omozigote dominante	rr	omozigote recesivo	
Gameti prodotti	R	R	r	r	
Incroci possibili	R r R Rr r Rr Rr Rr				
Pianta con fiori	rossi	rossi	rossi	rossi	F_1
Configurazione genetica	Rr Rr	eterozigote	eterozigote	Rr Rr	


Pianta con fiori
rossi
rossi
Configurazione genetica
Rr
eterozigote
Rr
eterozigote
F1
Gameti prodotti
R
r
R
r
Incroci possibili
R
R
r
r
RR
rR
Rr
rr
RR
Rr
Rr
rr
Pianta con fiori
rossi
rossi
rossi
bianchi
F2
Configurazione genetica
RR
Rr
Rr
rr
omozigote dominanti
eterozigote
omozigote recesivo



Incrocio tra due piante di pisello eterozigoti per il colore del petalo: violetto (B, dominante) e bianco (b, recessivo)

Genetica

Un carattere dominante è quello che si manifesta e che impedisce la comparsa dell'altro carattere. Il gruppo sanguigno A è un carattere dominante perché impedisce al gruppo sanguigno 0 di comparire.

Anche il gruppo Sanguigno B è un carattere dominante:

Genotipo (DNA)	Gruppo sanguigno
A0 o AA	A
AB	AB
B0 o BB	B
00	0

Solo se il gene del gruppo sanguigno possiede entrambi gli alleli 0 (coppia allelica 00) l'analisi del suo sangue darà come risultato "gruppo 0".

Genetica

		PADRE	
		A	0
MADRE	A	AA (gruppo sanguigno A)	A0 (gruppo sanguigno A)
	0	A0 (gruppo sanguigno A)	00 (gruppo sanguigno O)

Possible genotipo del figlio

Dominanza/recessività

Gene dominante (AA) : si manifesta impedendo la comparsa del carattere presente sull'allele omologo :

- Lentiggini
- Occhi scuri
- Capelli ricci

Gene recessivo (aa) : si manifesta solo in condizioni di omozigosi :

- Albinismo
- Occhi azzurri
- Capelli lisci

Dominanza incompleta o codominanza : quando il fenotipo è intermedio fra le due caratteristiche

Dominanza/recessività

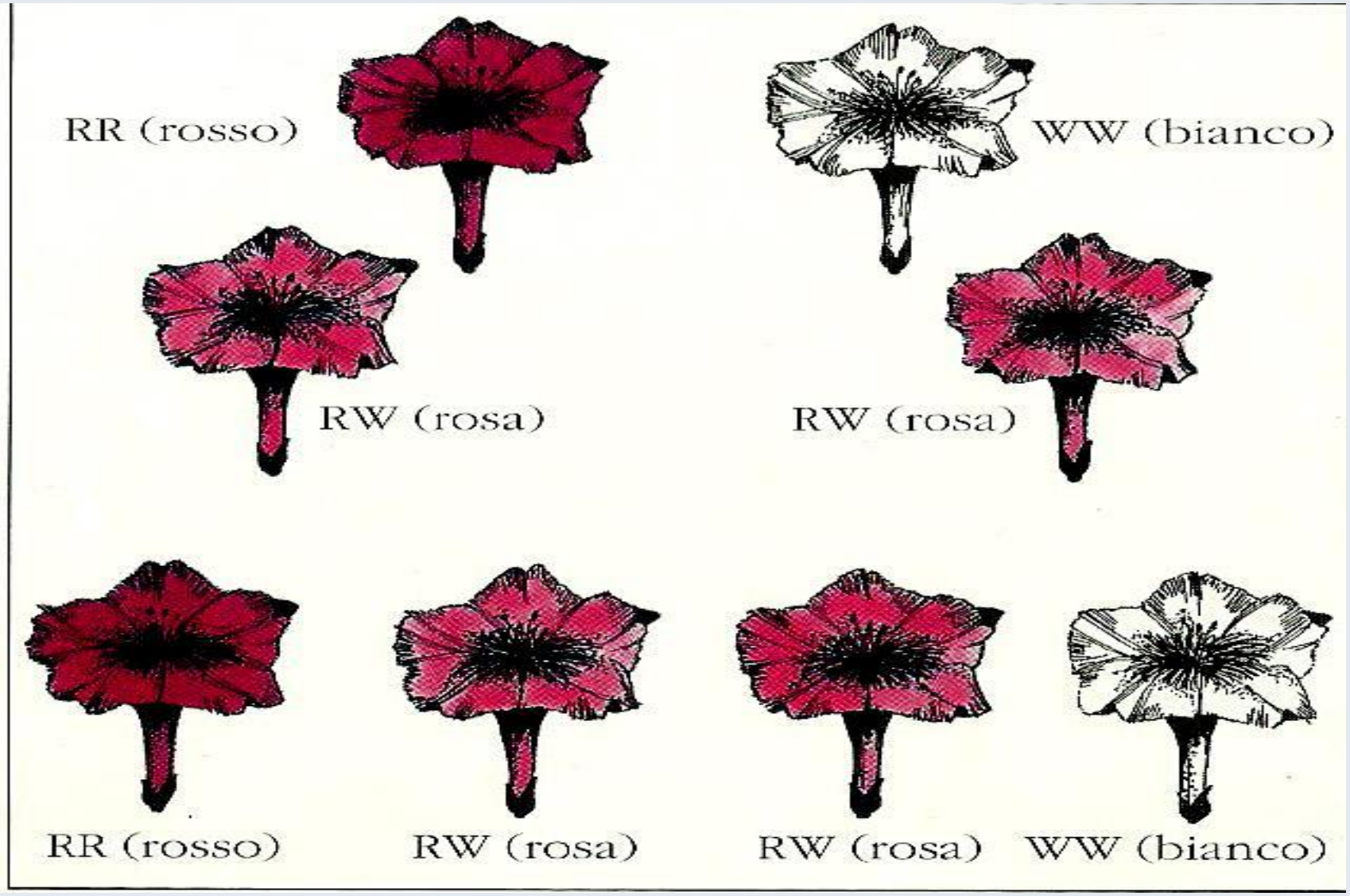
- Alcuni tratti coinvolgono probabilmente più di un gene. ES :

- Colore dell'iride : marrone o nero (dominante), verde o azzurro (recessivo)
- Colore dei capelli : castano o nero (dominante), biondo o rosso (recessivo)
- Capacità di arrotolare la lingua : presente (dominante), assente (recessiva)
- Pollice dell'autostoppista : non ricurvo (dominante), ricurvo (recessivo)
- Fossetta sul mento : presente (dominante), assente (recessiva)
- Lobi dell'orecchio : liberi (dominanti), attaccati alla testa (recessivi)

Dominanza/recessività

- Forma del naso : a patata (dominante), a punta (recessivo)
- Capacità di muovere le orecchie : assente (dominante), presente (recessivo)
- Direzione del mento : parallelo alla testa (dominante), leggermente curvato in avanti (recessivo)
- Colorazione bianca dei capelli durante l'invecchiamento : ritardata (dominante), anticipata (recessiva)
- Vene delle braccia : poco visibili (dominanti), molto visibili (recessive)

Codominanza



EPIGENETICA

Epigenetica

I caratteri di un organismo possono essere determinati sia dai geni sia dall'ambiente :

Es. – geni : colore occhi, capacità di arrotolare la lingua, distinguere i colori

– ambiente : nutrizione, clima, attività del soggetto, …

I caratteri non determinabili dai geni possono essere ereditabili

I geni, che controllano l'espressione dei vari caratteri, non cambiano al variare delle condizioni ambientali; la loro espressione però può essere modificata da vari fattori esterni quali Temperatura, Luce, Pressione atmosferica, …

Epigenetica

L'ambiente condiziona profondamente la nostra biologia, e per ambiente va inteso sia l'ambiente esterno quindi paesaggistico, sociale, alimentazione, aria, acqua.. ma anche quello interno.

L'ambiente interno è fatto di azioni e reazioni, i tramiti visivi degli impulsi esterni ed interni, i pensieri, le emozioni (quindi la nostra mente) non dimenticando ovviamente tutta la componente chimica e biochimica.

Nasce così una trentina di anni fa …

L'epigenetica (dal greco: ***επί* sopra**-*genetica*) è lo studio di mutazioni ereditarie nel fenotipo o nell'espressione dei geni causata da meccanismi diversi dalle mutazioni delle corrispondenti sequenze di DNA .

Epigenetica

Per modifiche epigenetiche si intendono tutte quelle modifiche chimiche (es. metilazione) a carico del DNA e delle proteine che con esso interagiscono influenzandone la trascrizione. Queste modifiche, pur non alterando direttamente l'informazione contenuta in un gene, non solo ne modulano l'attività, ma sono anche ereditabili

- METANO : CH_4
- GRUPPO METILICO : $-CH_3$

Questi processi **NON PORTANO CAMBIAMENTI AL GENE**

il gene NON VIENE MUTATO
viene acceso o spento

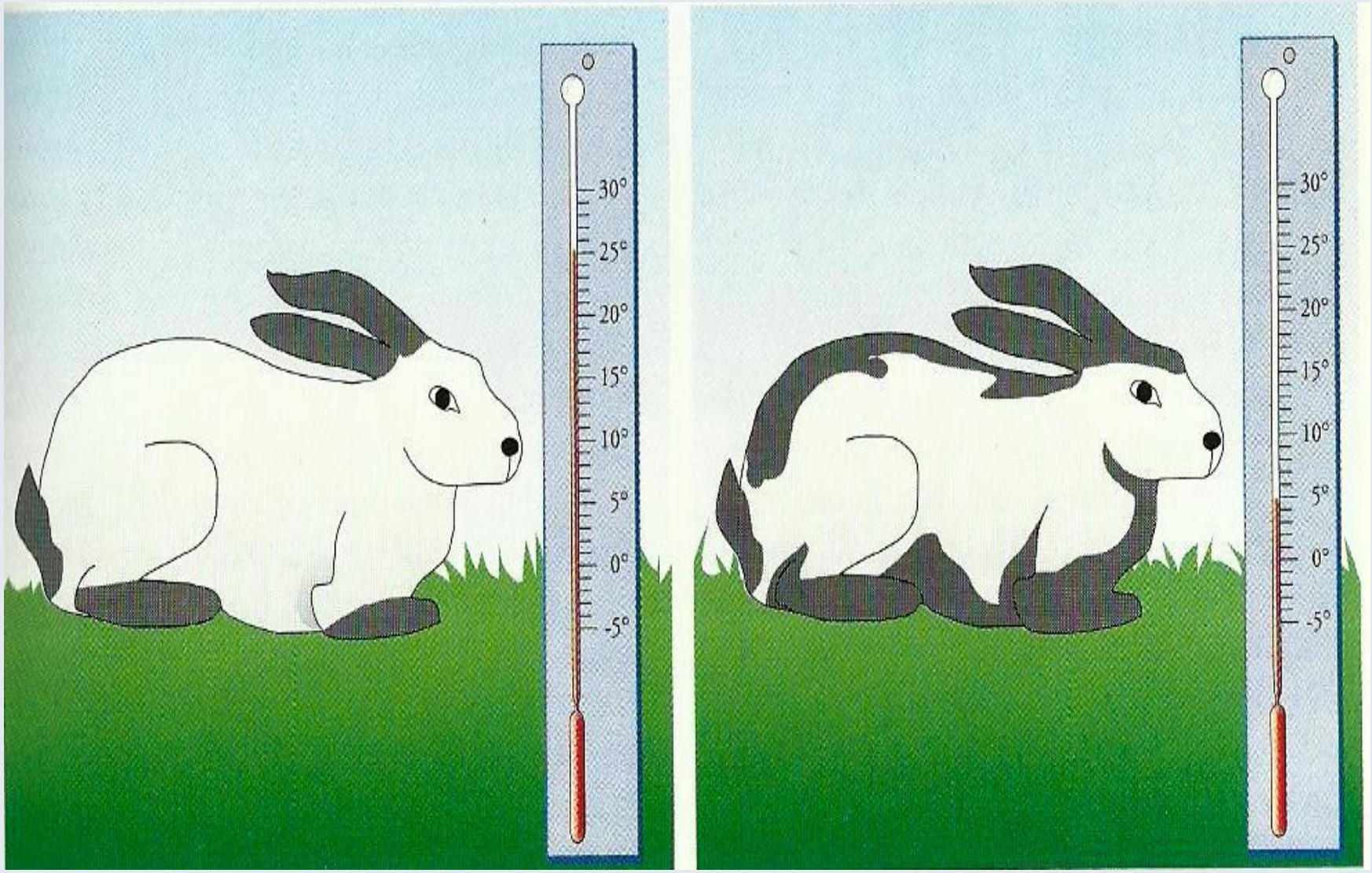
Epigenetica

- Uno dei primi esperimenti di epigenetica fu fatto sul coniglio himalayano.

- Si tratta di una specie che vive a 25°C e presenta il pelo di colore bianco con le estremità del corpo di colore nero. Se messo a vivere a temperature superiore ai 30°C il pelo diventa totalmente bianco, viceversa, se messo in condizioni di temperatura inferiori a 10°C il pelo diventa per la maggior parte nero.
- Quindi ambiente esterno che condiziona l'interno. Magari sente freddo ed è intuitivo il perchè del pelo nero : trattiene calore.

I geni che controllano la melanina si attivano (geni temperatura-dipendenti) (perché l'allele Himalaya, che codifica per la produzione di pigmento, è attivo solo alle basse temperature; 10° vs 25°)

Epigenetica



Epigenetica

- Due semi di grano presi da una stessa spiga hanno geni identici, ma, se piantati in due campi diversi, l'uno all'ombra, asciutto e non concimato e l'altro al sole, ben irrigato e concimato, faranno crescere due piante di grano molto diverse fra loro, l'una con una sola spiga stentata, l'altro con parecchie spighe molto grosse.

- Classico es. di : due bambini orfani e gemelli geneticamente identici separati e adottati da due famiglie diverse, l'una povera, in un piccolo villaggio di campagna di una regione depressa e l'altra ricca, residente in una grande città di una regione industriale. La storia racconta che a vent'anni i due gemelli erano diventati molto diversi per le loro capacità fisiche e culturali, ma non ci è dato sapere quale dei due fosse più simpatico e più felice.

Epigenetica

Il profilo epigenetico di un individuo si definisce anche durante la vita intrauterina e influisce sullo stile di vita.

Ad esempio, è scientificamente dimostrato che fumare sigarette durante la gravidanza determini modifiche epigenetiche nel feto tali da inficiarne la normale crescita intrauterina, e da indurre nel nascituro, sin dall'infanzia, lo sviluppo di disturbi comportamentali che ne mineranno il benessere psico-fisico.

Epigenetica

Attraverso modifiche epigenetiche, la *sedentarietà* e una *dieta ipercalorica* potrebbero determinare l'insorgenza del diabete non solo nei soggetti direttamente interessati, ma anche nelle generazioni future.

Allo stesso modo, modifiche epigenetiche indotte da *sostanze insalubri* assunte dalla madre potrebbero essere trasmesse al feto e questo, da adulto, porterebbe con sé e trasmetterebbe alle generazioni future il danno, anche vivendo in un ambiente salubre.

Epigenetica

- L'epigenetica si sta ponendo al centro della medicina moderna perché, a differenza della sequenza del DNA che è sempre uguale in tutte le cellule di un dato organismo, cambiamenti epigenetici indotti dalla dieta o dell'esposizione a fattori ambientali, potrebbero inficiare le piene funzioni del DNA con conseguenze il più delle volte deleterie.

- Livelli inappropriati di metilazione del DNA contribuiscono all'insorgenza dello stato di malattia: se in eccesso possono spegnere geni necessari, se in difetto possono attivarli nella cellula sbagliata, o al momento sbagliato, portando al danno tissutale.

Epigenetica

- Modifiche epigenetiche di geni target sono strettamente associate all'invecchiamento precoce, all'insorgenza del cancro, allo sviluppo di patologie età correlate (es. aterosclerosi), all'insorgenza delle patologie neurodegenerative e del diabete di tipo II

- Questo tipo di eredità epigenetica di una malattia metabolica indotta da una dieta non sana potrebbe essere un'altra causa importante del drammatico aumento globale nella prevalenza del diabete a partire dagli anni sessanta.
- L'aumento di pazienti diabetici osservati in tutto il mondo è stato infatti troppo veloce per poter essere spiegato come effetto di mutazioni nei geni (ossia a carico del DNA).

Epigenetica

- I neonati di genitori obesi hanno modificazioni epigenetiche che non necessariamente si manifestano con un fenotipo di obesità ma hanno un alto rischio d'avere patologie croniche da adulto.

- Risultati di test hanno mostrato che sia gli ovociti sia gli spermatozoi trasmettono informazioni epigenetiche, che nella prole di sesso femminile hanno portato ad obesità grave.

- Nella prole maschile sono invece i livelli di glucosio a essere maggiormente colpiti.

- I dati mostrano inoltre che il contributo materno alla variazione del metabolismo nella prole è superiore a quello paterno.

Epigenetica

Quali sono i benefici che uno stile di vita sano ed attivo apporta alla funzionalità del nostro DNA?

Attraverso modifiche epigenetiche, l'esercizio fisico modula (in meglio) l'espressione di diversi geni target sia nel muscolo che in diversi altri organi.

I risultati :

- potenziamento delle nostre difese antiossidanti
- conseguente riduzione del danno ossidativo
- ottimizzazione del metabolismo energetico e del turnover delle macromolecole biologiche
- potenziamento dei meccanismi di riparo del danno tissutale

In pratica, uno stile di vita sano ed attivo preserva il benessere psico-fisico di un individuo perché preserva la piena funzionalità del suo genoma.

Epigenetica

Le capacità genetiche sono potenziali perché influenzate profondamente dall' interazione dell'organismo stesso e l'ambiente che lo circonda.

Il Progetto Genoma ha chiarito che tra i genomi dei singoli individui esistono milioni di piccole differenze, che condizionano fortemente le caratteristiche delle cellule umane, dei tessuti e degli organi e che determinano la predisposizione di un soggetto a rispondere ad una determinata dieta, con influenze più o meno positive.

Da qui è nata la *NUTRIGENOMICA* :

Epigenetica

NUTRIGENOMICA : disciplina che va ad individuare le relazioni tra cibo e patrimonio genetico.

E' recente la scoperta (E. Liotta – La dieta smart food - IEO) che esistono cibi in grado di influenzare biochimicamente l'espressione di alcuni geni e quindi lo stato di salute:

- Inibire i geni dell'invecchiamento (gerontogeni, es. «p66»)
- Attivare i geni della longevità

Epigenetica

Geni dell'invecchiamento :

Si attivano quando si mangia in abbondanza; con l'obiettivo di assicurare energia immediata da investire nella riproduzione, garantire scorte nei tempi di magra, e proteggersi in condizioni climatiche ostili.

Effetto collaterale : → il declino !

Poiché :

- l'iperproduzione di energia aumenta l'ossidazione, la formazione di radicali liberi (stress ossidativo) , si bloccano i sistemi di autoriparazione … apoptosi/tumori .
- Accumulo di grasso : produzione di ormoni ed altre sostanze infiammatorie innescando meccanismi che inducono il cancro e patologie cardiocircolatorie

L'evoluzione ha selezionato geni come p66 per utilizzare al meglio le risorse energetiche in un mondo avaro di cibo , allo scopo di procreare.

Epigenetica

Geni della longevità :

Si attivano quando c'è poco cibo per «ottimizzare l'investimento dell' energia» e quindi rinviare la procreazione a tempi migliori.

Si è sperimentato che una dieta povera di calorie attiva i geni della longevità e inibisce quelli dell'invecchiamento.

Non solo aumenta la durata dell'esistenza ma si riducono le malattie senili come il cancro, patologie cardiovascolari e neurodegenerative come Alzheimer e Parkinson.

L'aumento della longevità risulta dall'azione combinata di centinaia di *loci*

Lavori sperimentali basati su Metanalisi.

Epigenetica

Fenotipo = genotipo + ambiente

ES:

- due gemelli monozigoti possono diversificarsi se vivono in ambienti diversi
- Le Api femmine hanno lo stesso corredo cromosomico ma può diventare regina solo quella che viene alimentata con la pappa reale
- I conigli himalayani hanno diverso colore della pelliccia a seconda della T° alla quale vivono

Epigenetica

Fenotipo = genotipo + ambiente

Ognuno di noi è il risultato :

- della sua costituzione genetica,
- della casualità (un uomo ed una donna trasmettono al proprio figlio circa 70 nuove mutazioni non presenti nel proprio DNA)
- e dell'interazione con l'ambiente

Genetica delle Popolazioni

Genetica delle Popolazioni

La genetica delle popolazioni si occupa di come le leggi di Mendel e gli altri principi della genetica si applichino a intere popolazioni di organismi interfecondi.

Per quanto riguarda la specie umana analizza :

- le popolazioni contemporanee su diversa scala (dalle piccole tribù a interi gruppi continentali)
- le affinità genetiche fra gruppi
- i motivi delle differenze nell'incidenza di malattie ereditarie e di altri caratteri somatici
- l'effetto dell'eventuale isolamento riproduttivo di grado variabile

Genetica delle Popolazioni

La terra si è formata 4 miliardi e mezzo di anni fa, solo dopo 300 milioni di anni ha cominciato a risultare ospitale per la vita che però ha atteso altri 400 milioni di anni prima di comparire.

Non si sa come sia nata la vita, cioè come si sia formata la prima cellula

Si saranno probab verificati vari tentativi non andati a buon fine.

Quando è sorta per la prima volta la vita non c'erano intorno altri esseri viventi voraci !!

Circa 7-8 milioni di anni fa i primati non umani hanno dato luogo ai gorilla, orangutan, scimpanzé, bonobo mentre nella nostra linea evolutiva molte forme vissero anche in contemporanea (Homo sapiens, di Neanderthal, Floreniensis,…)

2,5 milioni di anni fa Homo sapiens progettò ed usò un primo e rudimentale strumento !!!

Ciò dimostra la capacità di questi ominidi di vedere aldilà della superficie delle cose

Genetica delle Popolazioni

Si ipotizza che circa 2 milioni di anni fa i primi membri del genere Homo migrarono dall'Africa probabilmente a causa delle variazioni climatiche (periodi di pioggia intensa alternati a periodo di siccità) e si dispersero per la maggior parte del vecchio mondo, arrivando fino a sud-est asiatico.

- La colonizzazione dell'Asia ha seguito presumibilmente le direttrici del Sinai e dello Yemen.
- La Cina è stata popolata più di un milione di anni fa
- L'Europa occidentale è stata per la prima volta popolata circa 1,2 milioni di anni fa

Genetica delle Popolazioni

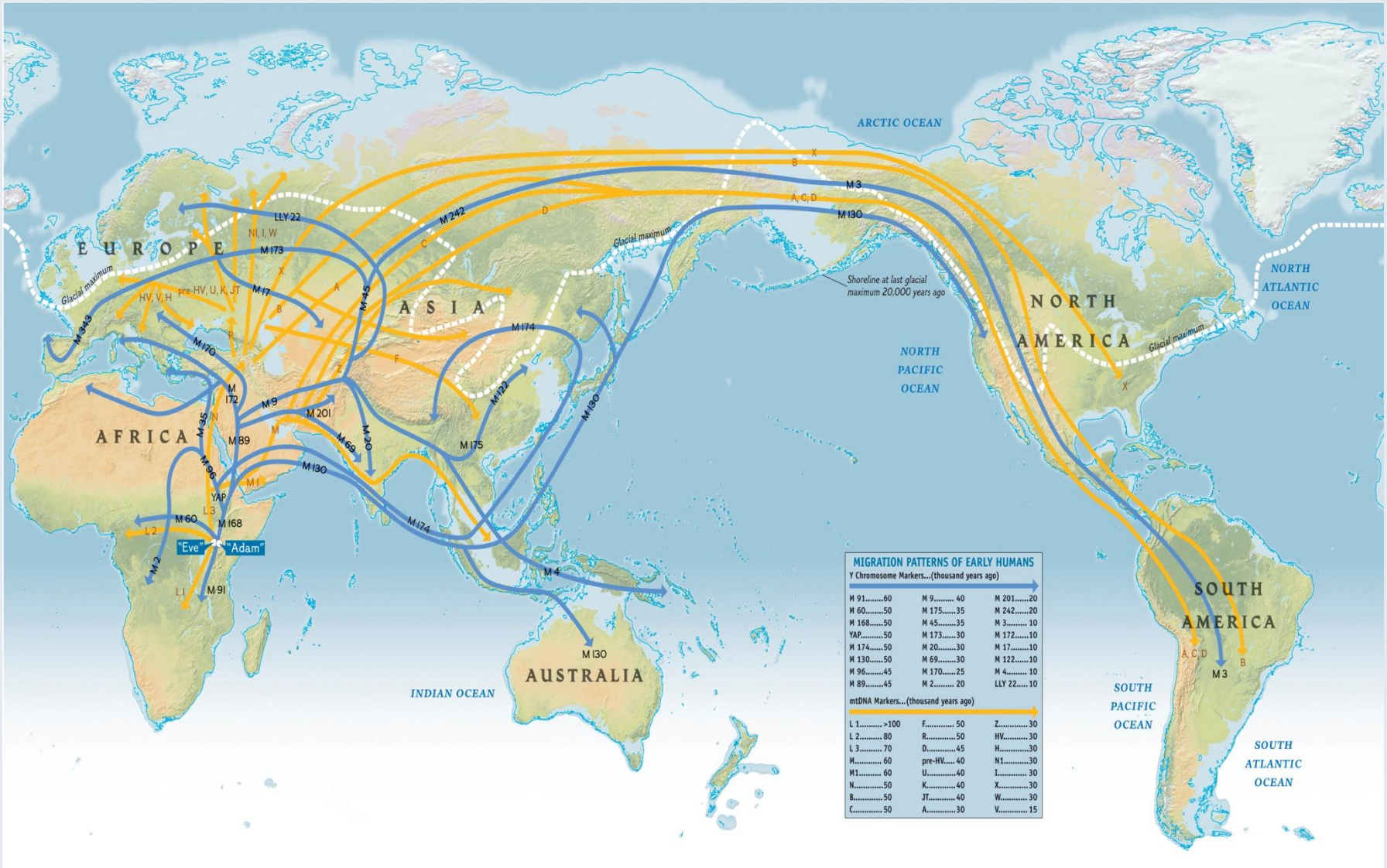
Esistono teorie più o meno condivise sulle origini dell'uomo contemporaneo.

L'*ipotesi dell'origine unica* propone che gli uomini moderni si siano evoluti in Africa e che siano poi migrati all'esterno sostituendo quegli ominidi che abitavano già le altre parti del mondo.

Su di essa sussistono vastissime evidenze paleoantropologiche (date da diverse migliaia di ritrovamenti fossili), evidenze archeologiche, linguistiche, climatologiche (modificazioni climatiche e conseguenti selezioni della popolazione), genetiche (mtDNA e nucleare, in particolare loci del cromosoma Y)

L'analisi filo-geografica ha infatti mostrato che il popolamento dei continenti da parte dell'uomo moderno è proceduto ad ondate successive a partire dal continente africano.

Genetica delle Popolazioni



Genetica delle Popolazioni

Nel corso degli ultimi 100.000 anni le diverse popolazioni umane si sono ampiamente diffuse e hanno colonizzato gli angoli più remoti del nostro pianeta.

Subendo la forza delle diverse pressioni selettive, le popolazioni si sono adattate ai differenti ambienti e si sono a poco a poco modificate, a volte manifestando effetti fenotipici evidenti, quale ad esempio la colorazione della pelle e la statura, a volte più nascosti, come la capacità di resistere alle malattie o di digerire determinati alimenti con un maggior successo riproduttivo.

Genetica delle Popolazioni

il pool genetico di un gruppo di individui è composto da geni che provengono da numerosi ascendenti differenti e hanno quindi risentito di proprie dinamiche demografiche ed eventualmente di propri vantaggi o svantaggi a causa della selezione naturale.

Utilizza metodologie come genomica, proteomica, costituzione di una banca dati del genoma umano

Genetica delle Popolazioni

Studia la frequenza con cui particolari geni, ed i loro alleli, si trovano ed evolvono all'interno di una popolazione.

Popolazione = gruppo di individui :

- Abbastanza numeroso
- Accoppiamenti casuali
- Frequenza di mutazioni uguali fra gene selvatico e gene mutato
- Non soggetto ad alcun vantaggio selettivo fra i genotipi (AA, Aa, aa)

proprio lo studio delle variazioni corrisponde allo studio dei fenomeni evolutivi.

E' inevitabile che gli esseri viventi evolvano perché i loro genomi cambiano impercettibilmente in continuazione.

L'evoluzione non è solo un processo storico ma un continuo cambiamento.

Genetica delle Popolazioni

In ogni popolazione umana, vivente in una determinata regione della Terra, la selezione naturale ha favorito le varianti geniche che risultavano più adeguate nel processo di adattamento all'ambiente.

Non stupisce dunque la diversità di mutazioni osservata nelle varie popolazioni.

Sebbene non siano ancora chiare tutte le funzioni controllate da questi 582 geni, circa 50 sembrano essere adattamenti alle malattie o alle modificazioni della dieta.

Genetica delle Popolazioni

- Tra questi compaiono geni che codificano proteine utili nella regolazione dell'insulina, nella digestione di zuccheri e amido, nel trasporto degli acidi grassi e nella regolazione della risposta immunitaria contro i patogeni.
- Lo sviluppo degli osteoblasti che sono responsabili della formazione ossea
- La morfologia dei capelli (diametro, e sezione, forma di fibra, proprietà meccaniche, pettinabilità e l'umidità) hanno tratti distintivi tra le popolazioni umane
- La differenziazione dei melanociti che producono melanina

Genetica delle Popolazioni

Anche il confronto del DNA mitocondriale (mtDNA) per rintracciare la linea materna e del DNA del cromosoma Y per rintracciare la linea paterna fornisce informazioni su quando e dove i gruppi si siano spostati nel mondo durante le varie ondate di migrazione dei popoli.

Genetica delle Popolazioni

Se un gruppo di popoli migra oppure vive a lungo geograficamente isolato e dunque non avviene alcuno scambio con altri gruppi, si sviluppano alcuni tipi specifici di mutazione.

Se tali modelli si diffondono in svariati popoli, questi ultimi sono imparentati.

Alcuni modelli compaiono unicamente in determinate popolazioni, in questo caso è possibile dimostrare la discendenza proprio da essi.