

**GENETICA GENERALE  
E  
MOLECOLARE UMANA**

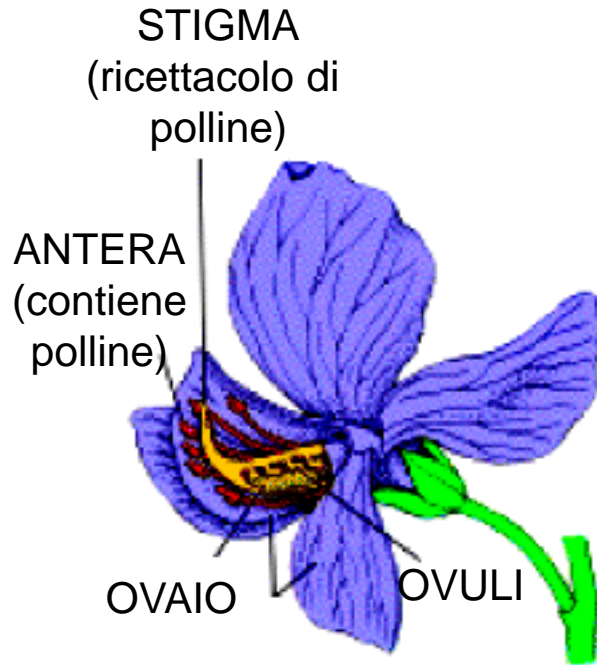
# Gregor Mendel

Risultati ripetibili e  
Statisticamente significativi



■ **Figura 10.1** Gregor Johann Mendel (1822-1884): il “padre” della Genetica.

# Gli esperimenti di Mendel

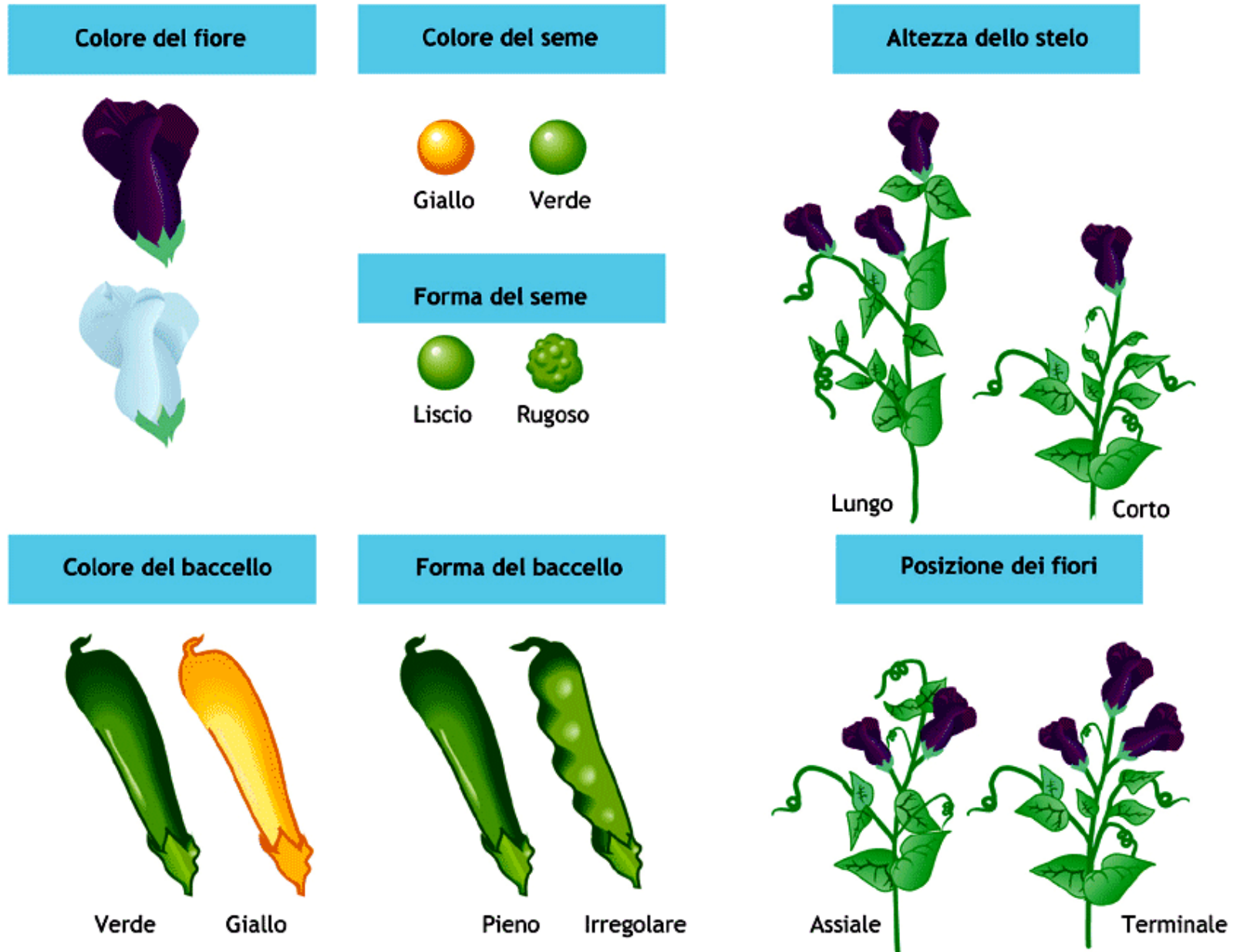


Mendel scelse di lavorare con i piselli commestibili, *Pisum sativum*, perché:

1. Numerose varietà (34) potevano essere reperite dal locale venditore di semi.
2. I piselli si possono auto-fecondare e cross-fecondare.

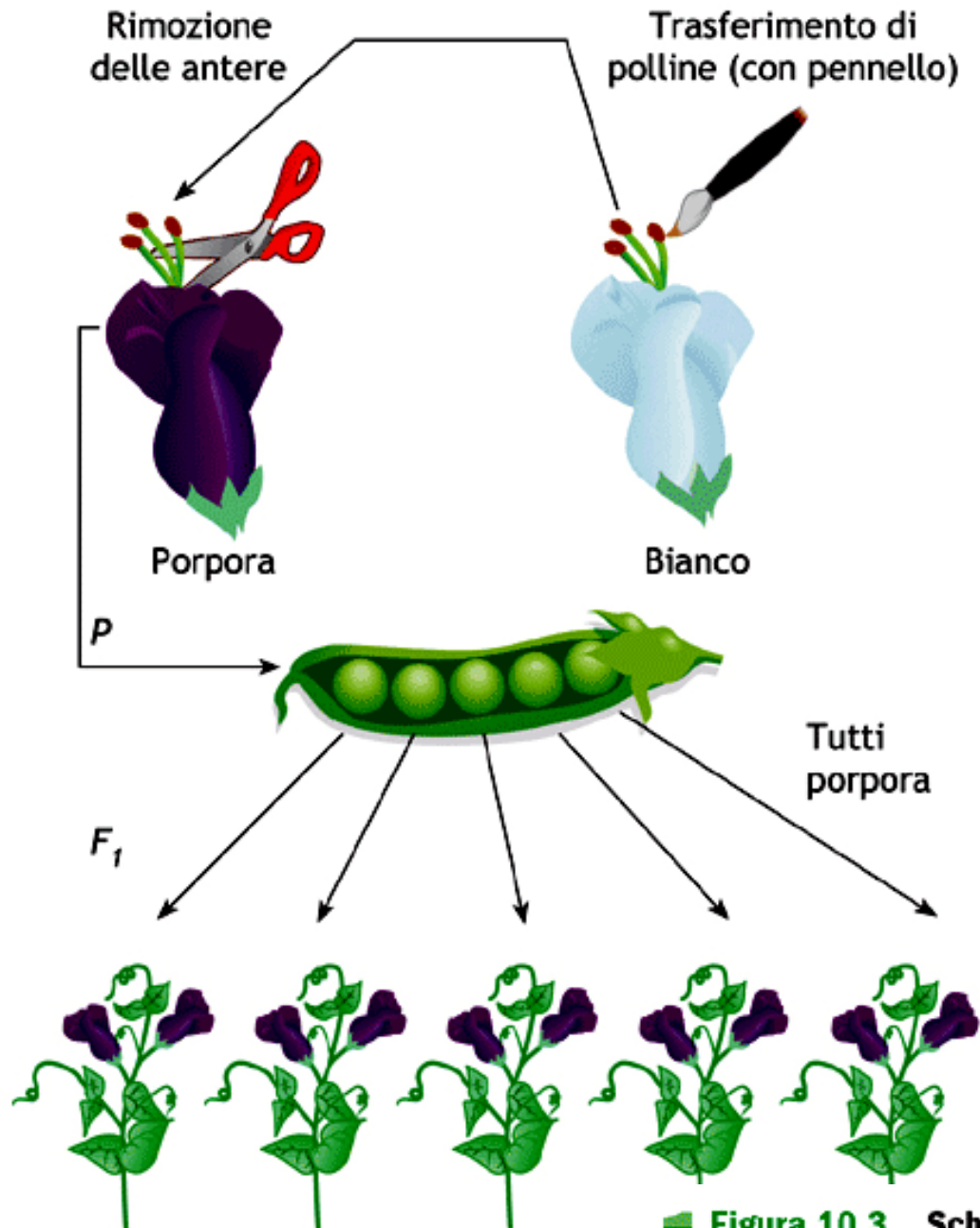
Mendel come prima cosa stabilì che **ciascuna varietà parentale (P) si comportava come una linea pura, vale a dire**, quando si riproduceva per autofecondazione dava origine a piante tutte uguali a se stessa.

# Esperimenti di Gregor Mendel



■ **Figura 10.2** I caratteri osservabili nel pisello odoroso (*Pisum sativum*) e scelti da Mendel per i suoi studi.

# Esperimenti di Gregor Mendel

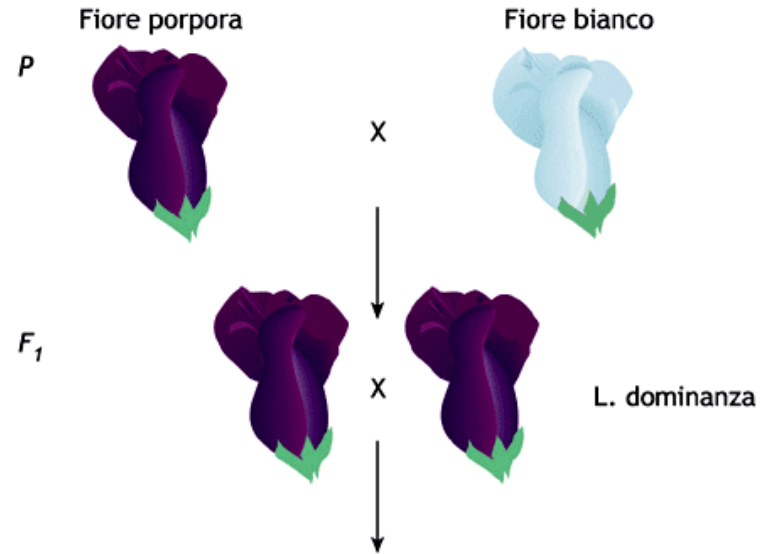


■ Figura 10.3 Schema della procedura di impollinazione artificiale.

# Esperimenti di Gregor Mendel

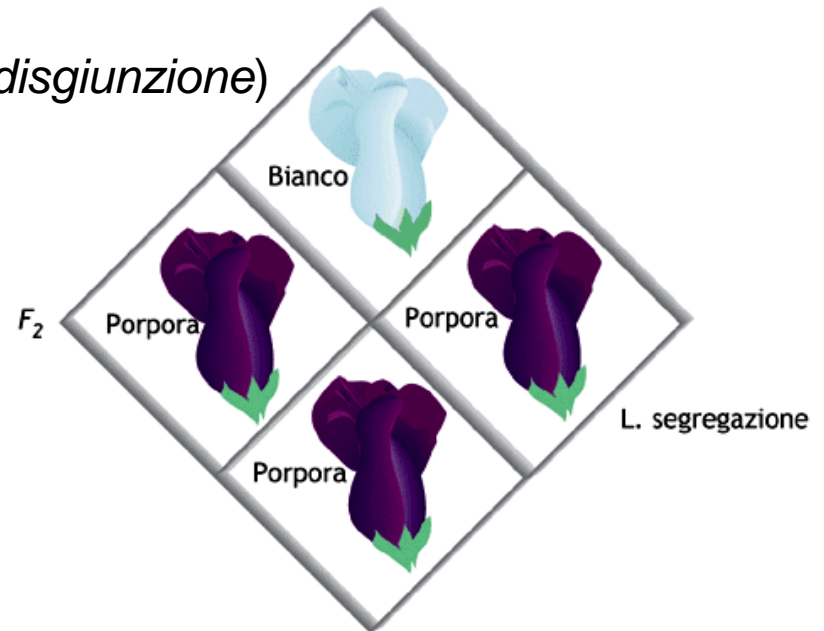
## Caratteri singoli e la segregazione

### 1. Legge della dominanza



### 2. Legge della segregazione (o *legge della disgiunzione*)

Rapporto 3:1



■ **Figura 10.5** Rappresentazione di un "classico" incrocio attuato da Mendel.

## Gli esperimenti di Mendel

Mendel lasciò che ogni pianta della  $F_1$  si auto-impollinasse, cioè ogni stigma veniva fecondato dal suo stesso polline: **la seconda generazione filiale** risultante ( $F_2$ ) era costituita da piante che mostravano sia il carattere dominante che quello recessivo. I risultati furono i seguenti:

<b>P</b>	<b><math>F_1</math></b>	<b><math>F_2</math></b>	<b>Rapporto</b>
<i>liscio x rugoso</i>	<i>liscio</i>	5474 <i>lisci</i> 1850 <i>rugosi</i>	2,96:1
<i>giallo x verde</i>	<i>giallo</i>	6022 <i>gialli</i> 2001 <i>verdi</i>	3,01:1
<i>colorato x bianco</i>	<i>colorato</i>	705 <i>colorati</i> 224 <i>bianchi</i>	3,15:1
<i>baccello liscio x baccello rugoso</i>	<i>liscio</i>	882 <i>lisci</i> 299 <i>rugosi</i>	2,95:1
<i>baccello verde x baccello giallo</i>	<i>verde</i>	428 <i>verdi</i> 152 <i>gialli</i>	2,82:1
<i>assiale x terminale</i>	<i>assiale</i>	651 <i>assiali</i> 207 <i>terminali</i>	3,14:1
<i>lungo x corto</i>	<i>lungo</i>	787 <i>lunghi</i> 277 <i>corti</i>	2,84:1

**Rapporto 3:1**

# Esperimenti di Gregor Mendel

## Caratteri singoli e la segregazione

Mendel continuò gli incroci della F<sub>2</sub> per autoimpollinazione ottenendo in F<sub>3</sub>

1. Tutte le piante con carattere recessivo a fiore bianco davano sempre piante a fiore bianco
2.  $\frac{1}{4}$  delle piante con il fiore porpora davano sempre piante con fiore porpora
3. I  $\frac{2}{3}$  restanti producevano piante a fiore porpora e bianco in un rapporto di 3:1

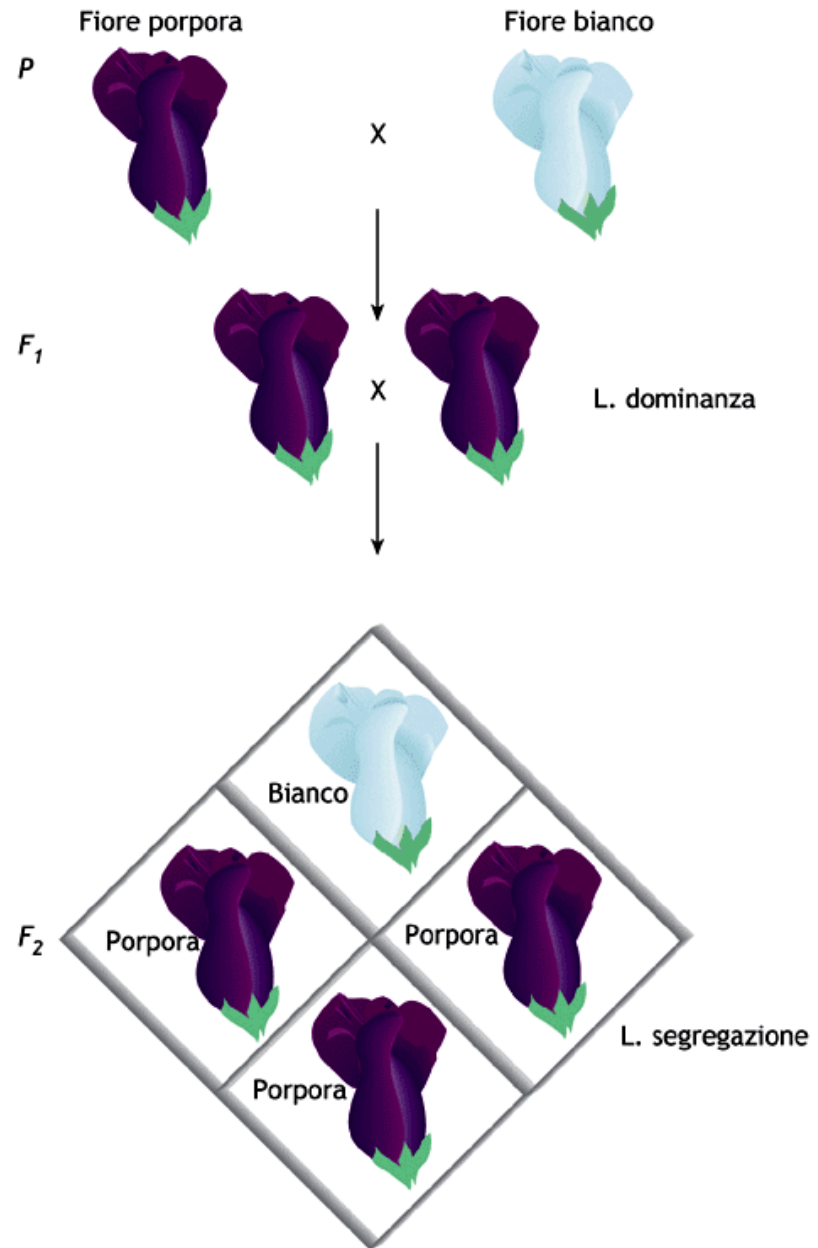


Figura 10.5 Rappresentazione di un "classico" incrocio attuato da Mendel.

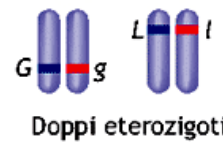
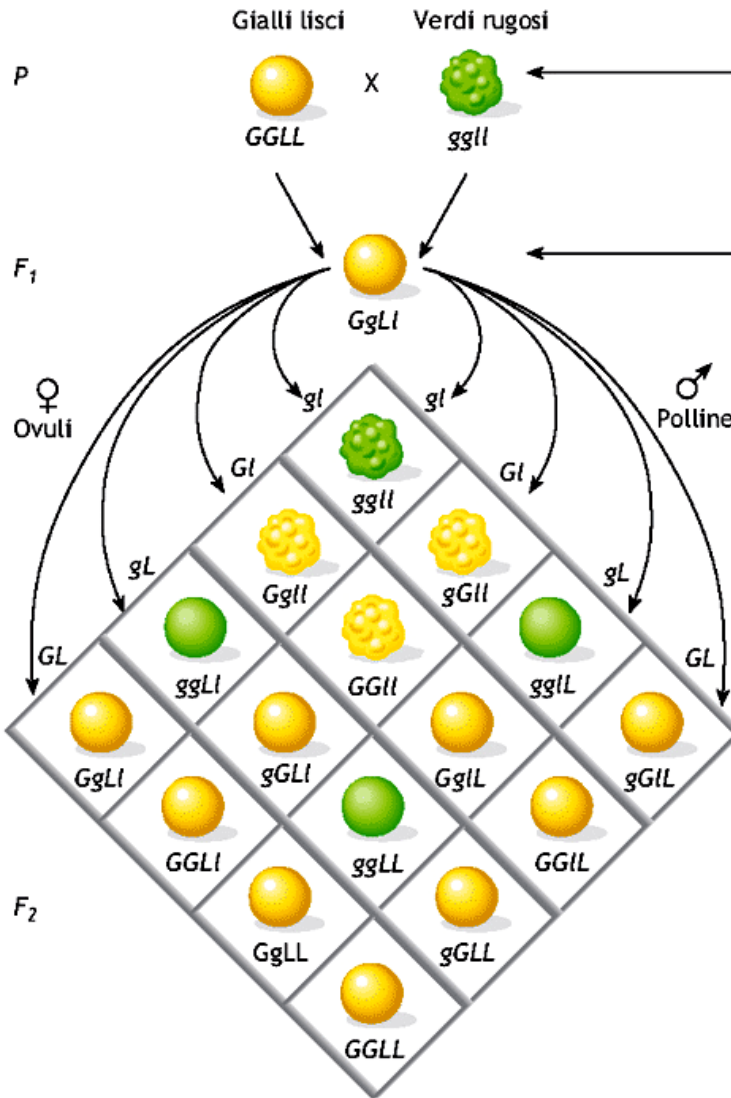




# Esperimenti di Gregor Mendel

## Caratteri e assortimento indipendente

## Quadrato di Punnett



consente di prevedere i rapporti genotipici e fenotipici dei discendenti di un incrocio

Rapporto 9:3:3:1

### 3. Legge dell'assortimento indipendente

Legge della segregazione indipendente dei "caratteri"

**Figura 10.7** Rappresentazione di un incrocio mendeliano in cui si illustra l'ereditarietà di due caratteri quali colore e forma del seme: "seme giallo e liscio (F<sub>1</sub>) × seme giallo e liscio (F<sub>1</sub>)" di *Pisum sativum*. Nello schema sono evidenziati i fenotipi, i genotipi, le classi gametiche, una semplificata rappresentazione dei relativi loci genici sui cromosomi. G e g = alleli rispettivamente per il colore giallo e verde dei semi; L e l = alleli rispettivamente per la forma liscia e rugosa dei semi.

## Gli esperimenti di Mendel

Il passo successivo del lavoro di Mendel fu l'esame della progenie ottenuta da incroci eseguiti tra piante che differivano tra loro per due caratteri (incrocio diibrido). Tipi parentali: caratteri dominanti liscio e giallo e caratteri recessivi rugoso e verde. Nella  $F_1$  tutte le piante risultarono possedere semi lisci e gialli, dimostrando ancora una volta il fenomeno della dominanza. Quando queste vennero auto-impollinate, la  $F_2$  risultò costituita da piante con semi nelle seguenti proporzioni:

315 *lisci, gialli*  
108 *lisci, verdi*

101 *rugosi, gialli*  
32 *rugosi, verdi*

In generale, quando vengono presi in esame due caratteri, si osserva nella  $F_2$  un rapporto di 9:3:3:1

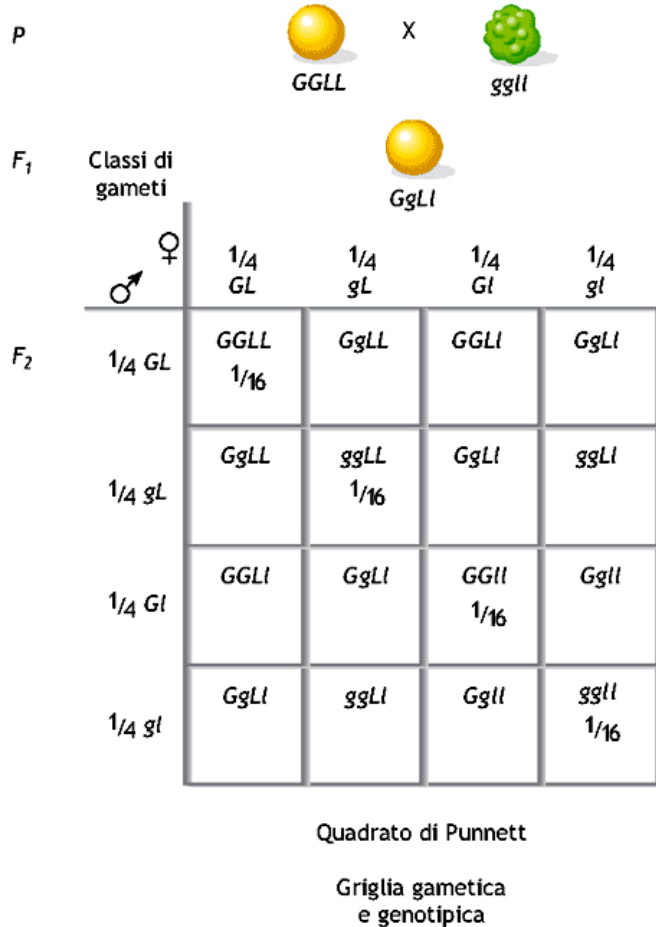
# Esperimenti di Gregor Mendel

## Leggi di Mendel

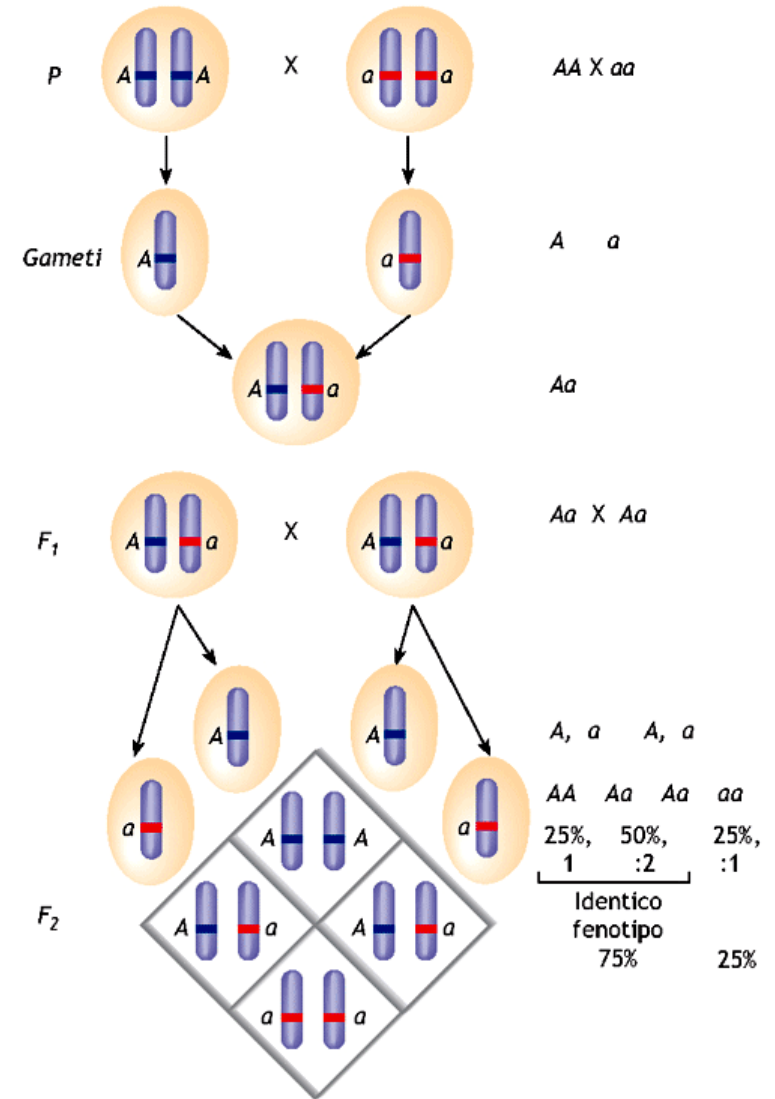
1. Legge della dominanza
2. Legge della segregazione dei caratteri
3. Legge della segregazione indipendente dei caratteri

# Esperimenti di Gregor Mendel

## Interpretazione oggi



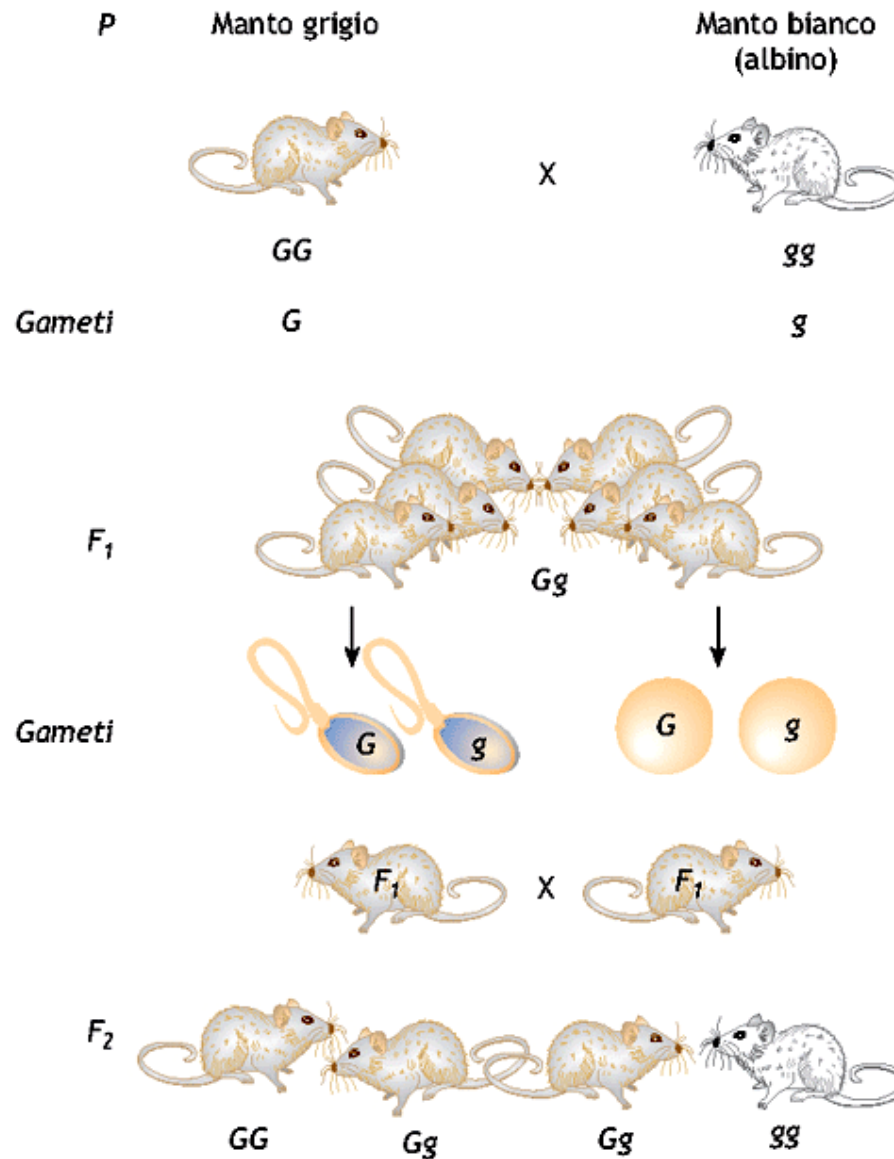
■ **Figura 10.9 Quadrato di Punnett.** Rappresentazione grafica per calcolare con efficienza e semplicità le possibili combinazioni degli alleli nei gameti di individui di un certo incrocio mendeliano tra individui che differiscono per due caratteri ( $G$  e  $g$  = alleli rispettivamente per il colore giallo e verde dei semi;  $L$  e  $l$  = alleli rispettivamente per la forma liscia e rugosa dei semi). Nello schema sono evidenziati i genotipi, le possibili classi gametiche e le loro proporzioni, le relative probabilità genotipiche e fenotipiche.



■ **Figura 10.8 Illustrazione schematica "citologica" e rappresentazione dei loci genici sui cromosomi di individui che differiscono per un carattere.** Nello schema sono evidenziati i genotipi, l'ipotetica posizione dei relativi alleli sui cromosomi, le possibili classi gametiche, le probabilità genotipiche e fenotipiche.  $A$  = allele per il colore porpora dei fiori;  $a$  = allele per il colore bianco.

# Esperimenti di Gregor Mendel

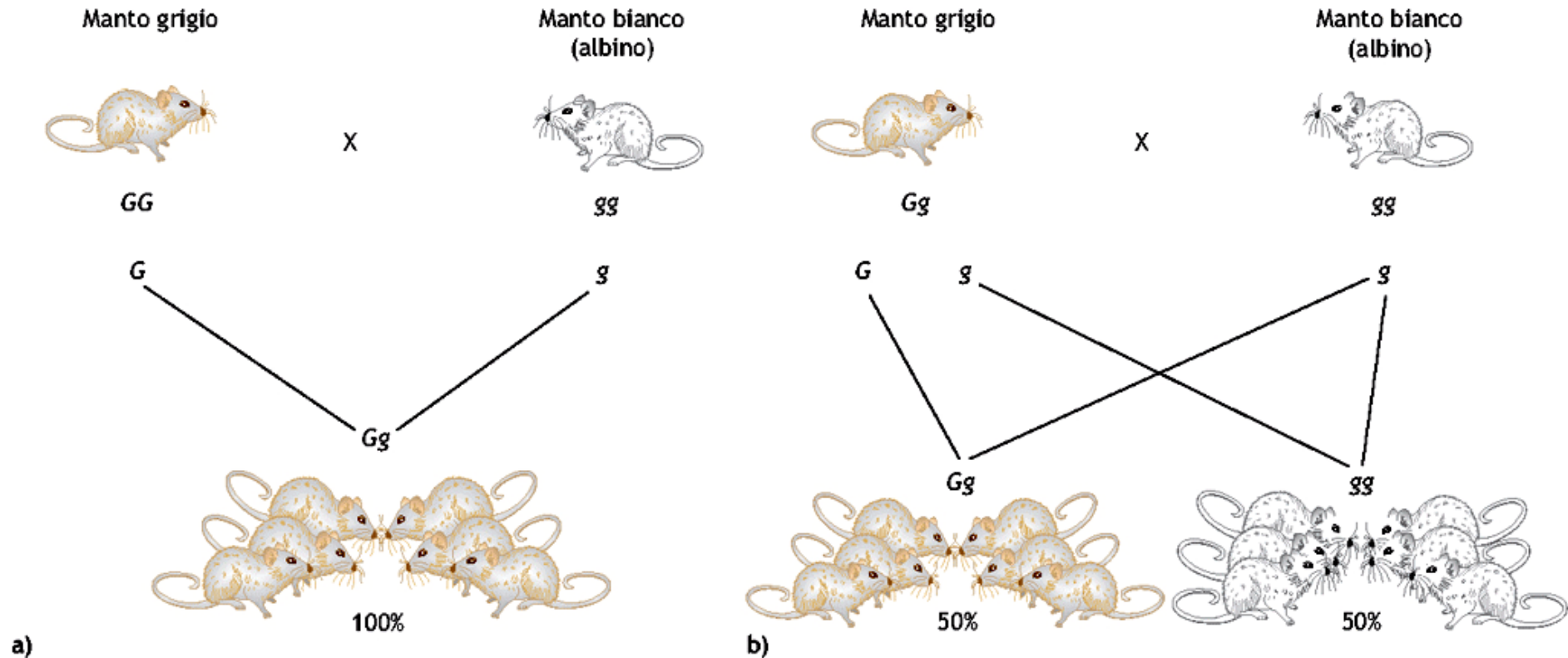
## Caratteri mendeliani negli animali



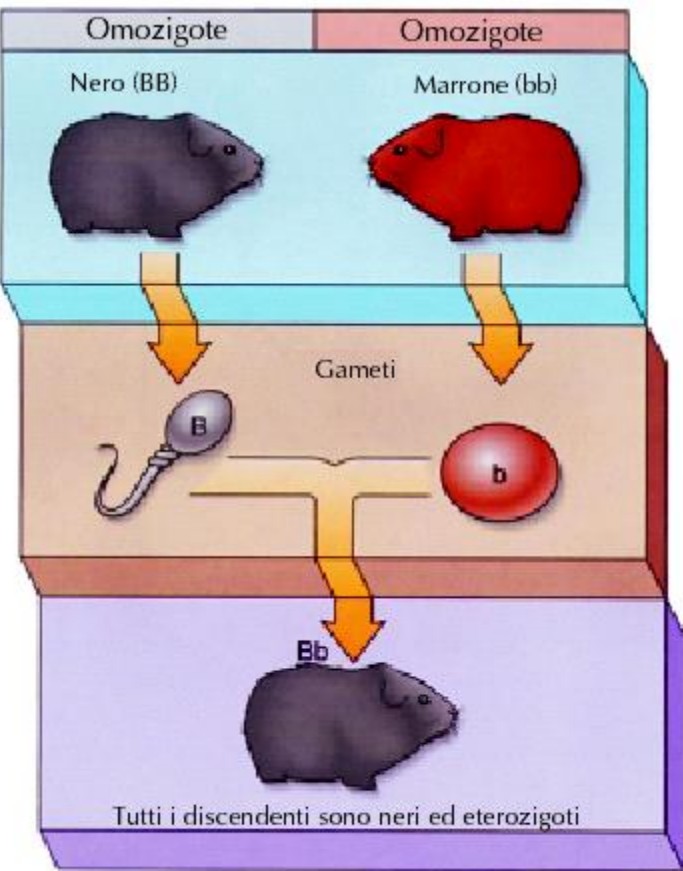
■ **Figura 10.10** Rappresentazione di incroci tra topi che differiscono per il solo carattere colore del manto: "manto grigio (P) × manto bianco (P)" e, successivamente, "manto grigio (F<sub>1</sub>) × manto grigio (F<sub>1</sub>)". G = allele per il manto grigio; g = allele per il manto bianco.

# Esperimenti di Gregor Mendel

## Il reincrocio o test cross

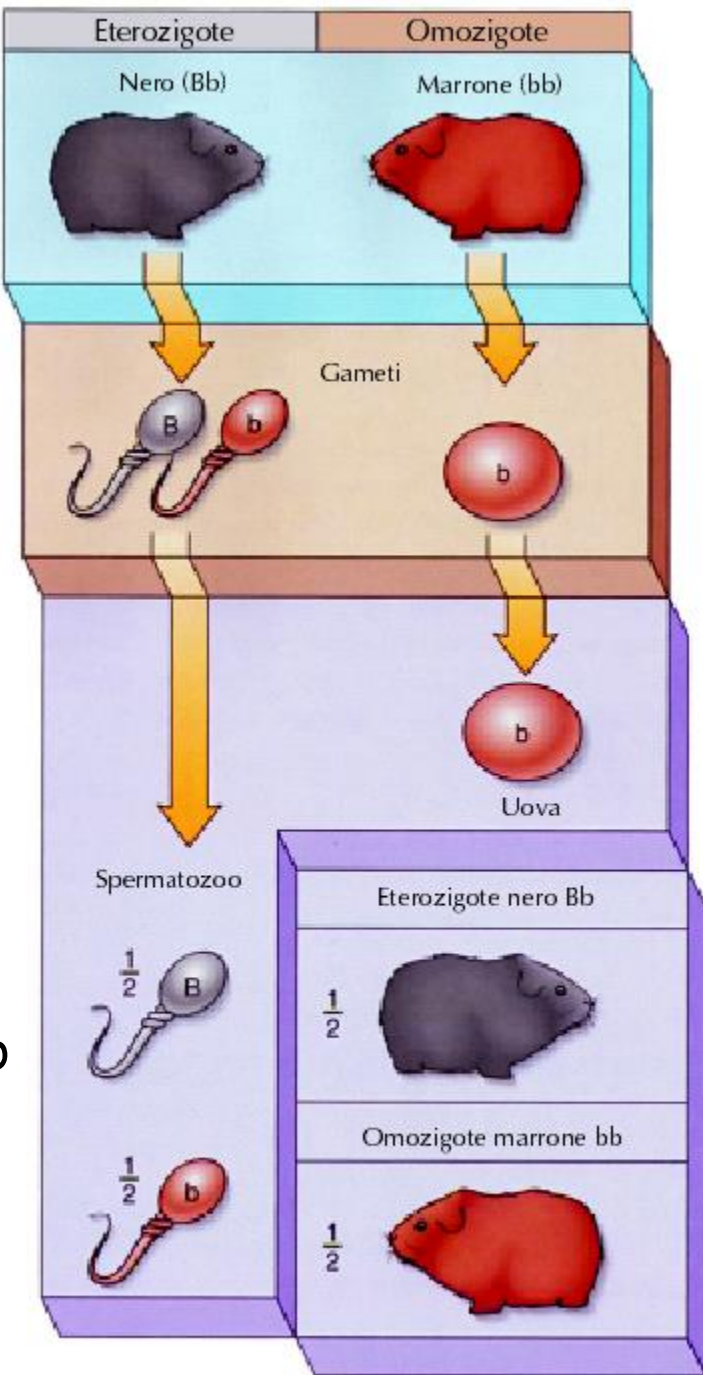


■ **Figura 10.11** Rappresentazione di incroci di prova (test-cross o reincrocio) tra topi "manto grigio  $\times$  manto bianco". Dall'analisi della progenie è possibile risalire al genotipo del genitore fenotipicamente dominante. **(a)** Genitore omozigote dominante e **(b)** eterozigote.  $G$  = allele per il manto grigio;  $g$  = allele per il manto bianco.



(a)

Il fenotipo di un individuo non sempre rivela il suo genotipo



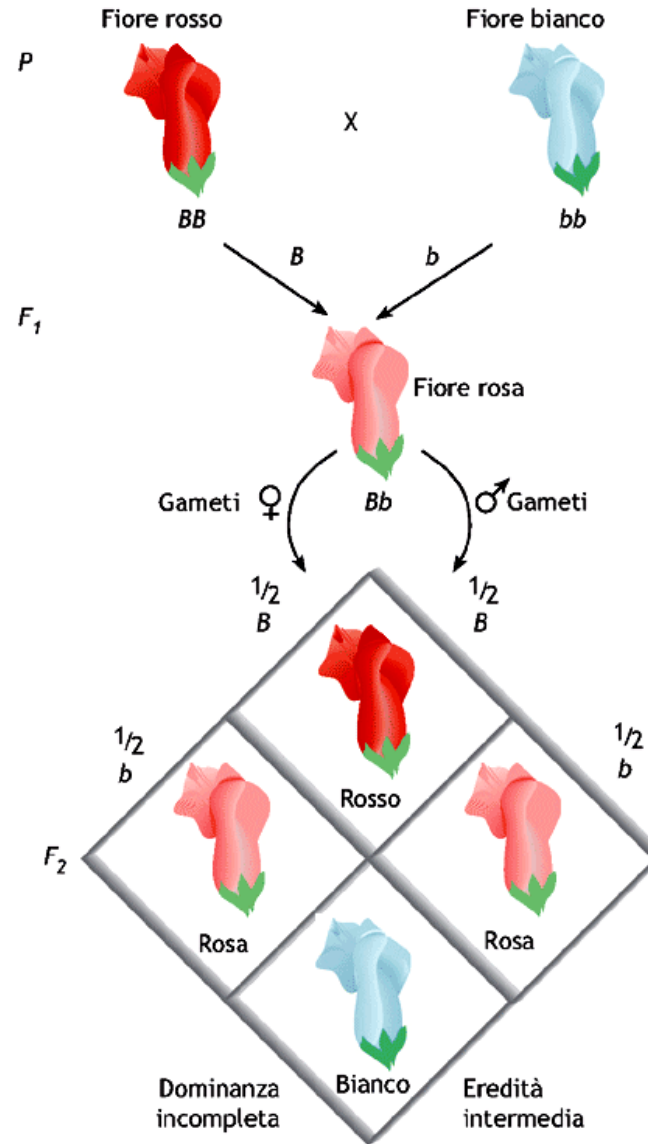
(b)

Il reincrocio (TEST CROSS) viene utilizzato per individuare la condizione eterozigote



# La genetica dopo Gregor Mendel

## Dominanza incompleta



■ **Figura 10.12** Dominanza incompleta nel fiore della pianta "bocca di leone". Incrocio tra piante che differiscono per il solo carattere colore dei fiori.  $B$  = allele per il colore rosso dei fiori;  $b$  = allele per il colore bianco.

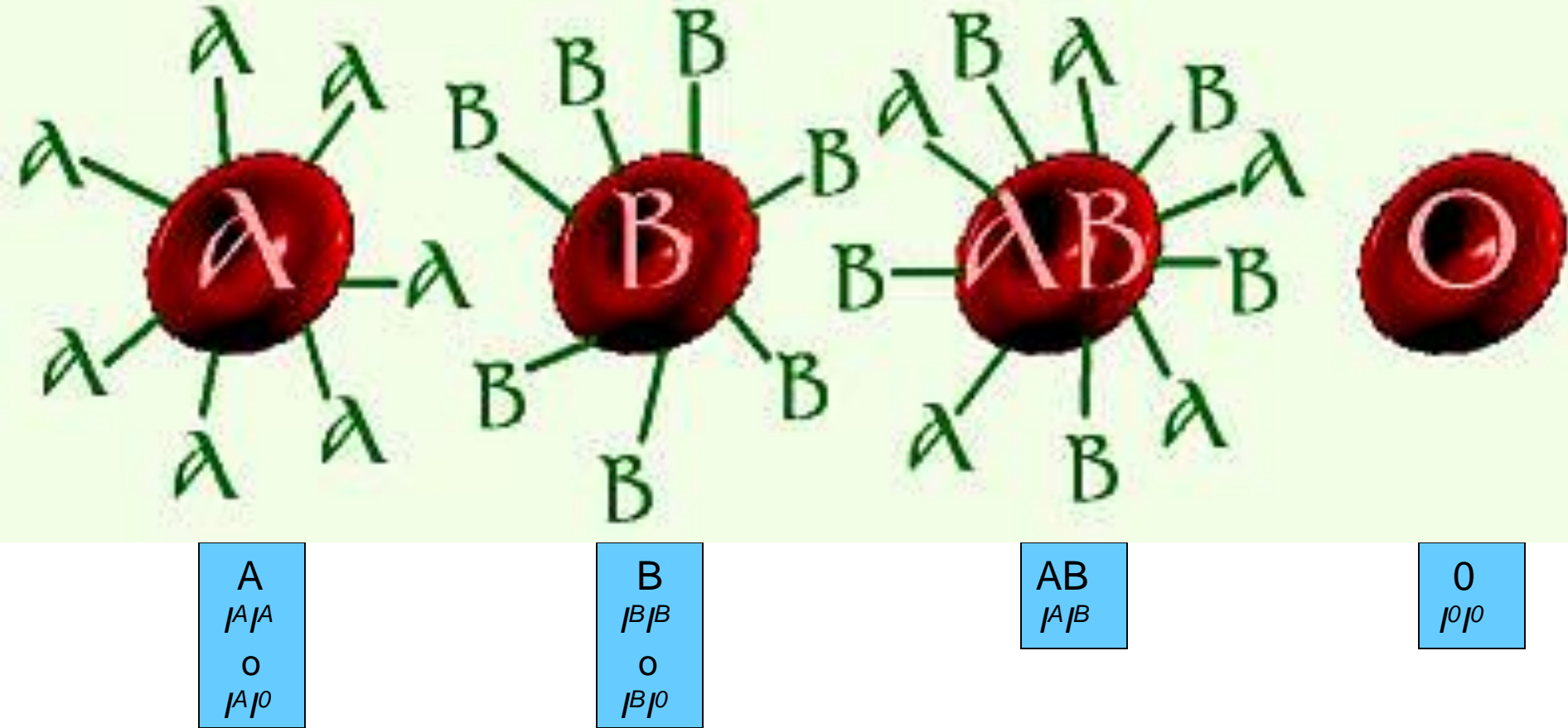
**Tabella 23.1.** Frequenze dei genotipi per gli alleli al locus del gruppo sanguigno MN in varie popolazioni umane

<i>Popolazione</i>	<i>Genotipo</i>			<i>Frequenze alleliche</i>	
	<i>MM</i>	<i>MN</i>	<i>NN</i>	<i>p(M)</i>	<i>q(N)</i>
Eschimesi	0,835	0,156	0,009	0,913	0,087
Aborigeni Australiani	0,024	0,304	0,672	0,176	0,824
Egiziani	0,278	0,489	0,233	0,523	0,477
Tedeschi	0,297	0,507	0,196	0,550	0,450
Cinesi	0,332	0,486	0,182	0,575	0,425
Nigeriani	0,301	0,495	0,204	0,548	0,452

Fonte: W. C. Boyd, *Genetics and the Races of Man*, D. C. Heath, Boston, 1950.

## Allelia multipla Molti geni hanno più di due alleli

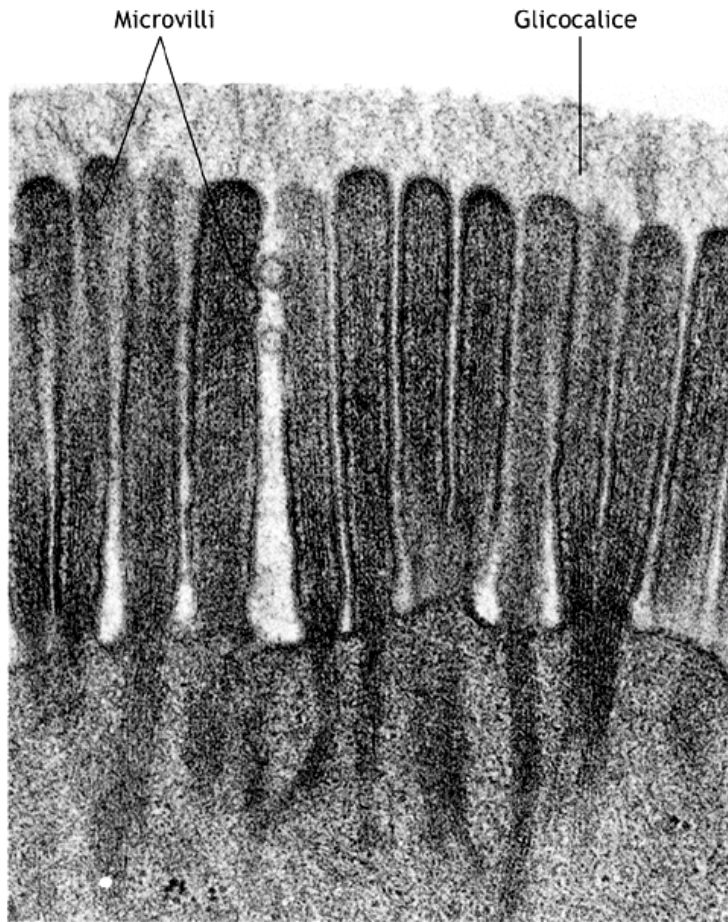
In ogni individuo possono essere presenti solo due alleli di un gene, ma in una popolazione possono essere presenti molti diversi alleli per un gene. Negli esseri umani, il gene che determina il gruppo sanguigno A, B o 0 è un esempio di un gene con **alleli multipli**. I gruppi sanguigni AB0 sono determinati dalle molecole (proteine con zuccheri ad esse legati) presenti sulla superficie delle cellule rosse del sangue umano. Queste molecole forniscono alla cellula una “etichetta” di identità riconosciuta dal sistema immunitario del corpo.



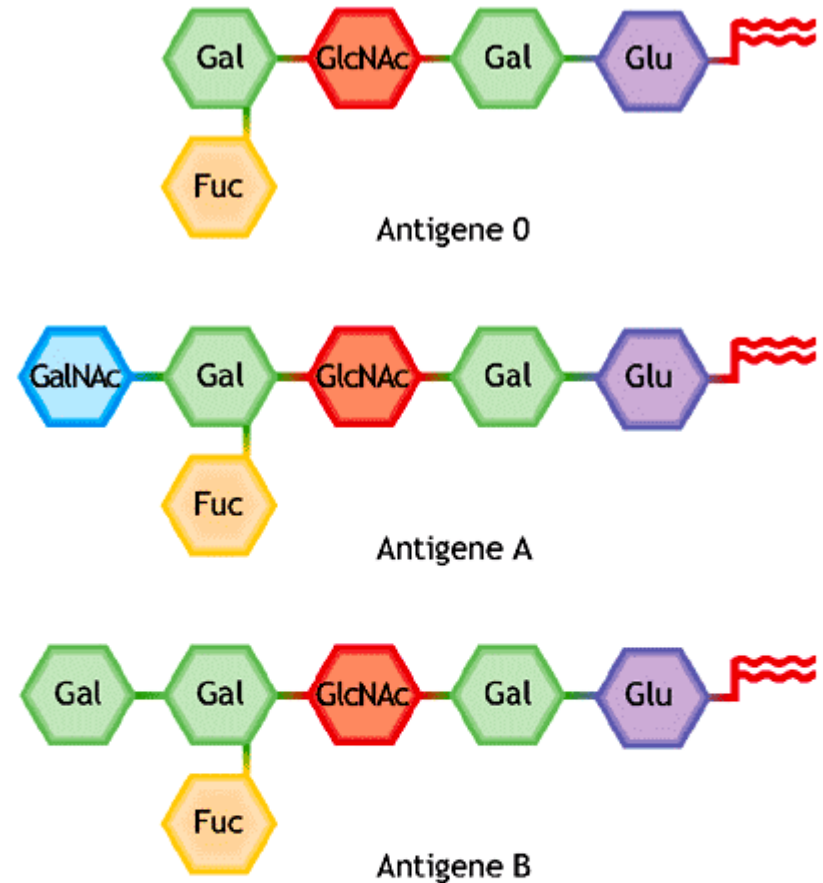
C'è un gene ( $I$ ) per i gruppi sanguigni AB0, con tre alleli,  $I^A$ ,  $I^B$  e  $I^O$ . Gli alleli A e B controllano la formazione di forme leggermente diverse delle molecole (chiamate antigeni) sulla superficie delle cellule del sangue. Dal momento che ci sono 3 alleli, ci sono 6 possibili genotipi.

# LE MEMBRANE BIOLOGICHE

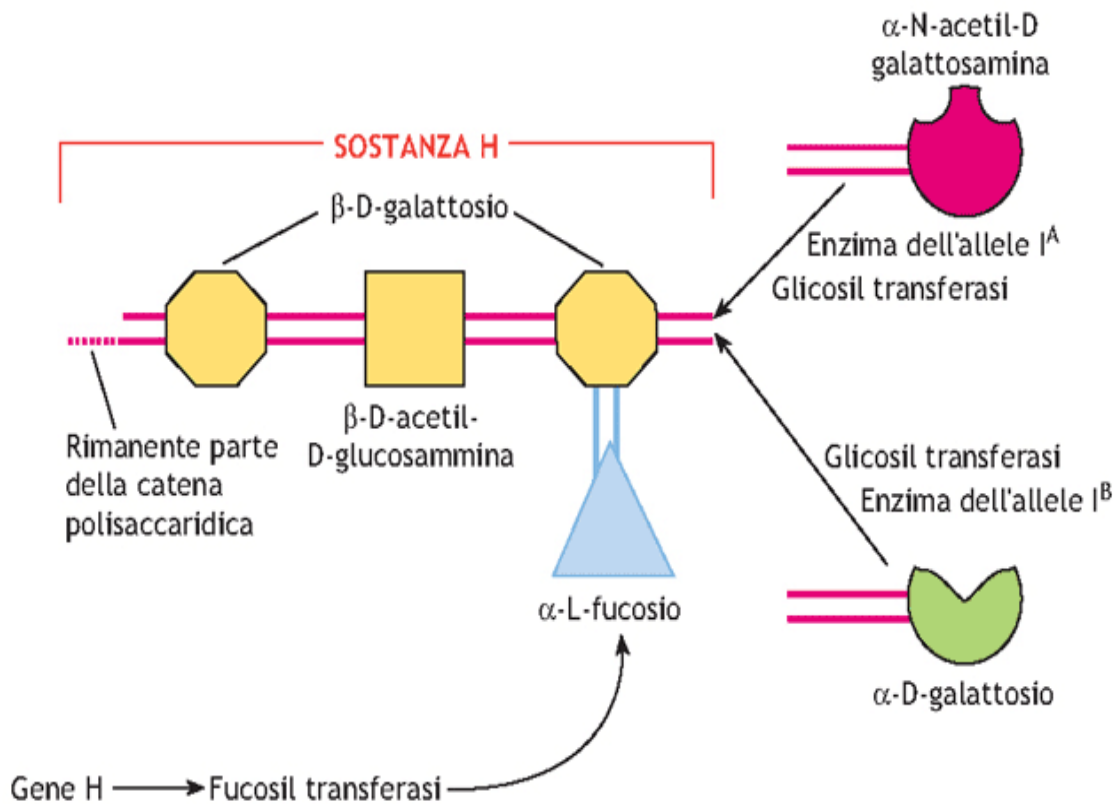
## La membrana plasmatica



■ **Figura 2.43** Glicocalice di una cellula dell'epitelio intestinale. Questa micrografia elettronica di una cellula dell'epitelio intestinale di gatto mostra i microvilli (proiezioni digitiformi coinvolte nell'assorbimento) ed il glicocalice sulla superficie cellulare. Il glicocalice di questa cellula ha uno spessore di circa 150 nm ed è costituito principalmente da catene di oligosaccaridi con un diametro di circa 1,2-1,5 nm (TEM).



■ **Figura 2.44** Gli antigeni dei gruppi sanguigni. Il fatto che un individuo abbia sangue di tipo A, B, AB o 0 è determinato da una breve catena oligosaccaridica legata con legame covalente ai lipidi ed alle proteine della membrana degli eritrociti. In questa figura sono illustrati gli oligosaccaridi legati ai lipidi di membrana (che costituiscono un ganglioside) responsabili dei gruppi A, B, 0. Un individuo con sangue tipo AB possiede sia gangliosidi con struttura A che quelli con struttura B. (Gal, galattosio; GlcNAc, N-acetilglucosamina; Glu, glucosio; Fuc, fucosio; GalNAc, N-acetilgalattosamina).



■ **Figura 10.87** Costituzione degli antigeni eritrocitari A e B. Completamento dell'antigene H (sostanza H) per aggiunta al precursore di una molecola di  $\alpha$ -L-fucosio ad una di  $\beta$ -D-galattosio; a quest'ultimo è aggiunta, dalla glicosiltransferasi (codificata dal gene  $I^A$ ) l' $\alpha$ -N-acetil-D-galattosamina convertendo così l'antigene H in A; nel caso invece in cui al  $\beta$ -D-galattosio della sostanza H venga aggiunto l' $\alpha$ -D-galattosio, ad opera di una glicosiltransferasi codificata dal gene  $I^B$ , si giunge alla costituzione dell'antigene B.

## Variazioni sul tema

Una volta che il lavoro di Mendel divenne ampiamente noto, i genetisti evidenziarono casi in cui i fenotipi della progenie F1 non assomigliavano a quella dei genitori. In alcuni casi, la progenie aveva un fenotipo intermedio a quello dei genitori o un fenotipo in cui erano espressi entrambi i caratteri dei genitori.

Questi casi, tuttavia, non rappresentavano eccezioni all'ereditarietà di Mendel. Infatti, nonostante i fenotipi possano non rispettare i rapporti di Mendel predetti per la dominanza, seguono rapporti predetti per i genotipi.

### 1. Gli alleli co-dominanti sono pienamente espressi negli eterozigoti

Tipi di sangue AB0	
Genotipi	Fenotipi
$I^A I^A$ , $I^A I^0$	Tipo A
$I^B I^B$ , $I^B I^0$	Tipo B
$I^A I^B$	Tipo AB
$I^0 I^0$	Tipo 0

Nei gruppi sanguigni AB0, gli eterozigoti  $I^A I^B$  hanno entrambi gli antigeni A e B sulle membrane delle loro cellule e sono di gruppo AB. In questo caso nessun allele è dominante rispetto all'altro. I due alleli sono co-dominanti.

**Tabella 13.5.** Proprietà dei gruppi sanguigni ABO, Rh e MN

Gruppo sanguigno e genotipo	Antigeni sui globuli rossi	Anticorpi nel sangue	Anticorpi nella saliva ed altri fluidi corporea?
<b>Sistema ABO:</b>			
$I^A I^A$ o $I^A I^O$	A	anti-B	Sì, se secretore ( <i>Se/Se</i> o <i>Se/se</i> )
$I^B I^B$ o $I^B I^O$	B	anti-A	Sì, se secretore
$I^A I^B$	A e B	nessuno	No
$I^O I^O$	nessuno	anti-A e anti-B	Sì, se secretore
<b>Sistema Rh</b>			
<i>DD</i>	Rh <sup>+</sup>	nessuno	
<i>Dd</i>	Rh <sup>+</sup>	nessuno	
<i>dd</i>	nessuno	anti-Rh <sup>+</sup> se esposto all'antigene Rh <sup>+</sup>	
<b>Sistema MN</b>			
<i>MM</i>	M	nessuno	
<i>MN</i>	M e N	nessuno	
<i>NN</i>	N	nessuno	

# L'anemia falciforme è un carattere recessivo

# Pleiotropismo



Beta-globina anormale

Emoglobina anormale

Globuli rossi a falce

Lisi delle cellule falciformi

Occlusione capillari, Alterazione circolazione

Accumulo cellule falciformi nella milza

**anemia**

**Flusso sanguigno insufficiente per**

cuore

muscoli e giunture

tratto gastro-intestinale

cervello

polmoni

reni

Debolezza  
Astenia

Scarso sviluppo fisico

Paralisi

Polmonite

Insufficienza renale

Turricefalia

Deficit mentali

Insufficienza cardiaca

Reumatismo

Dolori addominali

Ingrossamento e fibrosi della milza



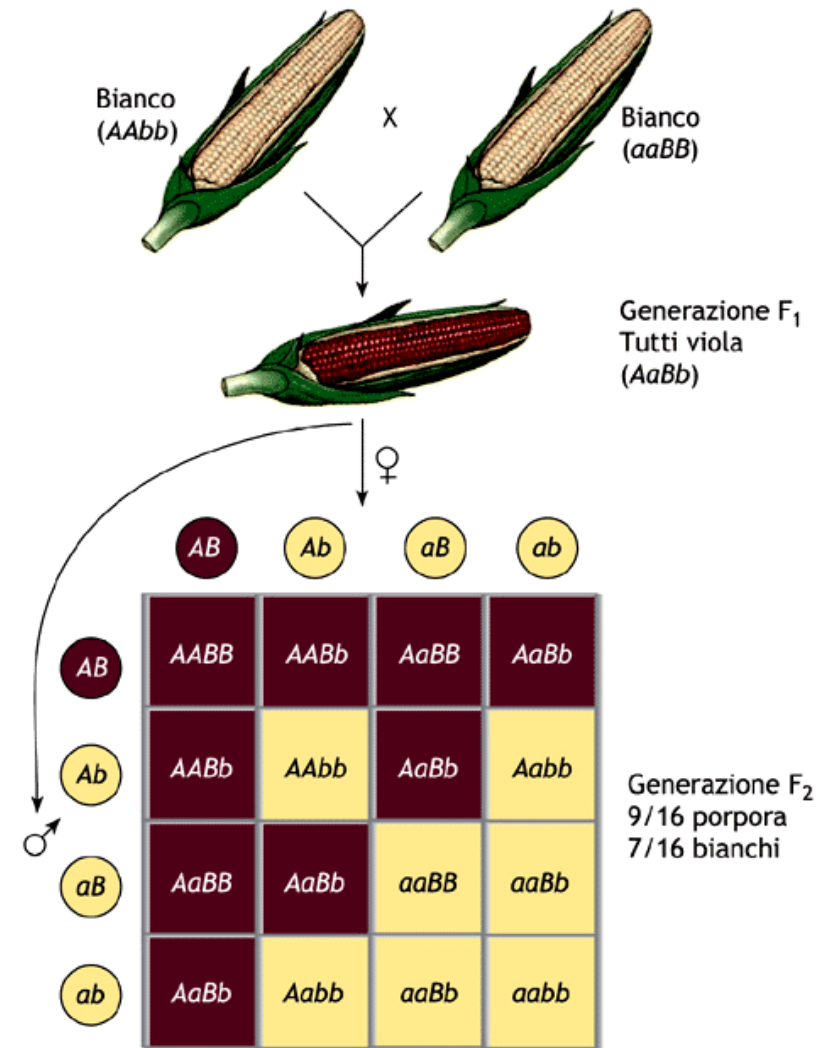
# La genetica dopo Gregor Mendel

## Epistasi

enzima 1

enzima 2

precursore  
privo di colore  $\longrightarrow$  prodotto intermedio  
privo di colore  $\longrightarrow$  pigmento  
colore rosso



■ **Figura 10.16 Epistasi e rapporti fenotipici modificati.** Alcune varietà di mais presentano il colore dei semi porpora per la presenza di un pigmento detto antocianina, mentre il colore chiaro dei semi è dovuto alla mancanza di tale pigmento. Il pigmento si produce attraverso due tappe, in cui intervengono i prodotti enzimatici di due geni. A meno che non siano presenti entrambi gli alleli attivi (A-B-), nessun pigmento verrà espresso.

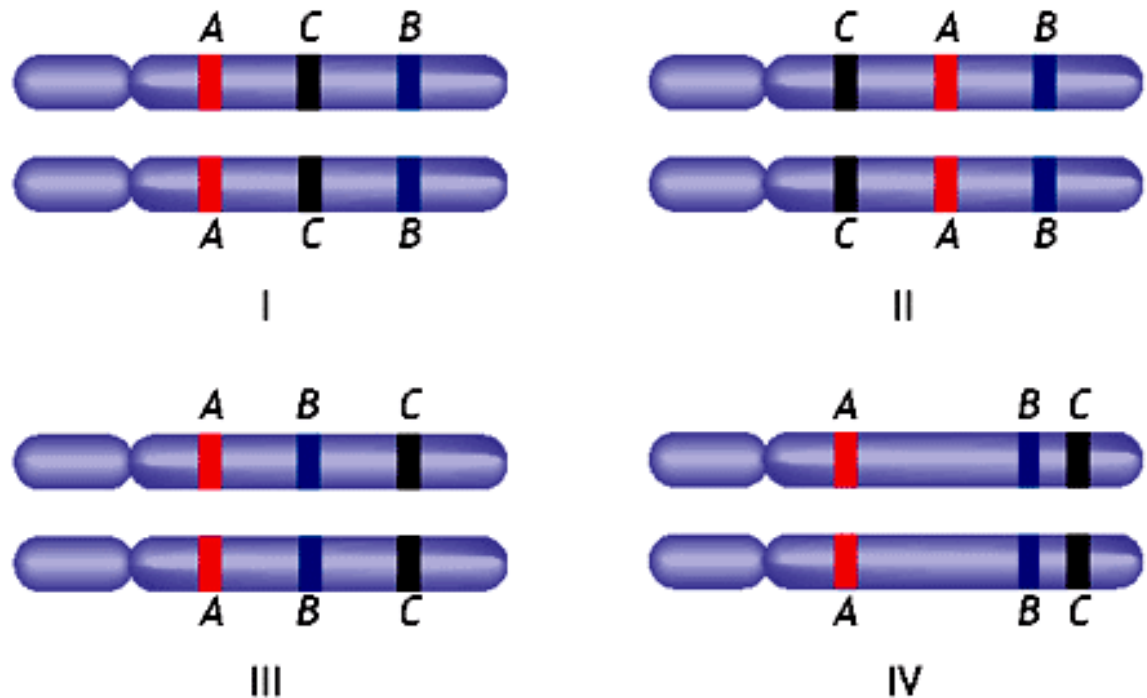
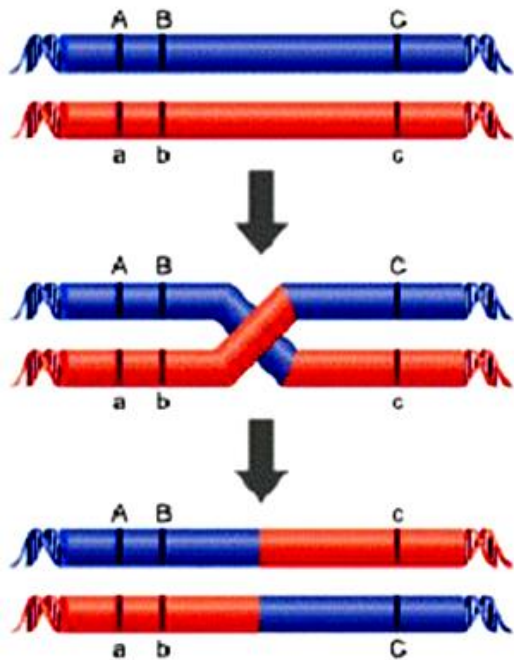
## Il linkage genetico

### Esperimenti di Morgan

I geni ricombinano con frequenze diverse.

E' stata definita una unità di misura della distanza genetica basata sulla capacità di ricombinazione di due differenti loci, denominata **centimorgan (cM)**: 1 cM è pari alla distanza che intercorre tra due loci che presentano una frequenza di ricombinazione dell'1%.

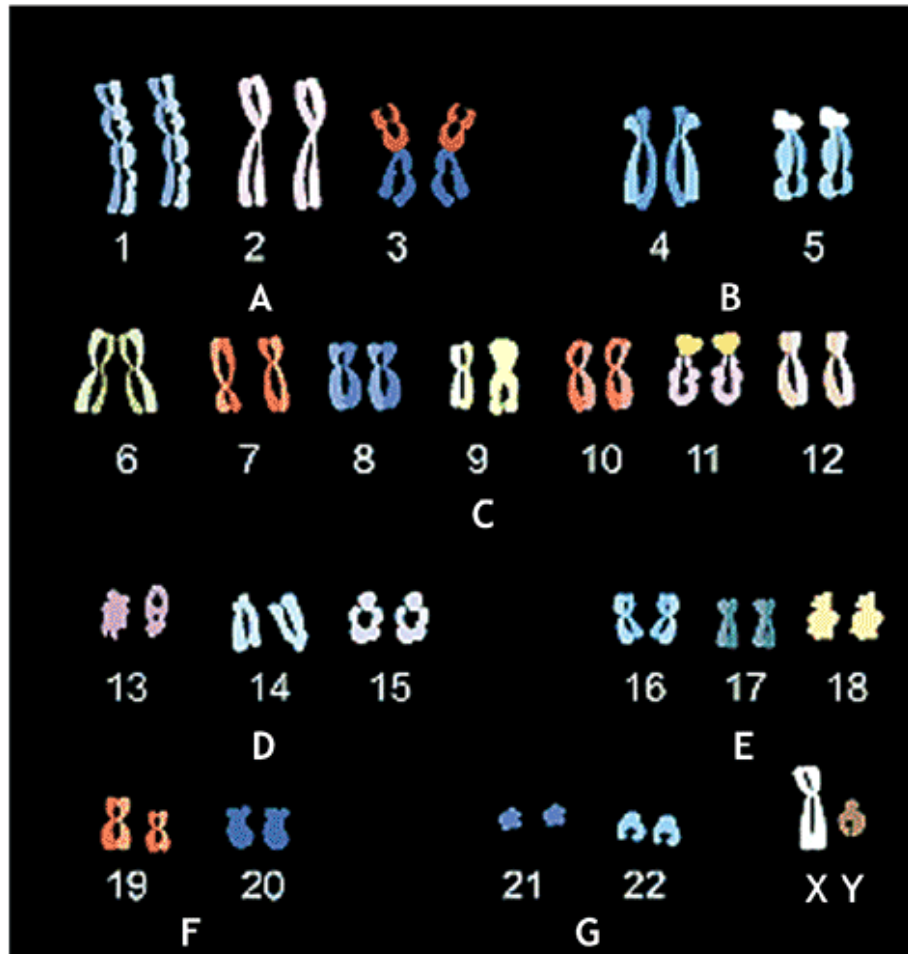
< distanza tra due loci  
< frequenza di ricombinazione



■ **Figura 10.24** Costruzione delle mappe genetiche. I cromosomi sono rappresentati come segmenti e la disposizione relativa dei loci è stabilita in funzione delle frequenze di ricombinazione osservate.

# La trasmissione dei caratteri nella specie umana

## Cromosomi e cariotipo



a)



b)

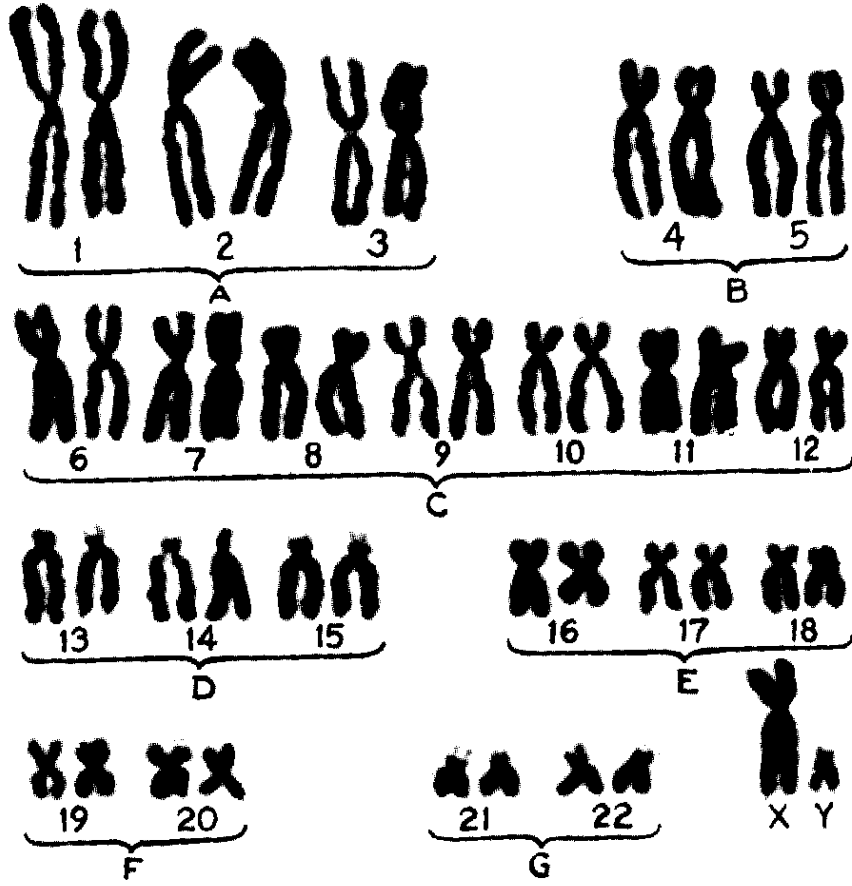
■ **Figura 10.46 Cariotipo.** (a) Micrografia della piastra metafisica di un individuo umano normale, di sesso maschile, con 46 cromosomi; (b) utilizzo di un software per la ricostruzione di un cariotogramma: i cromosomi omologhi vengono appaiati elettronicamente ed ordinati secondo la loro lunghezza.

# Il Cariotipo Umano

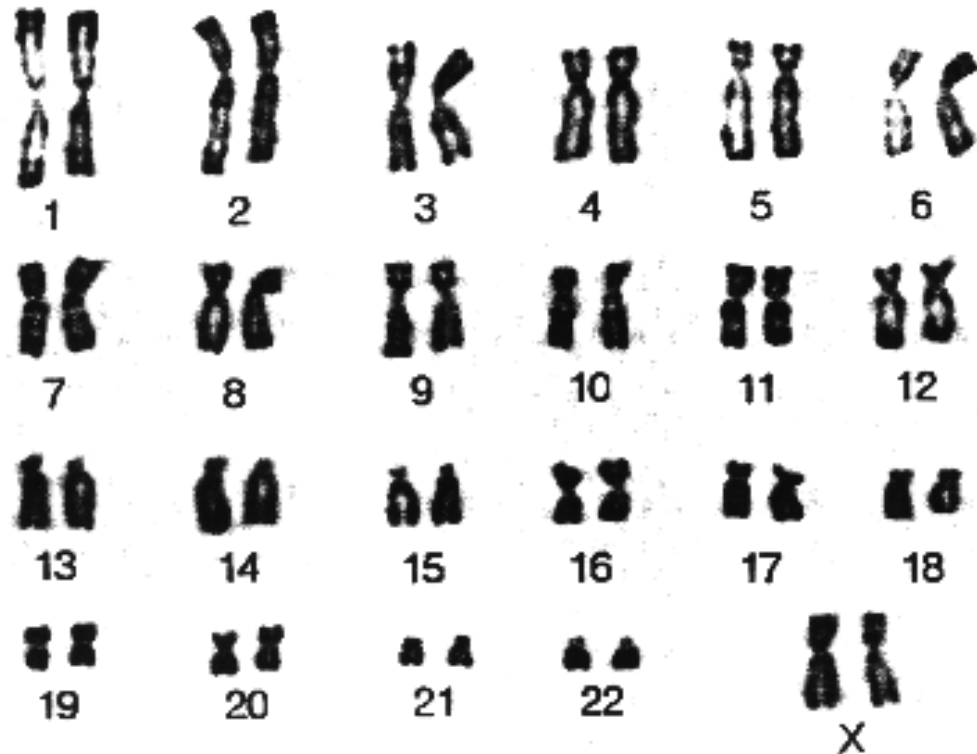
46 cromosomi.

44 autosomi: 22 coppie di cromosomi omologhi

2 cromosomi sessuali



Il cariotipo normale di un maschio



Il cariotipo normale di una femmina

# DNA e cromosomi

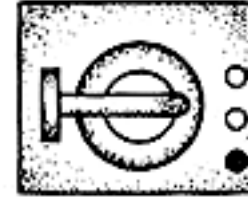
## Il cariotipo



Siringa con anticoagulanti



terreno nutritizio con  
fitoemoagglutinina



incubazione a 37°C per 2-3 gg.  
per far avvenire divisioni cellulari



Aggiunta di una soluzione  
a bassa concentrazione salina  
(gonfia le cellule e disperde i cromosomi)

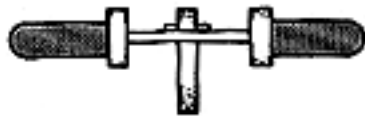


centrifugazione per raccogliere  
le cellule e scarto del sovrantante

1 ora e 30'



aggiunta di colchicina



Si pellettizzano le cellule



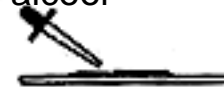
aggiunta di una miscela  
di acido e alcool



si preleva una goccia  
della sospensione



aggiunta di colorante



si sparge sul vetrino e si fa asciugare

Si osservano i  
cromosomi al  
microscopio



# La trasmissione dei caratteri nella specie umana

## Cromosomi e cariotipo

Procedura transaddominale per il prelievo del campione

Aspirazione di cellule dei villi coriali

Sonda ecografica

Tecnica di prelievo del campione per via cervicale

Catetere

Siringa

Aspirazione di cellule di villi coriali

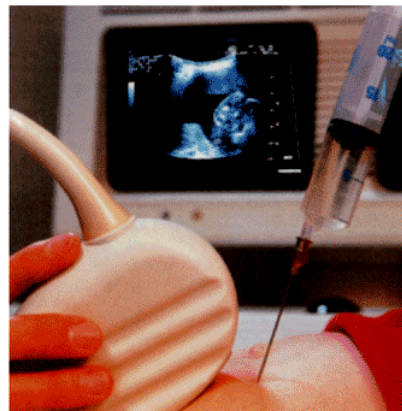
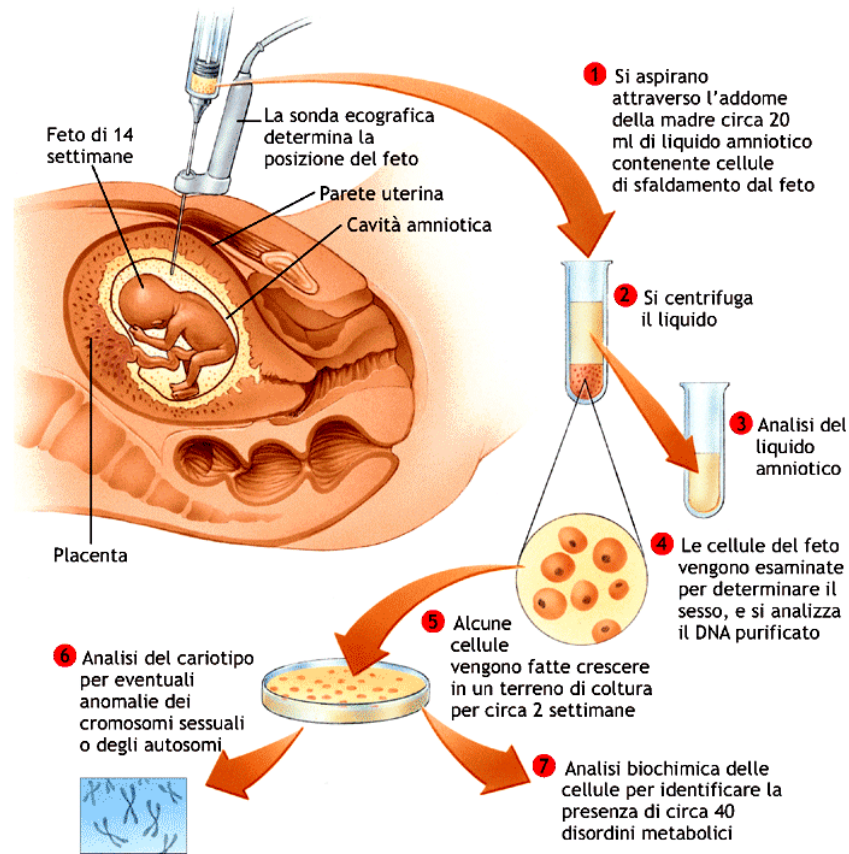
Villi coriali Catetere

Le cellule sono messe in coltura; si eseguono test biochimici e la cariotipizzazione

■ **Figura 10.47** **Tecnica di prelievo dei villi coriali.** Attraverso la vagina viene introdotto in utero un catetere con il quale è possibile prelevare un campione di cellule fetali dal corion.

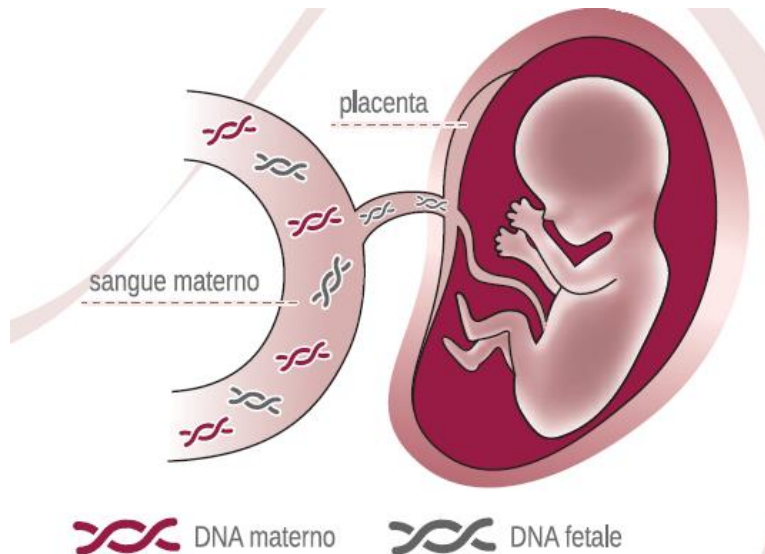
# La trasmissione dei caratteri nella specie umana

## Cromosomi e cariotipo



■ **Figura 10.48 Amniocentesi.** La procedura prevede l'inserimento di un ago, attraverso le pareti addominale ed uterina, con il quale è possibile aspirare un campione di liquido amniotico da cui si possono selezionare cellule fetali che, coltivate ed espanse opportunamente, consentiranno le analisi programmate.

# Cell-Free DNA (cfDNA)



Lo YMD, Corbetta N, Chamberlain PF, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet*. 1997

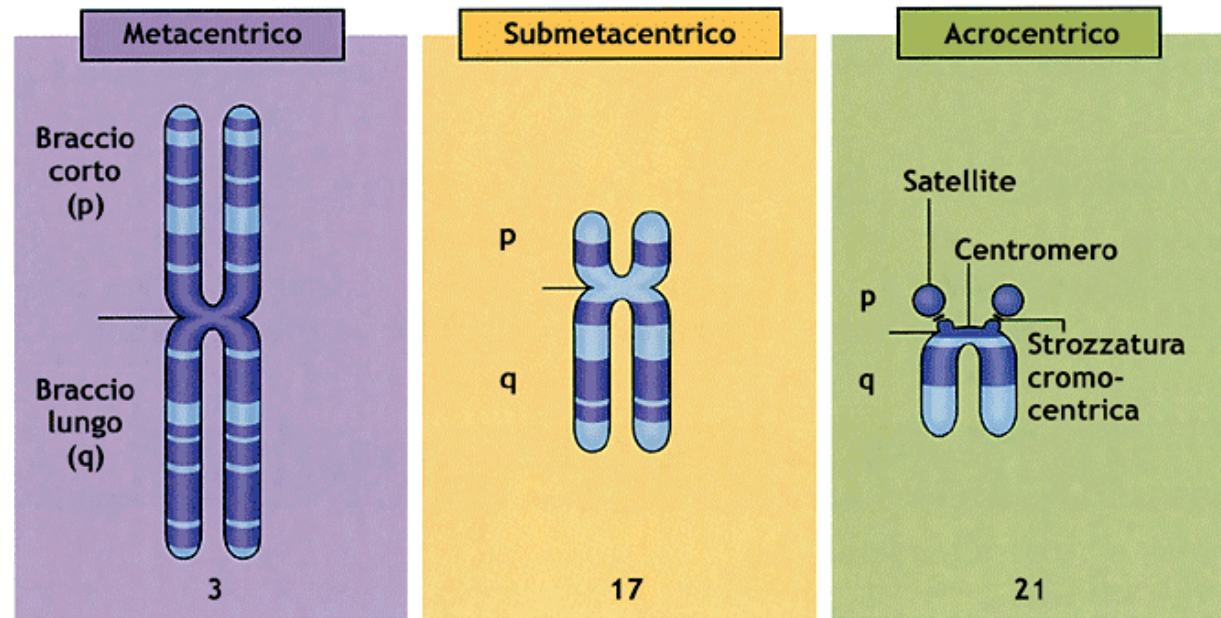
- Nelle donne in gravidanza il **cfDNA** (cell-free DNA) circolante è costituito da una **combinazione di DNA a predominanza materna**, che deriva dal sistema ematopoietico della madre, **e da DNA fetale** rilasciato dalle cellule del citotrofoblasto durante il processo di apoptosi, nel corso dello sviluppo fetale.
- La proporzione delle molecole di DNA fetale rispetto al totale delle molecole cfDNA circolanti nel sangue materno è espresso come **frazione di DNA fetale**.
- Questa frazione è un fattore fondamentale per determinare l'efficienza e la performance dei test prenatali non invasivi.



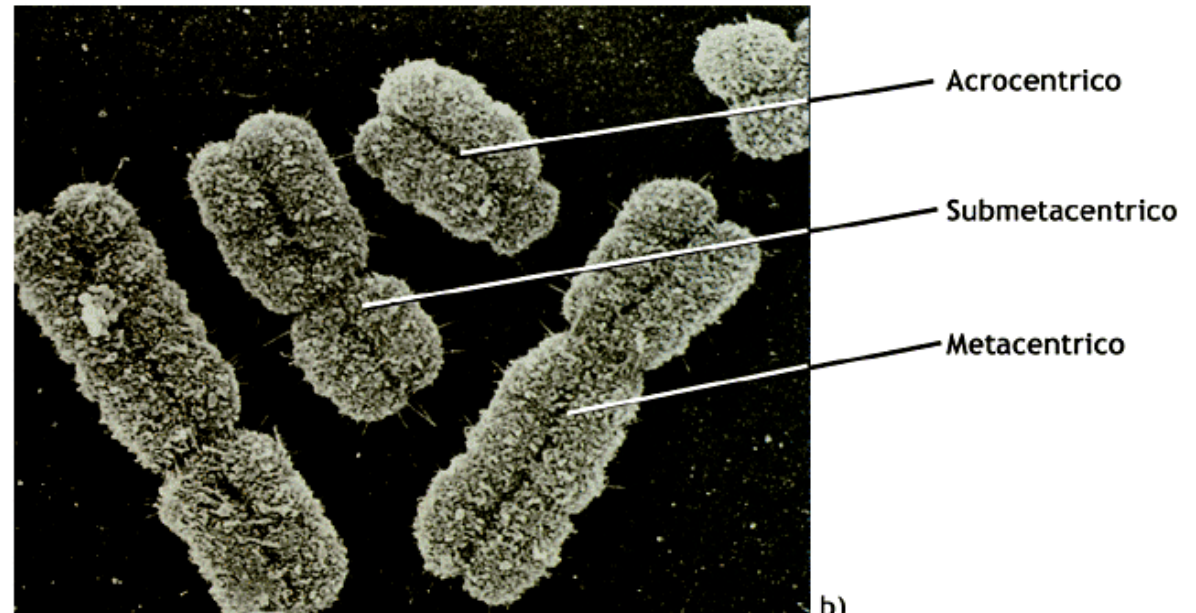
# La trasmissione dei caratteri nella specie umana

## Cromosomi e cariotipo

**Figura 10.49** Classificazione generale dei cromosomi basata sulla posizione del centromero. (a) Rappresentazione schematica dei tre tipi di cromosoma; (b) immagine microscopica di una piastra metafasica che mostra gli stessi tipi di cromosomi.



a)



b)

# La trasmissione dei caratteri nella specie umana

## Cromosomi e cariotipo

### Tecnica di bandeggio

**Bandeggio G-I** cromosomi metafasici vengono sottoposti ad una parziale digestione delle proteine, quindi colorate con un colorante Giemsa e osservati al microscopio

**Bandeggio Q-I** cromosomi metafasici vengono sottoposti a trattamento con la mostarda chimica quinacrina. Il bandeggio fluorescente viene osservato con un microscopio speciale a luce ultravioletta


**Bandeggio R-I** cromosomi metafasici vengono sottoposti ad alte temperature per ottenere una parziale denaturazione del DNA e quindi colorati con Giemsa e osservati al microscopio

**Bandeggio C-I** cromosomi metafasici vengono trattati chimicamente in modo che il DNA venga estratto dai bracci ma non dal centomero. Segue colorazione con Giemsa ed osservazione al microscopio


### Aspetto dei cromosomi




Le bande G sono colorate di scuro



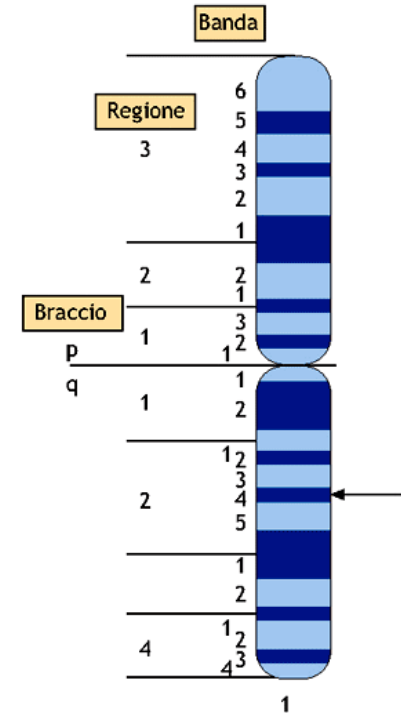
Le bande che si colorano di scuro con il bandeggio G, emettono fluorescenza quando esposte a luce ultravioletta



Le bande scure corrispondono alle bande chiare del bandeggio G



Si colora di scuro il centromero che corrisponde ad una regione di eterocromatina costitutiva

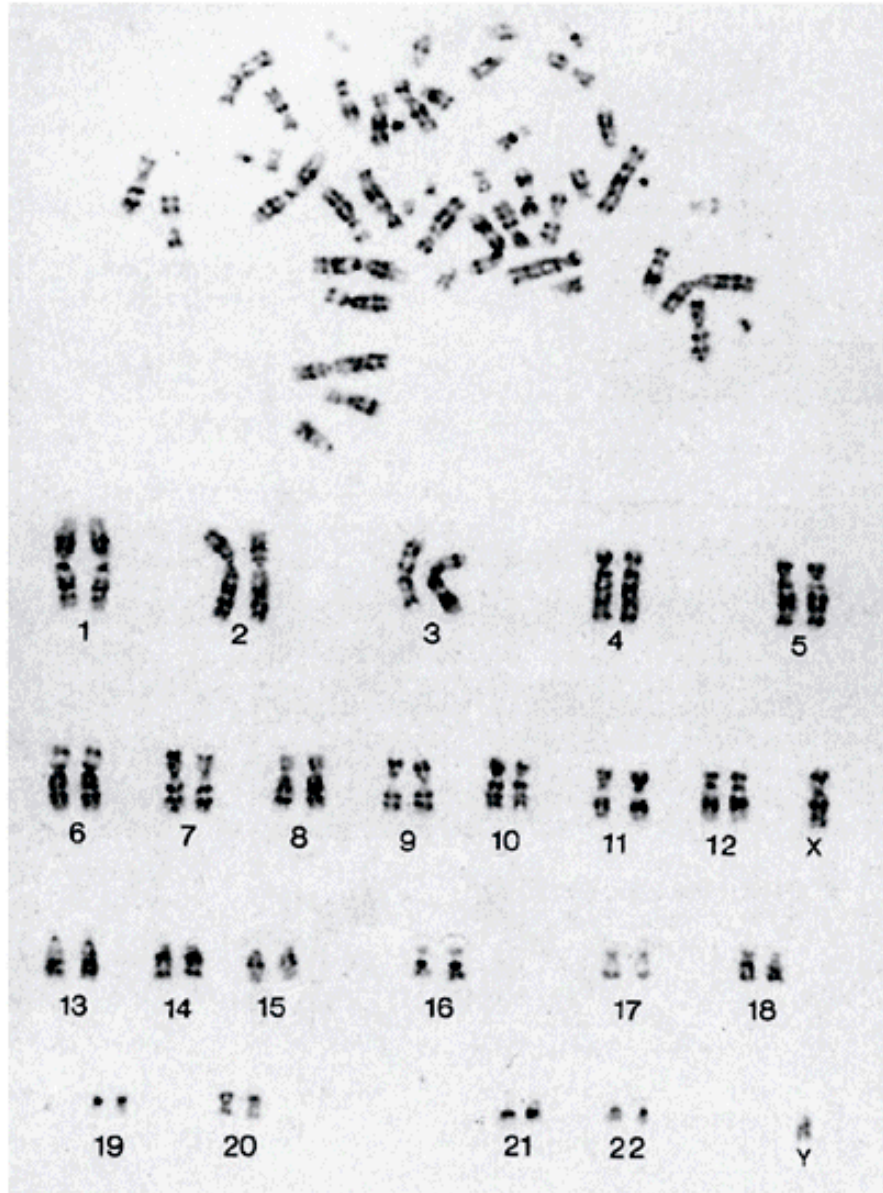


■ **Figura 10.51** Rappresentazione di un cromosoma umano (n. 1). Si evidenziano centromero, braccio corto (p) e lungo (q), regioni e relative bande numerate; come esempio la freccia indica il locus 1q2.4 cioè posizionato sul cromosoma 1, braccio lungo, regione 2, banda 4.

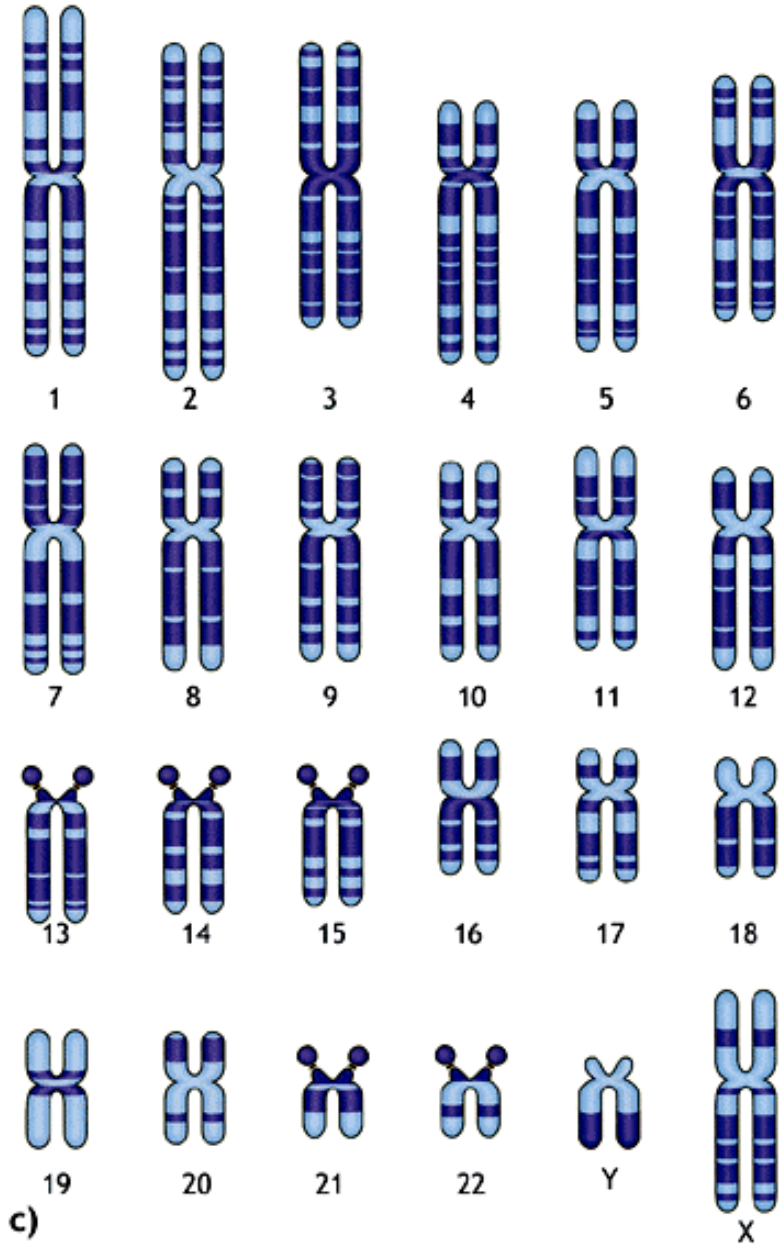
■ **Figura 10.50** Bandeggio dei cromosomi. (a) Rappresentazione delle usuali procedure di colorazione dei cromosomi per la preparazione dei cariotipi. (b) Cromosomi umani colorati con Giemsa: in evidenza le bande G. (c) Rappresentazione schematica dell'ideogramma con bande G.

# La trasmissione dei caratteri nella specie umana

## Cromosomi e cariotipo

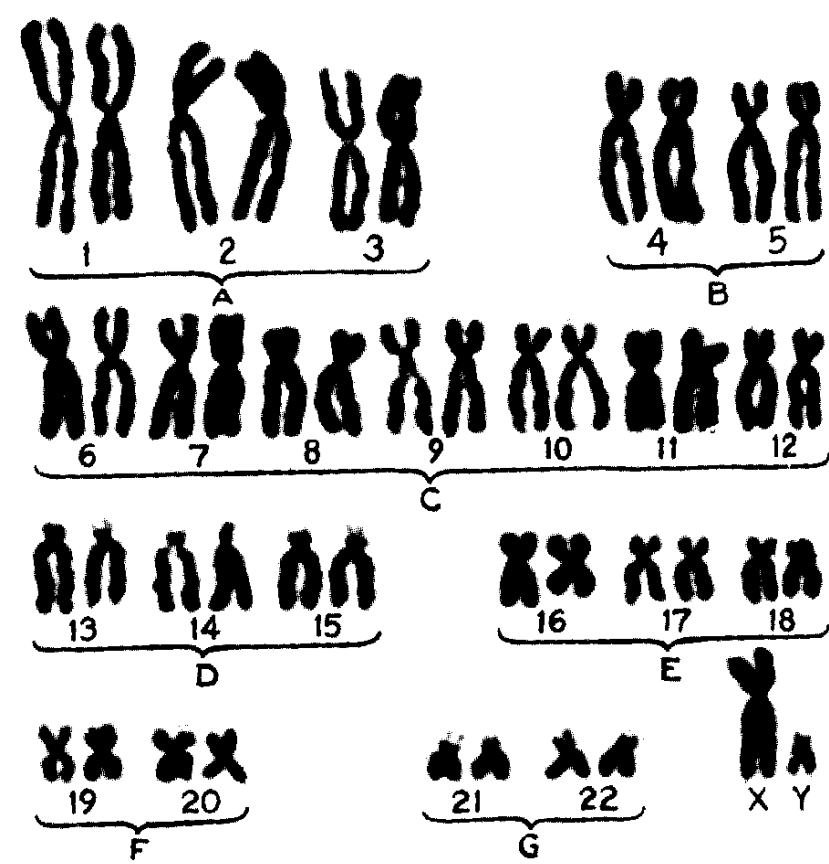


b)



c)

# DNA e cromosomi: Il cariotipo

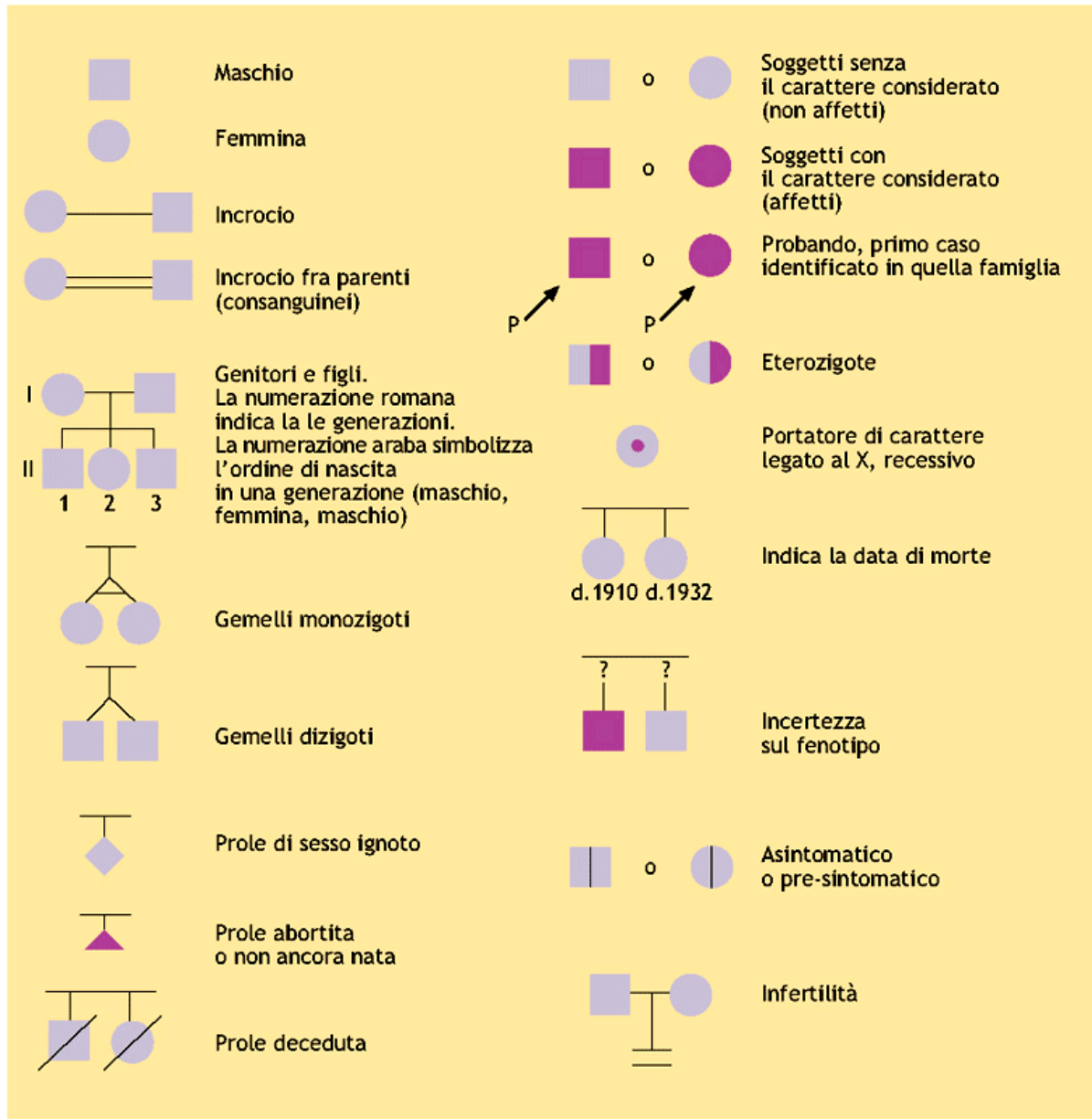


Gruppo	Numerazione	Caratteristiche distintive
A	da 1 a 3	Grandi metacentrici
B	4 e 5	Grandi submetacentrici
C	da 6 a 12 più l'X	Medi submetacentrici
D	da 13 a 15	Medi acrocentrici
E	da 16 a 18	Medi submetacentrici, più piccoli del gruppo C
F	19 e 20	Piccoli metacentrici
G	21 e 22 più Y	Piccoli acrocentrici



# La trasmissione dei caratteri nella specie umana

## Studio dei caratteri ereditari umani



■ **Figura 10.52** Simboli internazionali utilizzati per la stesura degli alberi genealogici.

# La trasmissione dei caratteri nella specie umana

## Studio dei caratteri ereditari umani

NCBI  
OMIM  
Online Mendelian Inheritance in Man  
Johns Hopkins University

Pub Med Nucleotide Protein Genome Structure Exp Set Taxonomy OMIM

Search OMIM for [ ] Go Clear

Limits Preview/Index History Clipboard Details

- Enter one or more search terms.
- Use **Limits** to restrict your search by search field, chromosome, and other criteria.
- Use **Index** to browse terms found in OMIM records.
- Use **History** to retrieve records from previous searches, or to combine searches.

**OMIM™ - Online Mendelian Inheritance in Man™**

**NEW** OMIM is now incorporated into NCEI's Entrez system and can be queried using the same approach as the other Entrez databases such as PubMed and GenBank. The previous OMIM pages are still available [here](#).

Welcome to OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man. This database is a catalog of human genes and genetic disorders authored and edited by Dr. Victor A. McKusick and his colleagues at Johns Hopkins and elsewhere, and developed for the World Wide Web by NCEI, the National Center for Biotechnology Information. The database contains textual information and references. It also contains copious links to MEDLINE and sequence records in the Entrez system, and links to additional related resources at NCEI and elsewhere.

You can do a search by entering one or more terms in the text box above. Advanced search options are accessible via the **Limits**, **Preview/Index**, **History**, and **Clipboard** options in the grey bar beneath the text box. The [OMIM help](#) document provides additional information and examples of basic and advanced searches.

The links to the left provide further technical information, searching options, frequently asked questions ([FAQ](#)), and information on allied resources. To return to this page, click on the OMIM link in the black header bar or on the graphic at the top of any OMIM page.

**NOTE:** OMIM is intended for use primarily by physicians and other professionals concerned with genetic disorders, by genetics researchers, and by advanced students in science and medicine. While the OMIM database is open to the public, users seeking information about a personal medical or genetic condition are urged to consult with a qualified physician for diagnosis and for answers to personal questions.

OMIM™ and Online Mendelian Inheritance in Man™ are trademarks of the Johns Hopkins University.

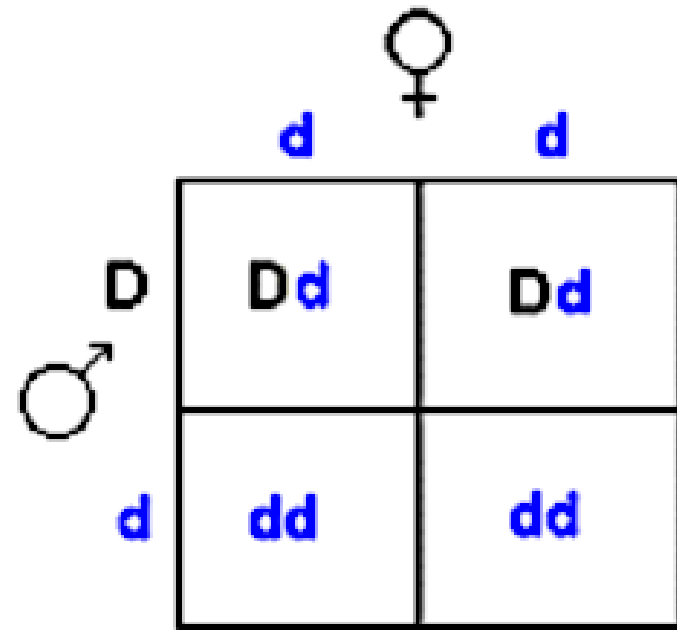
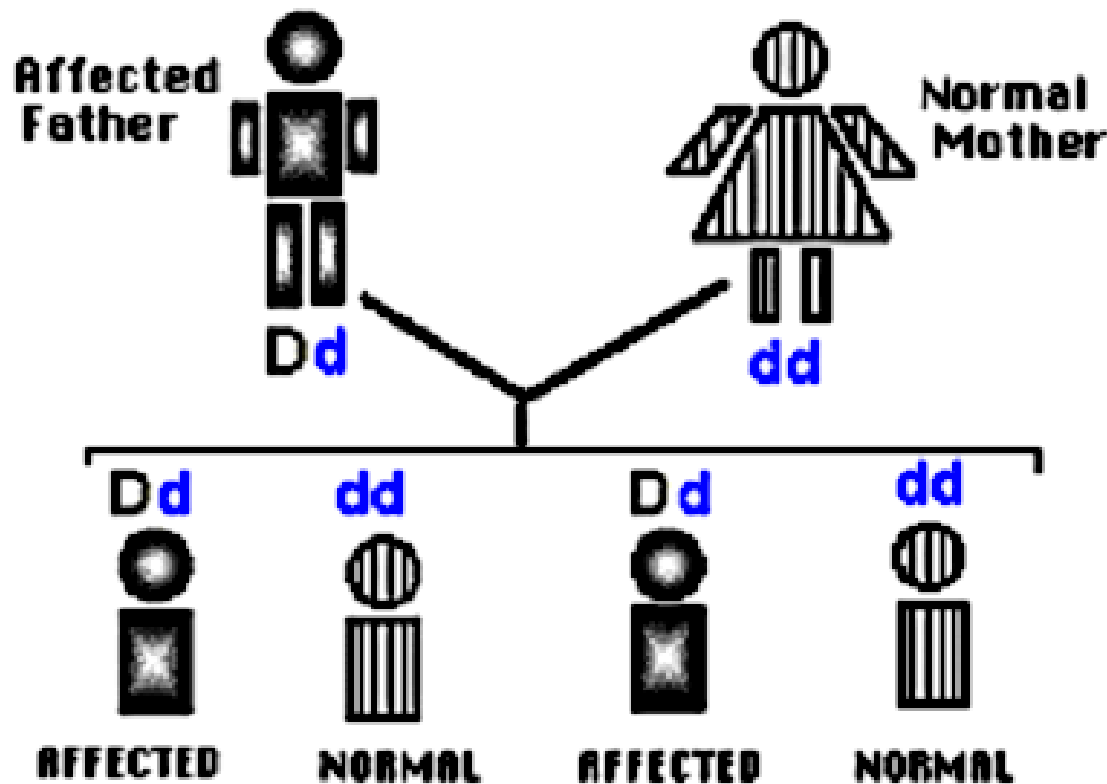
■ **Figura 10.53** OMIM. Schermata della home page della banca dati internazionale OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) che contiene le fondamentali informazioni sulle patologie ereditarie umane.

# Trasmissione mendeliana dei caratteri ereditari: trasmissione autosomica dominante

*Tabella. Alcuni caratteri autosomici dominanti*

Carattere	Fenotipo	Numero MIM/OMIM
Acondroplasia	Nanismo associato a difetti nelle regioni di crescita delle ossa lunghe	100800
Brachidattilia	Mani malformate con dita corte	112500
Camptodattilia	Mignoli rigidi e permanentemente piegati	114200
Sindrome di Crouzon	Sviluppo alterato della parte mediana del viso, con occhi protrudenti e naso aquilino	123500
Sindrome di Ehlers-Danlos	Alterazione del tessuto connettivo, cute elastica, articolazioni rilasciate	130000
Ipercolesterolemia familiare	Livelli elevati di colesterolo; predispone alla formazione di placche e patologie cardiache. E' la malattia genetica più diffusa	144010
Rene policistico nell'adulto	Formazioni di cisti nei reni; porta ad ipertensione e insufficienza renale	173900
Malattia di Huntington	Degenerazione progressiva del sistema nervoso; demenza; morte precoce	143100
Ipercalcemia	Livelli elevati di calcio nel sangue	143880
Sindrome di Marfan	Difetto del tessuto connettivo; morte per rottura dell'aorta	154700
Sindrome unghia-rotula	Assenza di unghie e di rotule del ginocchio	161200
Porfiria	Incapacità di metabolizzare le porfirine; episodi di disturbi mentali	176200

# Dominant inheritance



1. Ogni individuo colpito ha almeno un genitore affetto. L'eccezione riguarda una mutazione che insorge ex-novo.
2. Dal momento che la maggior parte degli individui colpiti è eterozigote e si accoppia con individui non affetti (omozigoti recessivi) c'è il 50% di possibilità di trasmettere il carattere ad un figlio.
3. Essendo ogni carattere autosomico, gli uomini e le donne vengono colpiti nelle stesse proporzioni.
4. Due individui colpiti potrebbero avere figli non affetti, perché la maggior parte degli individui colpiti è eterozigote.
5. Negli individui omozigoti dominanti, il fenotipo è spesso più grave che negli eterozigoti.



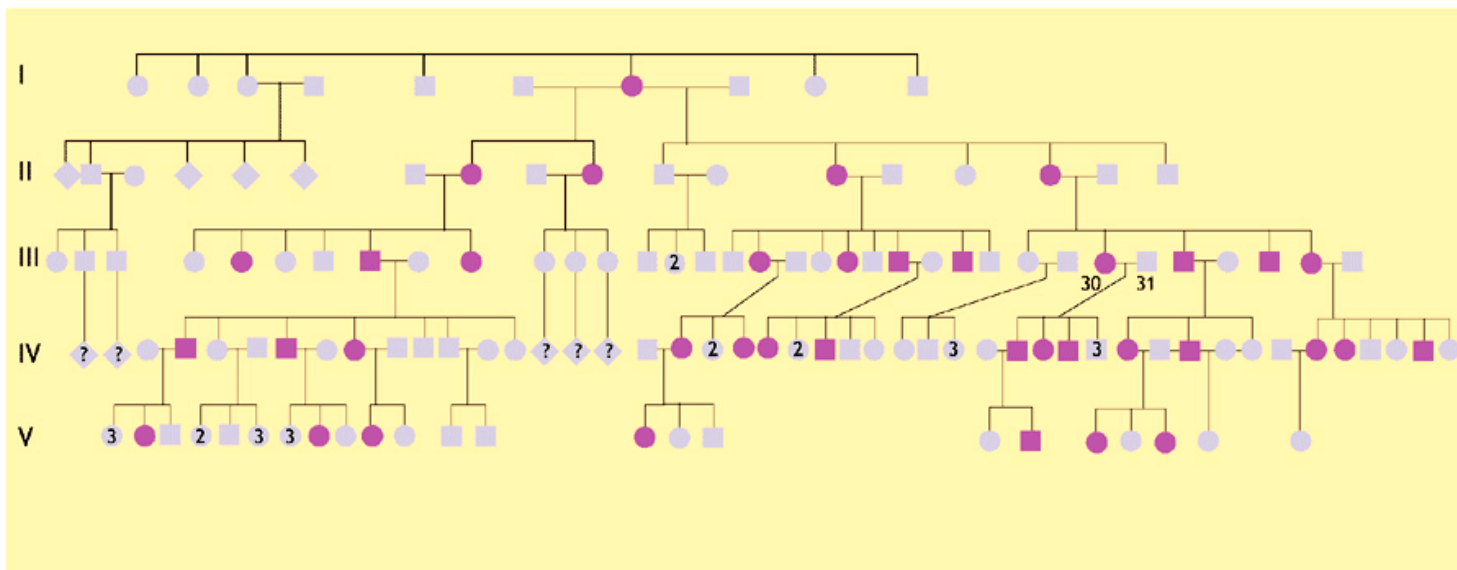
# La trasmissione dei caratteri nella specie umana

## Eredità autosomica dominante



a)

■ **Figura 10.54** Trasmissione ereditaria autosomica dominante. (a) Foto di una famiglia norvegese nella quale è presente il carattere “capelli lanosi”. (b) Albero genealogico: tipicamente il carattere è presente in tutte le generazioni con pari frequenza nei maschi e nelle femmine ed è trasmesso da soggetti di entrambi i sessi. L'albero appare significativo per la sua estensione e tipicità, anche perché il capostipite (I7) ha rapporti di I e II letto che producono due distinte famiglie con analoga distribuzione del carattere.

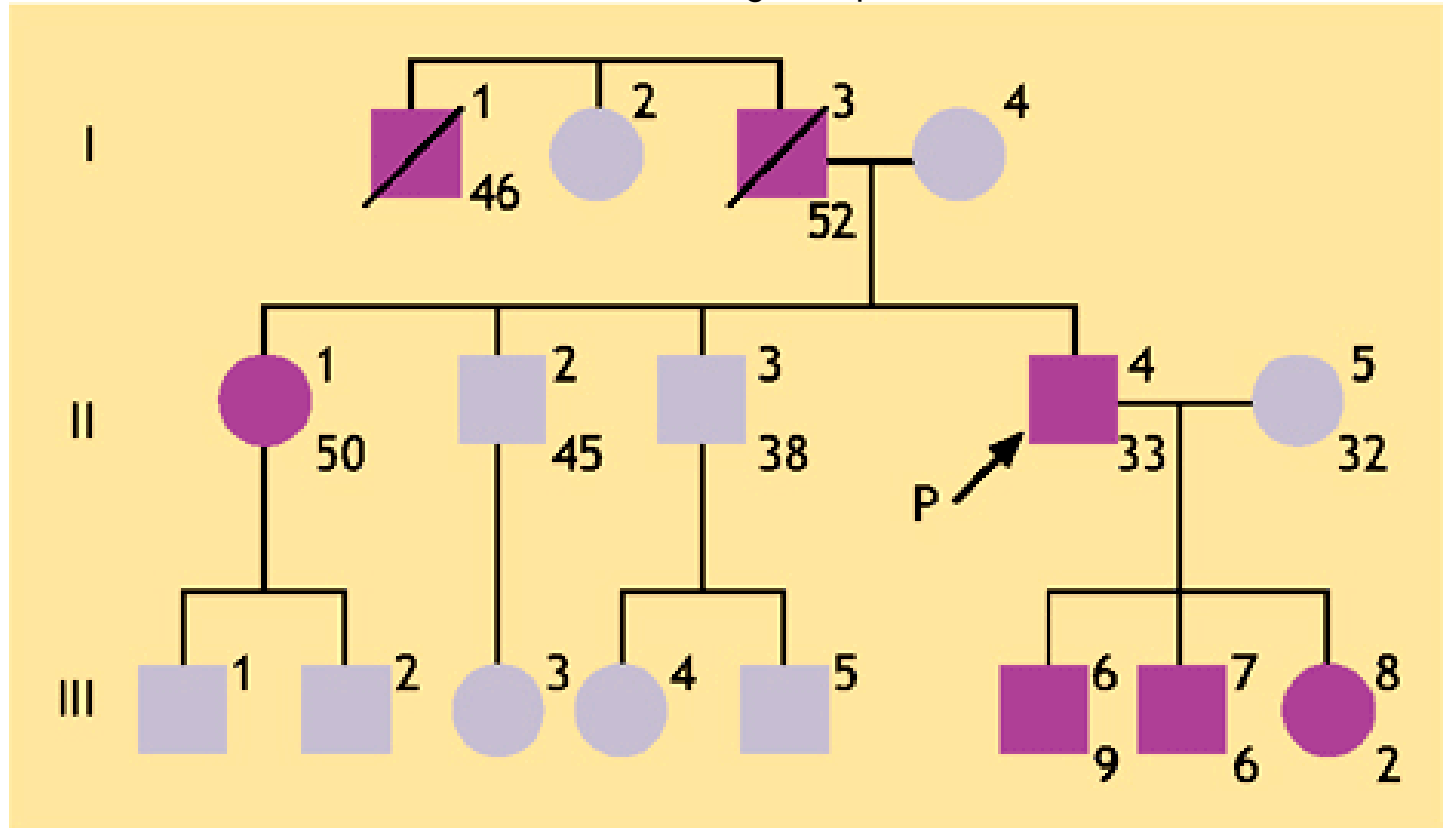


b)

# La trasmissione dei caratteri nella specie umana

## Eredità autosomica dominante: Ipercolesterolemia familiare

- Colpisce 1/500 individui.
- Caratterizzata da colesterolemia elevata (300-600 mg/dl. Normale è 220 mg/dl) e con colesteroliipoproteine a bassa densità (LDL, low-density lipoprotein) a livelli superiori a 200 mg/dl. Circa il 50 % degli adulti affetti presenta depositi di colesterolo (xantomi) nei tendini estensori, tipicamente una assottigliamento del tendine di Achille, e gli xantelasma, depositi giallastri di grasso sulle palpebre.
- Vanno incontro a malattia cardiovascolare aterosclerotica ad insorgenza precoce.



**Figura 10.55** Albero genealogico di una famiglia con ipercolesterolemia familiare, malattia autosomica dominante.

## L'ereditarietà mendeliana

Si definiscono **malattie mendeliane** quelle causate dalla **mutazione di un singolo gene** che ha un notevole effetto sul fenotipo e che sono ereditate in modo semplice simile o identico a quello descritto da Mendel per alcune caratteristiche individuali dei piselli da giardino.

# L'ereditarietà mendeliana

Le malattie mendeliane sono:

1. **autosomiche**: se i geni coinvolti si trovano su una delle 22 coppie di cromosomi autosomi.
2. **X-linked**: se i geni coinvolti si trovano sul cromosoma X

Seguendo Mendel, definiamo **dominanti** quelle condizioni che sono espresse negli eterozigoti, cioè soggetti che hanno una copia di un allele normale, o selvatico, e **recessive** quelle condizioni che divengono clinicamente manifeste solo in individui omozigoti per l'allele mutante, cioè individui con una doppia dose di un gene anormale.

Occorre sottolineare che **dominanza e recessività si riferiscono ai caratteri**, o fenotipi e non ai geni. Sebbene qualche volta si parli di geni dominanti e recessivi, si tratta di una semplificazione e dobbiamo ricordare che ci riferiamo in realtà ai caratteri.

# Ereditarietà mendeliana

Sino ad ora sono stati catalogati più di 5000 fenotipi umani, ereditati in maniera mendeliana. Più della metà sono tratti **autosomici dominanti**, il **36%** sono **autosomici recessivi** e **meno del 10%** sono **X-linked**.

Di questi 5000 caratteri, circa 4000 sono associati a malattie umane. Per quasi 600 di questi sono state identificate una o più mutazioni responsabili della malattia.

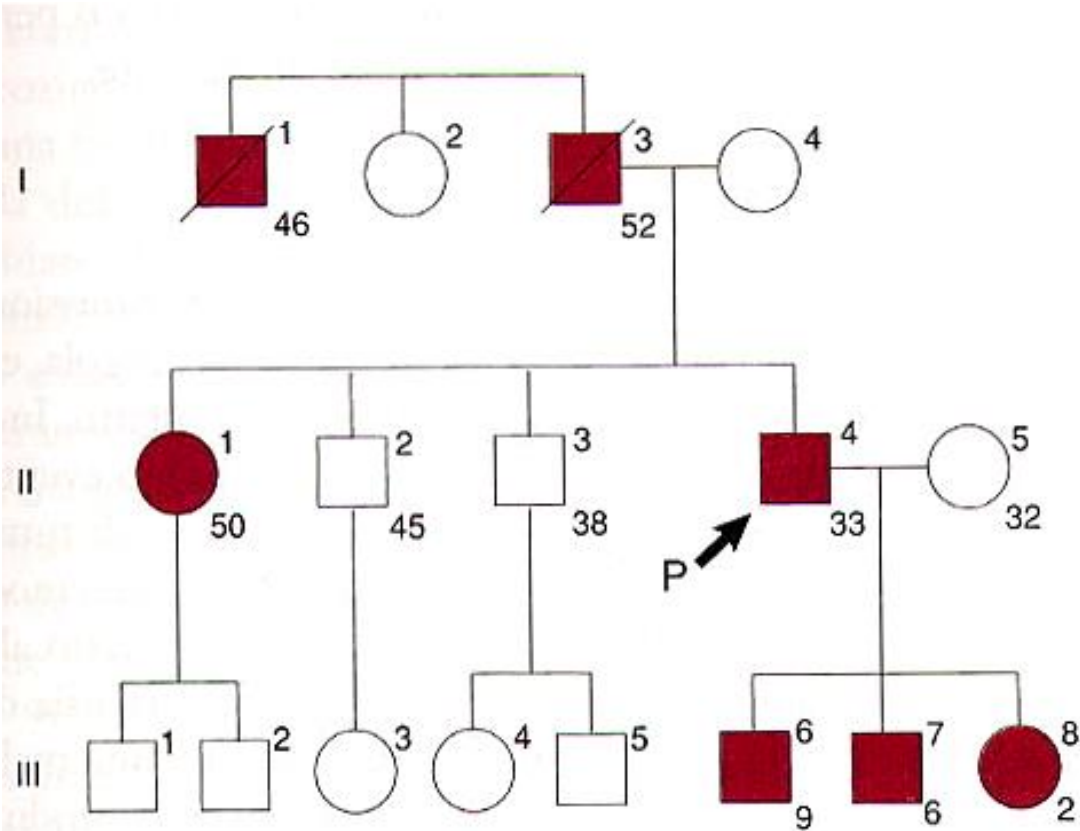
I modelli di trasmissione della maggior parte dei tratti mendeliani sono stati dedotti dalla segregazione (trasmissione) di questi tratti all'interno delle famiglie.

Questa informazione è espressa nella forma di un **pedigree**, termine derivato dal francese "pied de grue" o piede di gru, dal modo con cui si ramifica il diagramma.

# Ereditarietà autosomica dominante

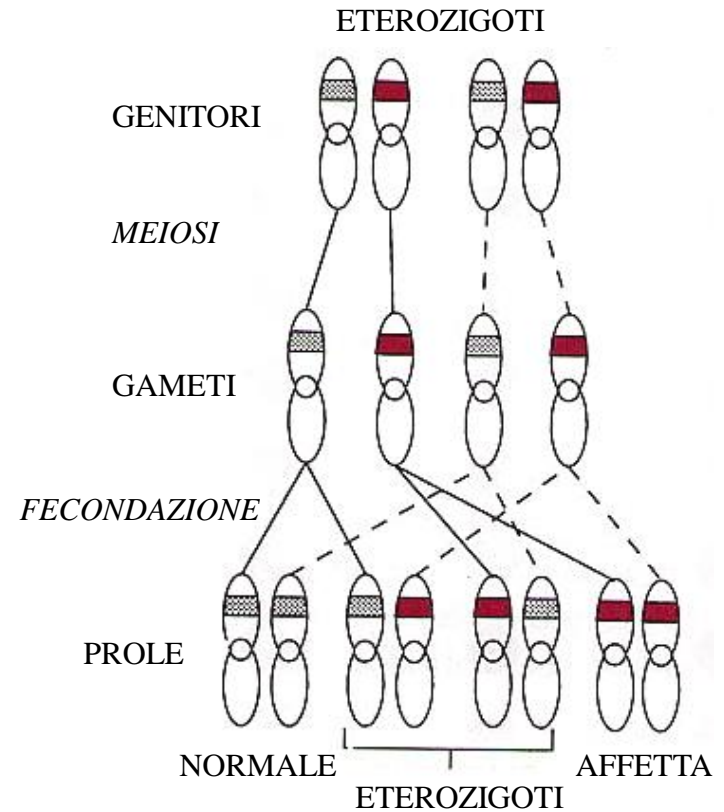
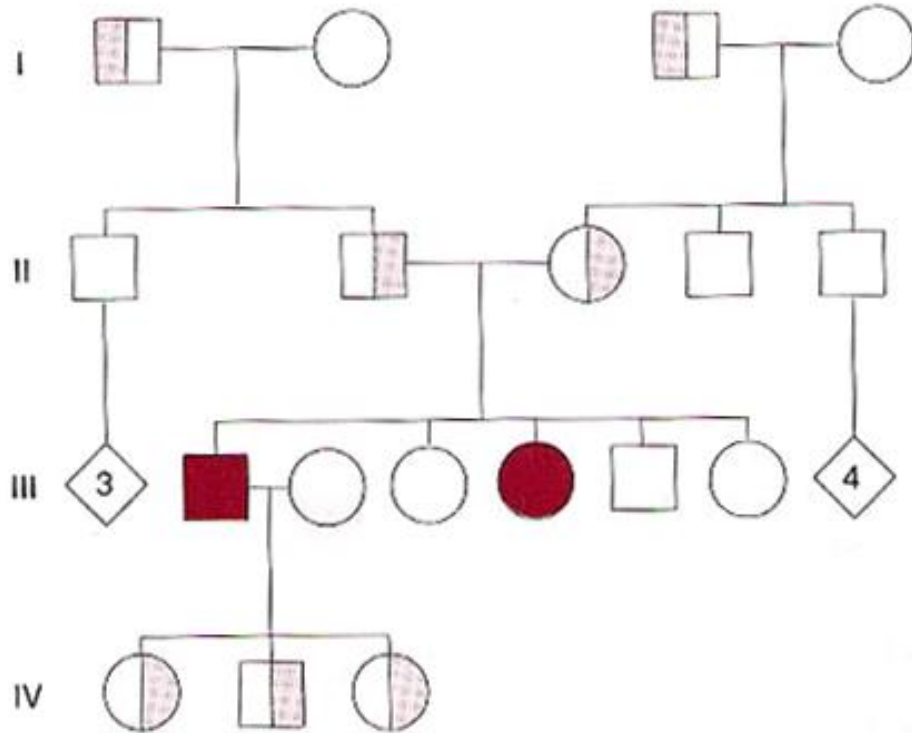
Le malattie autosomiche dominanti comprendono molte tra le più gravi e più comuni malattie genetiche dell'adulto, compresa l'ipercolesterolemia familiare, il tumore ereditario del colon, il rene policistico, la malattia di Huntington e la neurofibromatosi.

Il pedigree di una famiglia con ipercolesterolemia familiare autosomica dominante

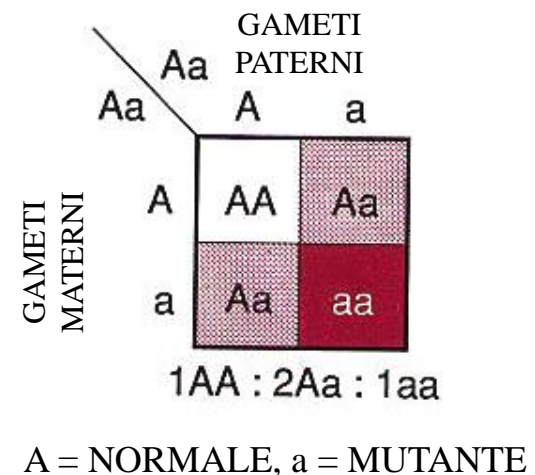


# Ereditarietà autosomica recessiva

Anemia falciforme, malattia di Tay-Sachs,  
Fibrosi cistica



Le malattie autosomiche recessive sono caratterizzate da manifestazioni cliniche soltanto negli individui omozigoti per il gene mutante. Il pedigree tipico è orizzontale in quanto gli individui affetti tendono a rimanere limitati ad una singola fratria e la malattia non si presenta nelle generazioni successive. i maschi e le femmine sono affetti con uguale probabilità.

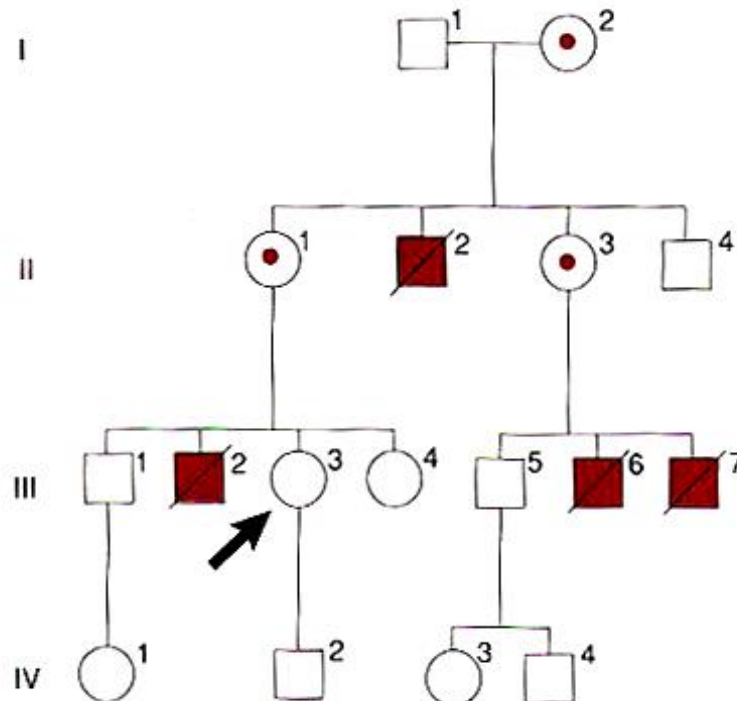


# Ereditarietà X-linked

Le malattie X-linked sono provocate da geni mutanti sul cromosoma X. I geni mutanti X-linked sono completamente espressi nei maschi che hanno un solo cromosoma X e sono quindi **emizigoti** per i geni X-linked.

Una malattia prodotta da un gene mutante X-linked può essere o non essere espressa clinicamente nelle femmine eterozigoti (**fenomeno della lyonizzazione**). Le malattie che raramente hanno una espressione clinica nelle femmine eterozigoti sono **X-linked recessive**.

Tipiche malattie X-linked recessive sono l'emofilia A e la distrofia muscolare di Duchenne



Il pedigree di una famiglia con la distrofia muscolare di Duchenne

Le femmine sono portatrici obbligate



# Ereditarietà X-linked

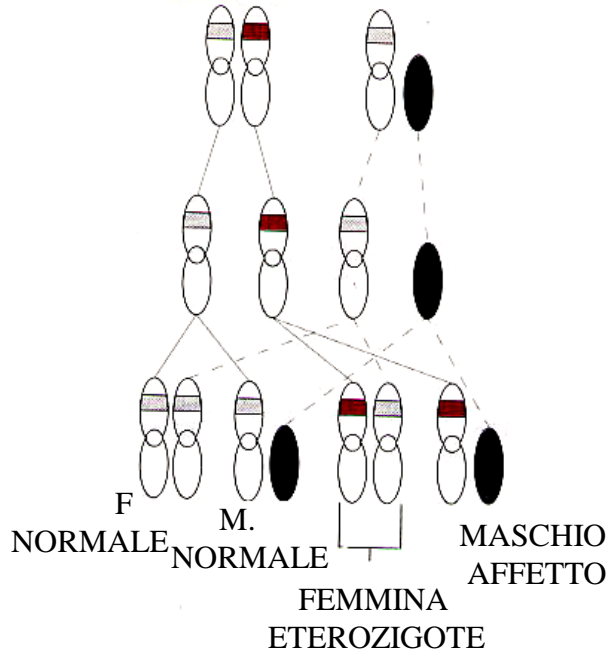
L'ereditarietà X-linked può essere meglio compresa seguendo il cromosoma X.

L'incrocio più comune è tra una donna portatrice eterozigote e un uomo normale

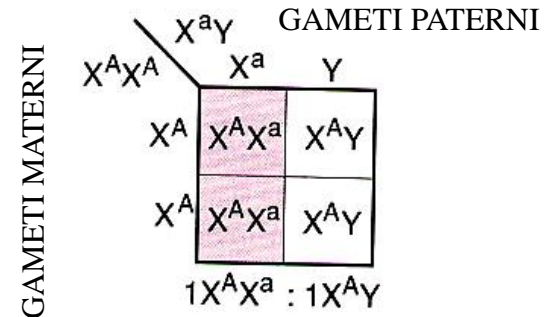
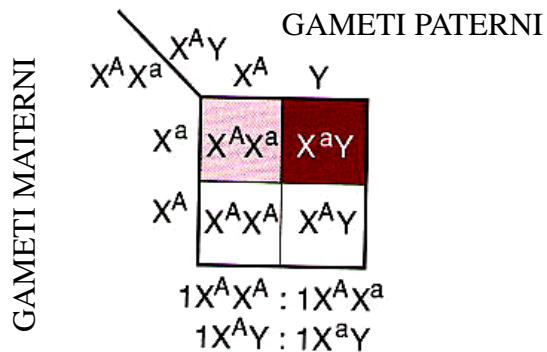
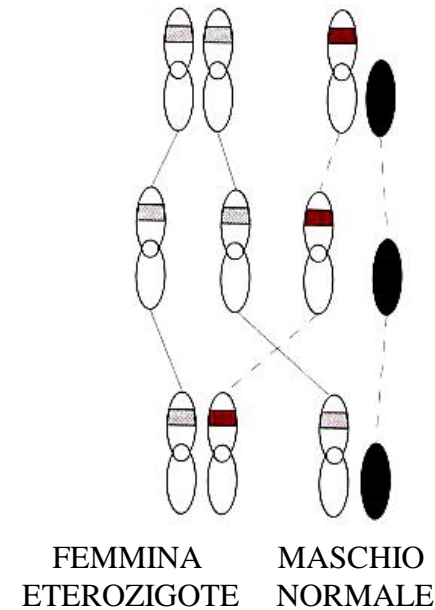
Un secondo incrocio tipico è tra un uomo affetto e una donna omozigote normale.

A. FEMMINA ETEROZIGOTE MASCHIO NORMALE

B. FEMMINA NORMALE MASCHIO AFFETTO



GENITORI  
MEIOSI  
GAMETI  
FECONDAZIONE  
PROLE



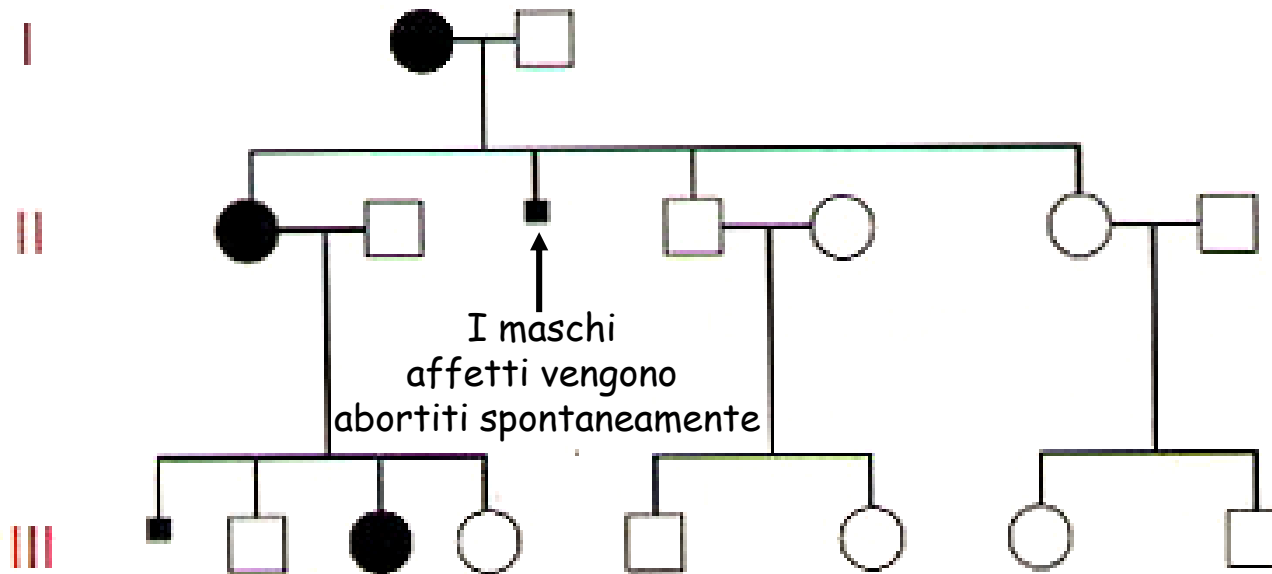
A = NORMALE, a = MUTANTE

## Variazioni del modello di ereditarietà

### La letalità dei maschi e la lyonizzazione possono complicare l'eredità dei caratteri legati all'X

#### Le condizioni legate all'X letali nei maschi

Per alcune condizioni dominanti legate all'X l'assenza dell'allele normale è letale prime della nascita. Quindi non nascono maschi affetti e si osserva la malattia solo nelle femmine, che la trasmettono a metà delle loro figlie femmine.



## Variazioni del modello di ereditarietà

### La letalità dei maschi e la lyonizzazione possono complicare l'eredità dei caratteri legati all'X

#### L'inattivazione dell'X (lyonizzazione)

L'inattivazione di uno dei due cromosomi X è casuale. Le femmine risultano eterozigoti a livello di organismo in *toto*, ma funzionalmente ciascuna cellula esprime o un allele o l'altro. Le portatrici di patologie recessive legate all'X spesso manifestano alcuni sintomi, mentre le eterozigoti per malattie dominanti solitamente sono affette in modo più lieve e variabile dei maschi affetti.

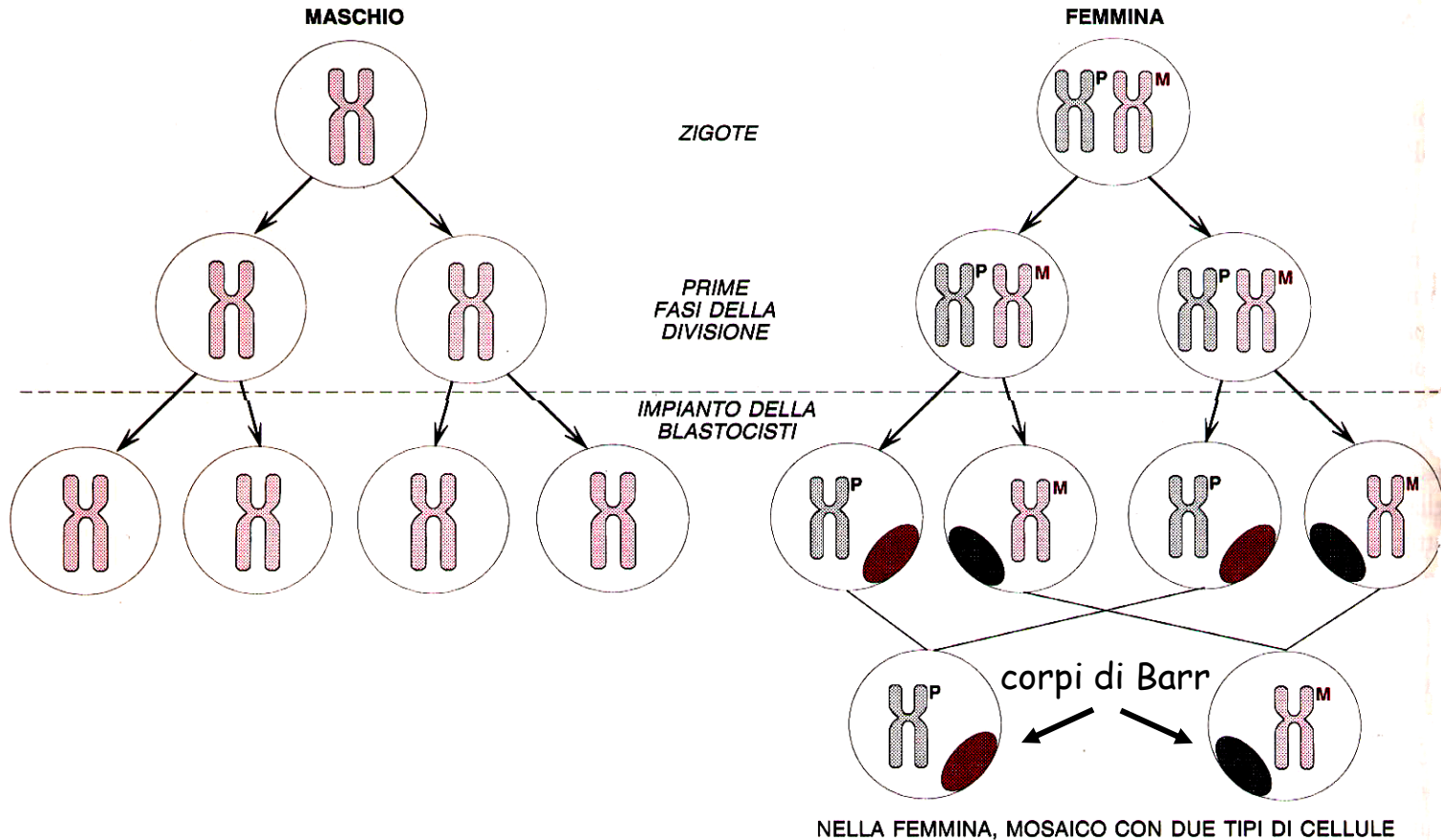
#### Non esistono malattie legate all'Y

I geni legati all'Y codificano caratteri non essenziali o funzioni strettamente maschili, ed è improbabile che loro difetti causino alterazioni patologiche, a parte l'infertilità maschile.

# Il fenomeno della Lyonizzazione

L'ipotesi di Lyon stabilisce che nelle cellule **somatiche**:

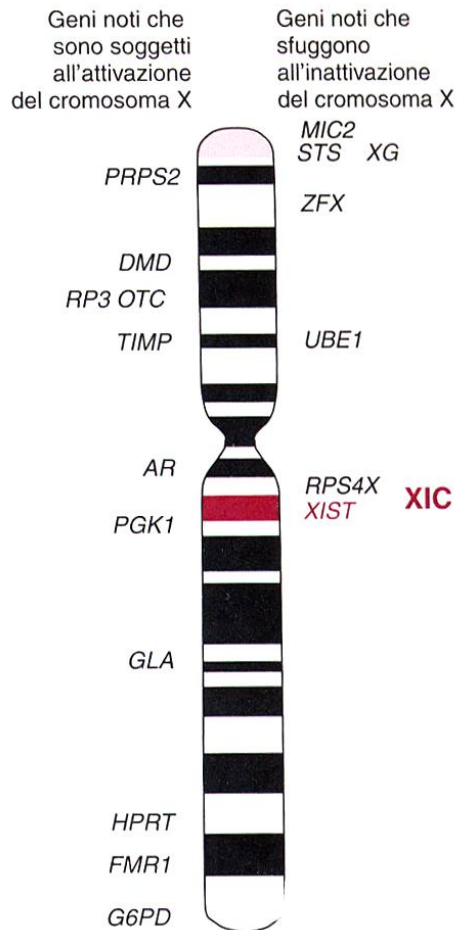
- L'inattivazione del cromosoma X si verifica **precocemente** durante la vita embrionale (stadio di blastocisti avanzata, nell'uomo).
- L'inattivazione è **casuale**.
- L'inattivazione dell'X è **completa**.
- L'inattivazione è **permanente** e si propaga **clonalmente**.



# Il fenomeno della lyonizzazione

Eccezioni all'ipotesi di Lyon

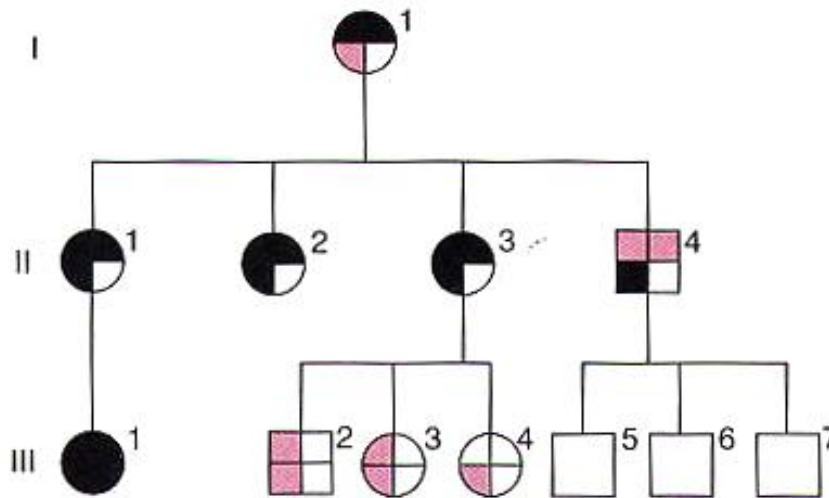
- Sebbene l'inattivazione sia solitamente casuale, un cromosoma X strutturalmente anomalo, ad es. delezione, viene inattivato preferenzialmente.
- Sebbene l'inattivazione della X sia estensiva, tuttavia non è completa; sono noti almeno 16 umani che sfuggono all'inattivazione.



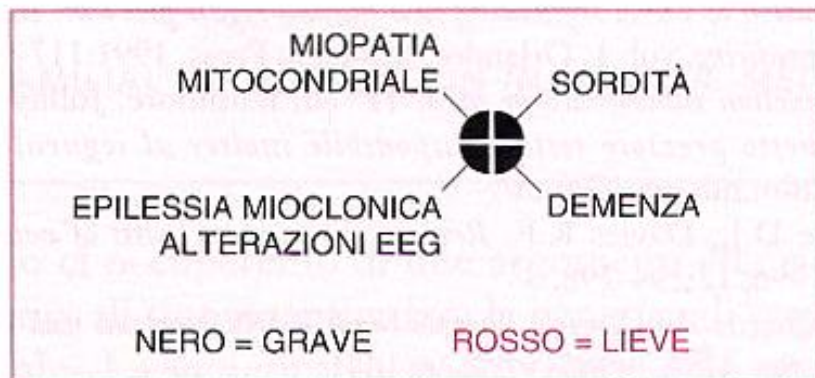
# Ereditarietà mitocondriale

Soltanto le femmine possono trasmettere le malattie mitocondriali e passano la mutazione a tutti i figli di entrambi i sessi.

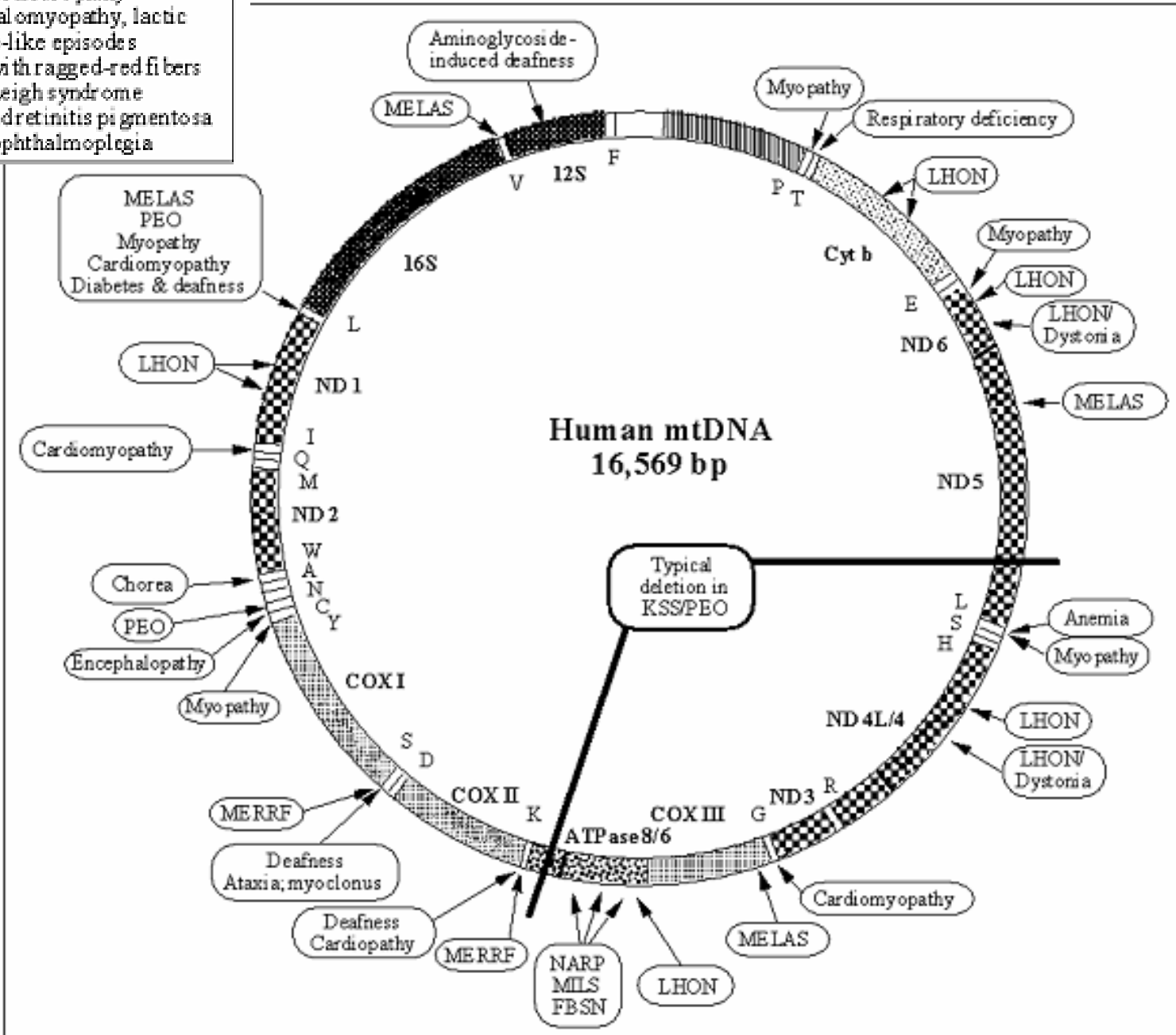
Le malattie mitocondriali sono spesso caratterizzate da miopatie ed encefalopatie (il cuore, i muscoli scheletrici e il sistema nervoso centrale dipendono maggiormente dalla fosforilazione ossidativa).



**Il pedigree di una famiglia con una encefalopatia mitocondriale. Si osservi la trasmissione materna a tutti i figli maschi che femmine e l'assenza della trasmissione per via paterna.**

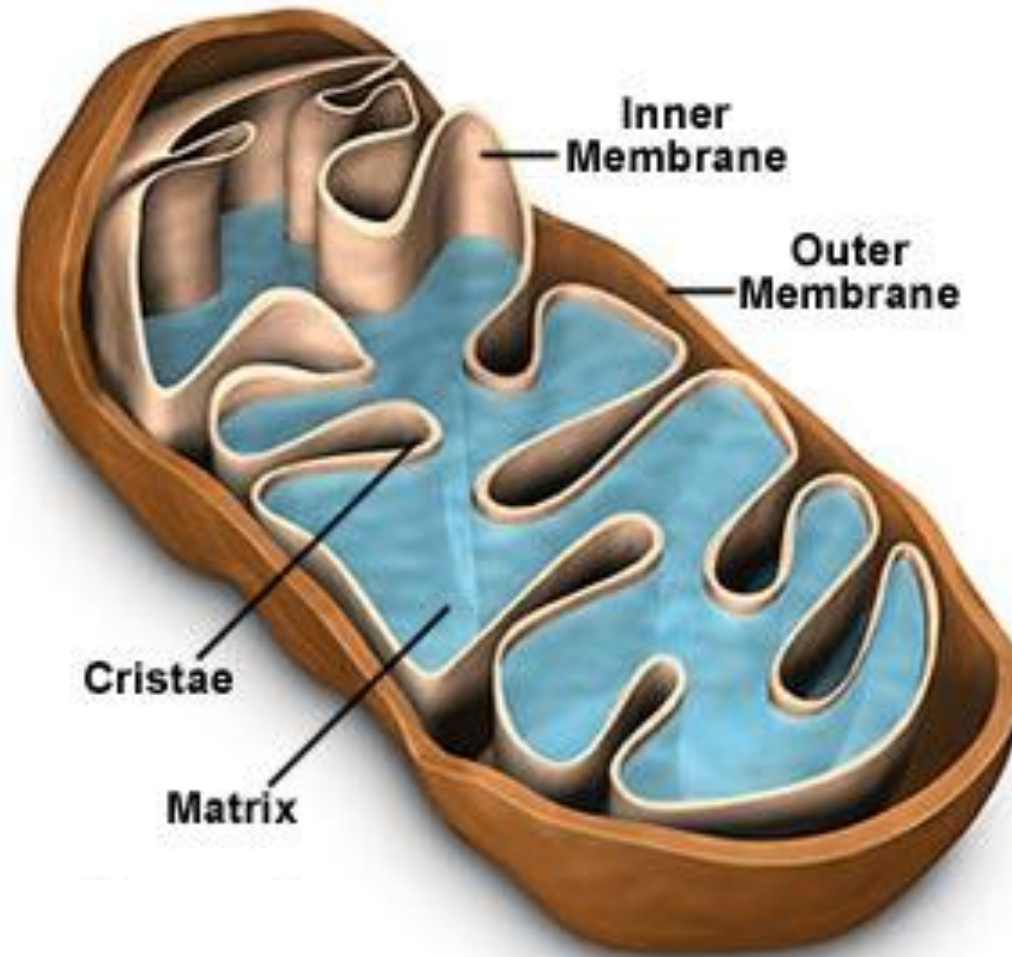


- FBSN: familial bilateral striatal necrosis
- KSS: Kearns-Sayre syndrome (sporadic)
- LHON: Leber's hereditary optic neuropathy
- MELAS: mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes
- MERRF: myoclonus epilepsy with ragged-red fibers
- MILS: maternally-inherited Leigh syndrome
- NARP: neuropathy, ataxia, and retinitis pigmentosa
- PEO: progressive external ophthalmoplegia



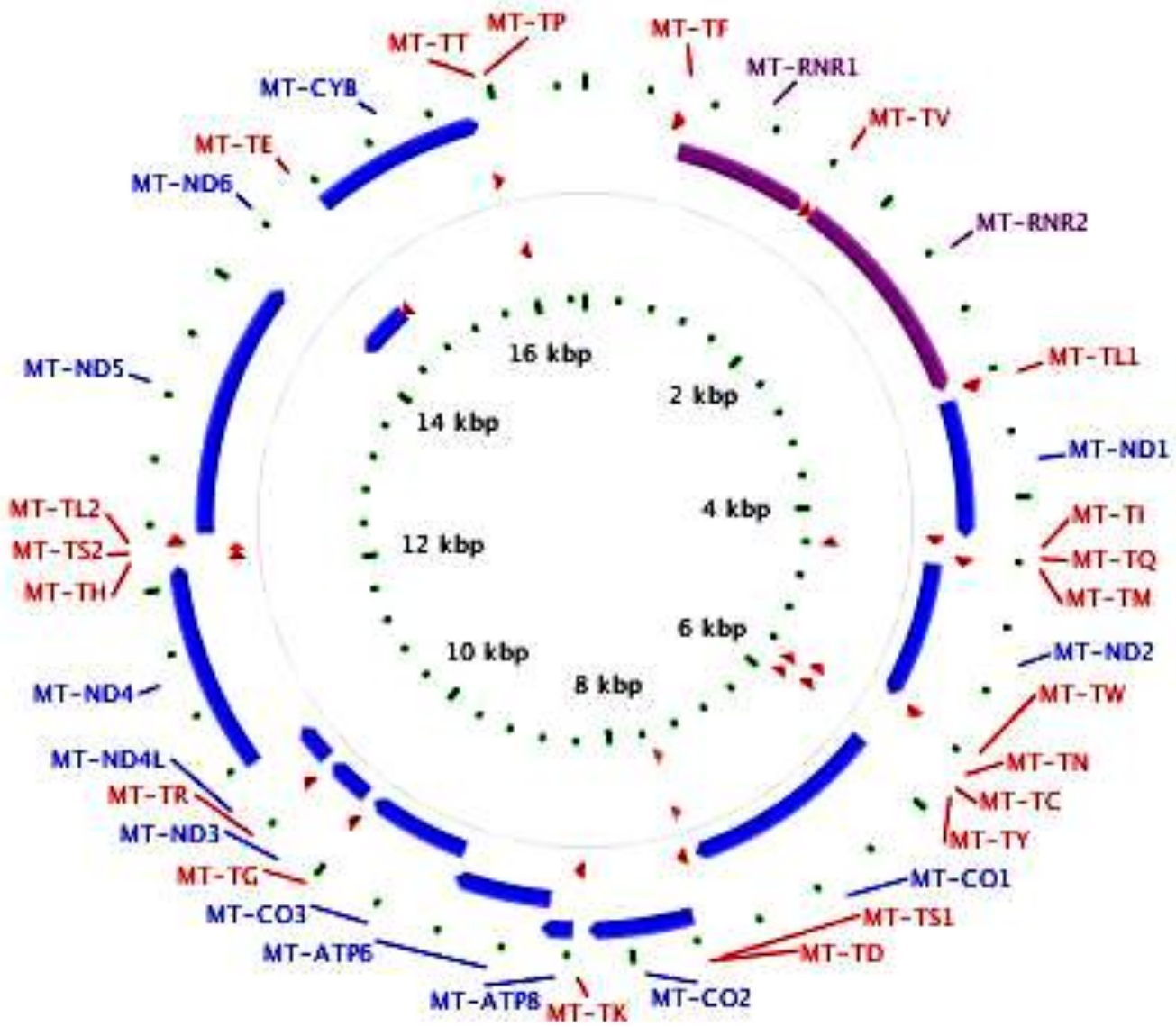
# Ereditarietà mitocondriale

## Mitochondria Inner Structure





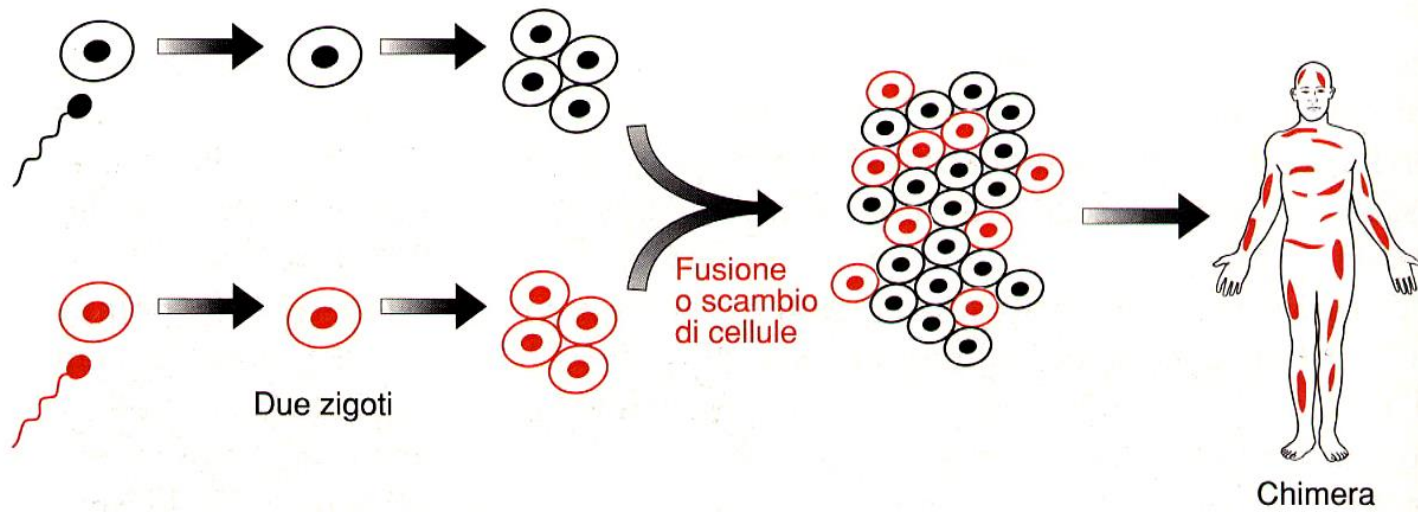
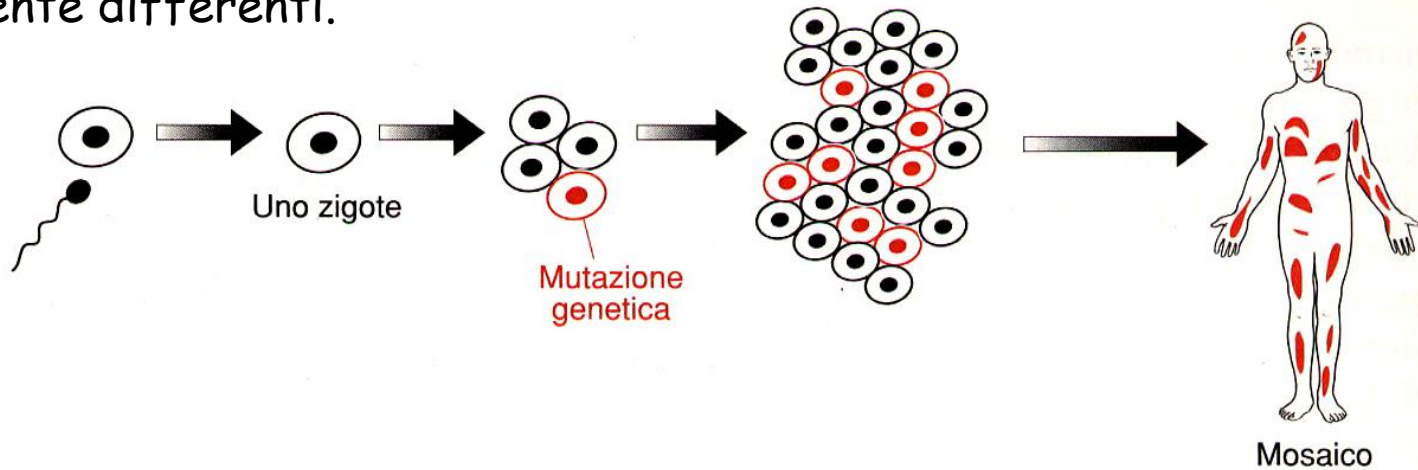
# Geni mitocondriali



# Mosaicismo e chimere

I mosaici posseggono due o più linee cellulari geneticamente differenti, che derivano da un unico zigote. La mutazione genetica indicata può essere una mutazione genica, una mutazione cromosomica numerica o strutturale o, nel caso particolare della lyonizzazione, l'inattivazione dell'X.

Una chimera deriva da due zigoti, che solitamente sono entrambi normali, ma geneticamente differenti.



## Mosaicismo della pelle

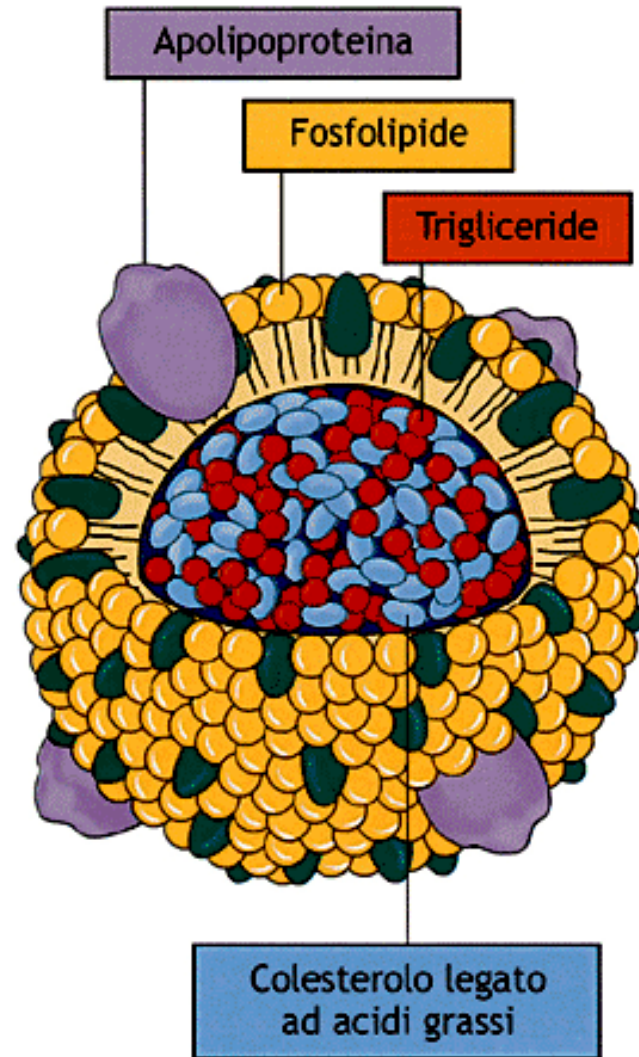
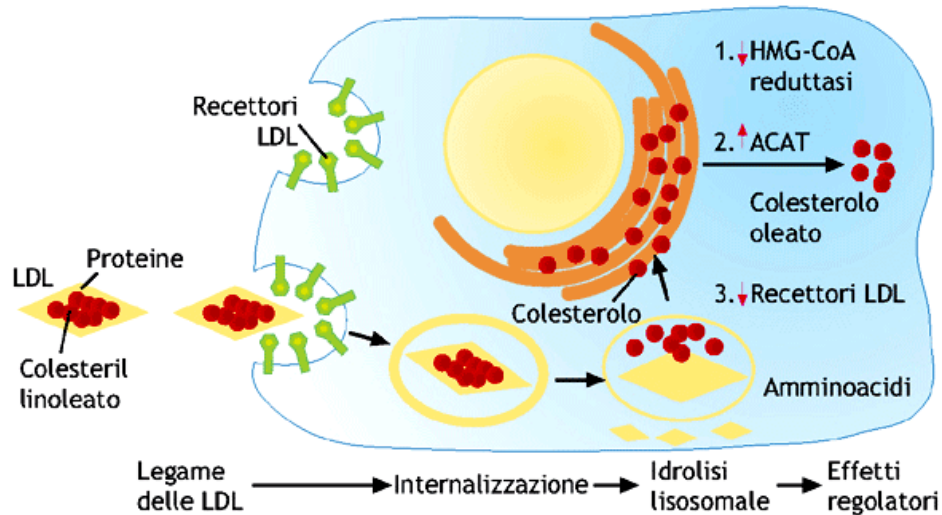


## Mosaicismo dell'occhio



# La trasmissione dei caratteri nella specie umana

## Eredità autosomica dominante: Ipercolesterolemia familiare

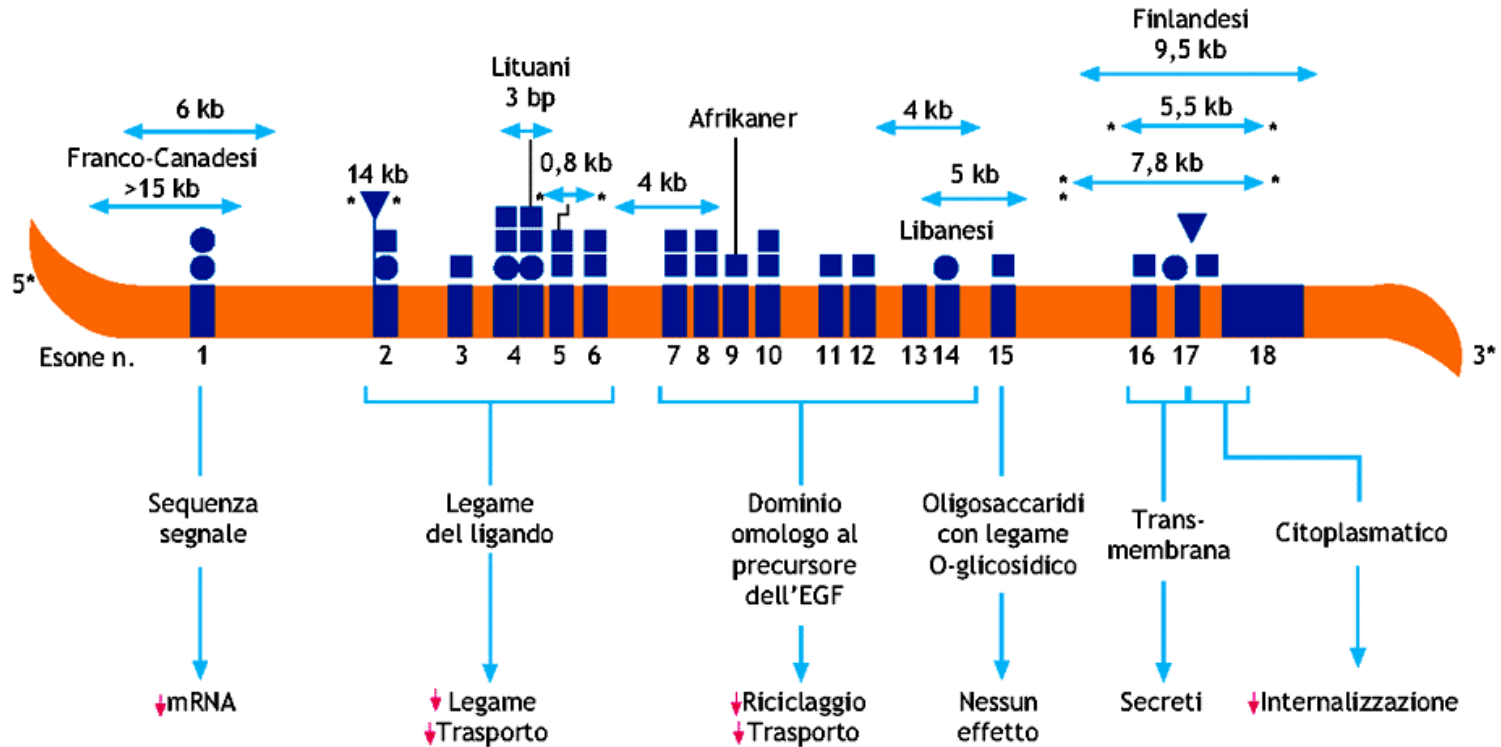


■ **Figura 10.56** Modello che illustra le lipoproteine che veicolano il colesterolo nel sangue.

# La trasmissione dei caratteri nella specie umana

## Eredità autosomica dominante: Ipercolesterolemia familiare

- Il gene che codifica il recettore LDL mappa sul cromosoma 19 e occupa una regione di 45Kb. Codifica per un RNAm di 5,3 Kb.
- Sono state caratterizzate 150 mutazioni indipendenti nel gene che codifica il recettore LDL.
- le mutazioni responsabili della malattia possono causare la produzione di un recettore difettivo oppure la sua mancata sintesi.
- sono stati individuati diversi tipi di recettori difettivi, tra cui uno che non può legare le LDL, uno che ha bassa affinità di legame con le LDL e un terzo che non riesce ad internalizzare le LDL..



▼ Inserzione ↔ Delezione ● Non-senso ■ Missenso \* Alu ripetute

■ **Figura 10.58** Gene del recettore LDL. Sono indicate le possibili numerose mutazioni puntiformi che lo interessano (nelle varie etnie) e le relative conseguenze fenotipiche e funzionali che causano la malattia.

# Malattie monofattoriali: ereditarietà autosomica dominante

## Corea di Huntington (1/10.000)

La **malattia di Huntington (MH)** è una malattia ereditaria caratterizzata dalla presenza di movimenti involontari, modificazioni della personalità e danni psichici progressivi. La malattia generalmente compare tra i **30 e i 45 anni di età**, ma **in casi più rari** può esistere in una forma giovanile, con esordio **prima dei 20 anni**. E' molto raro che una persona manifesti la MH dopo i 55 anni.

I primi sintomi della MH sono spesso subdoli e difficili da riconoscere. A volte le persone affette da MH cominciano a manifestare irritabilità, stanchezza, difficoltà di concentrazione, instabilità emotiva molto prima dell'apparizione dei sintomi motori più tipici. In seguito la malattia progredisce molto lentamente e porta a morte 15-20 anni dopo la comparsa dei primi sintomi. La gravità della malattia varia da paziente a paziente, anche nell'ambito della stessa famiglia; ed è tanto più grave quanto più l'esordio è precoce.

Il gene responsabile della MH è stato identificato nel 1993 e si trova sul cromosoma 4, ed è stato chiamato con una sigla: **IT-15**.

Questo gene contiene le informazioni per la produzione di una proteina che è stata chiamata **huntingtina**. La funzione dell'huntingtina è ancora ignota, anche se è dimostrato che si tratta di una proteina indispensabile per la vita. Le persone affette da MH possiedono delle alterazioni nel gene della huntingtina, e per questo le loro cellule producono una forma anomala di questa proteina, che in qualche modo provoca la degenerazione dei neuroni.

Nel gene della huntingtina, oltre a numerose altre sequenze, è presente una "**tripletta**" di 3 basi nucleotidiche (per la precisione **CAG-glutamina**), che può susseguirsi un certo numero di volte. Negli individui **normali** il gene della huntingtina contiene corte ripetizioni della tripletta: da poche copie fino a circa 30. Nelle persone **affette** da MH, la tripletta è ripetuta per un numero molto più alto di volte, da 35-40 fino a più di un centinaio. Queste ripetizioni (dette anche *espansioni*) eccessive della tripletta provocano delle modificazioni ancora non chiare nella huntingtina, e presumibilmente alterano la sua funzione.

La presenza di una sola copia alterata del gene (su due che ognuno di noi possiede) è sufficiente a far sì che un individuo sviluppi la malattia.

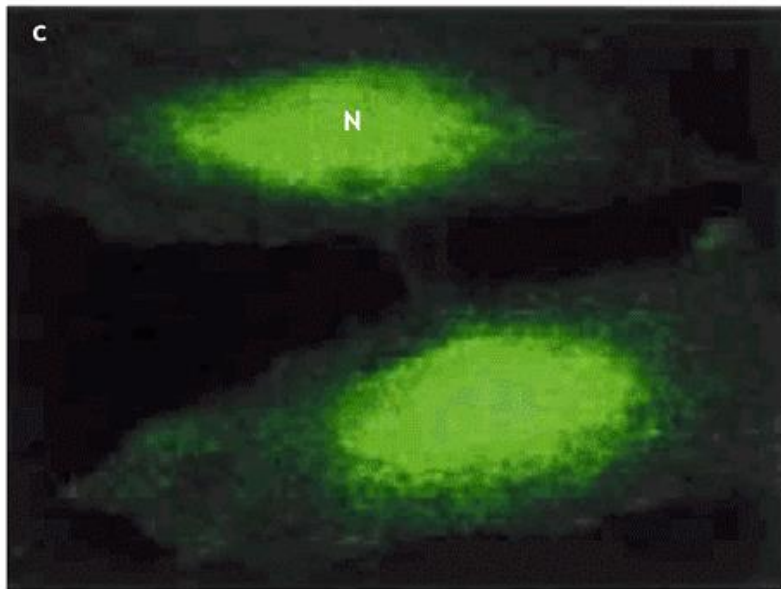
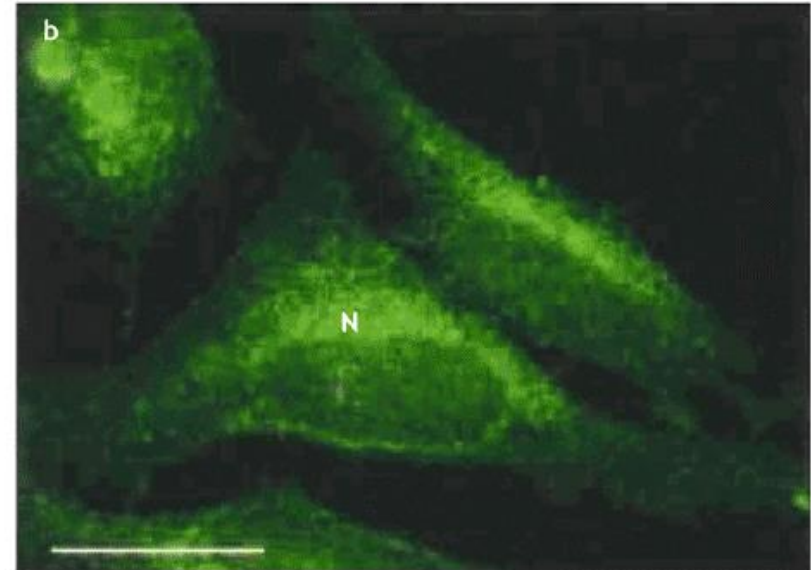
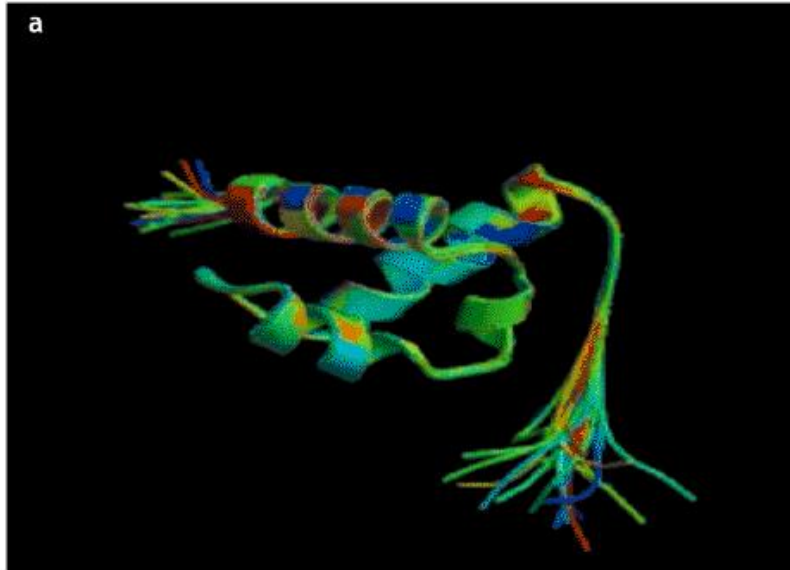
In alcune persone il gene della huntingtina ha un numero di triplette *intermedio* (30-35 ripetizioni). Questa condizione genetica si chiama **premutazione**. Le persone con la premutazione non sviluppano la malattia, ma rischiano di trasmetterla ai figli. Questo perchè durante la formazione dei gameti (spermatozoi e ovuli) si può verificare l'espansione ulteriore delle triplette (con un meccanismo ancora sconosciuto). I figli rischiano perciò di ritrovarsi con un numero maggiore di ripetizioni, sviluppando così la malattia.

Si è anche osservato che l'espansione delle triplette è molto più probabile durante la formazione degli spermatozoi, rispetto a quella degli ovuli. Perciò, l'espansione delle triplette avviene preferibilmente da parte paterna. Se è la madre ad avere la premutazione, è molto più difficile che i figli sviluppino la malattia.

La MH si trasmette con una modalità **autosomica dominante**. Questo significa che i figli di una persona affetta hanno il **50%** di probabilità di sviluppare a loro volta la malattia, indipendentemente dal sesso. In generale, però i figli di un padre affetto dal MH hanno espansioni maggiori e manifestano i sintomi più precocemente e in modo più grave rispetto al genitore, mentre i figli di una madre ammalata non presentano significative modificazioni nella gravità dei sintomi rispetto alla madre. Questo perchè, come si è detto, l'espansione delle triplette avviene preferibilmente per via paterna.

# La trasmissione dei caratteri nella specie umana

## Eredità autosomica dominante: Corea di Huntington



**Figura 10.60 Huntingtina.** (a) Modello ricostruito al computer della proteina "huntingtina" nella forma normale (normale/wild-type); (b) micrografia al microscopio ottico in cui la colorazione evidenzia la normale proteina huntingtina accumulata, principalmente, nel citoplasma cellulare aderente al nucleo; (c) la proteina huntingtina mutata risulta accumulata soprattutto all'interno del nucleo della cellula.

## La trasmissione dei caratteri nella specie umana

### Eredità autosomica dominante: Corea di Huntington

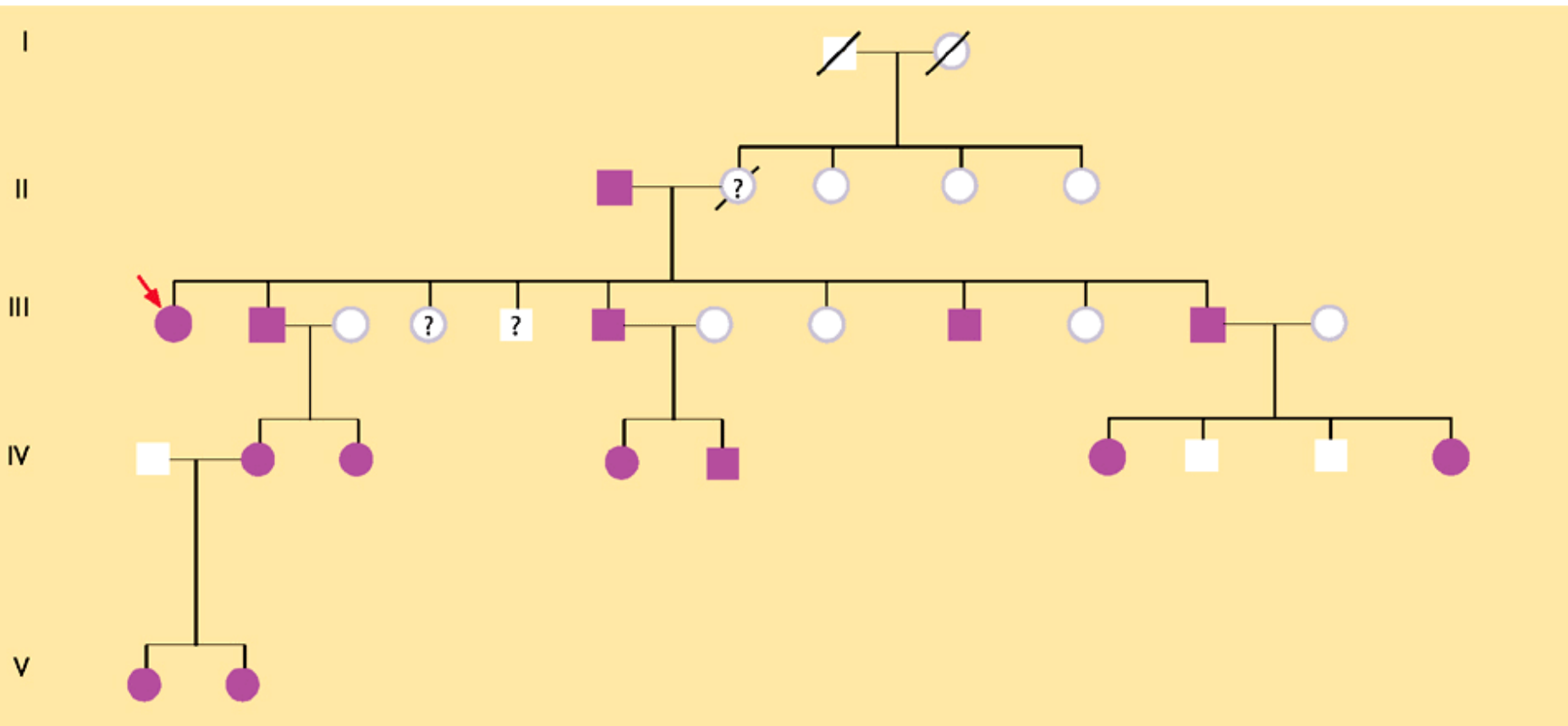


■ **Figura 10.61** Comparazione tra immagini di sezioni del cervello. Cervello affetto da malattia di Huntington (*a sinistra*) e cervello normale (*a destra*).



# La trasmissione dei caratteri nella specie umana

## Eredità autosomica dominante: Osteogenesi imperfetta



**Figura 10.63** Albero genealogico di una famiglia, con presenza di soggetti affetti da osteogenesi imperfetta, che mostra la tipica modalità di trasmissione ereditaria autosomica dominante.

# La trasmissione dei caratteri nella specie umana

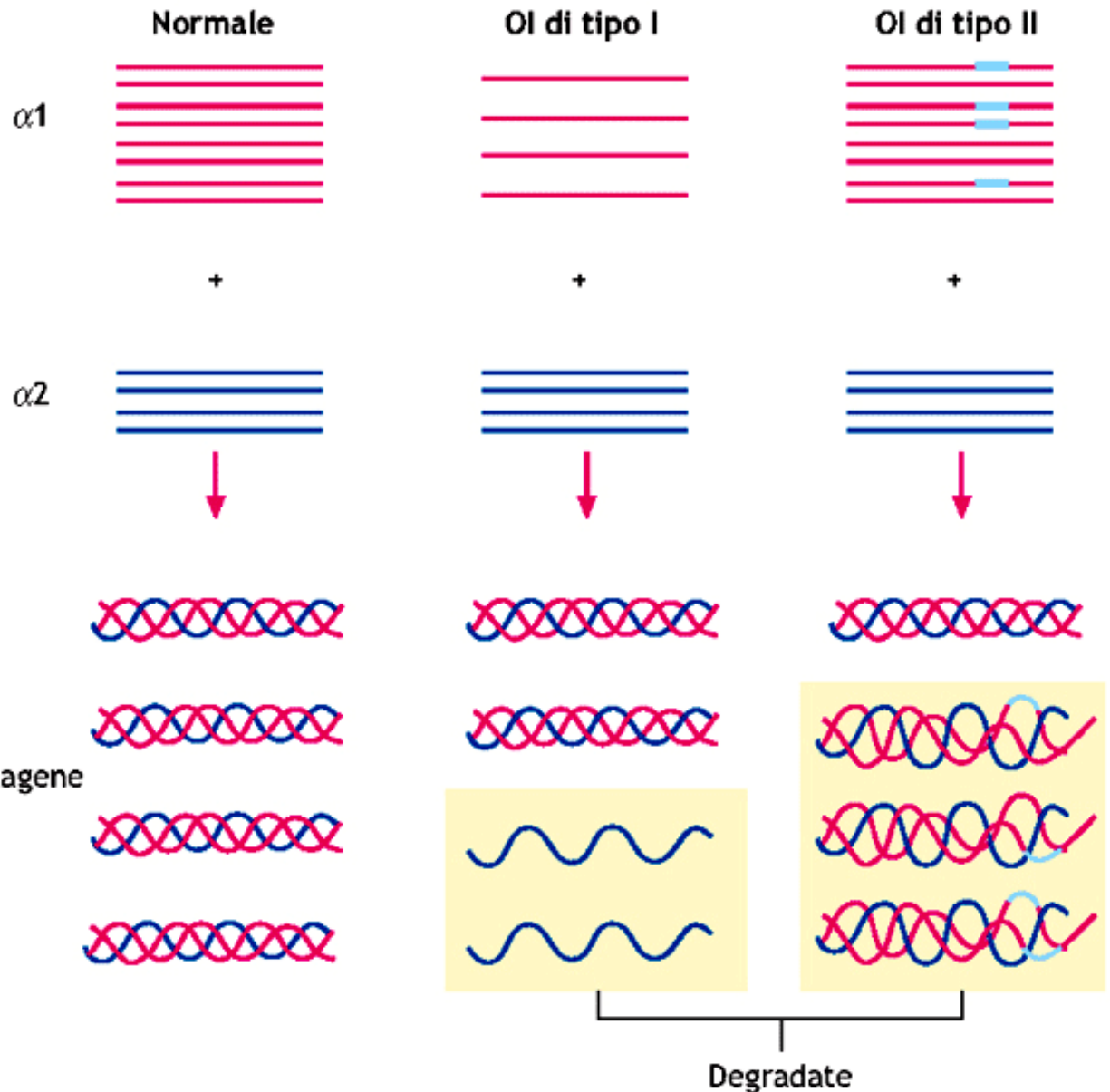
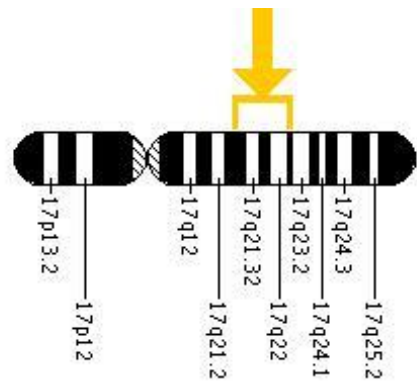
## Eredità autosomica dominante: Osteogenesi imperfetta

Cytogenetic Location COL1 $\alpha$ 1: 17q21.3-q22.1

1/15.000 tipo 1 (più frequente)

Oltre al fenotipo patologico legato all'espressione dell'allele mutato: frattura frequente delle ossa lunghe, costole, ossa brevi delle dita delle mani e piedi, alterazioni delle ossa dell'orecchio che porta a sordità) anche effetto pleiotropico cioè colorazione della sclera blu.

La tipo II più grave incompatibile con la vita.



Malattie monofattoriali: ereditarietà autosomica dominante  
Osteogenesi imperfetta



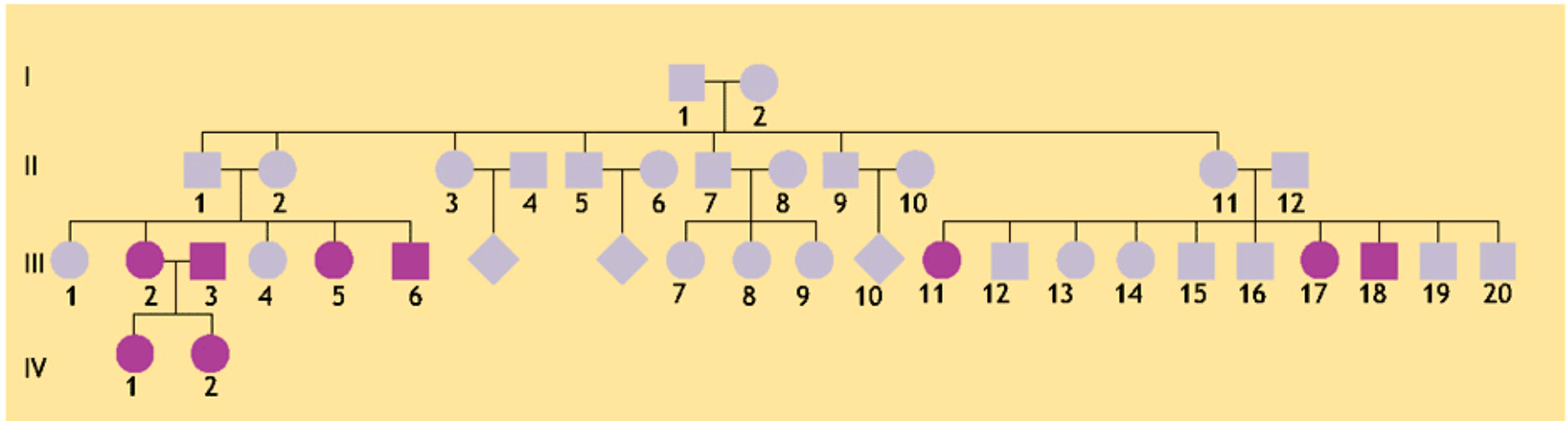
# Trasmissione mendeliana dei caratteri ereditari: trasmissione autosomica recessiva

*Tabella. Alcuni tratti recessivi autosomici*

Carattere	Fenotipo	Numero MIM/OMIM
Albinismo	Assenza di pigmento nella pelle, negli occhi, nei capelli	203100
Atassia telangettasia	Progressiva degenerazione del sistema nervoso	208900
Sindrome di Bloom	Nanismo; eruzioni cutanee; aumento dell'incidenza del cancro	210900
Fibrosi cistica	Produzione di muco che blocca i dotti di alcune ghiandole e le vie aeree polmonari; spesso letale nella prima età adulta	219700
Anemia di Fanconi	Crescita lenta; difetti cardiaci; alto tasso di leucemia	227650
Galattosemia	Accumulo di galattosio nel fegato; ritardo mentale	230400
Fenilchetonuria	Eccesso di accumulo di fenilalanina nel sangue; ritardo mentale	261600
Anemia falciforme	Emoglobina anormale; blocco dei vasi sanguigni; morte precoce	141900
Talassemia	Produzione impropria di emoglobina; i sintomi variano da leggeri a fatali	141900/141800
Xeroderma pigmentoso	Mancanza di enzimi riparatori del DNA; elevata sensibilità ai raggi UV; cancro della pelle; morte precoce	278700
Malattia di Tay-Sachs	Metabolismo alterato dei gangliosidi nelle cellule nervose; morte precoce	272800

# La trasmissione dei caratteri nella specie umana

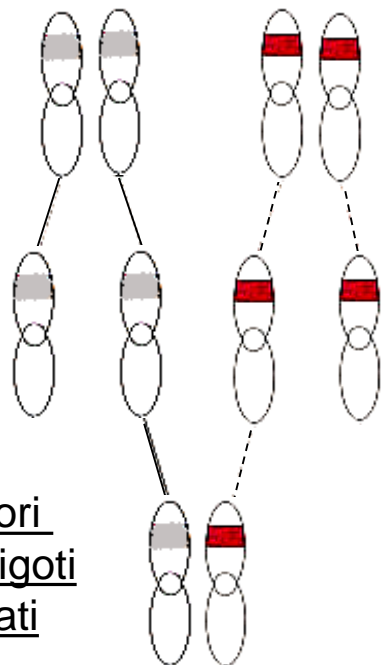
## Eredità autosomica recessiva



**Figura 10.65** Albero genealogico che mostra le tipiche caratteristiche della modalità di trasmissione ereditaria autosomica recessiva.

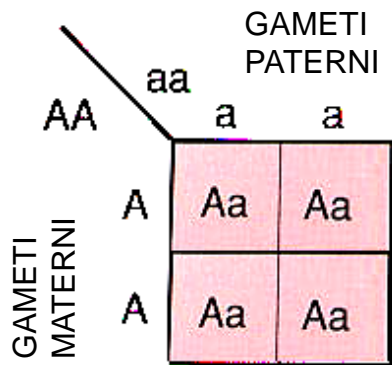
# Ereditarietà autosomica recessiva altre possibili combinazioni

**A. NORMALE AFFETTO**



Portatori  
eterozigoti  
obbligati

**ETEROZIGOTE**



Tutti Aa

A = NORMALE, a = MUTANTE

**B. ETEROZIGOTE AFFETTO**

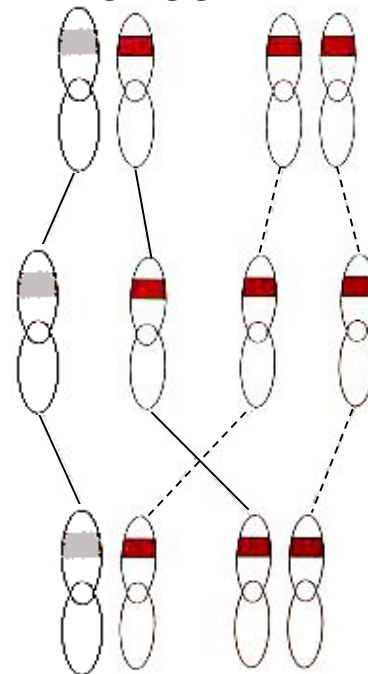
GENITORI

MEIOSI

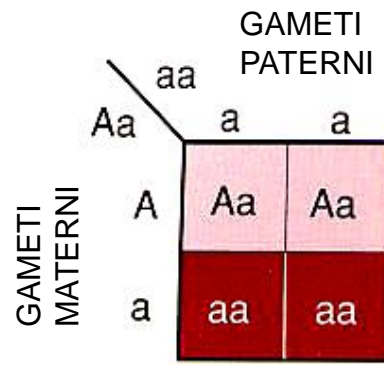
GAMETI

FECONDAZIONE

PROLE



**ETEROZIGOTI AFFETTI**

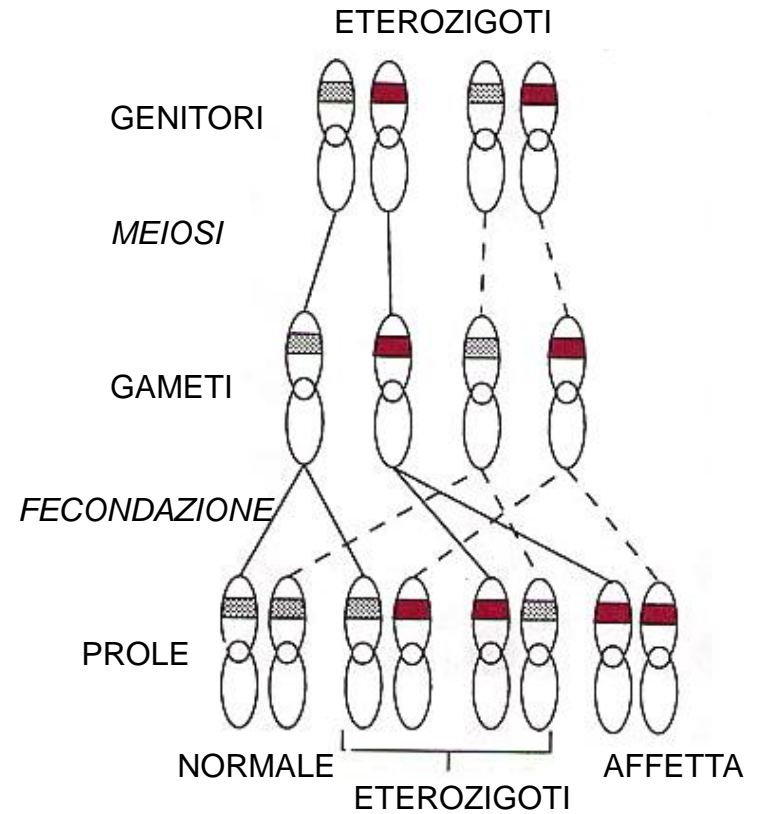
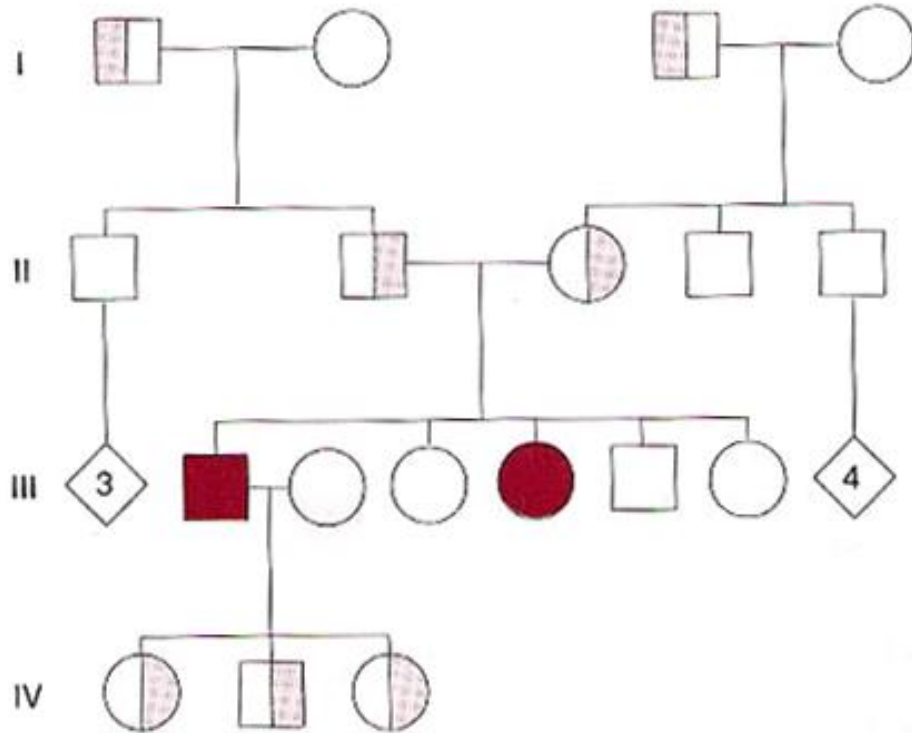


1 Aa : 1 aa

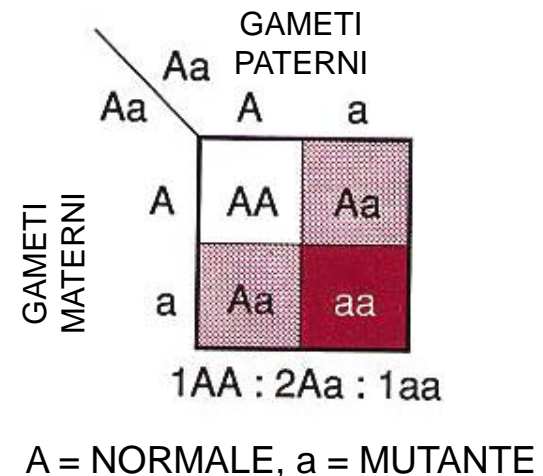
A = NORMALE, a = MUTANTE

# Ereditarietà autosomica recessiva

Fibrosi cistica,  
Anemia falciforme, Talassemie,



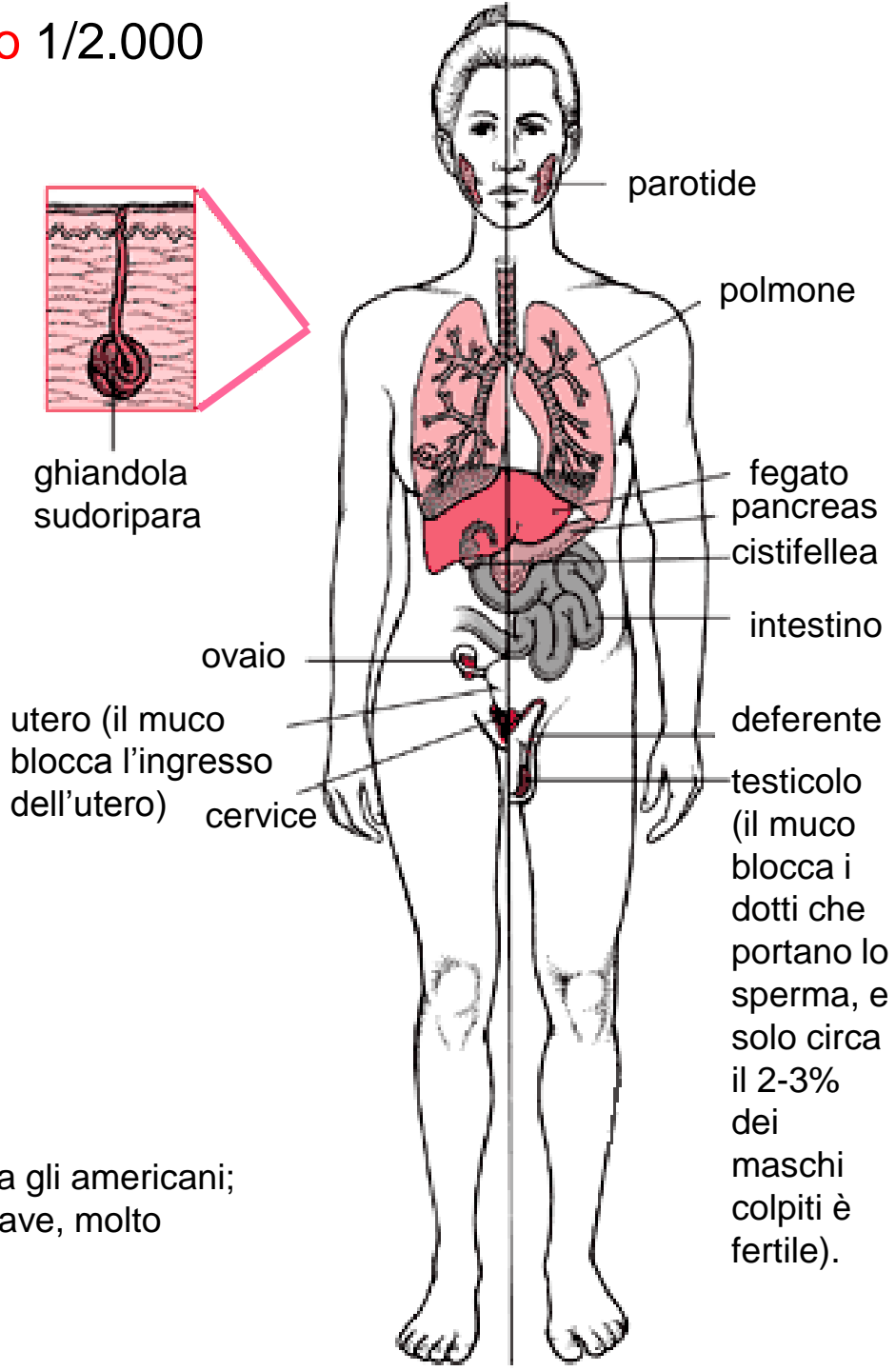
Le malattie autosomiche recessive sono caratterizzate da manifestazioni cliniche soltanto negli individui omozigoti per il gene mutante. Il pedigree tipico è orizzontale in quanto gli individui affetti tendono a rimanere limitati ad una singola fratria e la malattia non si presenta nelle generazioni successive. **I maschi e le femmine sono affetti con uguale probabilità.**



# La fibrosi cistica è un carattere recessivo 1/2.000

La fibrosi cistica (CF, Cystic Fibrosis) (MIM/OMIM 219700) è una patologia genetica disabilitante e letale che si eredita come carattere autosomico recessivo; **colpisce le ghiandole che producono muco, gli enzimi della digestione e il sudore**. Se le ghiandole del sudore non funzionano bene rilasciano una quantità eccessiva di sale. La malattia viene spesso diagnosticata analizzando la quantità di sale nel sudore. In base ad alcune leggende popolari, le nutrici un tempo leccavano la fronte dei neonati: se il sudore aveva un sapore troppo salato, predicevano che il bambino sarebbe morto prematuramente di congestione polmonare. La malattia ha effetti ad ampio spettro perché le ghiandole colpite svolgono alcune importanti funzioni vitali. La CF comporta la produzione di un muco spesso, che **ostruisce i dotti che portano gli enzimi della digestione dal pancreas all'intestino tenue**, riducendo gli effetti della digestione. Come conseguenza, i bambini colpiti spesso soffrono di malnutrizione, nonostante un aumento di appetito e di quantità di cibo consumato. Col progredire della malattia, si formano delle cisti nel pancreas e la ghiandola degenera in una struttura fibrosa, che dà il nome alla malattia. Dal momento che il muco spesso provocato dalla CF blocca anche le vie aeree dei polmoni, la maggior parte dei pazienti colpiti da fibrosi cistica sviluppa patologie ostruttive dei polmoni e infezioni, che portano a morte prematura. Quasi tutti i casi di CF si registrano in figli di genitori fenotipicamente normali, eterozigoti.

Ha una frequenza molto alta: 1/2000  
Diversa incidenza tra le popolazioni: 1/25 portatori sani tra gli americani; 1/46 ispanici; 1/65 afroamericani; 1/150 asiatici. Molto grave, molto debilitante, invalidante e porta alla morte.

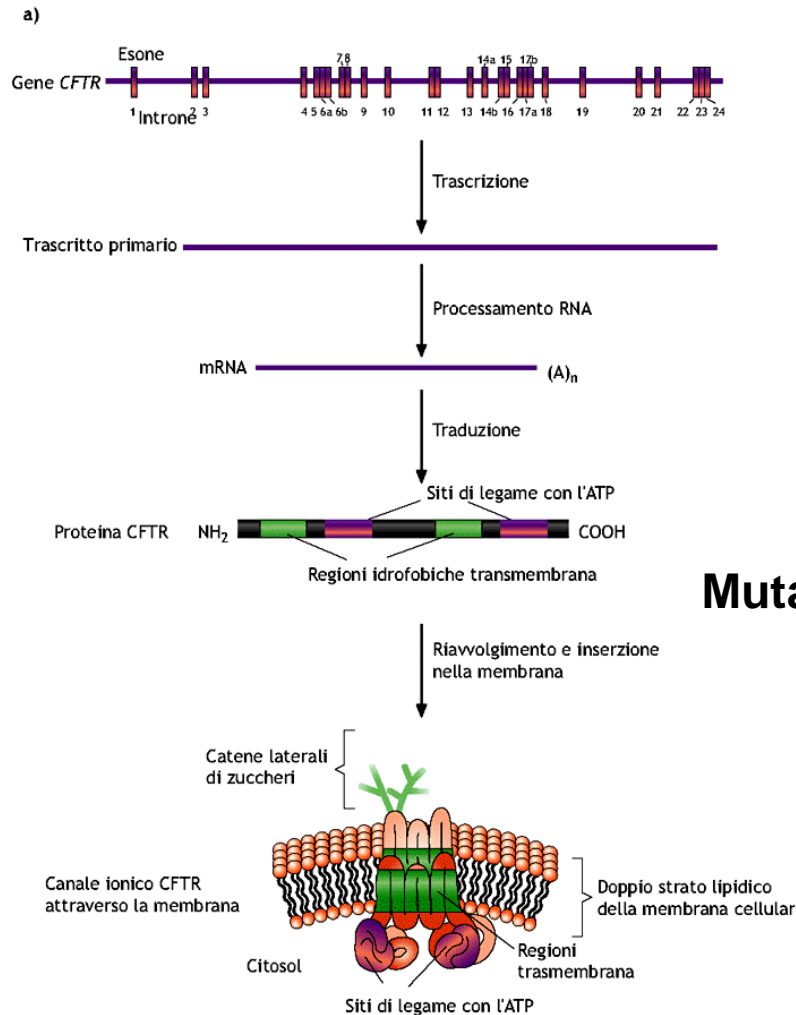




# La trasmissione dei caratteri nella specie umana

## Eredità autosomica recessiva: fibrosi cistica o mucoviscidosi

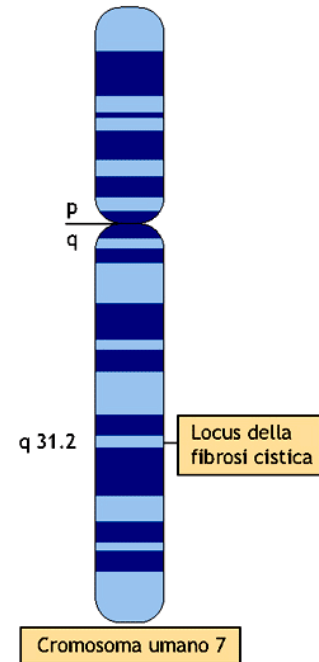
Il prodotto del gene CF è una proteina che si inserisce nella membrana plasmatica di alcune cellule ghiandolari. La proteina è chiamata *regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica* o CFTR. Il CFTR regola il flusso di ioni cloro attraverso la membrana plasmatica della cellula. Negli individui affetti da CF la proteina CFTR è assente o difettosa. Dal momento che i fluidi si muovono attraverso le membrane del plasma in risposta a movimenti degli ioni, una proteina CFTR difettosa comporta una diminuzione dei fluidi che devono aggiungersi alla secrezione delle ghiandole. Le secrezioni ispessite provocano i sintomi caratteristici della CF.



Le mutazioni identificate sono missenso, frame-shift, delezioni, inserzioni

Una delezione CTT nell'esone 10 causa la perdita di una fenilalanina nella posizione 508 della proteina costituita da 1480 aa. La isoleucina nella posizione 507 rimane inalterata perché **ATC** e **ATT** entrambi codificano per una isoleucina.

### Mutazione $\Delta 508$ (70% dei casi)



■ **Figura 10.67** Cromosoma umano 7. È indicato il locus 7.q31.2 - 32.3 per la fibrosi cistica.

b)

NORMALE	
DNA	...GAA AAT ATC ATC TTT GGT GTT TCC...
PROTEINA	Glu Asn Ile Ile Phe Gly Val Ser
POSIZIONE	504 505 506 507 508 509 510 511
FIBROSI CISTICA	
DNA	...GAA AAT ATC ATT GGT GTT TCC...
PROTEINA	Glu Asn Ile Ile Gly Val Ser

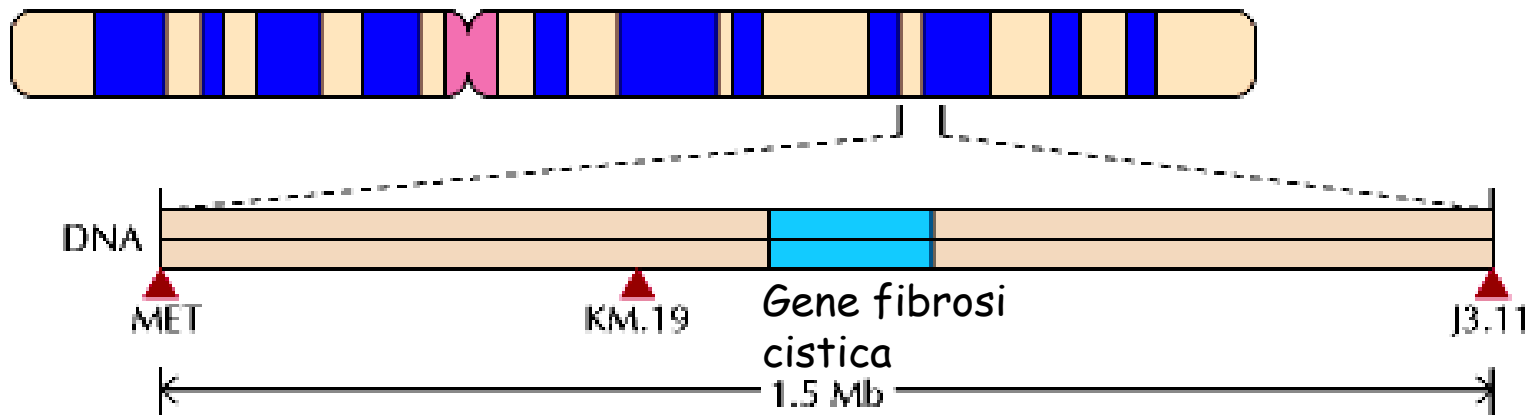
■ **Figura 10.66** Gene codificante la proteina regolatore del trasporto transmembrana (CFTR). (a) Dal gene alla proteina; (b) paragone tra proteina selvatica e mutata.

## La fibrosi cistica è un carattere recessivo

Il difetto che provoca la CF fu identificato nel 1989 da un team di ricercatori guidati da Lapchee Tsui e Francis Collins. Furono usate tecniche di ricombinazione del DNA per mappare il gene nella regione q31 del cromosoma 7. Questa regione fu esplorata usando numerosi metodi di mappatura genetica e il gene della CF fu identificato confrontando l'organizzazione molecolare di un piccolo segmento del cromosoma 7 tra individui normali e individui colpiti da CF.

Cromosoma 7

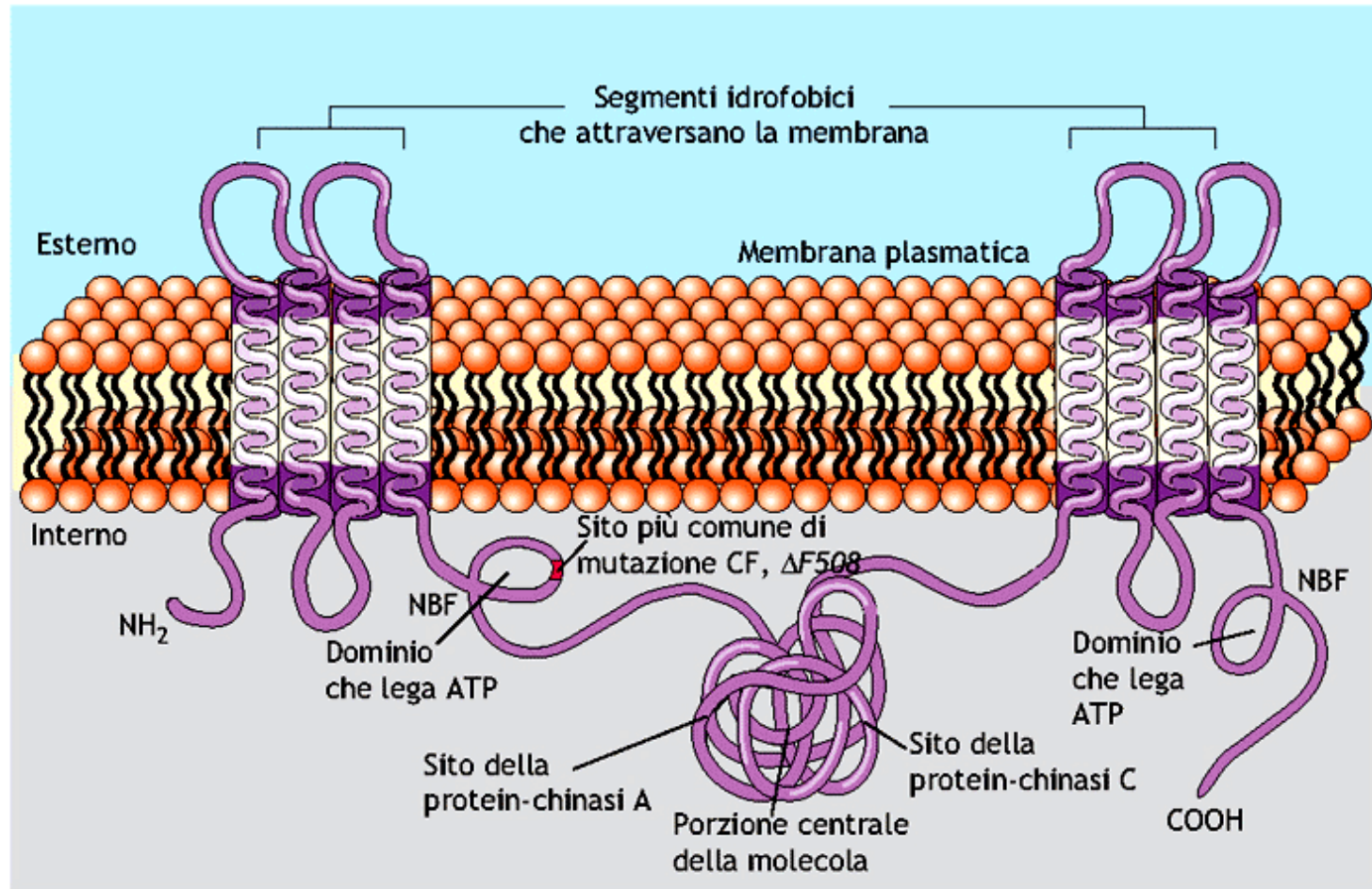
q31.2 locus della CF



Il linkage con gli RFLP di MET e di J3.11 ha mappato il gene nella regione indicata del cromosoma 7, che è stata ulteriormente delineata da una ulteriore RFLP denominato KM.19. Il gene della fibrosi cistica, che occupa 250 kb, è stato poi clonato e sequenziato.

# La trasmissione dei caratteri nella specie umana

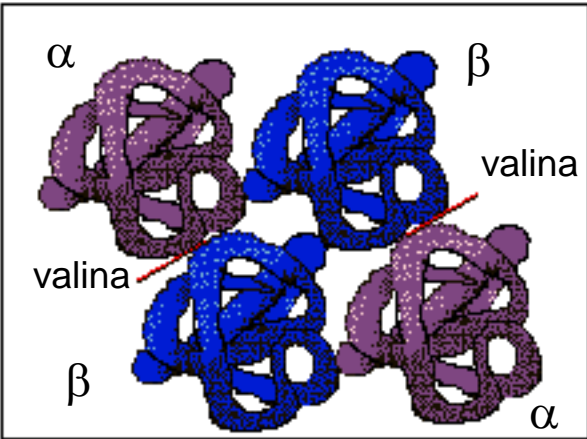
## Eredità autosomica recessiva: fibrosi cistica o mucoviscidosi



**Figura 10.68** Ipotetica struttura della proteina regolatore della conduttanza transmembrana (CFTR). Sono presenti due domini idrofobici transmembranari ed uno, che lega ATP, il Nucleotide-Binding Fold (NBF). Nella porzione amminica dell'NBF è indicato il sito in cui si ha perdita di un amminoacido a causa della mutazione  $\Delta F508$  (delezione di una tripletta) che determina la forma grave della malattia; nella sua regione mediana sono presenti i siti fosforilati dalle protein-chinasi A e C.

# L'anemia falciforme è un carattere recessivo 1/400

Gli americani i cui antenati vivevano in alcune parti dell'Africa occidentale, nelle pianure paludose attorno al Mediterraneo o in alcune aree del sub continente indiano presentano una alta frequenza di casi di anemia falciforme (MIM/OMIM 141900). Gli individui colpiti da questa patologia genetica recessiva producono un tipo anormale di emoglobina, una proteina che si trova nei globuli rossi. Normalmente questa proteina trasporta ossigeno dai polmoni ai tessuti del corpo. Ogni globulo rosso contiene milioni di molecole di emoglobina.



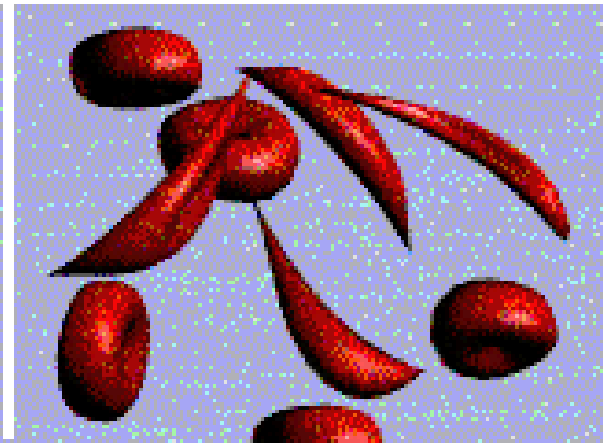
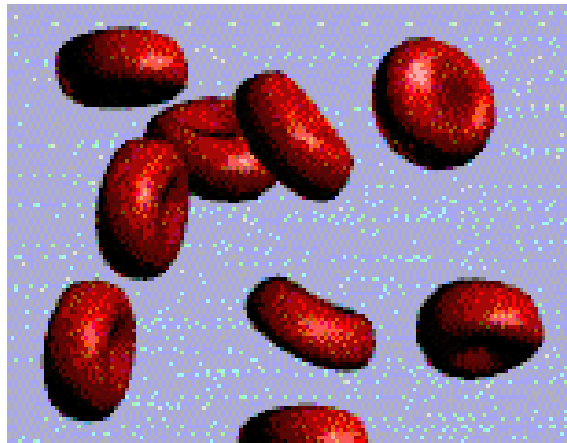
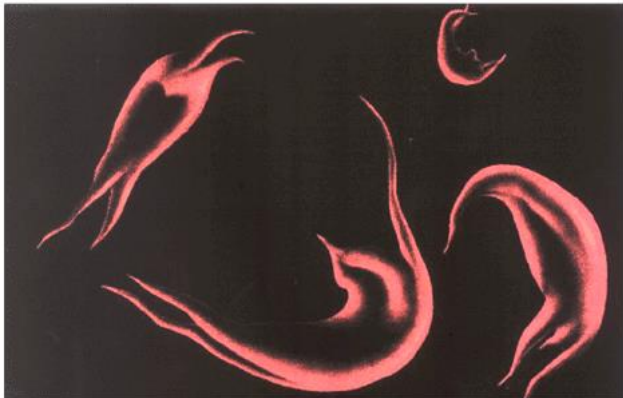
Globulo rosso



Formazione di cellula falciforme

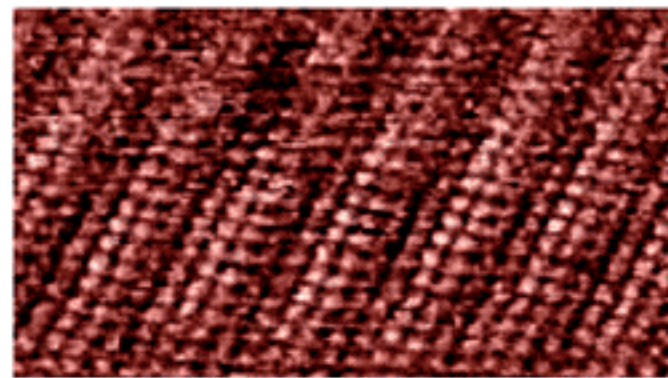
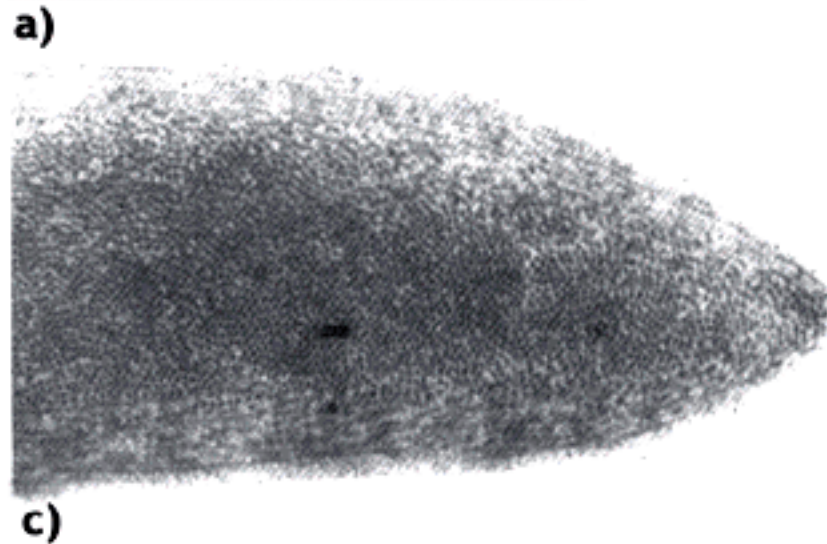
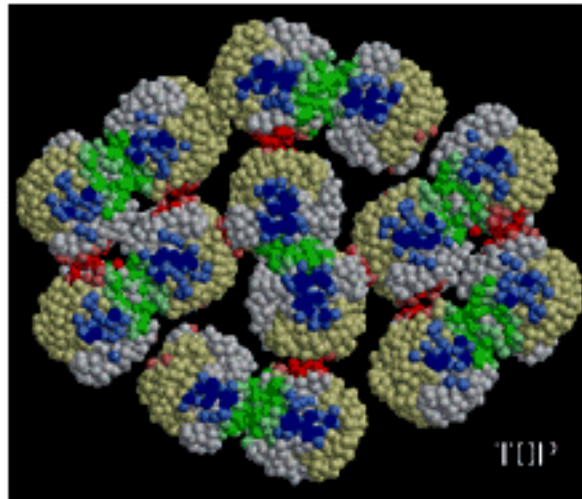


Cellula falciforme

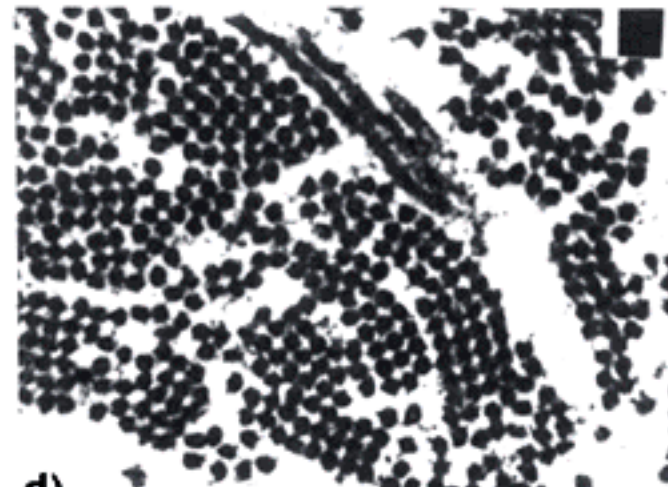


# La trasmissione dei caratteri nella specie umana

## Eredità autosomica recessiva: anemia falciforme



b) 50 nm



d)

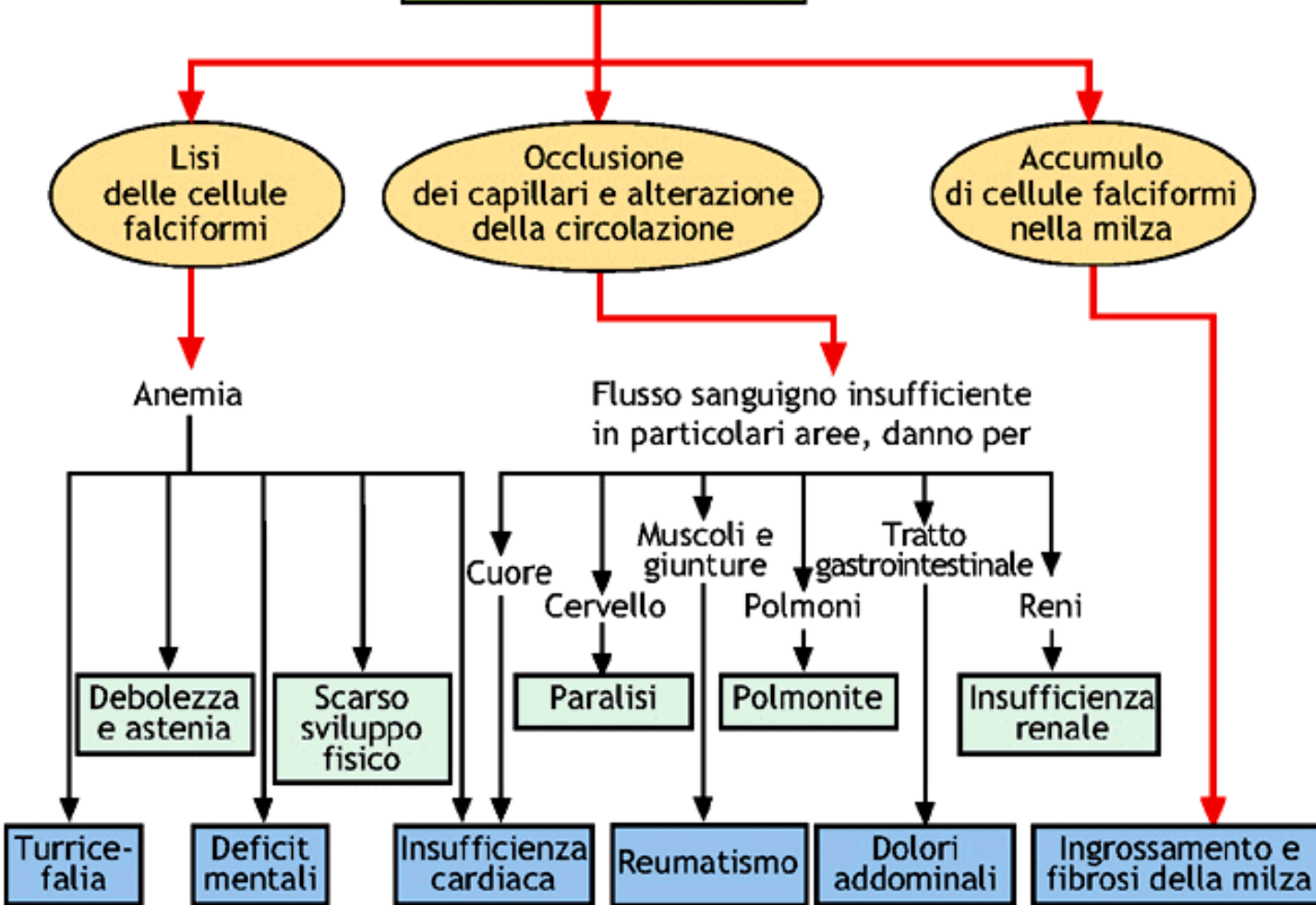
■ **Figura 10.70** Immagini delle fibre costituite da aggregati di molecole HbS negli eritrociti di soggetti con anemia falciforme. (a) Ricostruzione virtuale al computer di molecole di HbS che si aggregano per la presenza di siti “appiccicosi”; (b) micrografia al TEM a forte ingrandimento di un fascio di fibre polimerizzate; (c) aspetto al TEM, dei tattoidi in sezione trasversale di un globulo rosso falcizzato; (d) maggiore ingrandimento di (c).

# La trasmissione dei caratteri nella specie umana

## Eredità autosomica recessiva: anemia falciforme

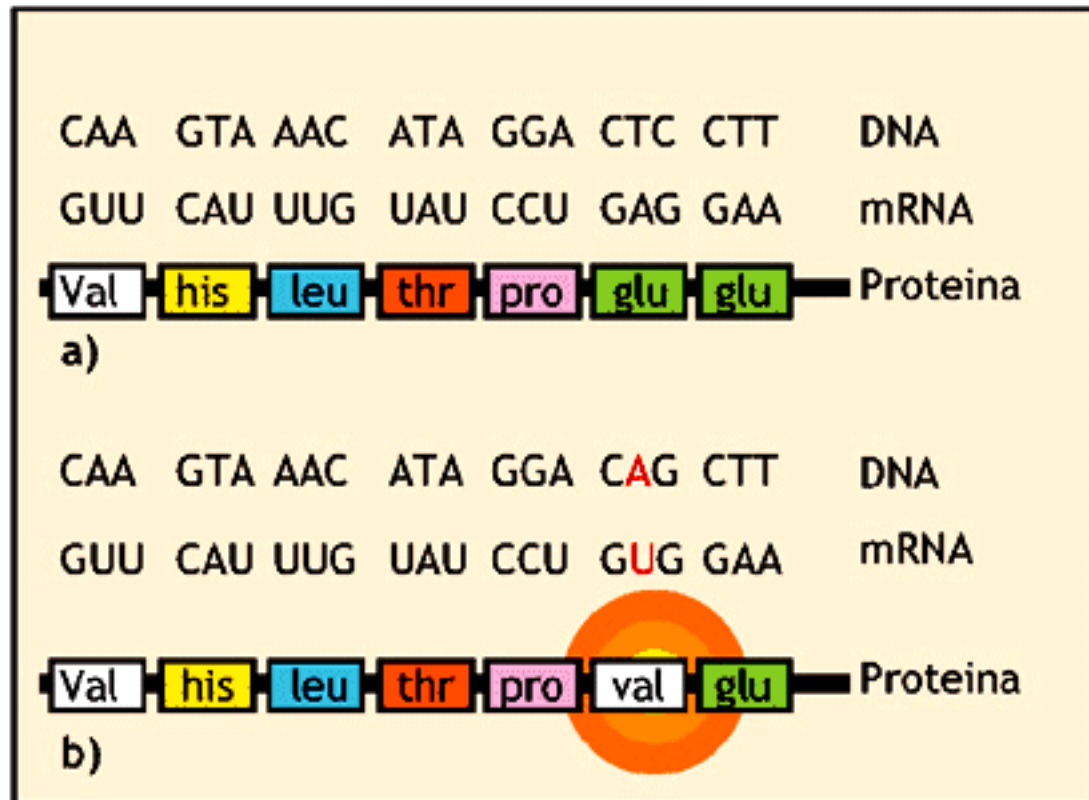


■ **Figura 10.71 Anemia falciforme.** Il diagramma illustra gli effetti pleiotropici del difetto molecolare.



# La trasmissione dei caratteri nella specie umana

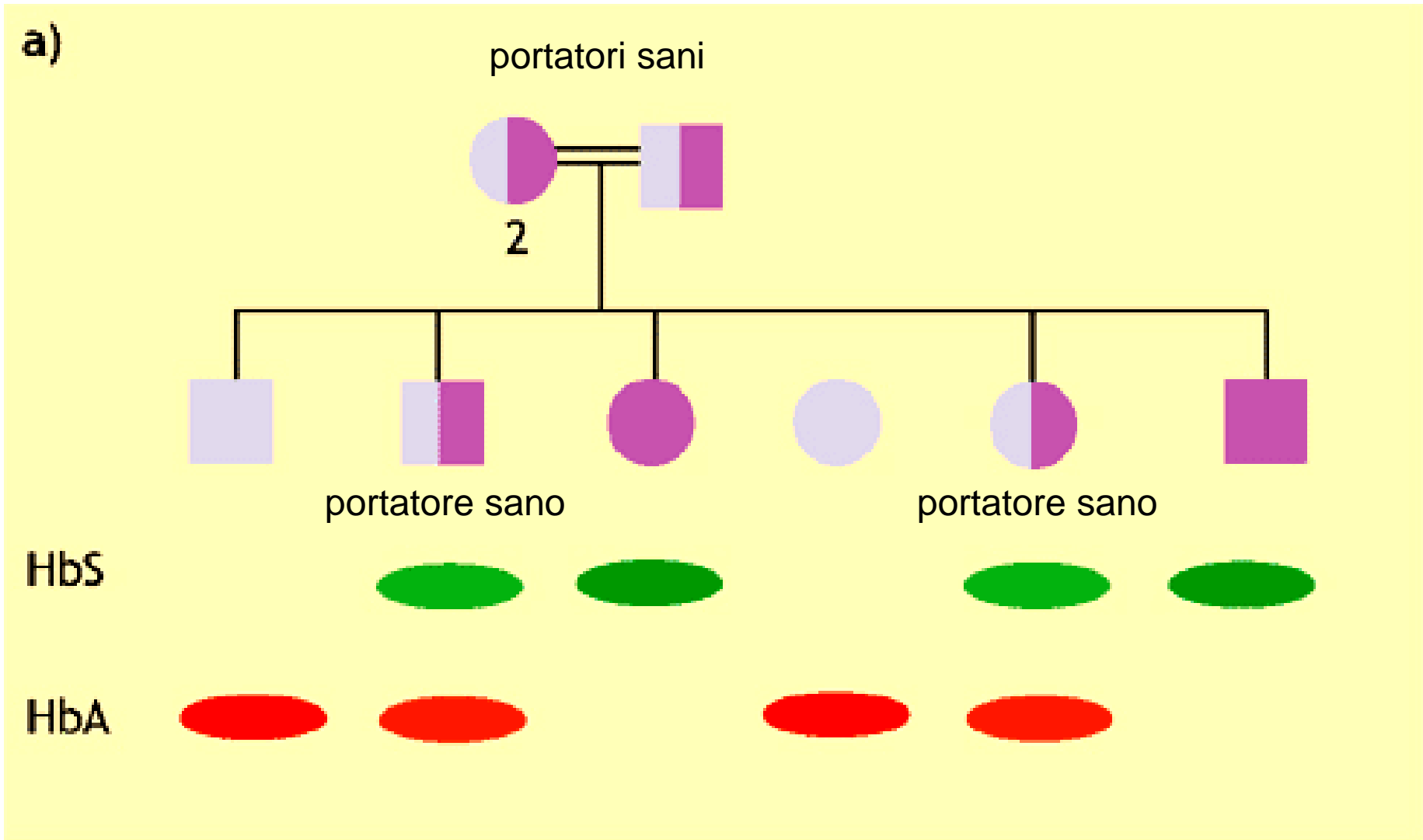
## Eredità autosomica recessiva: anemia falciforme



**Figura 10.72** Mutazione che causa l'anemia falciforme. (a) Gene normale per la globina  $\beta$ , con corrispondente mRNA e proteina. (b) Nel gene mutato vi è una sostituzione nel sesto codone del primo esone del gene per la globina  $\beta$ , che porta nella proteina alla sostituzione dell'acido glutammico con la valina.

# La trasmissione dei caratteri nella specie umana

## Eredità autosomica recessiva: anemia falciforme

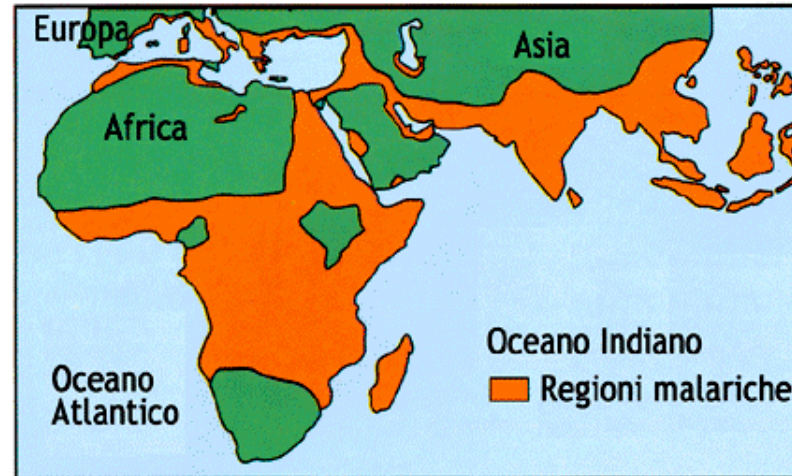


portatori sani = sono generalmente sani ma possono avere problemi clinici in particolari condizioni (montagna, sott'acqua, anestesia).

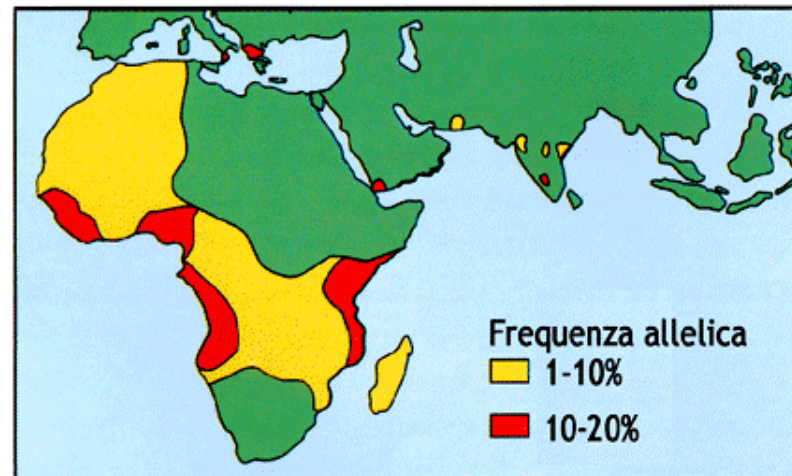


# La trasmissione dei caratteri nella specie umana

## Eredità autosomica recessiva: anemia falciforme



a)



b)

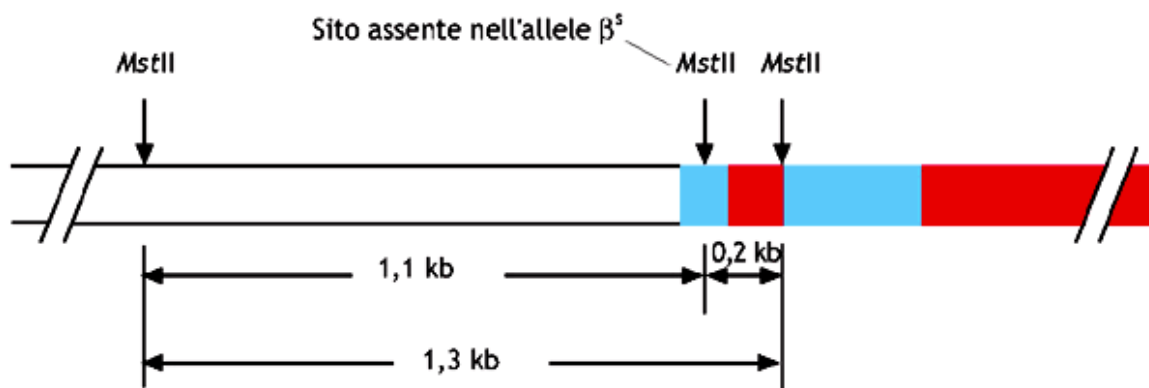
■ **Figura 10.74** Correlazione tra malaria e vantaggio dell'eterozigote portatore di anemia falciforme. (a) Distribuzione del *Plasmodium falciparum*, quindi della malaria, e (b) della HbS nell'Africa e nel bacino del mare Mediterraneo.

# La trasmissione dei caratteri nella specie umana

## Eredità autosomica recessiva: anemia falciforme

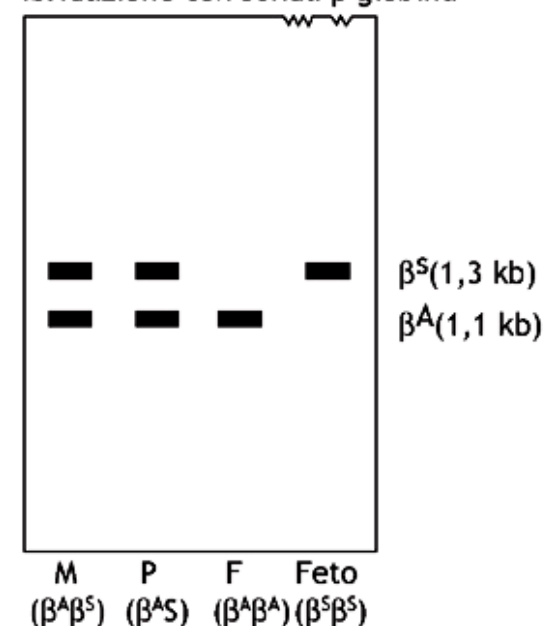
Tipo di emoglobina	Sequenza amminoacidica e sequenza del DNA e dell'RNA
HbA	- Pro - Glu - Glu - - GGA - CTC - CTT - Sito <i>Mst</i> II - CCU - GAG - GAA -
HbS	- Pro - Val - Glu - - CCU - CAC - CTT - Assenza sito <i>Mst</i> II - CCU - GUG - GAA -

Sostituzione dell'amminoacido n.6, acido glutammico, con valina per la sostituzione di T con A



a)

Taglio del DNA con *Mst*II e ibridazione con sonda  $\beta$  globina



b)

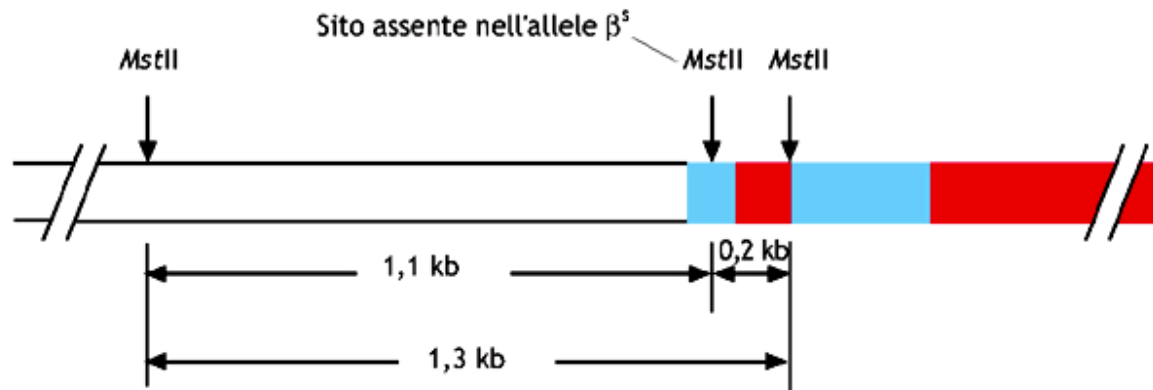
■ **Figura 10.75 Frammenti di restrizione delle catene globiniche  $\beta$  normale e mutata.** (a) Siti di restrizione per *Mst*II; (b) corsa elettroforetica che mostra: genitori eterozigoti, prole 50% normale e 50% malata.

# Tecnologia DNA Ricombinante

## Enzimi di restrizione

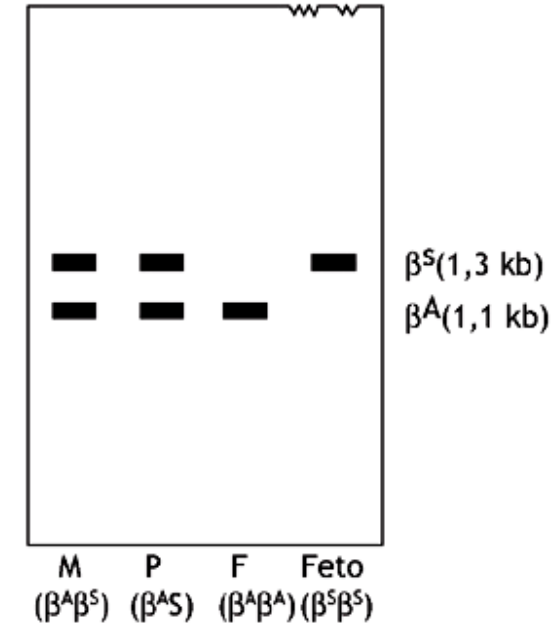
Tipo di emoglobina	Sequenza amminoacidica e sequenza del DNA e dell'RNA
HbA	- Pro - Glu - Glu - - GGA - CTC - CTT - Sito <i>Mst</i> II - CCU - GAG - GAA -
HbS	- Pro - Val - Glu - - CCU - CAC - CTT - Assenza sito <i>Mst</i> II - CCU - GUG - GAA -

Sostituzione dell'amminoacido n.6, acido glutammico, con valina per la sostituzione di T con A



a)

Taglio del DNA con *Mst*II e ibridazione con sonda  $\beta$  globina



b)

■ **Figura 10.75 Frammenti di restrizione delle catene globiniche  $\beta$  normale e mutata.** (a) Siti di restrizione per *Mst*II; (b) corsa elettroforetica che mostra: genitori eterozigoti, prole 50% normale e 50% malata.

# La trasmissione dei caratteri nella specie umana

## Eredità autosomica recessiva: anemia falciforme

(a)	Tipo di emoglobina	Sequenza amminoacidica e sequenza dei nucleotidi del DNA
	A	- P r o - G l u - G l u - - C C T - G A G - G A G - Sito <i>Mst</i> II
	C	- P r o - L i s - G l u - - C C T - A A G - G A G -

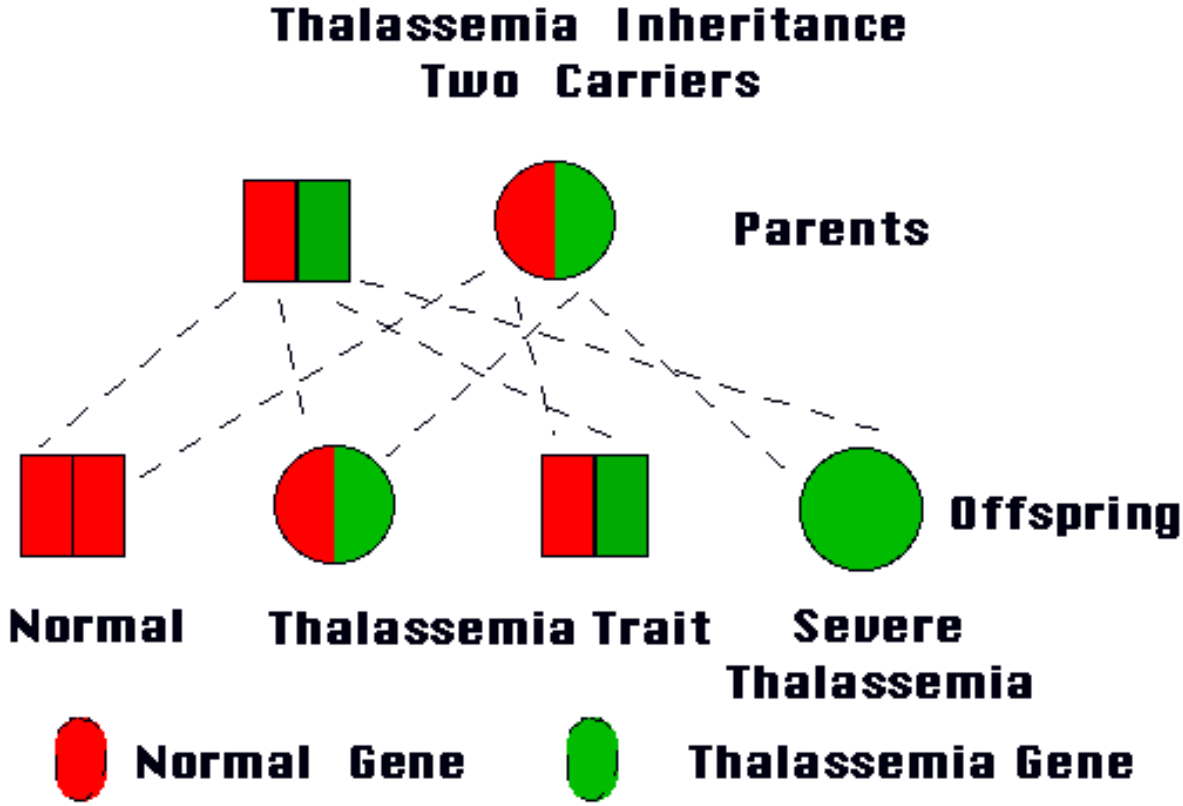
Varianti Hb:

Hb-S	Val His Leu Val Glu Glu His Val Glu His
Hb-C	Val His Leu Lys Glu Glu His Val Glu His
Hb-G San Jose	Val His Leu Glu Gly Glu His Val Glu His
Hb-E	Val His Leu Glu Glu Lys His Val Glu His
Hb-M Saskatoon	Val His Leu Glu Glu Glu Tyr Val Glu His
Hb Zurich	Val His Leu Glu Glu Glu Arg Val Glu His
Hb-M Milwaukee-1	Val His Leu Glu Glu Glu His Glu Glu His
Hb-D β Punjaba	Val His Leu Glu Glu Glu His Val Gln His

■ **Figura 10.76** Possibili varianti emoglobiniche e relativo schema delle sostituzioni amminoacidiche nelle catene  $\alpha$  e  $\beta$ .

# Malattie monofattoriali: ereditarietà autosomica recessiva. Talassemie

Sono un gruppo di malattie ereditarie determinate da anomalie nell'emoglobina, nelle quali il fenotipo deriva da un'alterazione del rapporto reciproco tra globine alfa e beta. La sintesi di una delle globine può essere ridotta o anche assente, causando la formazione di molecole di emoglobina aberranti con uno squilibrio tra le subunità. Questo tipo di molecole non lega l'ossigeno efficientemente e determina effetti gravi se non addirittura fatali.

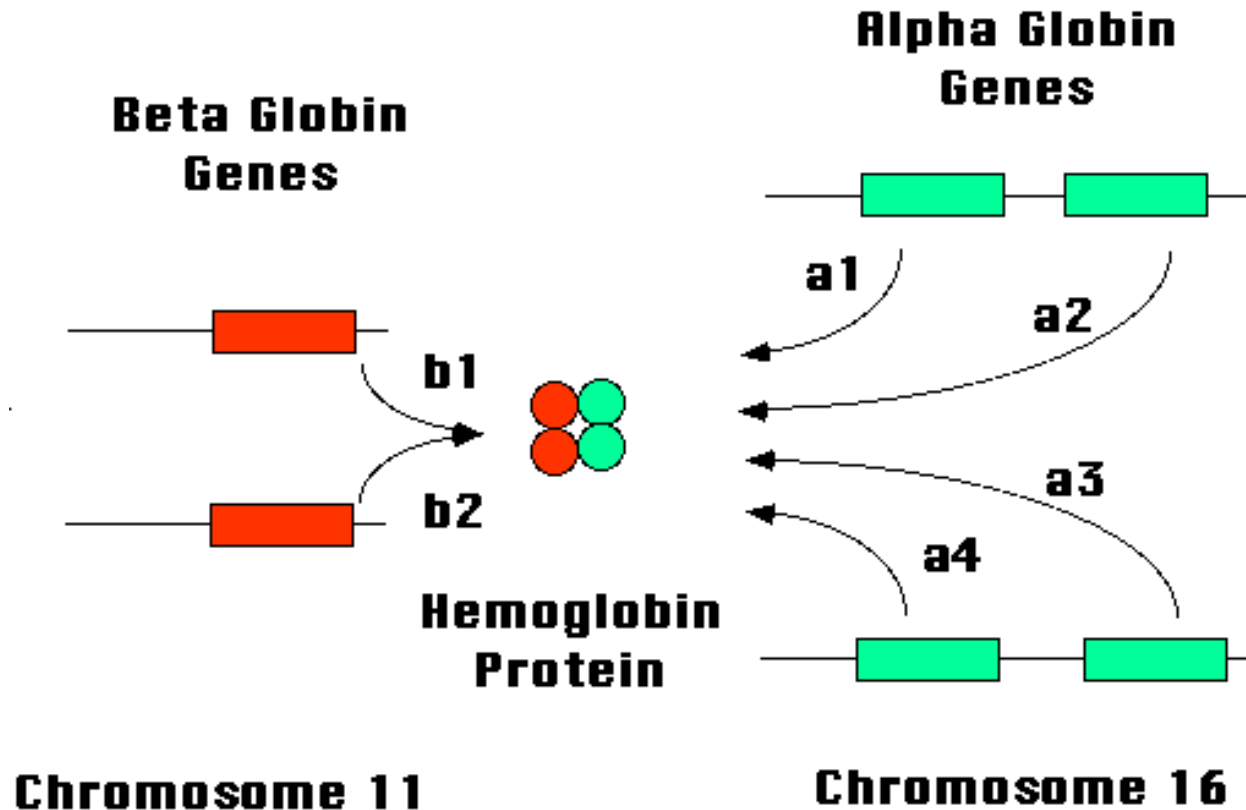


Le talassemie sono comuni in diverse aree del mondo, soprattutto nel Mediterraneo e nel Sud Ovest asiatico, dove il 20-30% della popolazione risulta affetta. Il nome "talassemia" deriva dal greco *thalassa*, ovvero mare, quindi il nome della malattia enfatizza una condizione caratteristica di individui del bacino del Mediterraneo.

# Malattie monofattoriali: ereditarietà autosomica recessiva. Talassemie

- Ci sono due tipi di Talassemie: 1. **Talassemia alfa**, in cui la sintesi della globina alfa è ridotta o assente;
2. **Talassemia beta**, che riguarda la sintesi ridotta o assente della globina beta.

In entrambi i casi vi possono essere cause differenti e benché queste condizioni siano ereditabili come caratteri autosomici recessivi, entrambe le forme di talassemia danno effetti fenotipici in eterozigosi.

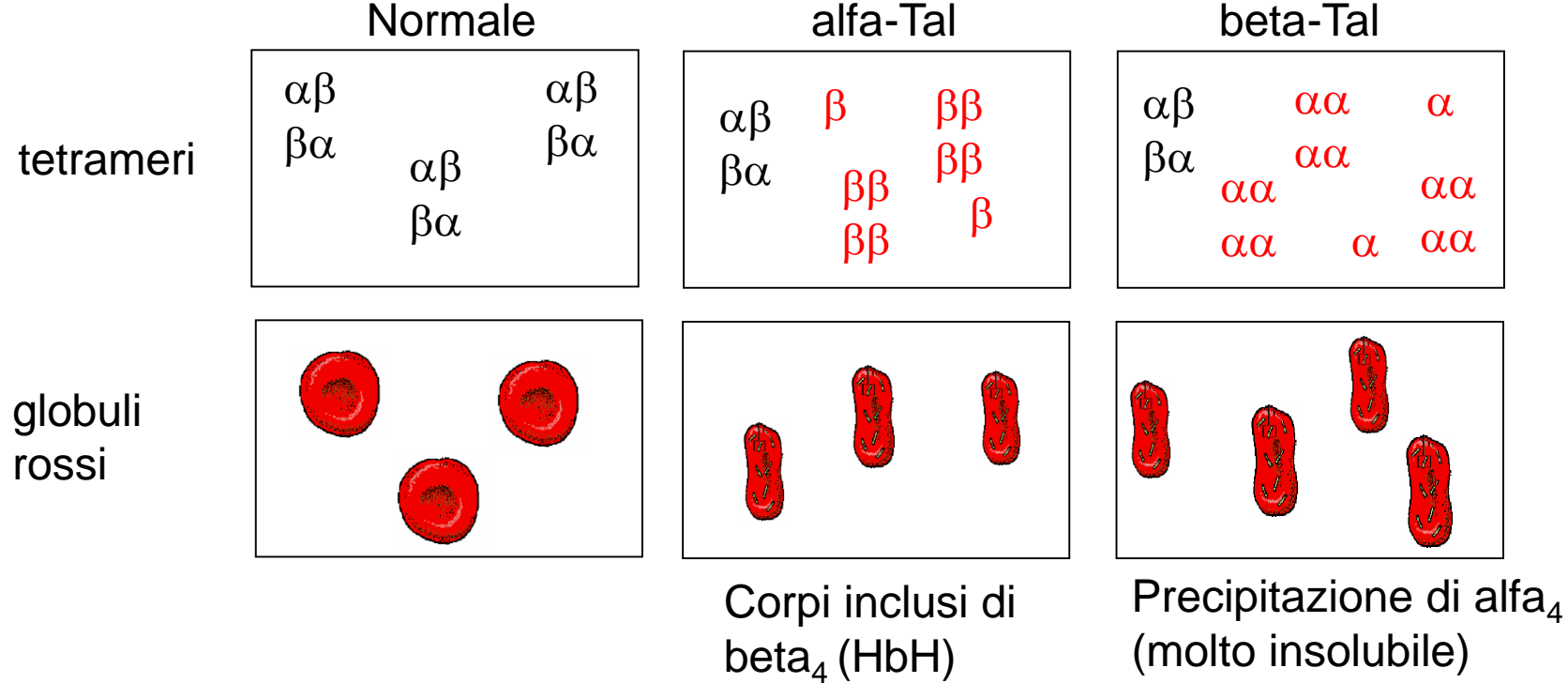


# Malattie monofattoriali: ereditarietà autosomica recessiva. Talassemie

Le talassemie sono anomalie ereditarie della produzione di emoglobina in cui il problema principale è un difetto quantitativo della alfa-globina (alfa Talassemia) o della beta-globina (beta Talassemie). Come nel caso dell'anemia falciforme la distribuzione della Talassemia coincide con quella della malaria.

**L'alfa Talassemia** è caratterizzata da un difetto relativo di sintesi delle catene alfa-globiniche, con normale produzione di catene beta. Se alcune catene alfa possono ancora essere prodotte, si formerà una piccola quantità di tetrameri normali, ma ci sarà un forte eccesso di catene beta. In queste circostanze beta è in grado di formare omotetrameri (beta<sub>4</sub>). Questa emoglobina detta emoglobina H (HbH), può essere visualizzata sotto forma di corpi inclusi all'interno dei globuli rossi degli individui affetti da alfa-Talassemia. La HbH ha una capacità marcatamente ridotta di trasportare ossigeno. La conseguenza di questo eccesso di catene beta e del difetto di catene alfa è che i globuli rossi hanno dimensioni e numero ridotti, con conseguente anemia.

Nella beta-Talassemia c'è un difetto delle catene beta. In queste circostanze l'alfa globina è in eccesso forma degli omotetrameri che precipitano in aggregati molto insolubili. Gli eritrociti vengono distrutti precocemente distruzione nel midollo osseo e milza.

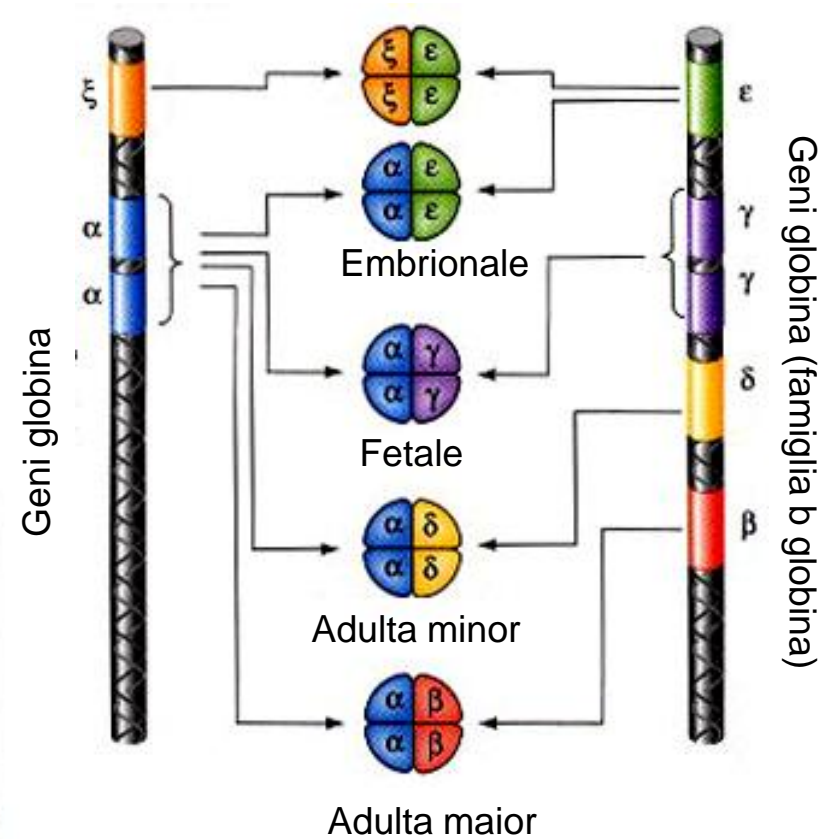


# ACIDI NUCLEICI

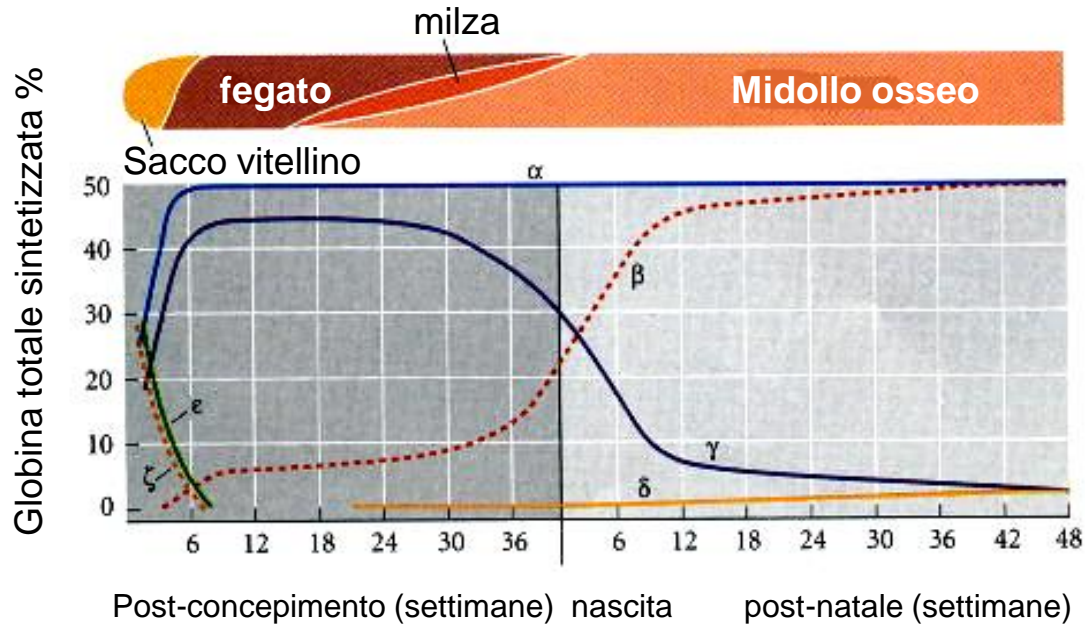
## Le emoglobine umane

### Le classi del DNA

Cromosoma 16      Globine      Cromosoma 11



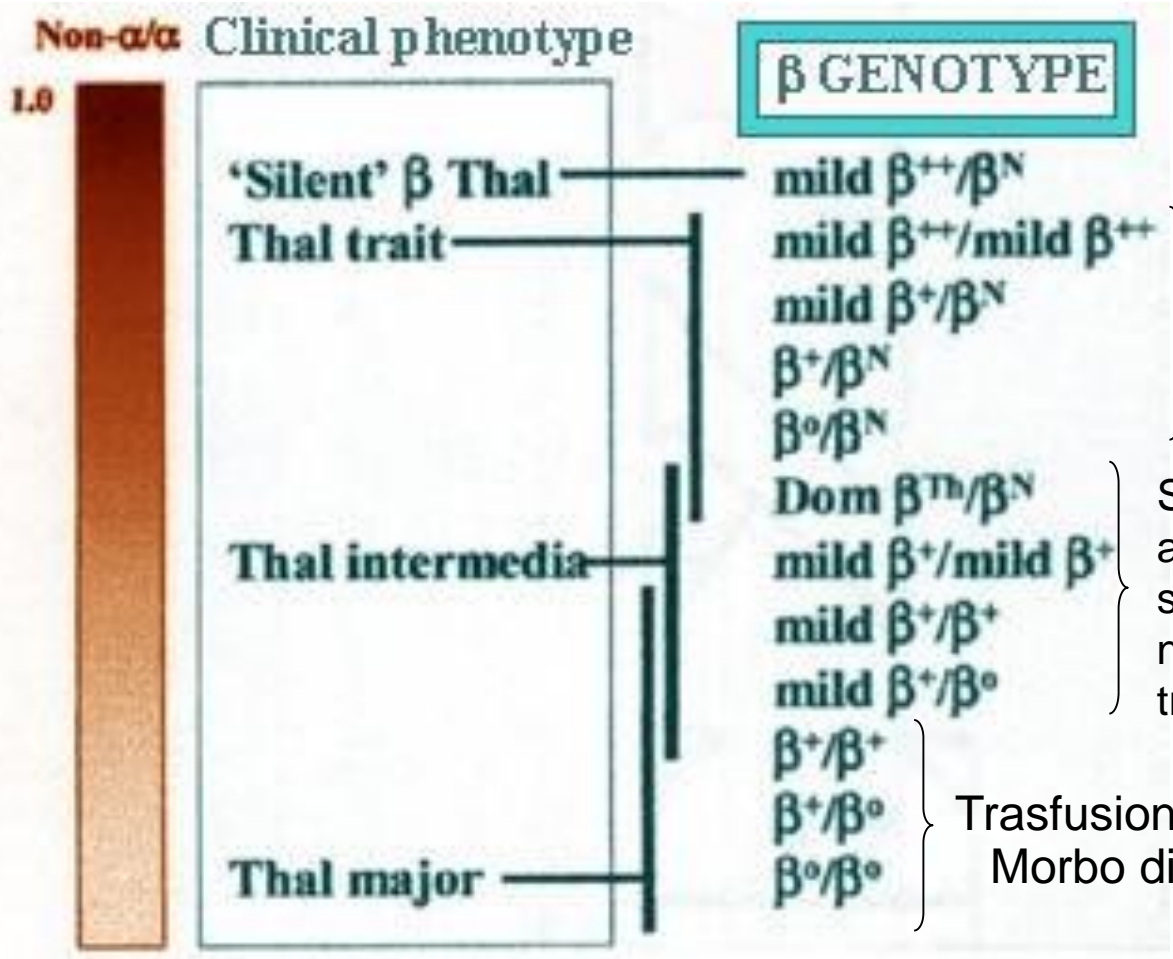
### Siti di eritropoiesi





# Malattie monofattoriali: ereditarietà autosomica recessiva. Beta-talassemie

Nelle beta Talassemie si riscontra un deficit delle catene beta.

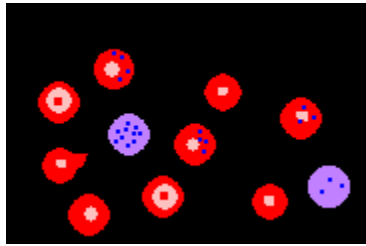


Tal-minor  
asintomatici

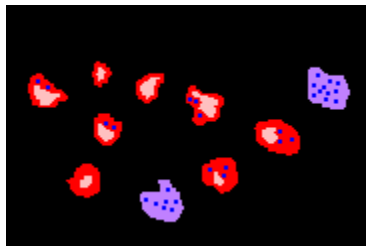
Sintomatica,  
anemia  
significativa ma  
non richiede  
trasfusioni

Trasfusione dipendenti  
Morbo di Cooley (precipitazione tetrameri)

Minor

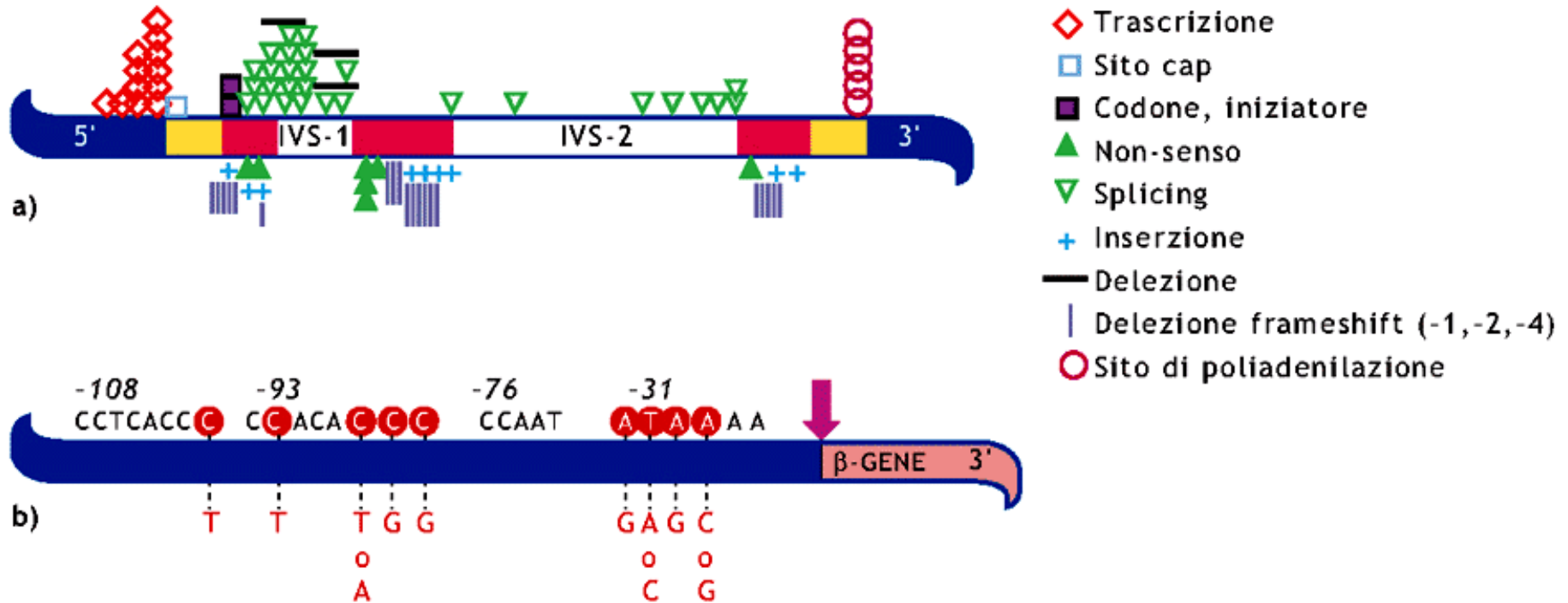


Major



# La trasmissione dei caratteri nella specie umana

## Eredità autosomica recessiva: Talassemie $\beta$ major

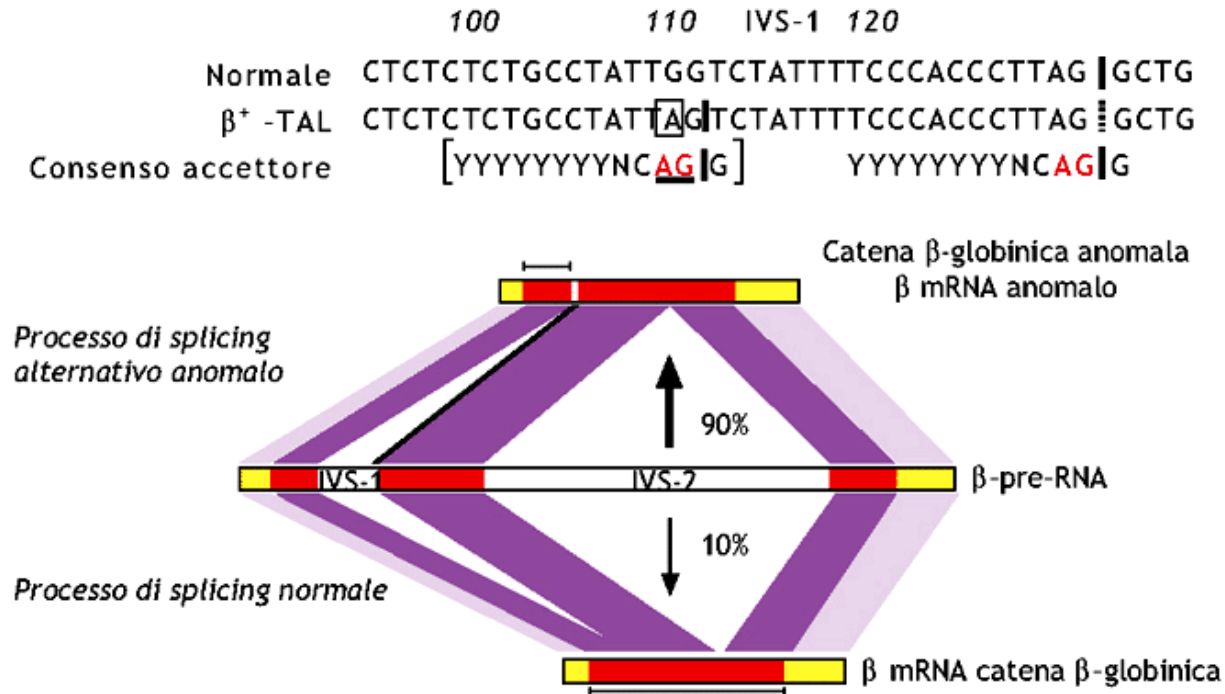


**Figura 10.79  $\beta$ -talassemia.** (a) Rappresentazione schematica delle possibili mutazioni; (b) mutazioni puntiformi nel promotore del gene  $\beta$  che causano  $\beta^+$ -talassemia.

Mutazione comune in Sardegna e Sicilia T39  
CAG glutammina con TAG stop

# La trasmissione dei caratteri nella specie umana

## Eredità autosomica recessiva: Talassemie $\beta$



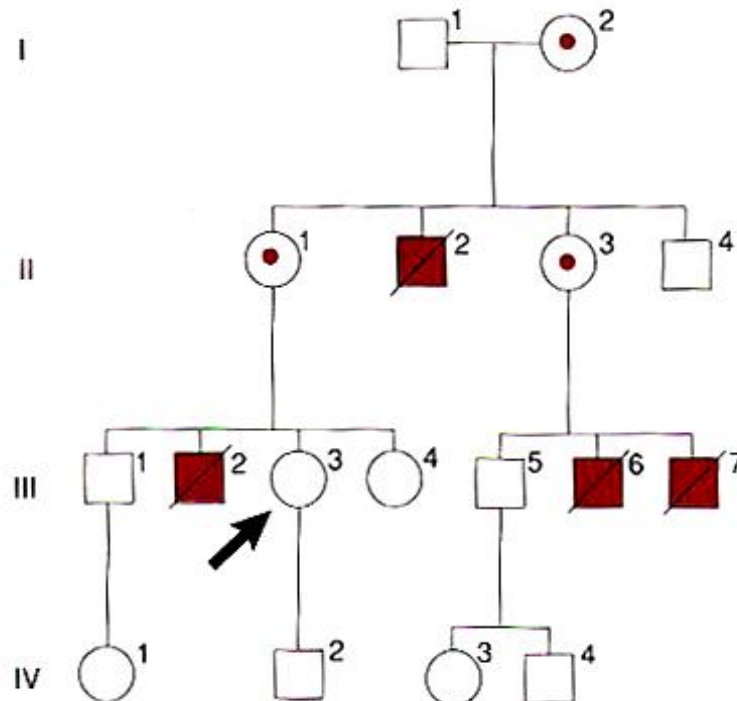
**Figura 10.80  $\beta^+$ -talassemia.** La sostituzione di una G con A, in posizione 110 del primo introne, causa la costituzione di un sito anomalo di splicing. Una parte soltanto dei messaggeri codifica per normali globine  $\beta$  (10%), mentre la maggior parte (90%) produrrà globine non funzionali. Y = C o T; N = qualsiasi nucleotide; nella sequenza in alto, i tratti verticali indicano i punti di splicing, mentre il sottolineato la sequenza AG del sito di accettore.

# Ereditarietà X-linked

Le malattie X-linked sono provocate da geni mutanti sul cromosoma X. I geni mutanti X-linked **sono completamente espressi nei maschi** che hanno un solo cromosoma X e sono quindi **emizigoti** per i geni X-linked.

Una malattia prodotta da un gene mutante X-linked può essere o non essere espressa clinicamente nelle femmine eterozigoti (**fenomeno della lyonizzazione**). Le malattie che raramente hanno una espressione clinica nelle femmine eterozigoti sono **X-linked recessive**.

Tipiche malattie X-linked recessive sono l'emofilia A e la distrofia muscolare di Duchenne



Il pedigree di una famiglia con la distrofia muscolare di Duchenne

Le femmine sono portatrici obbligate

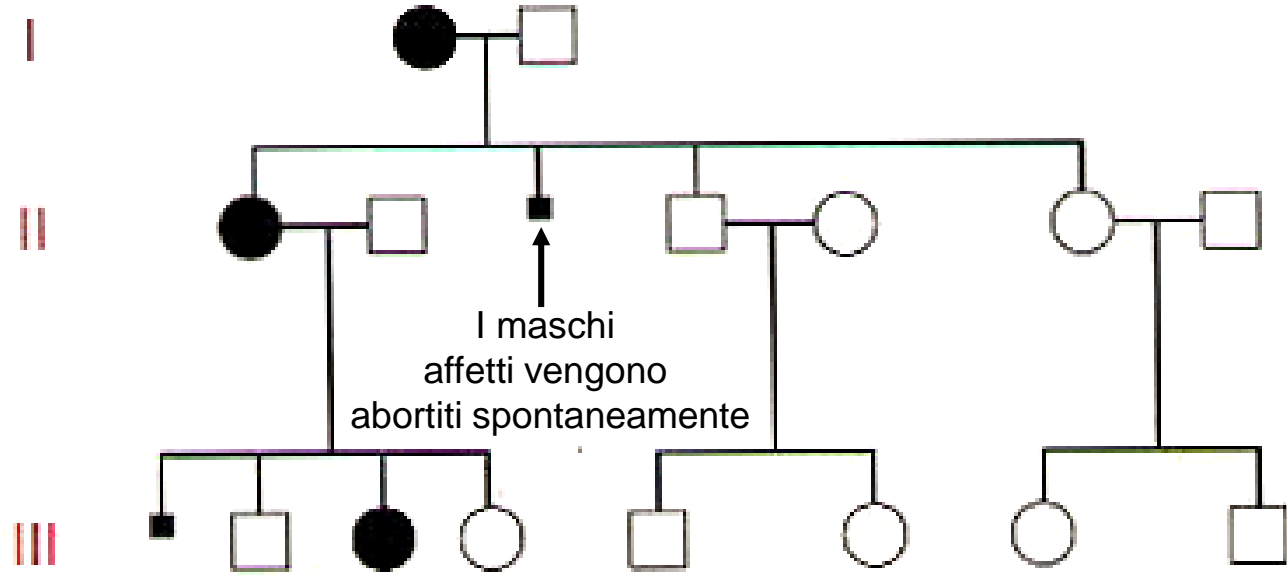
# Variazioni del modello di ereditarietà

## La letalità dei maschi

### Le condizioni legate all'X letali nei maschi

Per alcune condizioni dominanti legate all'X l'assenza dell'allele normale è letale prima della nascita. Quindi non nascono maschi affetti e si osserva la malattia solo nelle femmine, che la trasmettono a metà delle loro figlie femmine.

2. Una femmina eterozigote affetta trasmetterà il carattere a metà dei suoi figli e maschi e femmine ne saranno ugualmente affetti



	♂ X	Y
♀ X	XX ○	XY □
X	XX ○	XY □

## Variazioni del modello di ereditarietà

### La letalità dei maschi e la lyonizzazione possono complicare l'eredità dei caratteri legati all'X

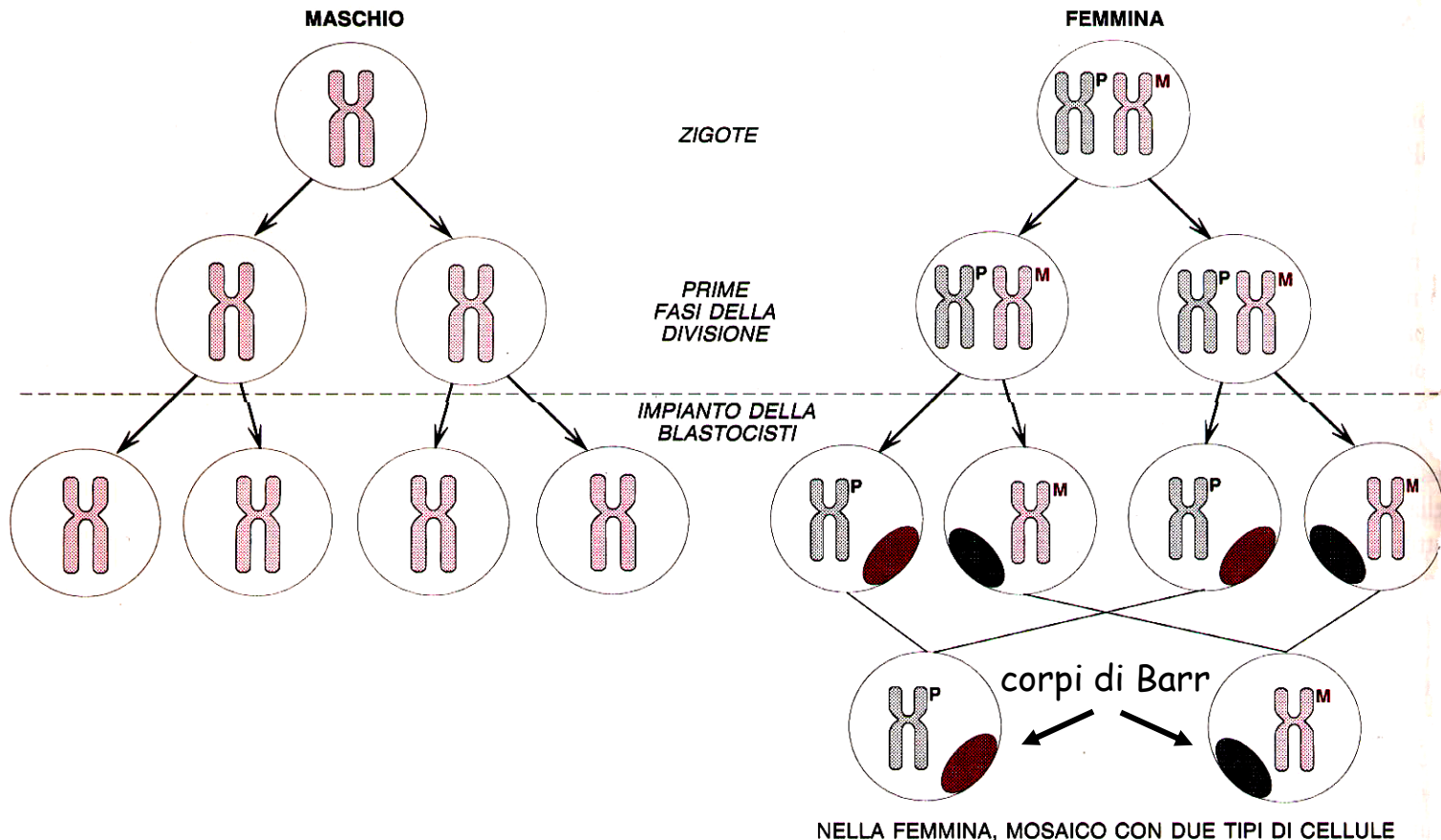
#### L'inattivazione dell'X (lyonizzazione)

L'inattivazione di uno dei due cromosomi X è casuale. Le femmine risultano eterozigoti a livello di organismo in *toto*, ma funzionalmente ciascuna cellula esprime o un allele o l'altro. Le portatrici di patologie recessive legate all'X spesso manifestano alcuni sintomi, mentre le eterozigoti per malattie dominanti solitamente sono affette in modo più lieve e variabile dei maschi affetti.

# Il fenomeno della lyonizzazione

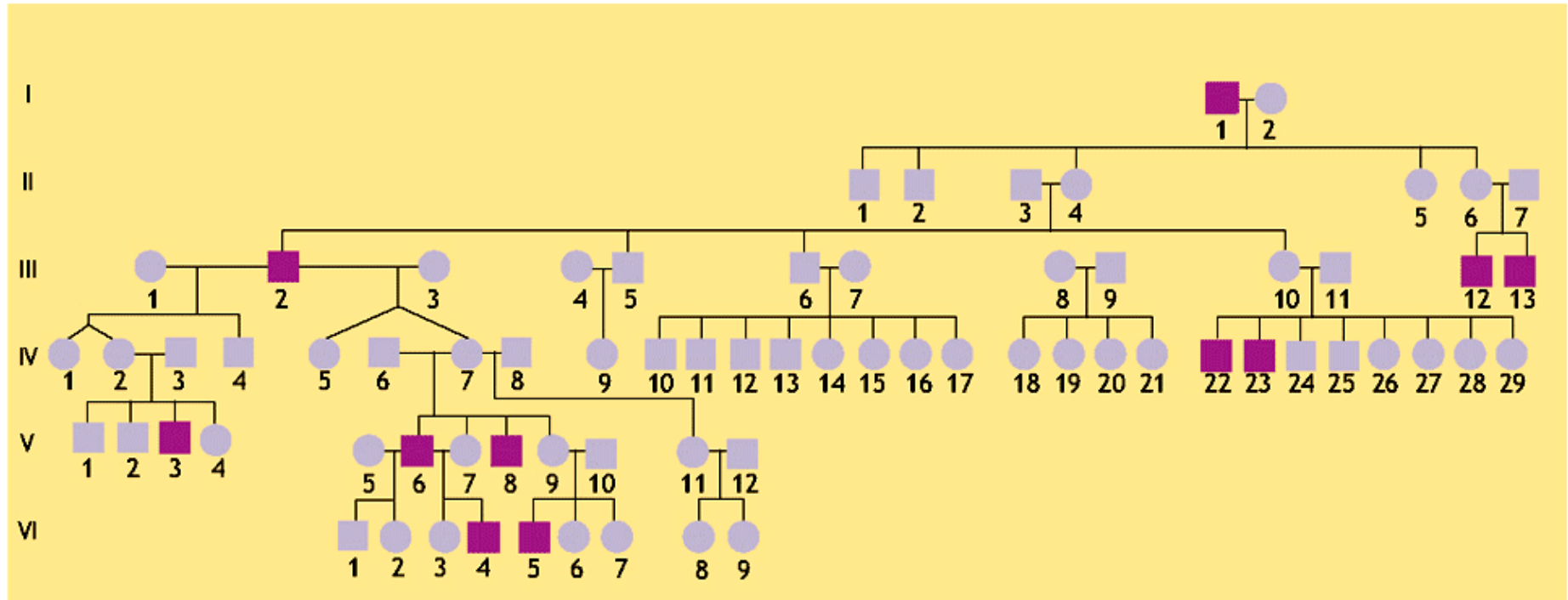
L'ipotesi di Lyon stabilisce che nelle cellule **somatiche**:

- L'inattivazione del cromosoma X si verifica **precocemente** durante la vita embrionale (stadio di blastocisti avanzata, nell'uomo).
- L'inattivazione è **casuale**.
- L'inattivazione dell'X è **completa**.
- L'inattivazione è **permanente** e si propaga **clonalmente**.



# La trasmissione dei caratteri nella specie umana

## Eredità legata al cromosoma X e recessiva



■ **Figura 10.94** Albero genealogico di una famiglia in cui si osserva la modalità di trasmissione ereditaria di un carattere recessivo “legato” al cromosoma X. Tipicamente il carattere avanza come il cavallo degli scacchi, salta una generazione (la II) e si manifesta nei soggetti maschi figli di donne che non lo presentano (II4 e II6; III10; IV2 e IV7; V7 e V9); questa condizione è ulteriormente “confermata” dal fatto che alcuni soggetti maschi hanno rapporti di I e II letto (per esempio III2) determinando nelle due famiglie analoga distribuzione del carattere.



# Ereditarietà X-linked recessiva

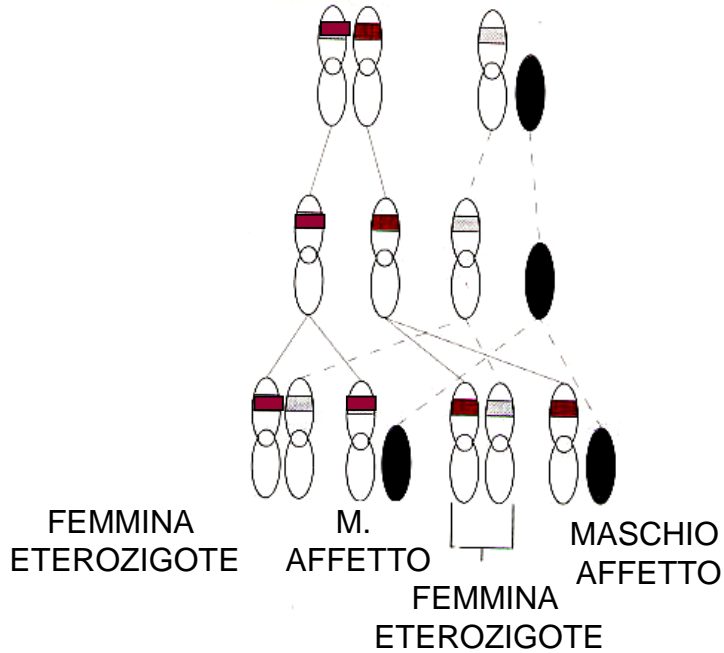
L'ereditarietà X-linked può essere meglio compresa seguendo il cromosoma X.

L'incrocio meno comune è tra una donna omozigote e un uomo normale

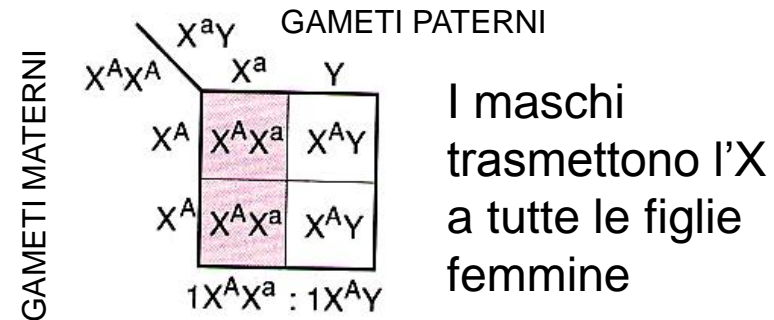
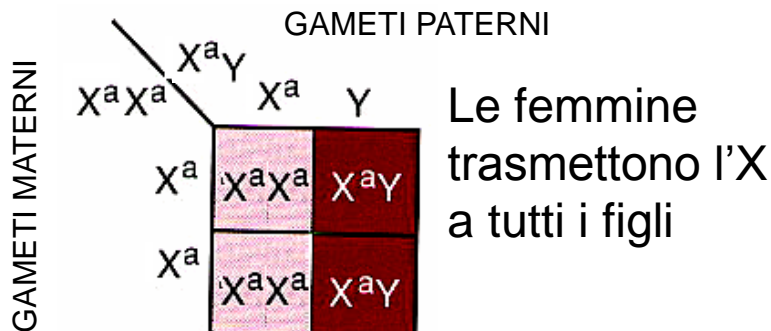
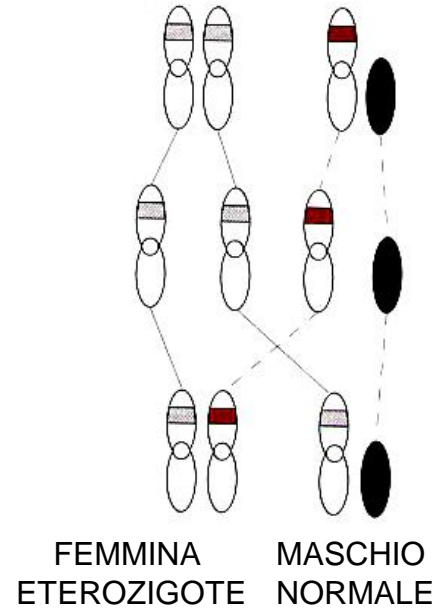
Un secondo incrocio tipico è tra un uomo affetto e una donna omozigote normale.

A. FEMMINA OMOZIGOTE MASCHIO NORMALE

B. FEMMINA NORMALE MASCHIO AFFETTO



GENITORI  
MEIOSI  
GAMETI  
FECONDAZIONE  
PROLE



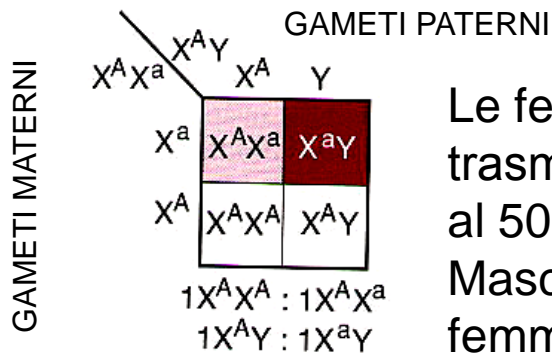
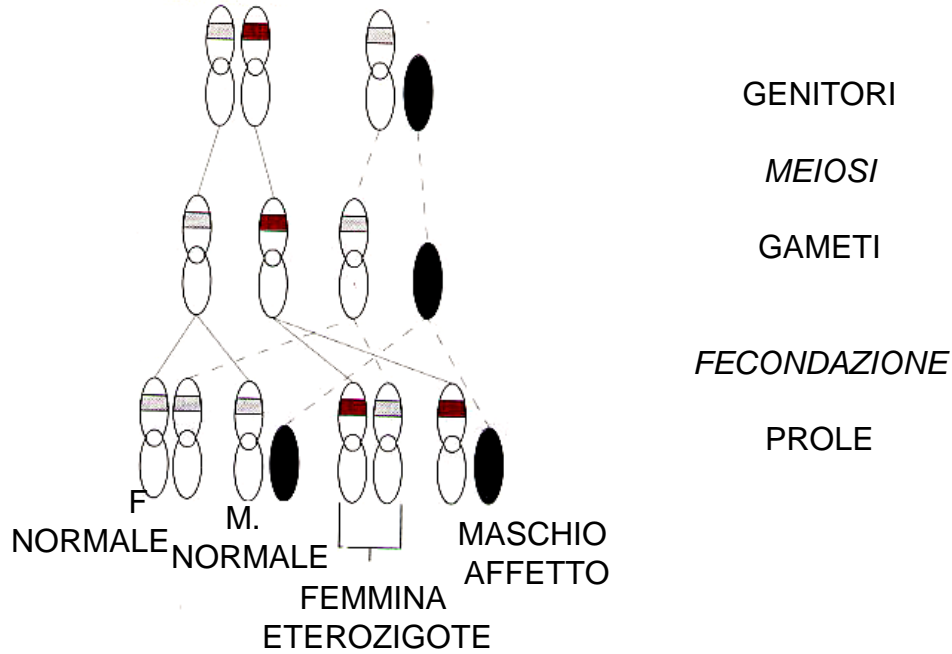
A = NORMALE, a = MUTANTE

# Ereditarietà X-linked recessiva

L'ereditarietà X-linked può essere meglio compresa seguendo il cromosoma X.

L'incrocio più comune è tra una donna portatrice eterozigote e un uomo normale

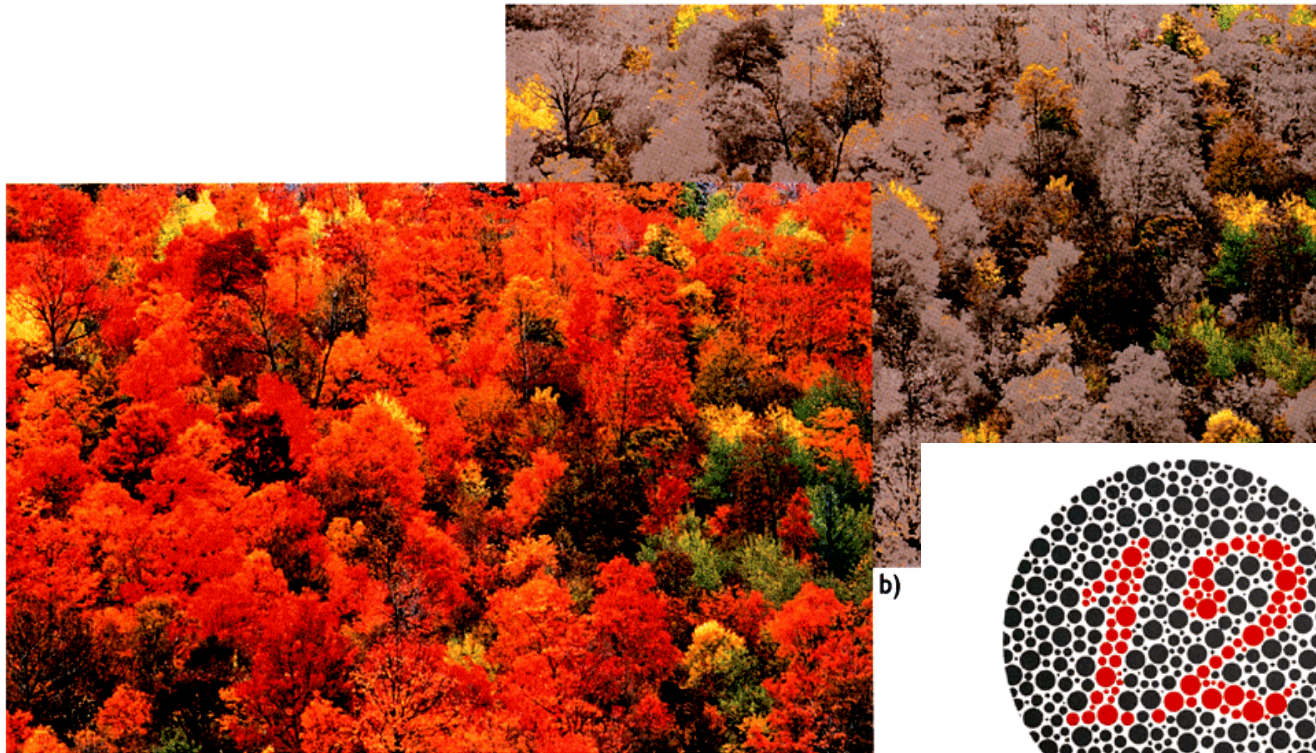
C. FEMMINA ETEROZIGOTE MASCHIO NORMALE



Le femmine trasmettono l'X al 50% dei figli. Maschi e femmine

# La trasmissione dei caratteri nella specie umana

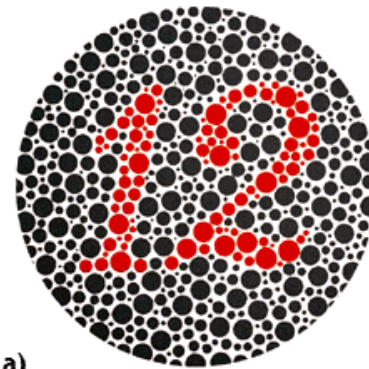
## Eredità legata al cromosoma X e recessiva: Daltonismo



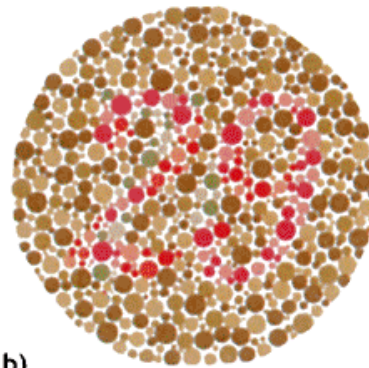
a)

b)

Figura 10.97 Daltonismo. (a) Individui normali vedono le foglie rosse, (b) mentre sogget



a)



b)

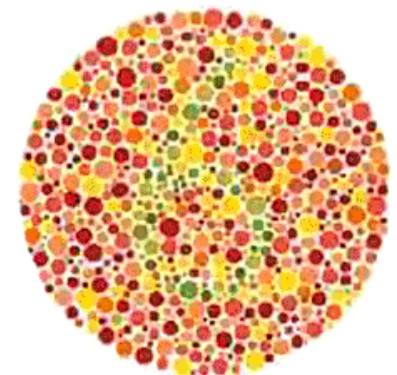
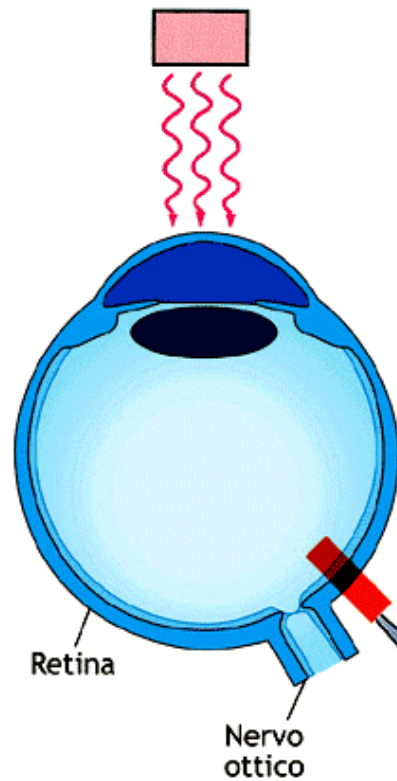


Figura 10.101 Tavole di Ishihara utilizzate per il riconoscimento di soggetti deutan e protan. (a) Tavola di prova in cui il numero è visibile da qualunque individuo anche se presenta una non corretta visione dei colori; (b) tavola in cui l'immagine (costituita da un mosaico di tanti puntini colorati in modo diverso rispetto allo sfondo) rappresenta i numeri 29 e 6 che i soggetti daltonici non sono in grado di distinguere dal fondo.

# La trasmissione dei caratteri nella specie umana

## Eredità legata al cromosoma X e recessiva: Daltonismo



■ **Figura 10.98 Fotorecettori nella retina: i bastoncelli ed i coni.** I primi distinguono l'intensità della luce, i secondi sono deputati a discriminare i colori. I tre colori primari, rosso, verde e blu, sono riconosciuti da tre diversi tipi di coni.

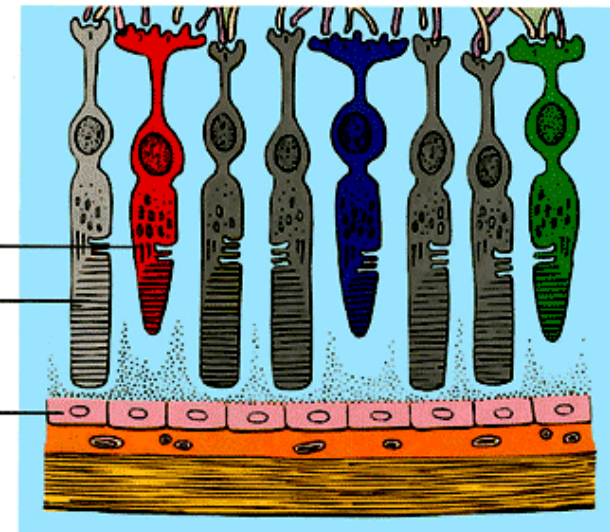
fotopsine

Cellule fotorecetrici

Coni

Bastoncelli

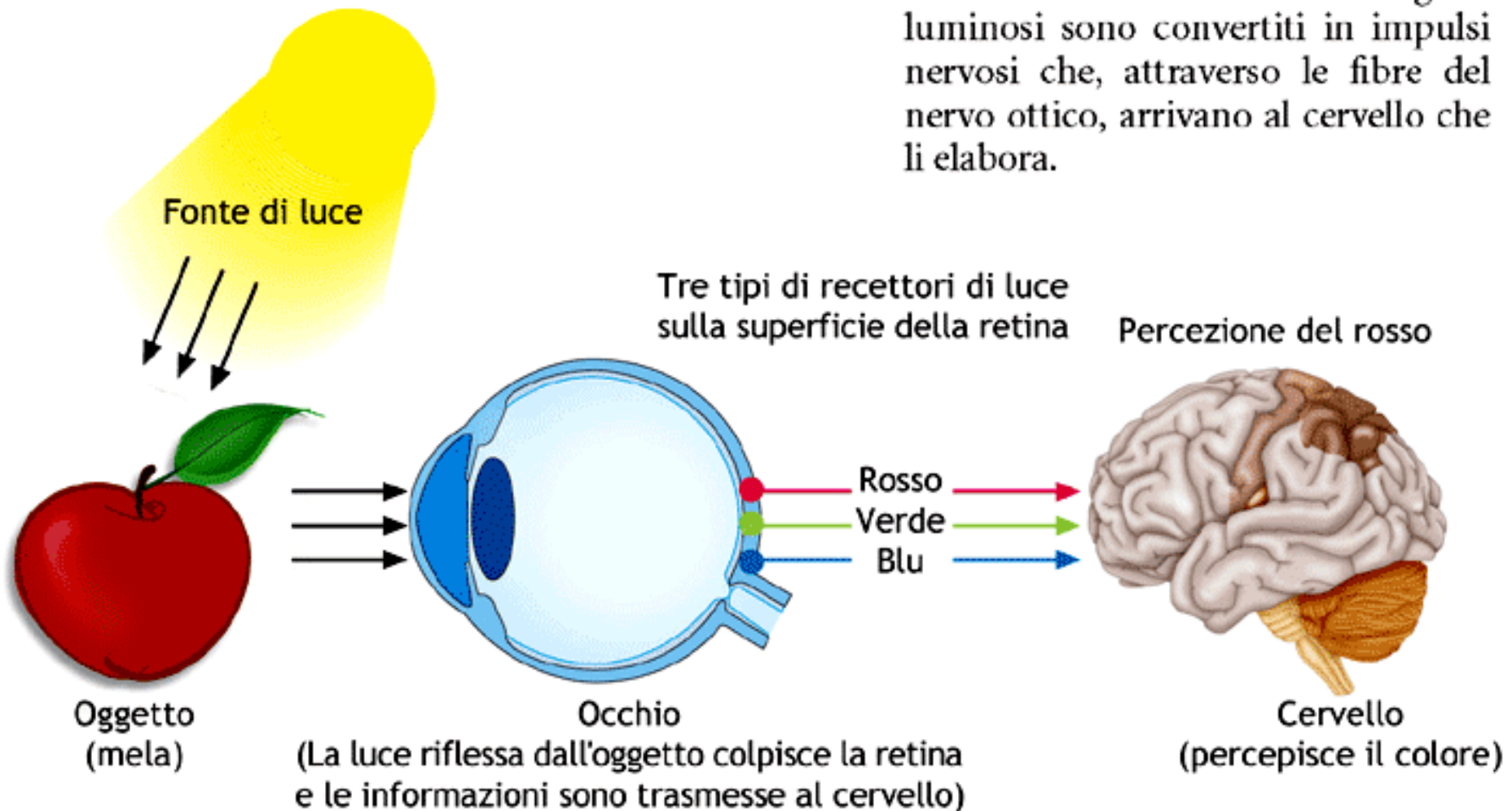
Strato pigmentato



# La trasmissione dei caratteri nella specie umana

## Eredità legata al cromosoma X e recessiva: Daltonismo

■ **Figura 10.99** **La visione dei colori.** La luce riflessa proveniente da un oggetto illuminato, passando attraverso strati cellulari raggiunge i fotorecettori della retina. I segnali luminosi sono convertiti in impulsi nervosi che, attraverso le fibre del nervo ottico, arrivano al cervello che li elabora.



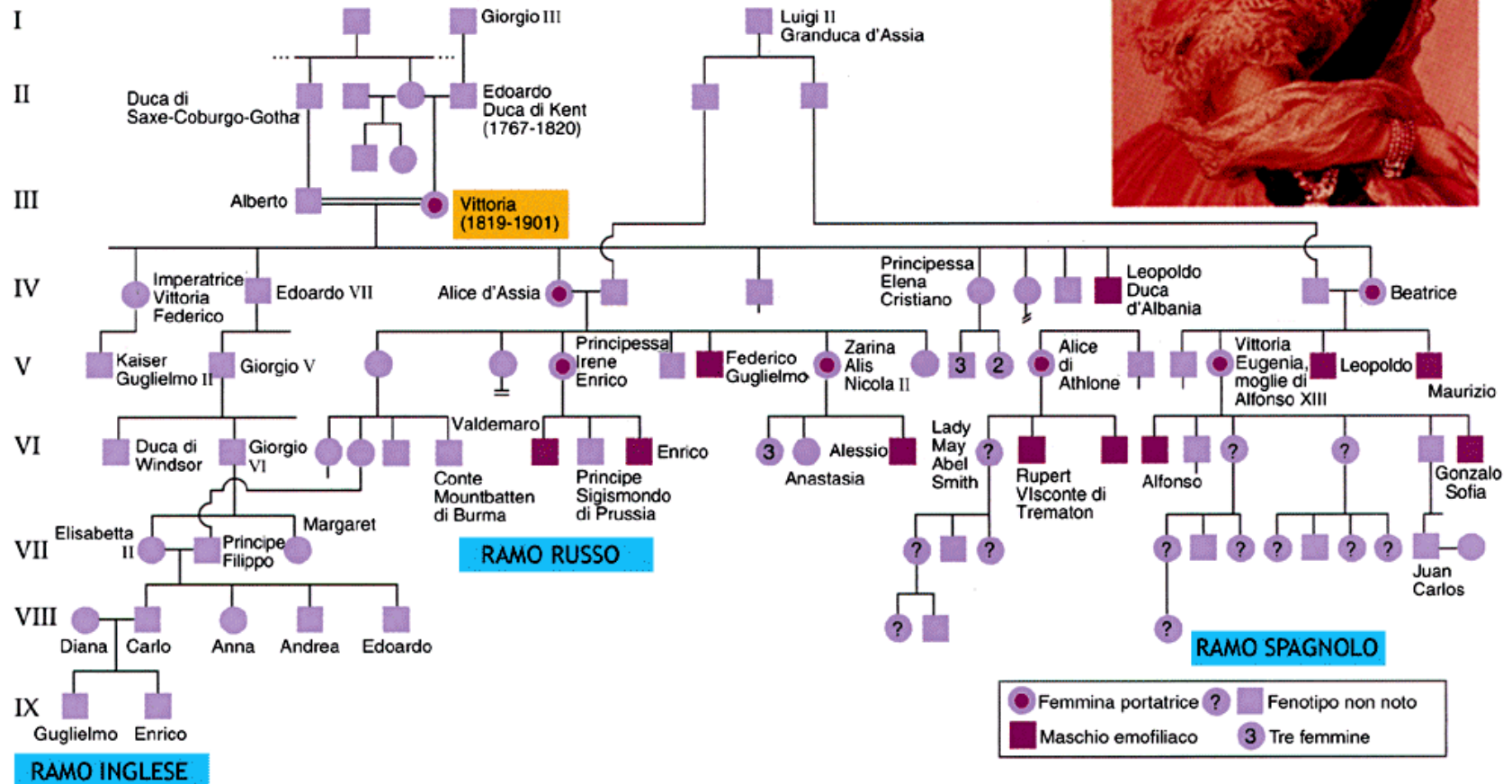
# La trasmissione dei caratteri nella specie umana

■ **Figura 10.102 Emofilia A.** (a) Ritratto della regina Vittoria d'Inghilterra e (b) albero genealogico della sua famiglia in cui si evidenzia la trasmissione X-linked recessiva del difetto della coagulazione del sangue, denominato emofilia A (assenza del fattore VIII): si noti che i maschi affetti sono figli di donne portatrici sane (il casato si estende anche in Russia e Spagna).





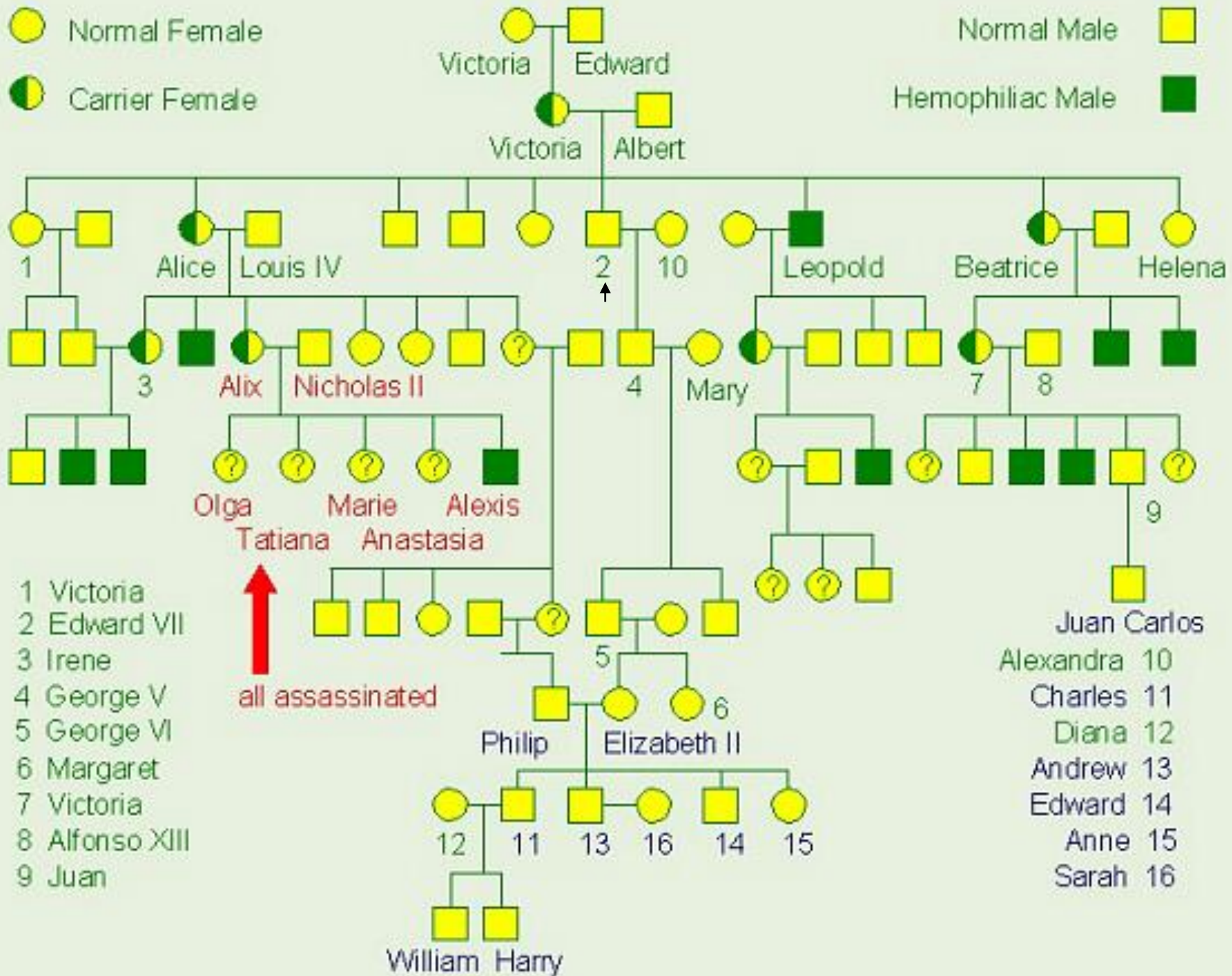
## Eredità legata al cromosoma X e recessiva: Emofilia

b) 1/5000 1/10.000 nei maschi



 Normal Female  
 Carrier Female

Normal Male   
 Hemophiliac Male 



- 1 Victoria
- 2 Edward VII
- 3 Irene
- 4 George V
- 5 George VI
- 6 Margaret
- 7 Victoria
- 8 Alfonso XIII
- 9 Juan

- Juan Carlos
- Alexandra 10
- Charles 11
- Diana 12
- Andrew 13
- Edward 14
- Anne 15
- Sarah 16

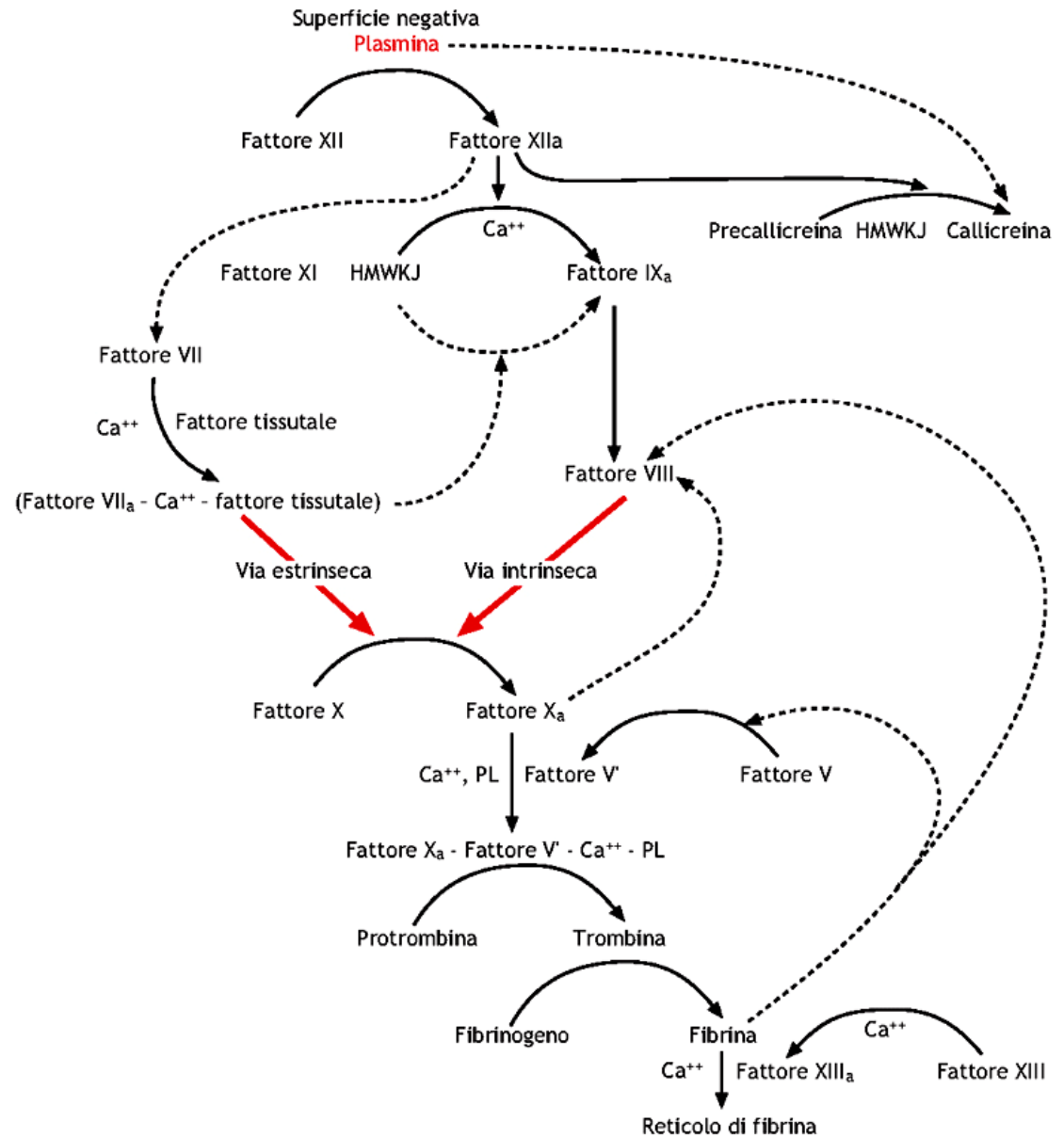
all assassinated

William Harry

# La trasmissione dei caratteri nella specie umana

## Eredità legata al cromosoma X e recessiva: Emofilia

■ **Figura 10.103** Cascata di reazioni nella coagulazione.

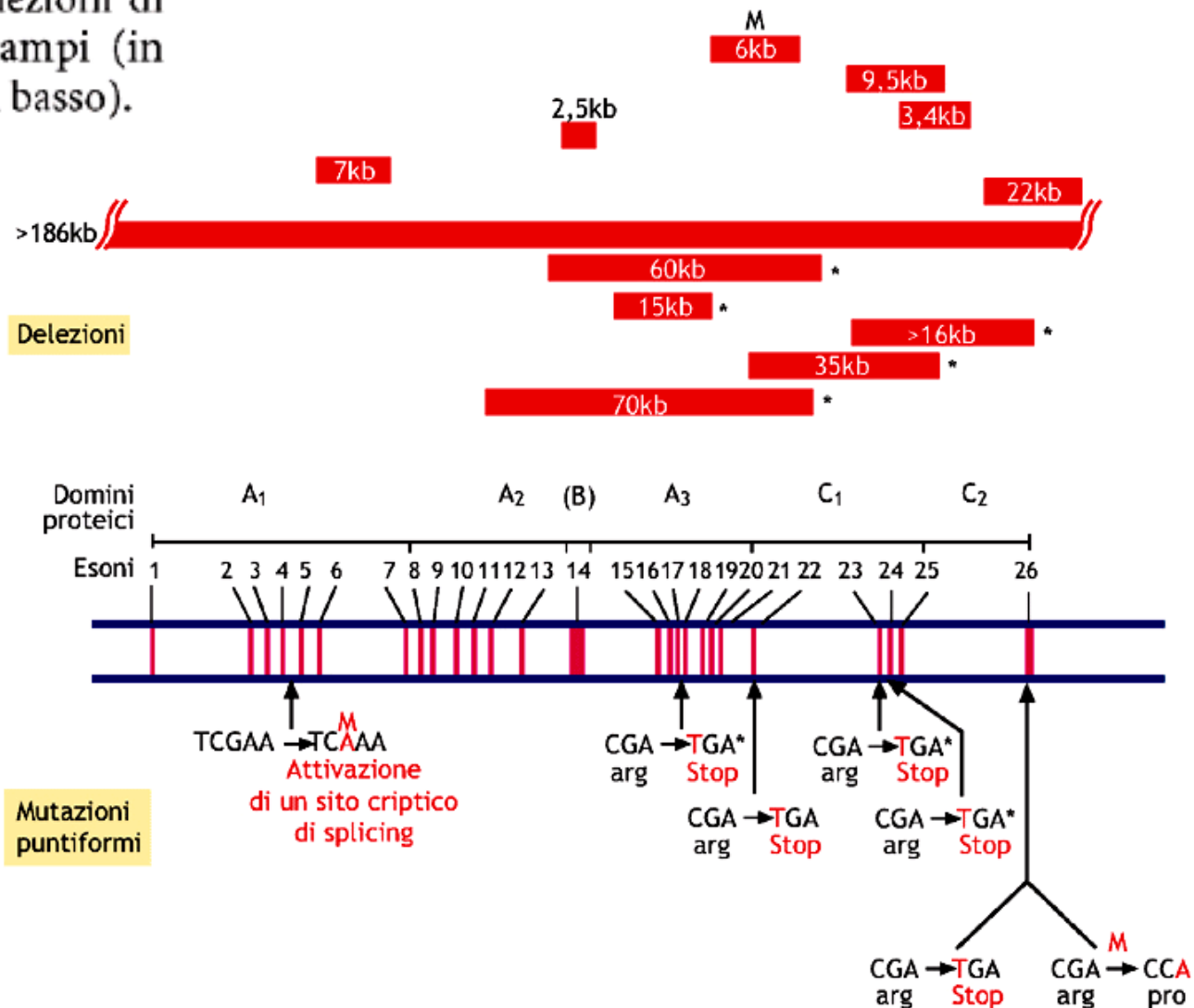




# La trasmissione dei caratteri nella specie umana

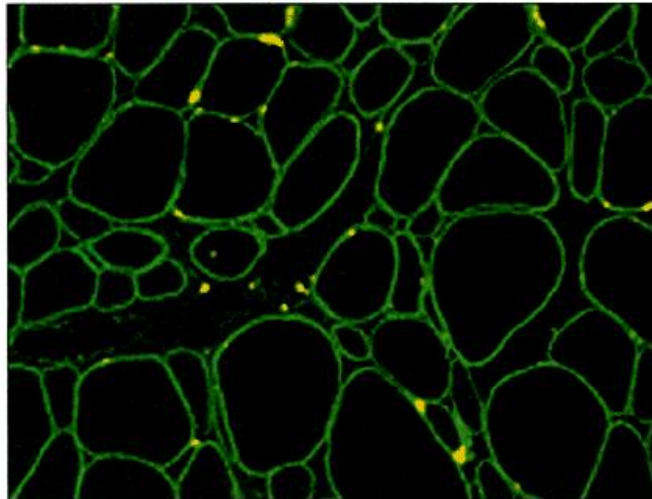
## Eredità legata al cromosoma X e recessiva: Emofilia

**Figura 10.104 Gene per il fattore VIII.** Schema che rappresenta le possibili mutazioni per delezioni di tratti genici più o meno ampi (in alto) e varie puntiformi (in basso).

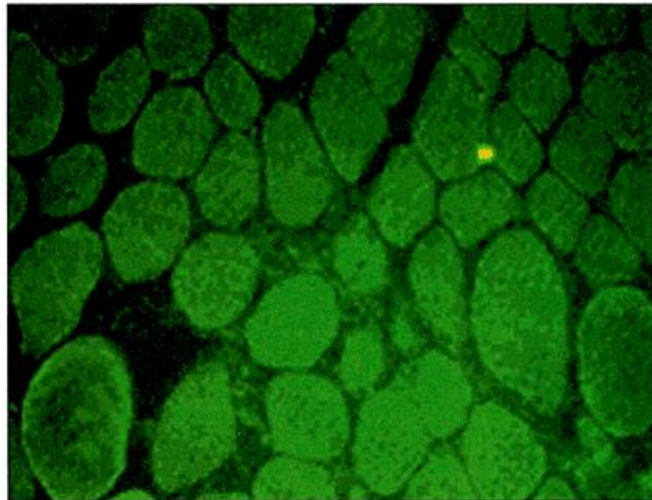


# La trasmissione dei caratteri nella specie umana

## Eredità legata al cromosoma X e recessiva: Distrofia muscolare



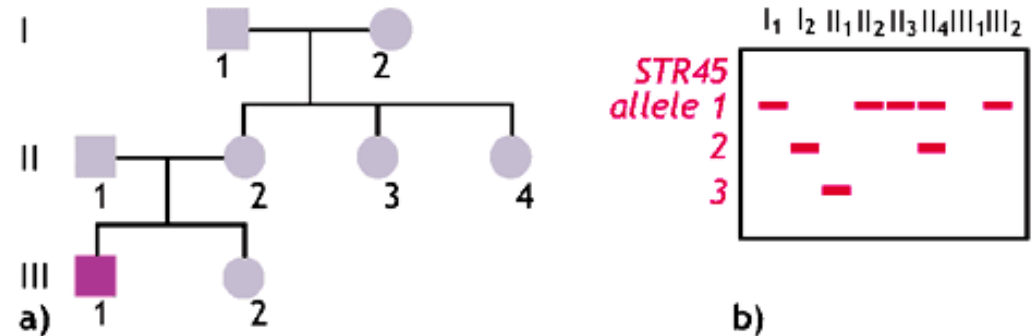
a)



b)

**Figura 10.108** Micrografie di un campione di tessuto muscolare in cui le cellule sono state colorate per la distrofina. In (a) si evidenzia la distrofina localizzata al di sotto delle membrane cellulari, mentre in (b) essa è assente.

1/3.500 maschi

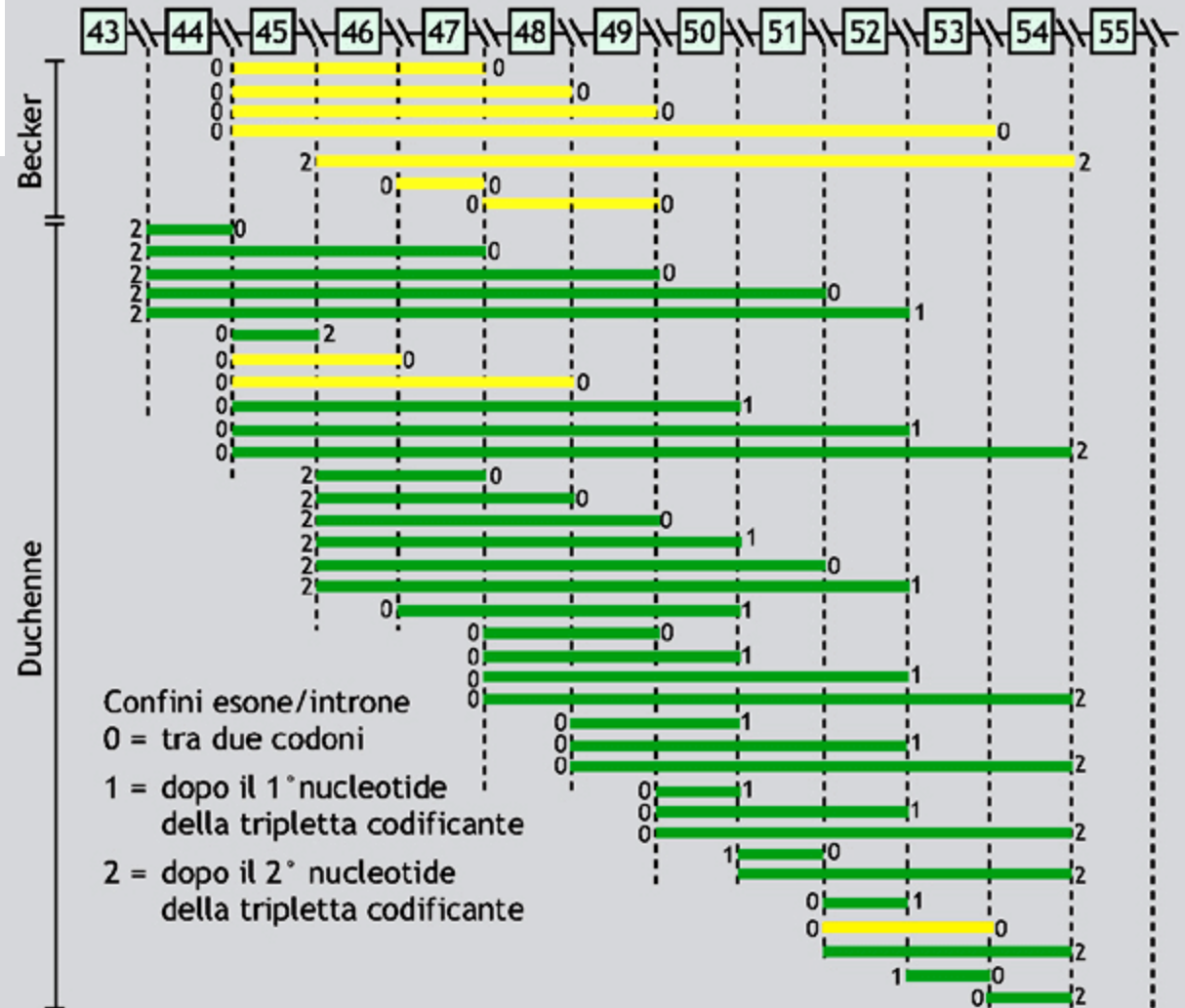


**Figura 10.109** Distrofia di Duchenne: una patologia ereditaria con modalità legata all'X e recessiva. (a) Albero genealogico e (b) risultato della tipizzazione con il marcatore intragenico STR45. Il soggetto maschio affetto III1 presenta una delezione che comprende STR45 (la corsia 7 su gel è vuota evidenziando l'assenza di sequenze), la madre (II2) e la zia (II3), invece, non hanno ereditato alcun allele STR45 dalla propria madre (I2), dimostrando che la delezione si sta trasmettendo all'interno della famiglia. La donna I2 è apparentemente omozigote per questo marcatore altamente polimorfo (corsia 2), ma in realtà è emizigote; l'altra zia (II4) e la sorella (III2) sono eterozigoti per i marcatori e quindi non portano la delezione.

# La trasmissione dei caratteri nella specie umana

## Eredità legata al cromosoma X e recessiva: Distrofia muscolare

■ **Figura 10.110 Distrofia di Duchenne e di Becker.** Possibili delezioni nella parte centrale del gene della distrofina (quadrati numerati in alto indicano gli esoni 43-55).



Confini esone/introne

0 = tra due codoni

1 = dopo il 1° nucleotide della tripletta codificante

2 = dopo il 2° nucleotide della tripletta codificante

■ = delezione senza slittamento del modulo di lettura

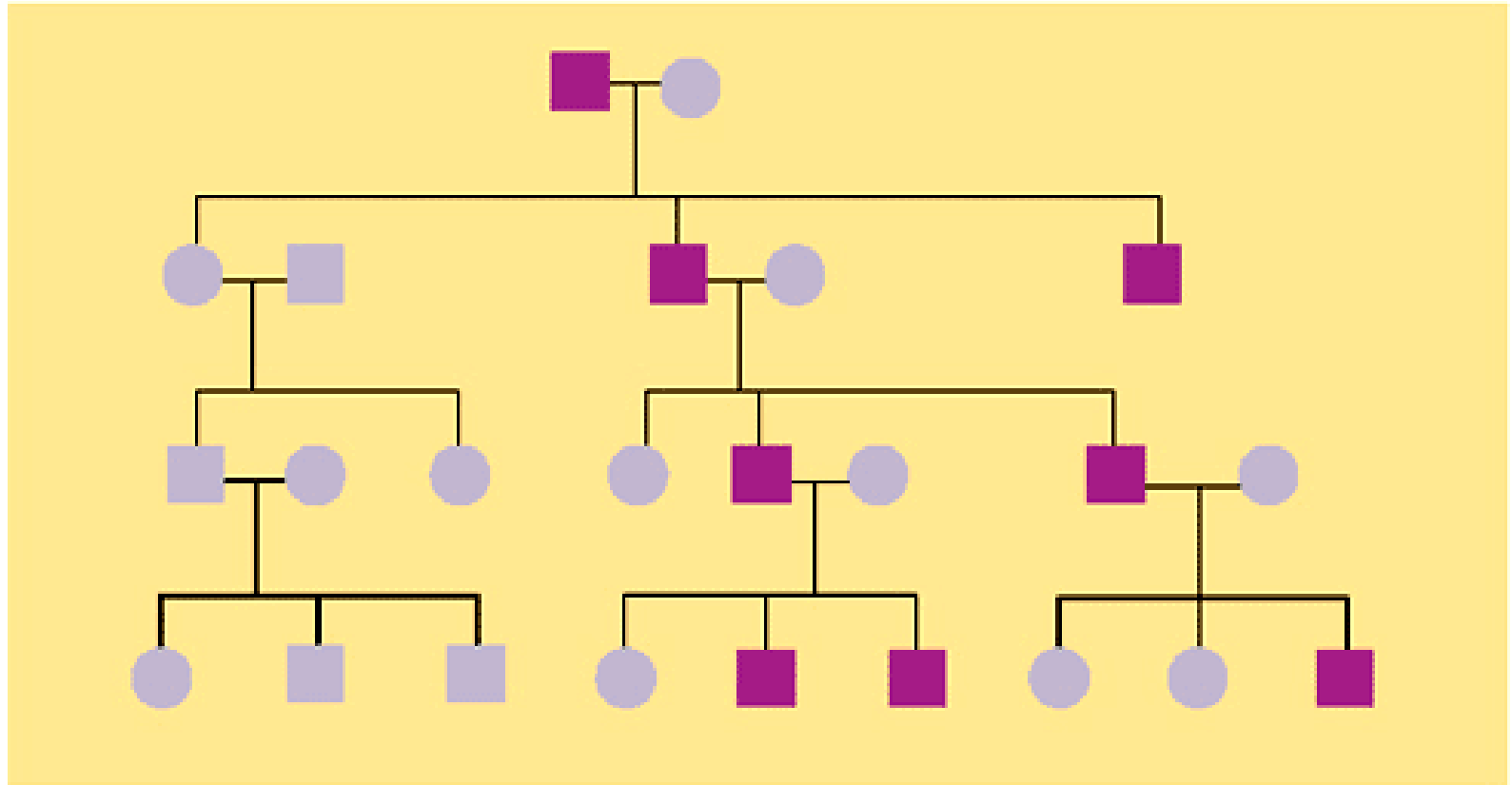
■ = delezione con slittamento del modulo di lettura

## Non esistono malattie legate all'Y

I geni legati all'Y codificano caratteri non essenziali o funzioni strettamente maschili, ed è improbabile che loro difetti causino alterazioni patologiche, a parte l'infertilità maschile.

# La trasmissione dei caratteri nella specie umana

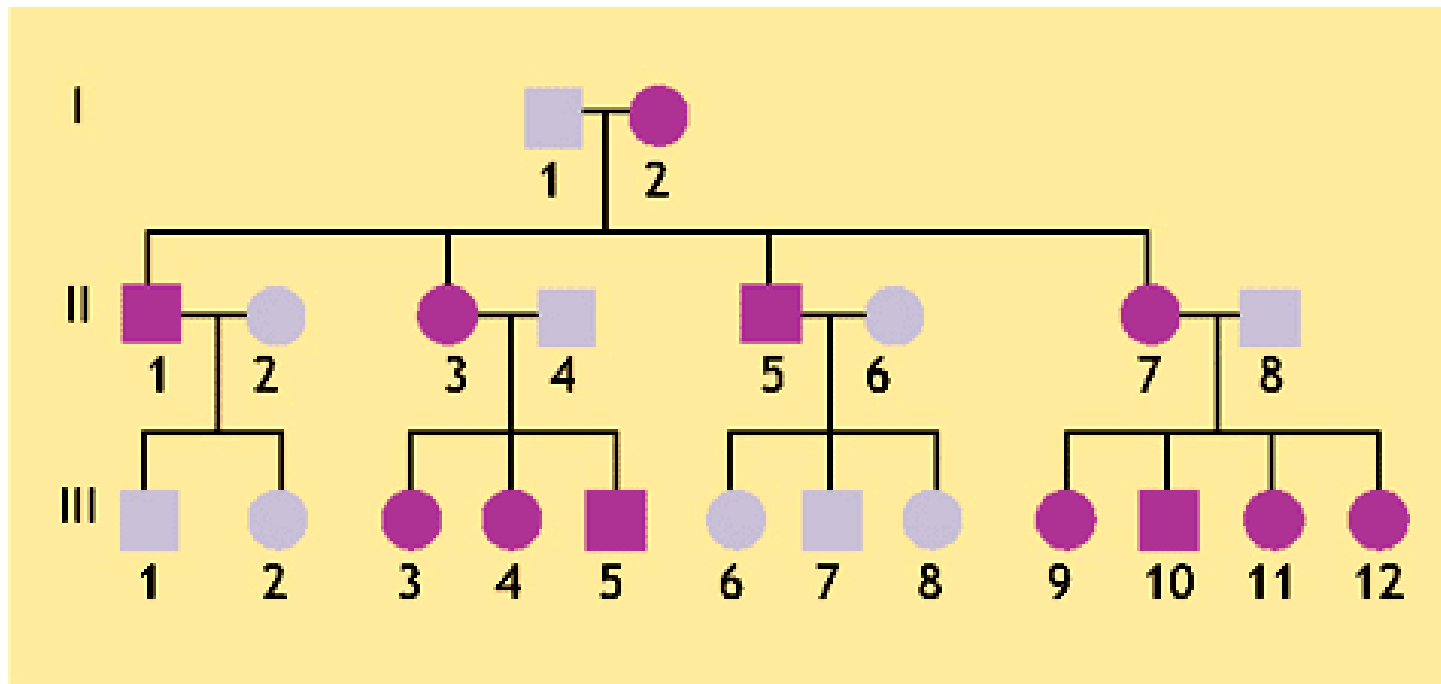
## Eredità legata al cromosoma Y



■ **Figura 10.96** Albero genealogico di una famiglia in cui si evidenzia la modalità di trasmissione ereditaria di un carattere "legato" al cromosoma Y. Il carattere, detto olandrico, si distribuisce verticalmente da padre in figlio maschio.

# La trasmissione dei caratteri nella specie umana

## Eredità mitocondriale

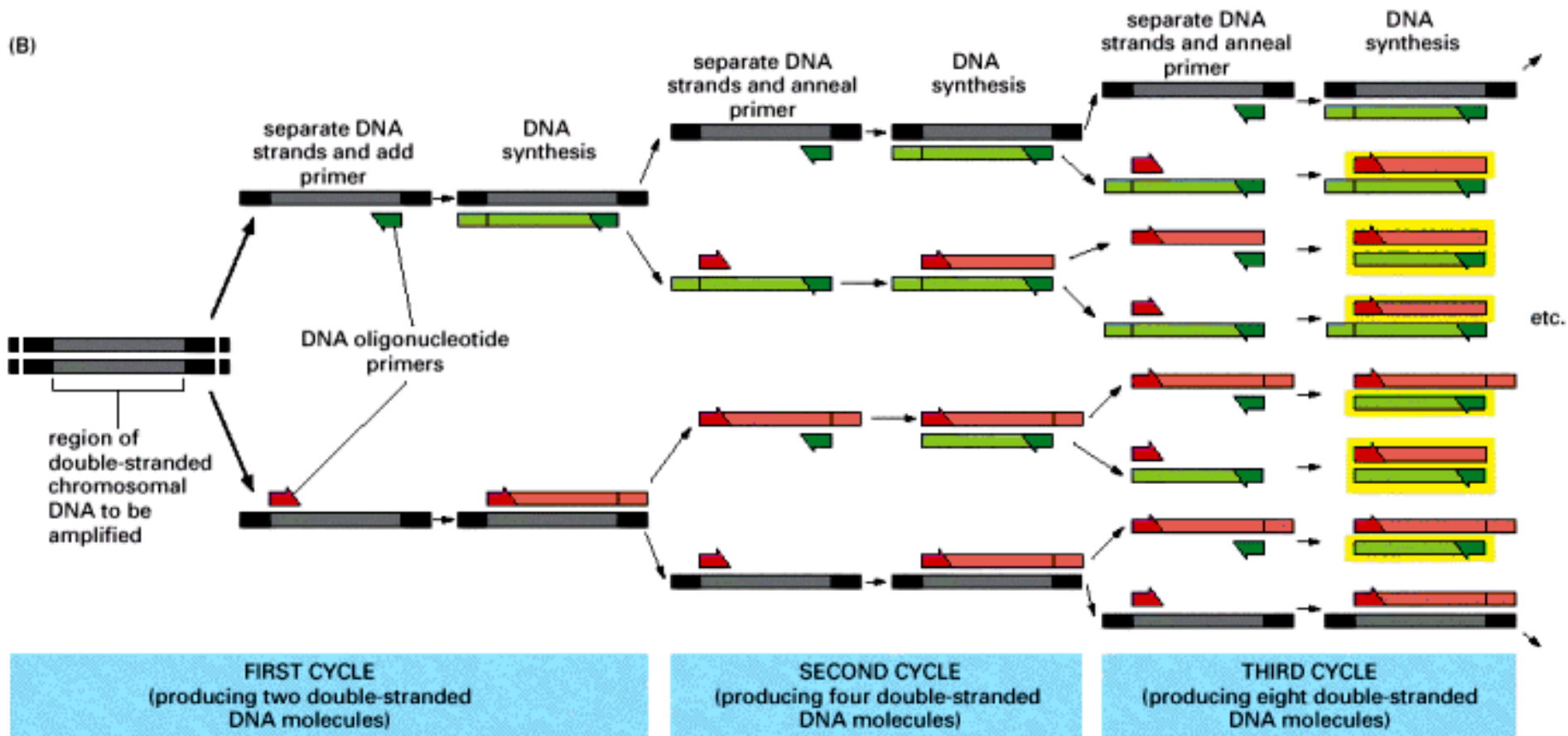
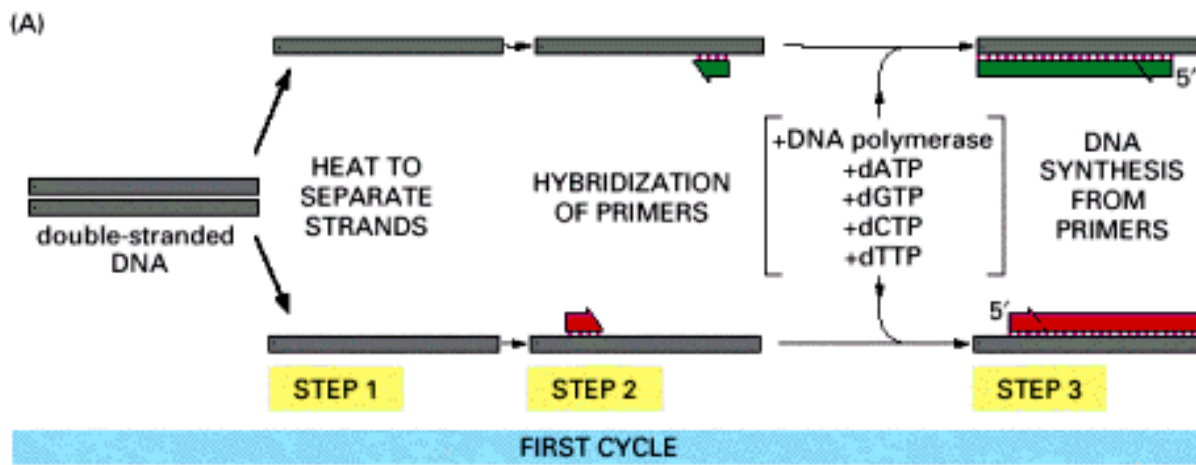


■ **Figura 10.112** Albero genealogico di una famiglia in cui è possibile evidenziare la modalità di trasmissione ereditaria mitocondriale **matrilineare**. Il carattere si manifesta nei maschi e nelle femmine ma soltanto queste ultime (I2; II3 e II7) lo trasmettono ai propri figli; infatti i maschi III1 e II5, pur mostrando il carattere, non lo trasmettono.

PCR:  
Polymerase Chain Reaction



# PCR: Polymerase Chain Reaction



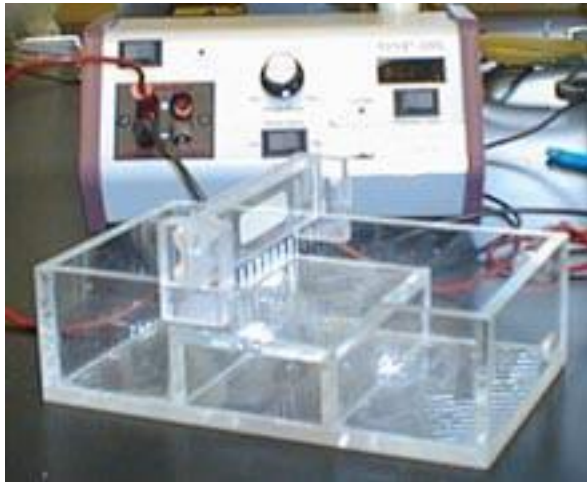


# Il clonaggio nei plasmidi: isolamento del frammento in esame

## Elettroforesi

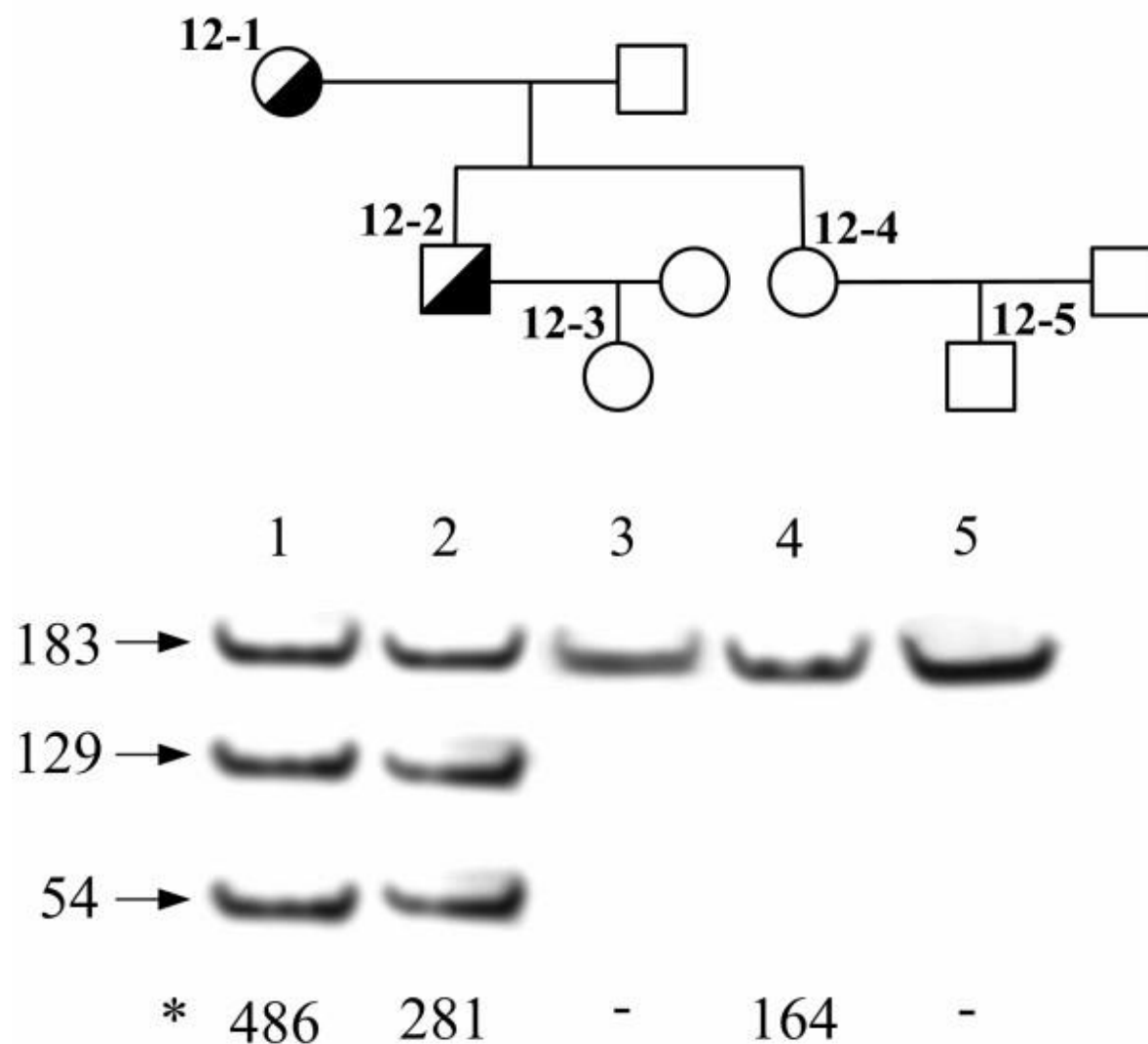


Colorazione del DNA con etidio bromuro.  
Visualizzazione del DNA agli U.V.



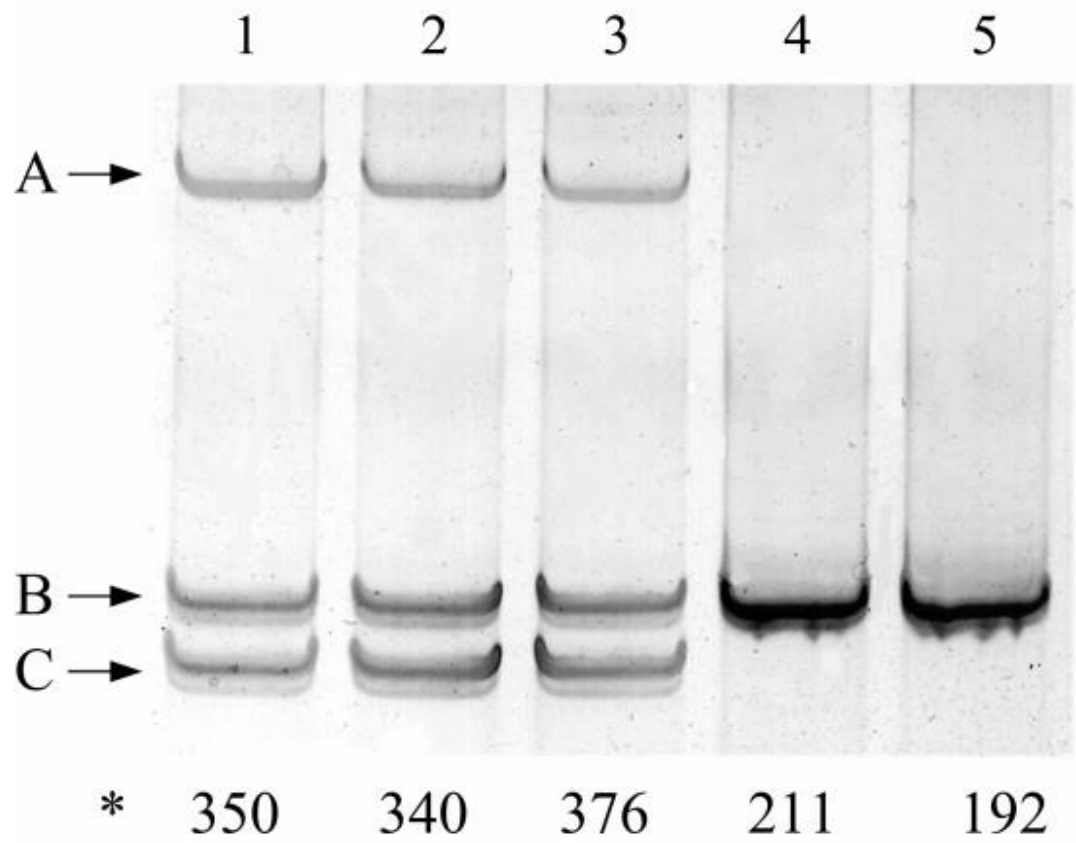
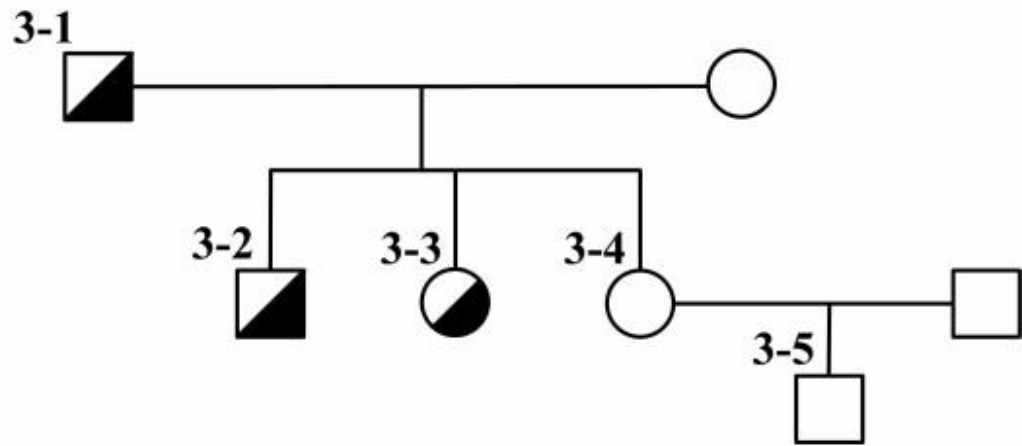
pBR322

inserto



**Detection of mutation Q12X in the LDL receptor gene by means of *Mae I* restriction enzyme test.** Transition c.97 C>T in exon 2 of the LDL receptor gene leads to appearance of the new *Mae I* restriction site (CTAG) in the patients with the mutation. *Mae I* restriction enzyme test enables to confirm the presence of mutation Q12X identified by DNA sequencing in the proband (12-1) and in her son (12-2) and to exclude presence of the mutation in other relatives of the proband, including daughter (12-4) and grandchildren (12-3 and 12-5). Lengths of DNA restriction fragment are given at the left in bp and \*total blood serum cholesterol figures of the patients – at the bottom of the gel in mg/dl.

**Detection of mutation c.1291-1331del41 (mutation FsV409:S423X) of the LDL receptor gene by means of PCR product sizing and heteroduplex analysis.** Deletion of 41 nucleotides results in significant change (indicated by C) of molecular weight of the PCR-amplified LDL receptor gene exon 9 fragment and in formation of specific heteroduplexes (indicated by A). Letter B indicates the PCR product of normal size. Current gel supports the presence of c.1291-1331del41 mutation in two children (3-2, 3-3) of the proband (3-1) and absence of this mutation in his daughter and grandson (3-4, 3-5). \*total blood serum cholesterol figures of the patients – at the bottom of the gel in mg/dl.

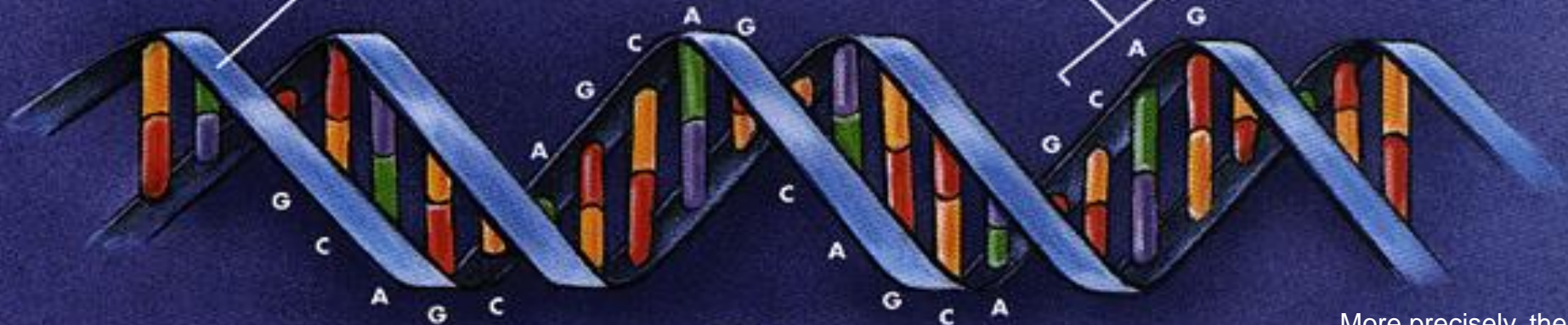


George Huntington, 1872

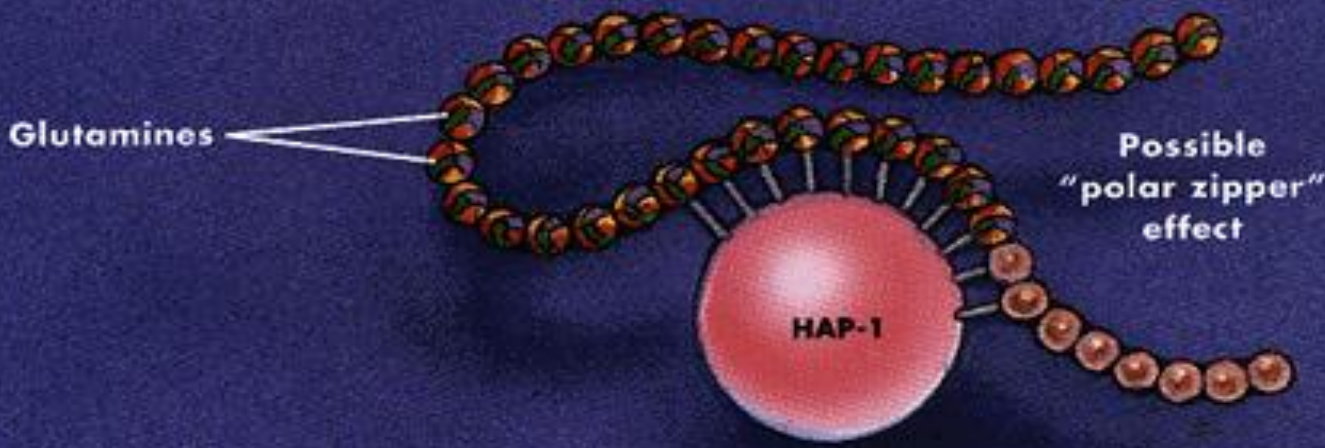


Huntington's disease gene

Triplet



The gene's DNA is translated into amino acids which form the abnormal huntingtin protein.

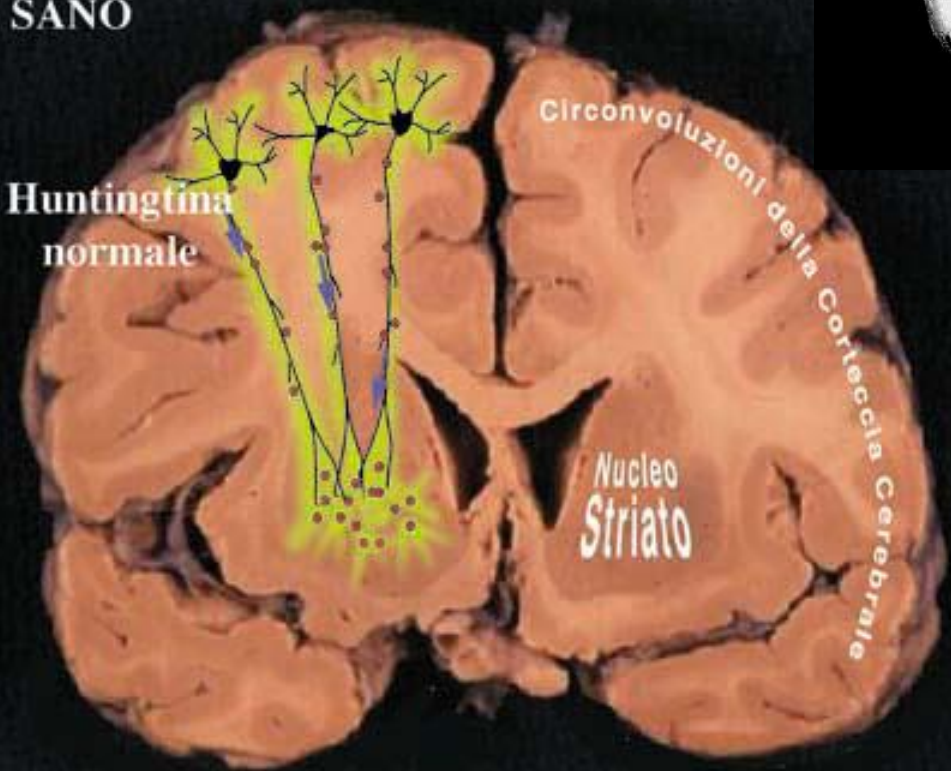


More precisely, the HD gene is located from base pair 3,046,205 to base pair 3,215,484 on chromosome 4.





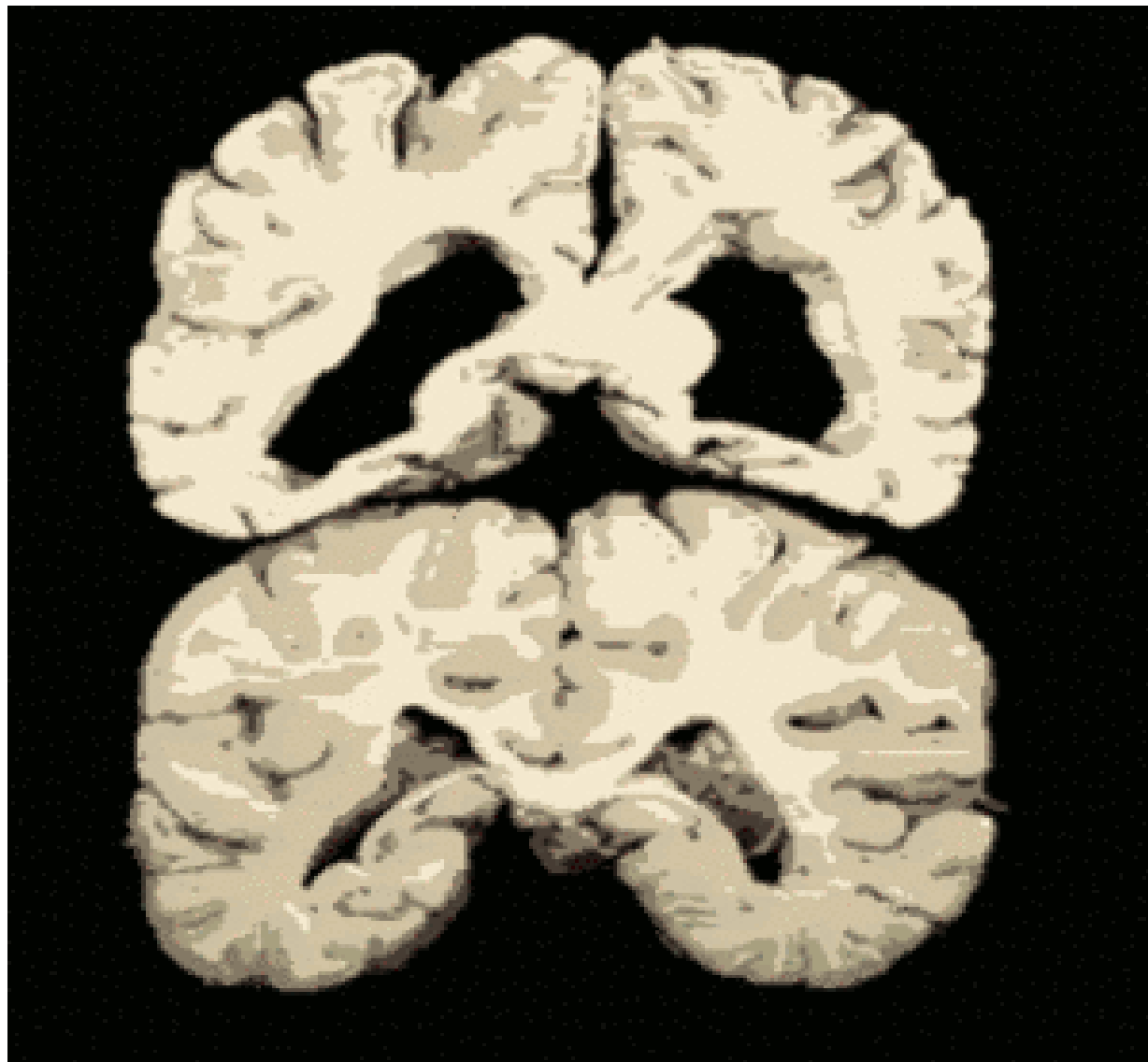
SANO



Huntingtina normale

Circonvoluzioni della Corteccia Cerebrale

Nucleo Striato



**The human brain, showing the impact of HD on brain structure in the basal ganglia region of a person with HD (top) and a normal brain (bottom).**

**<https://kobiljak.msu.edu>**

# Malattie monofattoriali: ereditarietà autosomica dominante

## Corea di Huntington

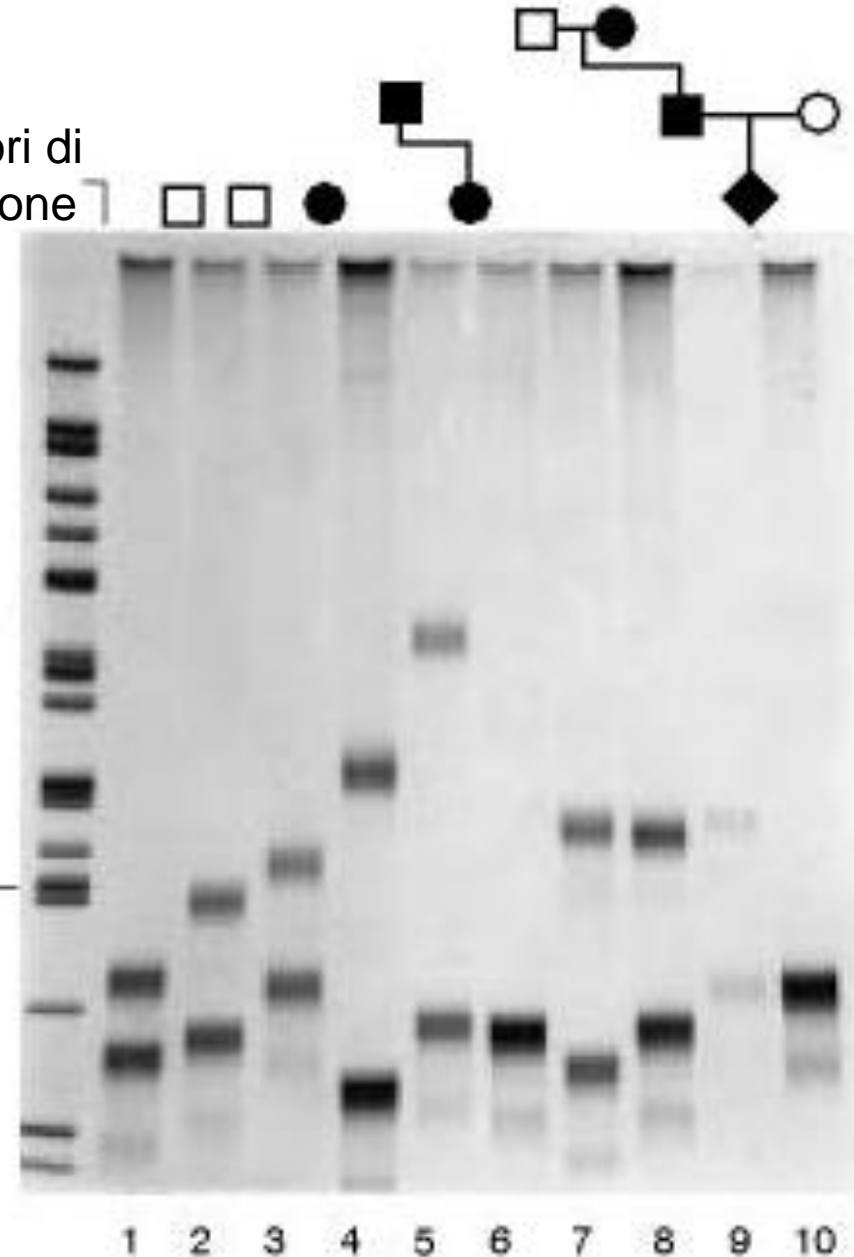
### Diagnosi di laboratorio delle ripetizioni espanse.

Un'unica reazione PCR consente la diagnosi delle malattie con ripetizioni di poliglutammina.

Figura. Un frammento del gene contenente la ripetizione (CAG) è stato amplificato mediante PCR e separato con un'elettroforesi su gel di poliacrilammide. Le bande sono state colorate con colorazione argenitica. La scala indica il numero di ripetizioni. Nelle corsie 1, 2, 6 e 10 ci sono campioni di individui non affetti, nelle corsie 3, 4, 5, 7 e 8 campioni di individui ammalati. Nella corsia 5 c'è un caso ad esordio giovanile; suo padre (corsia 4) aveva 45 ripetizioni, mentre lei ne ha 86. Nella colonna 9 c'è il campione di un feto affetto, diagnosticato prima della nascita.

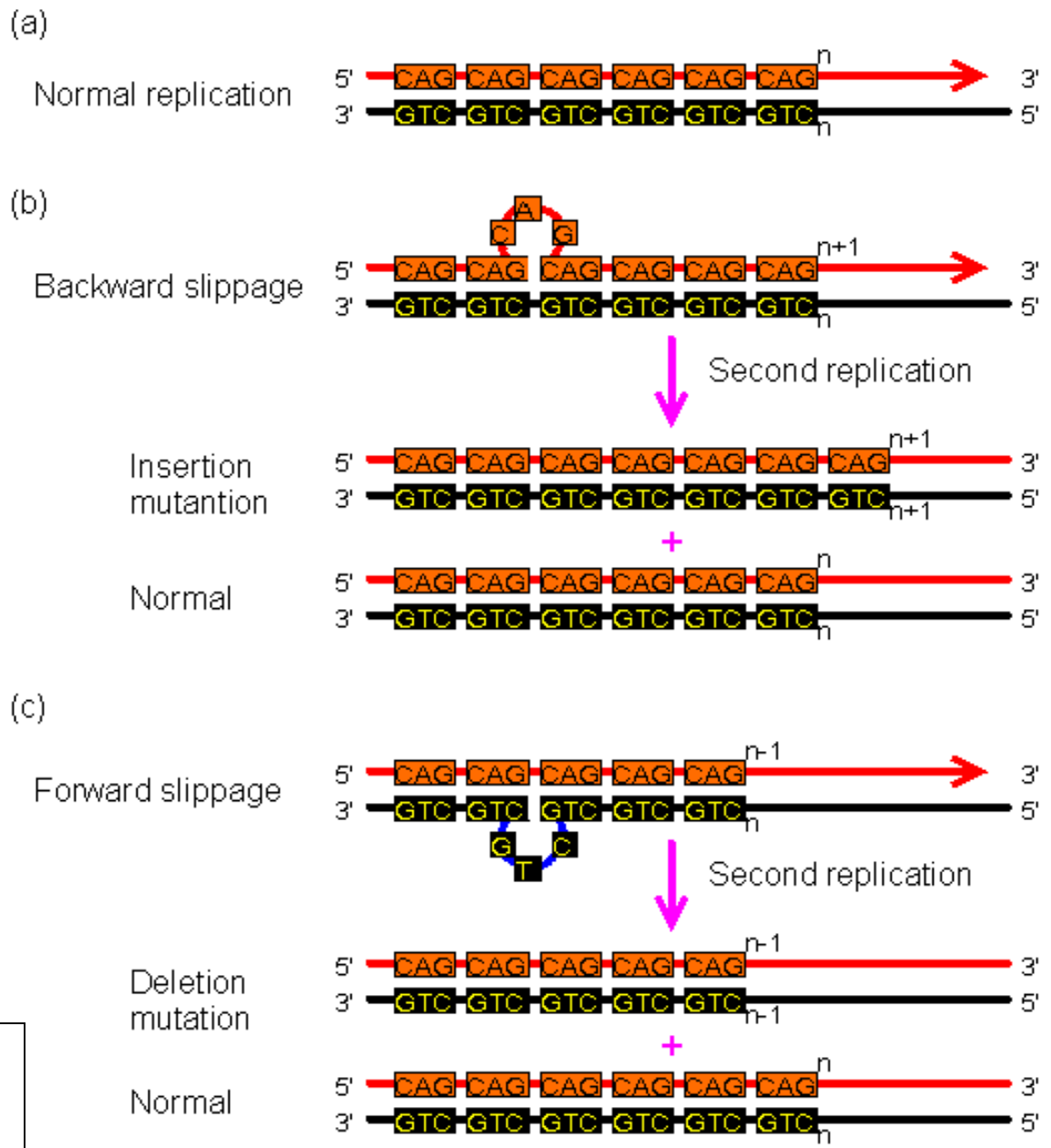
Marcatori di dimensione

(CAG)<sub>n</sub>  
Numero di ripetizioni:  
86  
55  
Soglia per gli alleli normali  
44  
37  
34  
16





Replication errors are the main source of mutations. It has been estimated that uncorrected replication errors occur with a frequency of  $10^{-9}$  -  $10^{-11}$  for each nucleotide added by DNA polymerases. Since a cell division requires synthesis of  $6 \times 10^9$  nucleotides, the mutation rate is about one per cell division. A commonly observed replication error is the replication slippage, which occurs at the repetitive sequences when the new strand mispairs with the template strand. The [microsatellite polymorphism](#) is mainly caused by the replication slippage. If the mutation occurs in a coding region, it could produce abnormal proteins, leading to diseases. The [Huntington's disease](#) is a well known example.



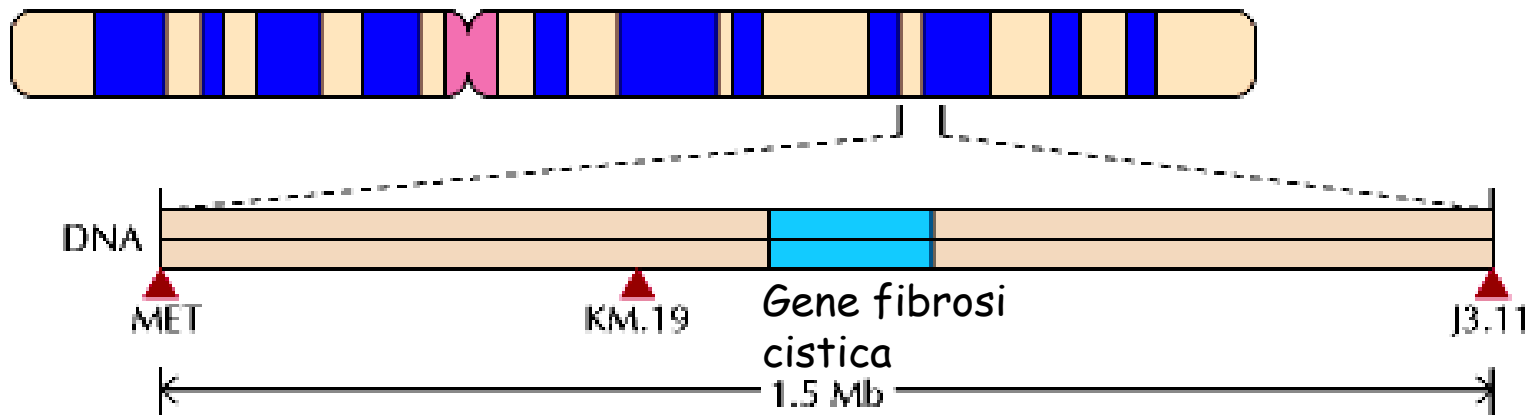
The mutation caused by replication slippage. In this figure, mispairing involves only one repeat. In fact, the slippage could cause several repeats to become unpaired. (a) Normal replication. (b) Backward slippage, resulting in the insertion mutation. (c) Forward slippage, resulting in the deletion mutation.

## La fibrosi cistica è un carattere recessivo

Il difetto che provoca la CF fu identificato nel 1989 da un team di ricercatori guidati da Lapchee Tsui e Francis Collins. Furono usate tecniche di ricombinazione del DNA per mappare il gene nella regione q31 del cromosoma 7. Questa regione fu esplorata usando numerosi metodi di mappatura genetica e il gene della CF fu identificato confrontando l'organizzazione molecolare di un piccolo segmento del cromosoma 7 tra individui normali e individui colpiti da CF.

Cromosoma 7

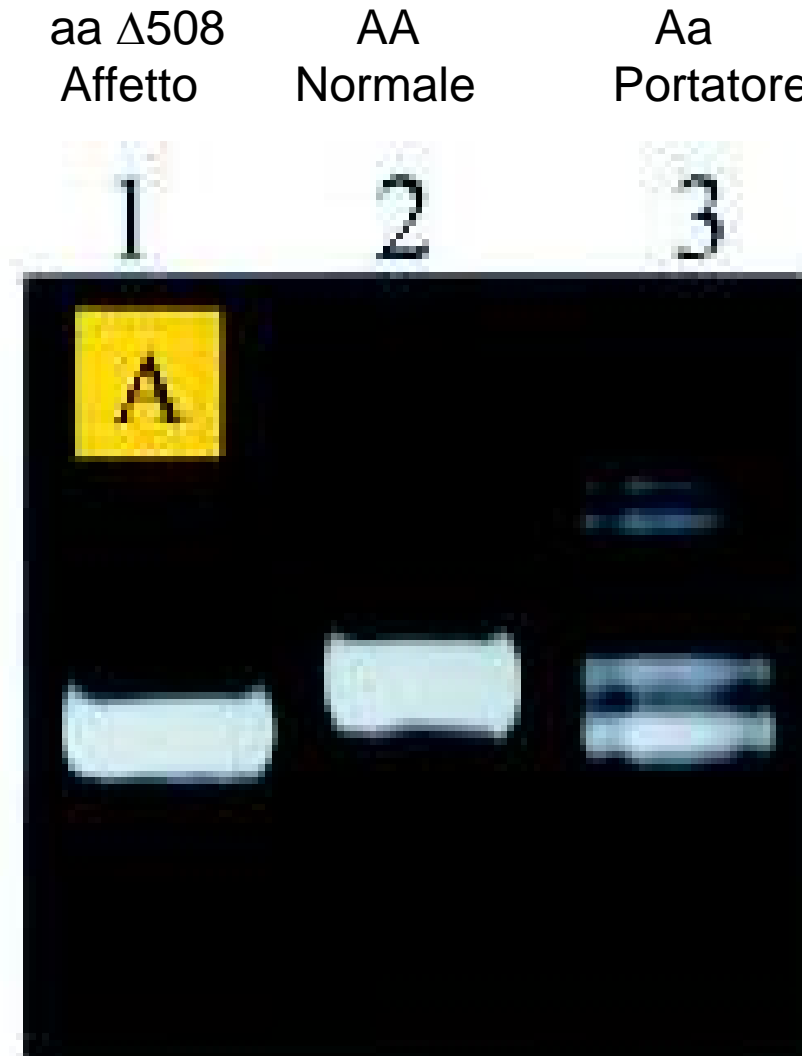
q31.2 locus della CF



Il linkage con gli RFLP di MET e di J3.11 ha mappato il gene nella regione indicata del cromosoma 7, che è stata ulteriormente delineata da una ulteriore RFLP denominato KM.19. Il gene della fibrosi cistica, che occupa 250 kb, è stato poi clonato e sequenziato.

## La fibrosi cistica è un carattere recessivo

La tecnica di PCR può rivelare le mutazioni nel gene della FC.



## La fibrosi cistica è un carattere recessivo

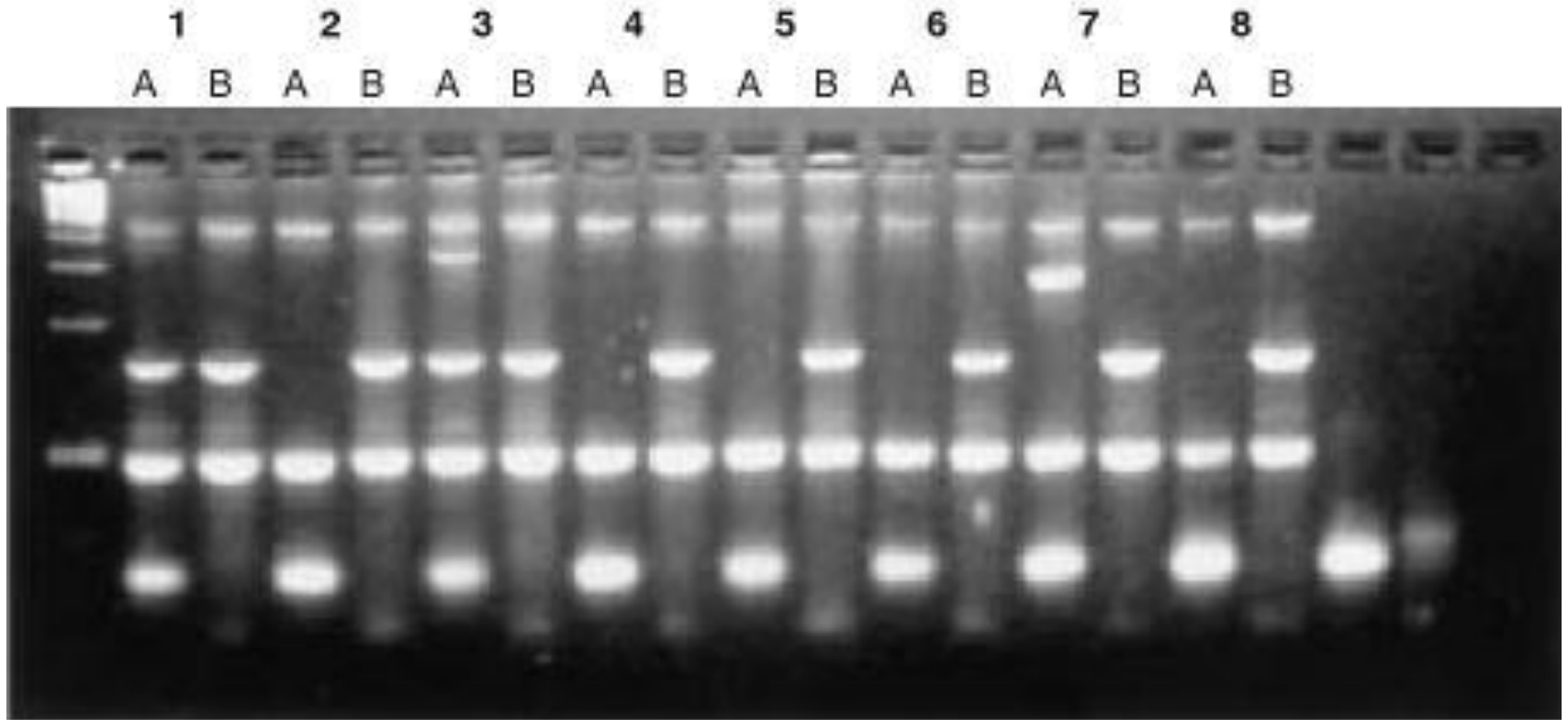


Figure 17.3. Multiplex ARMS test to detect 12 cystic fibrosis mutations. Each sample is tested with two multiplex mutation-specific PCR reactions. Set A amplifies DNA containing the 1717- G>A, G542X, W1282X, N1303K, F508del or 3849+10kbC>T mutations; set B gives products with templates containing 621+1G>T, R553X, G551D, R117H, R1162X or R334W mutations and the normal allele of F508del. Each product is a different size, so the nature of any mutation is revealed by the position of the band in the gel. Each tube also amplifies two control sequences. Note that the normal alleles of mutations other than F508del are not tested for. Sample 1 is heterozygous for F508del; sample 3 is a compound heterozygote F508del / 1717-1 G>A; sample 7 includes G542X (homozygous or heterozygous).

# Malattie monofattoriali: ereditarietà autosomica recessiva

## $\beta$ -talassemie

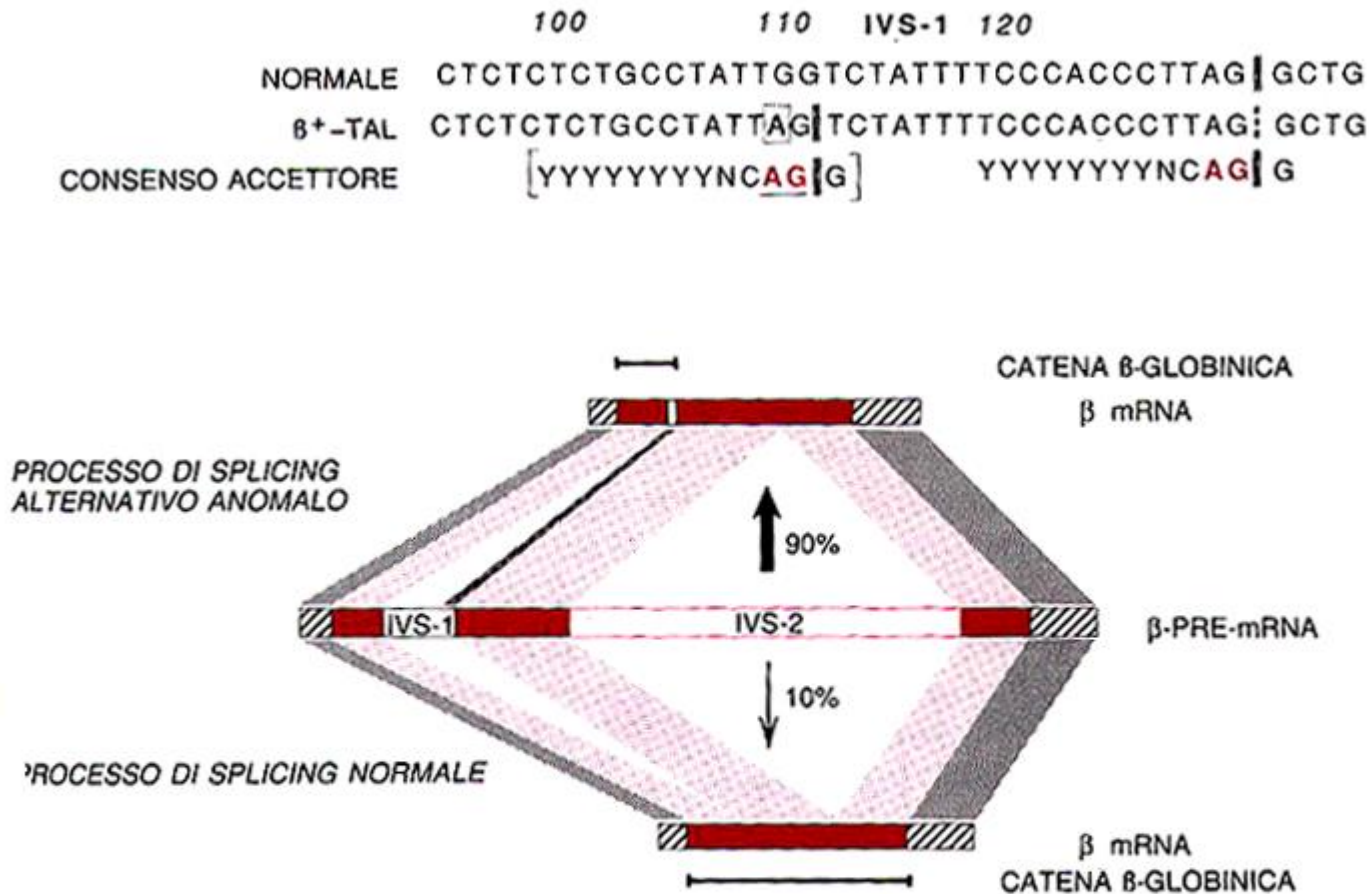
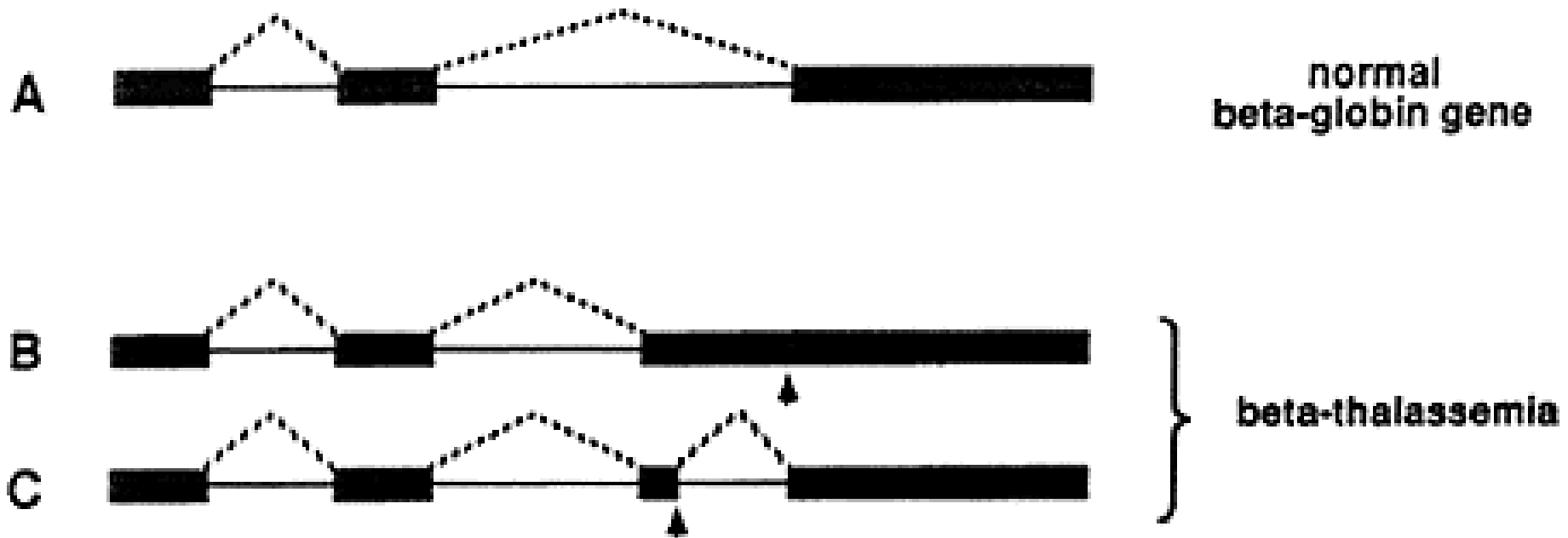


Figura 6.21. Talassemia  $\beta^+$  causata da una mutazione di una G con una A in posizione 110 nel primo introne. Questo porta alla creazione di un sito accettore di splicing anomalo, poiché la nuova sequenza contiene un AG. Come mostrato nella parte inferiore del diagramma, questo sistema di splicing è utilizzato all'incirca il 90% delle volte. Soltanto il 10% del messaggero viene tagliato appropriatamente e dà origine a catene  $\beta$ -globiniche normali. Y = C o T; N = qualsiasi nucleotide. L'AG invariabile nella sequenza accettore di consenso è stato *sottolineato*. Le linee verticali indicano la localizzazione dello splicing.

Population	Mutation	MIM no.*	Frequency (%)	Clinical effect
Sardinia	Codon 39 (C>T)	.0312	95.7	$\beta^0$
	Codon 6 (delA)	.0327	2.1	$\beta^0$
	Codon 76 (del C)	.0330	0.7	$\beta^0$
	Intron 1–110 (G>A)	.0364	0.5	$\beta^+$
	Intron 2–745 (C>G)	.0367	0.4	$\beta^+$
Greece	Intron 1–110 (G>A)	.0364	43.7	$\beta^+$
	Codon 39 (C>T)	.0312	17.4	$\beta^0$
	Intron 1-1 (G>A)	.0346	13.6	$\beta^0$
	Intron 1–6 (T>C)	.0360	7.4	$\beta^+$
	Intron 2–745 (C>G)	.0367	7.1	$\beta^+$
China	Codon 41/42 (delTCTT)	.0326	38.6	$\beta^0$
	Intron 2–654 (C>T)	.0368	15.7	$\beta^0$
	Codon 71/72 (insA)	.0328	12.4	$\beta^0$
	-28 (A>G)	.0381	11.6	$\beta^+$
	Codon 17 (A>T)	.0311	10.5	$\beta^0$
US black African	-29 (A>G)	.0379	60.3	$\beta^+$
	-88 (C>T)	.0372	21.4	$\beta^+$
	Codon 24 (T>A)	.0369	-7.9	$\beta^+$
	Codon 6 ( delA)	.0327	0.8	$\beta^0$

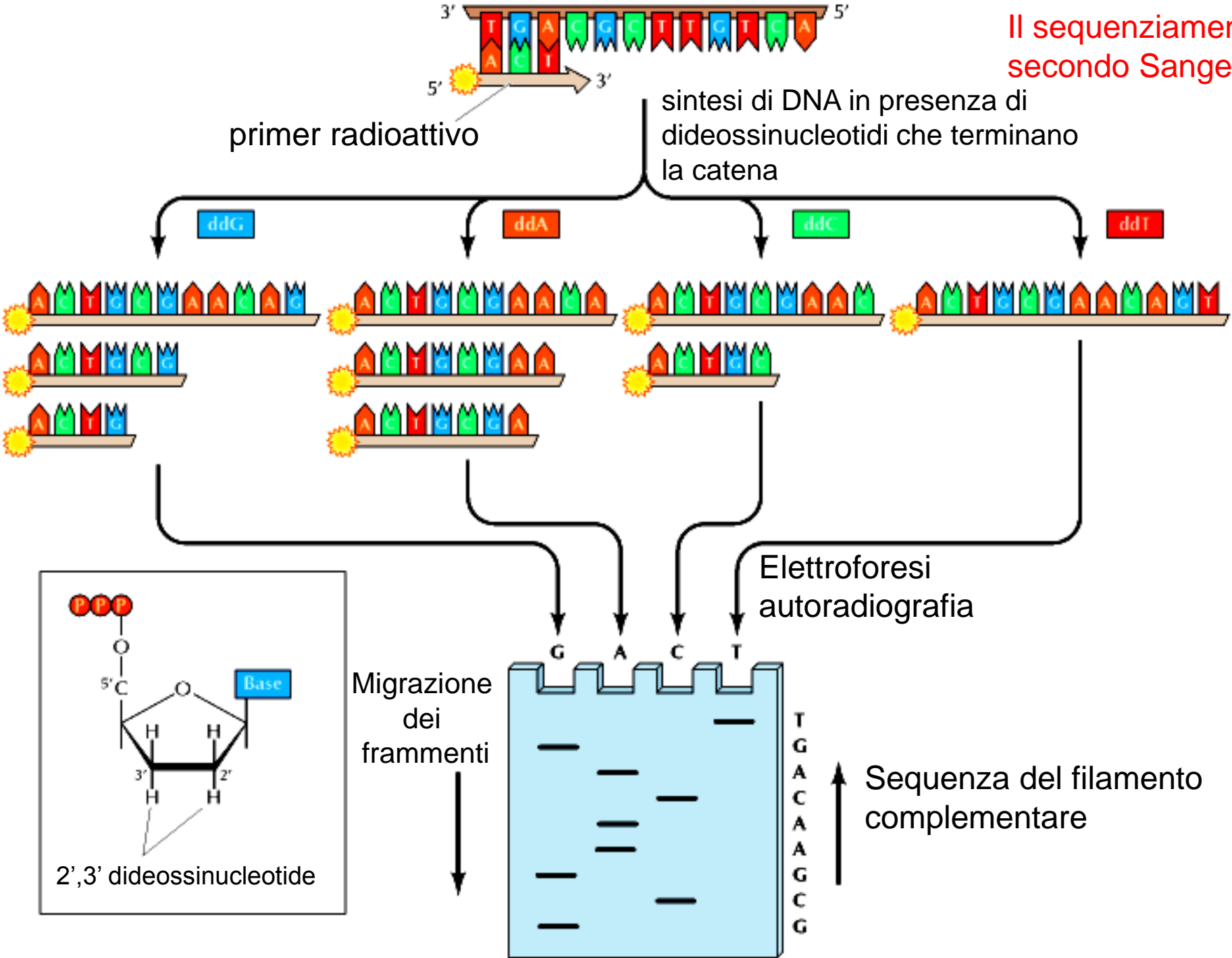
# Malattie monofattoriali: ereditarietà autosomica recessiva

## $\beta$ -talassemie



**Figure 3:** Defective splicing causing beta-thalassemia. A normal beta-globin gene is presented in A, and two mutated genes that result in beta-thalassemia are shown in B and C. Arrows mark the position of point mutations. The interrupted lines denote the segments that are being joined during the splicing process. In the healthy individual, three segments are spliced as shown in A. In one of the thalassemia cases, an unusually long third segment is formed (B), while in the second one, an extra segment is produced (C).

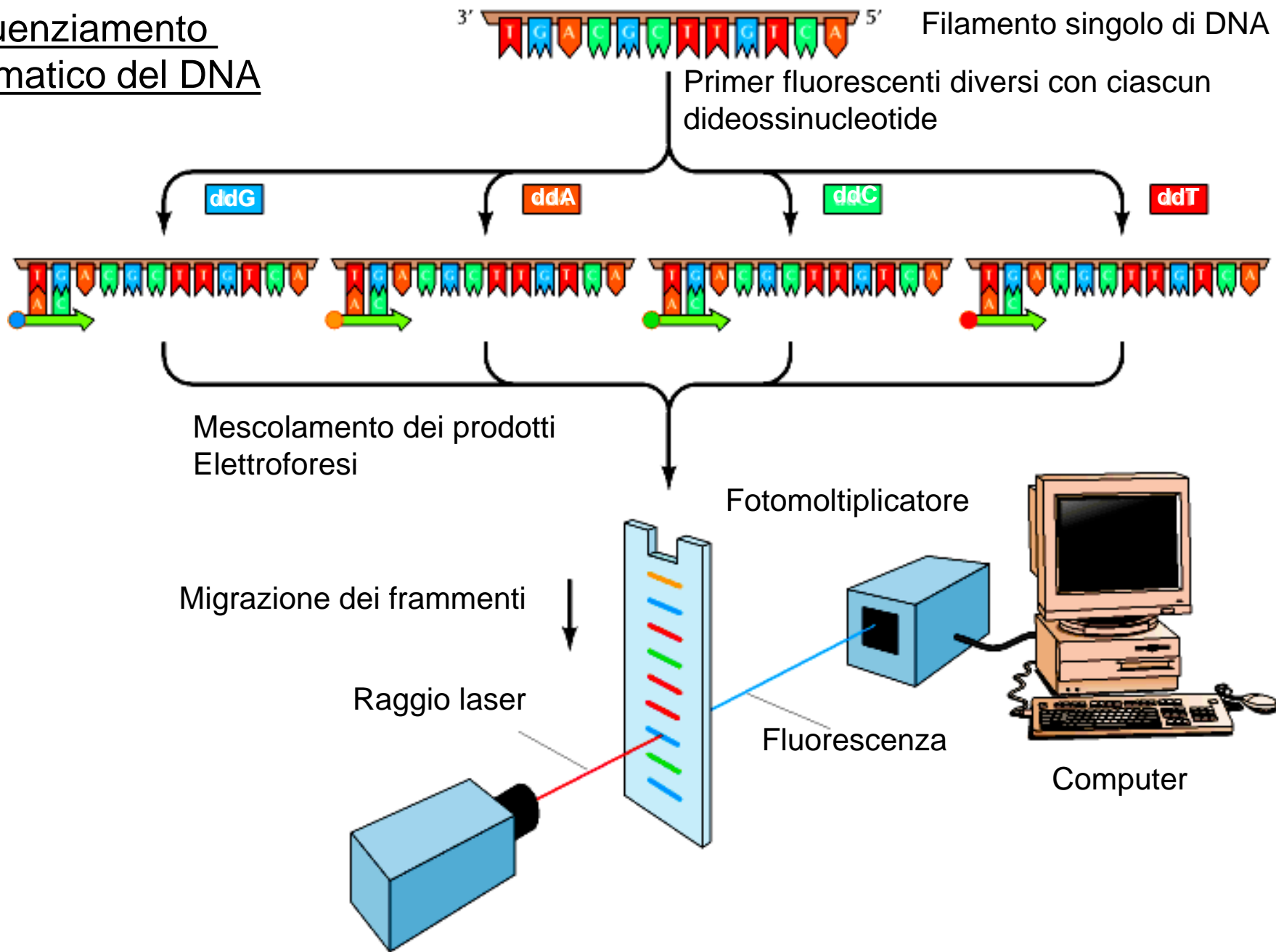
Il sequenziamento secondo Sanger



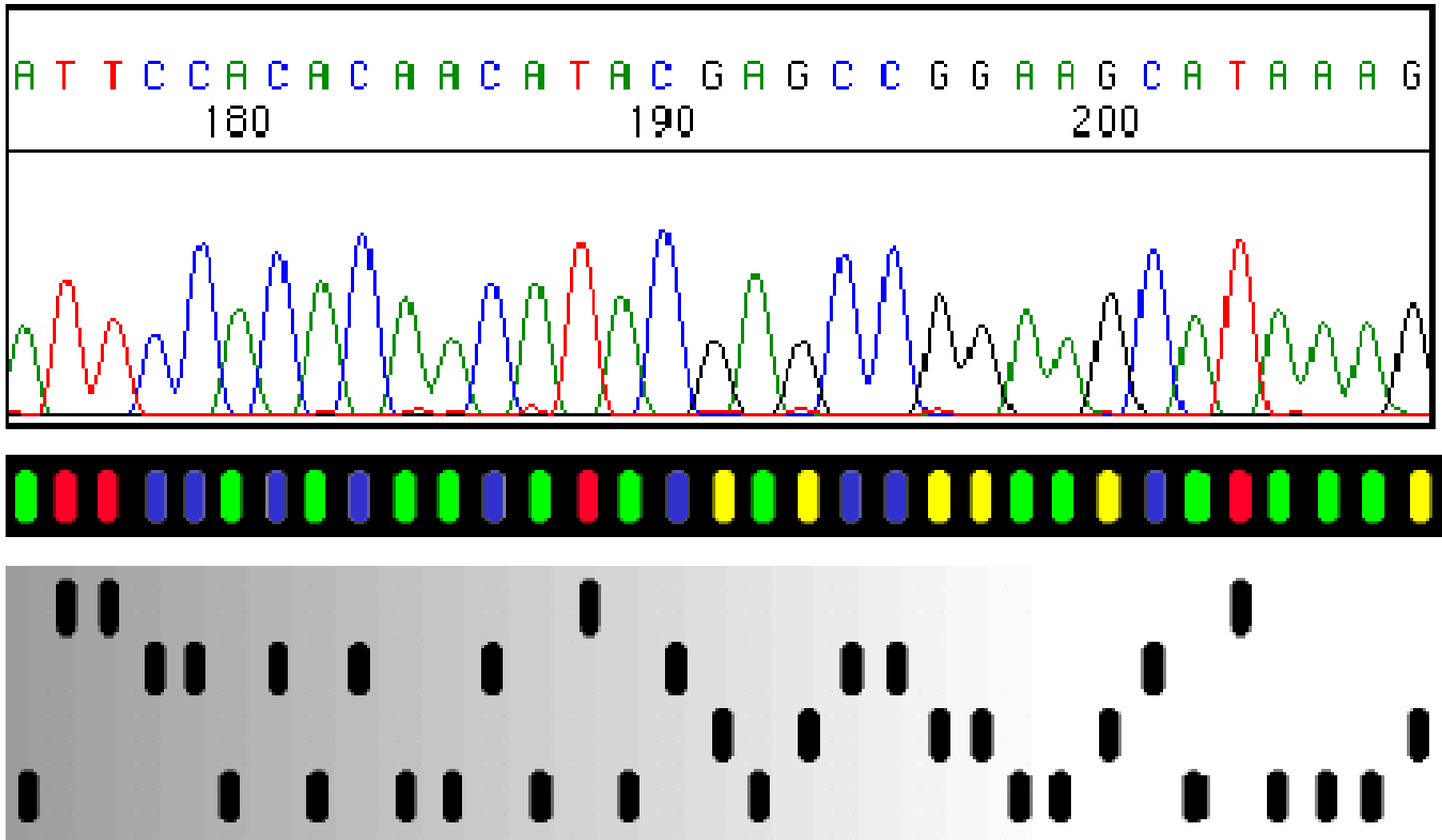


# Mappatura e sequenziamento di genomi completi: il genoma umano

## Sequenziamento automatico del DNA

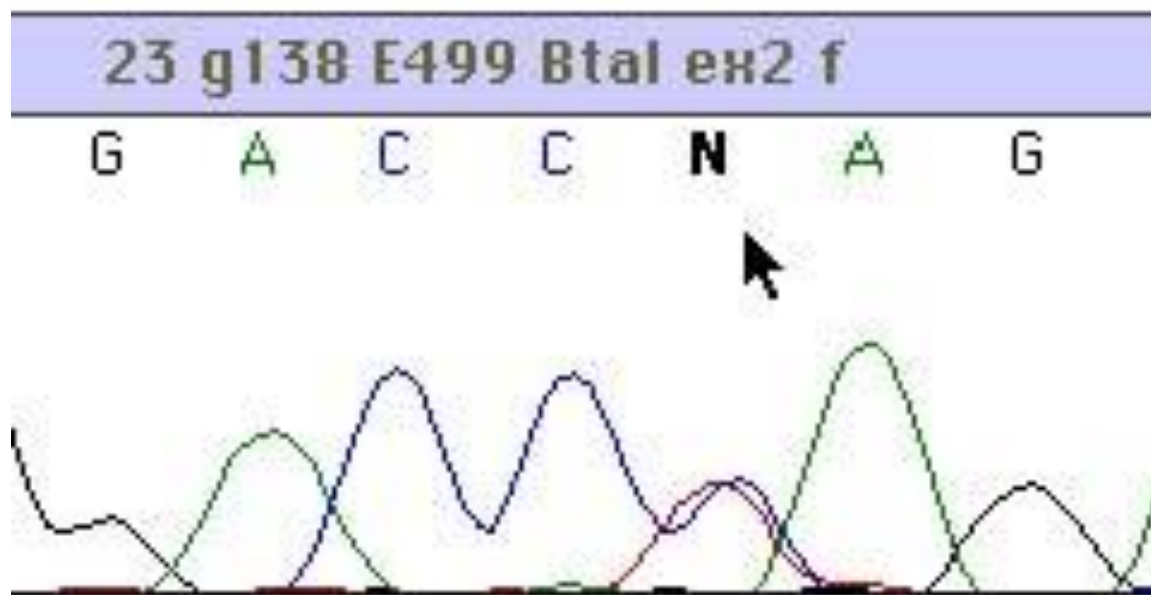
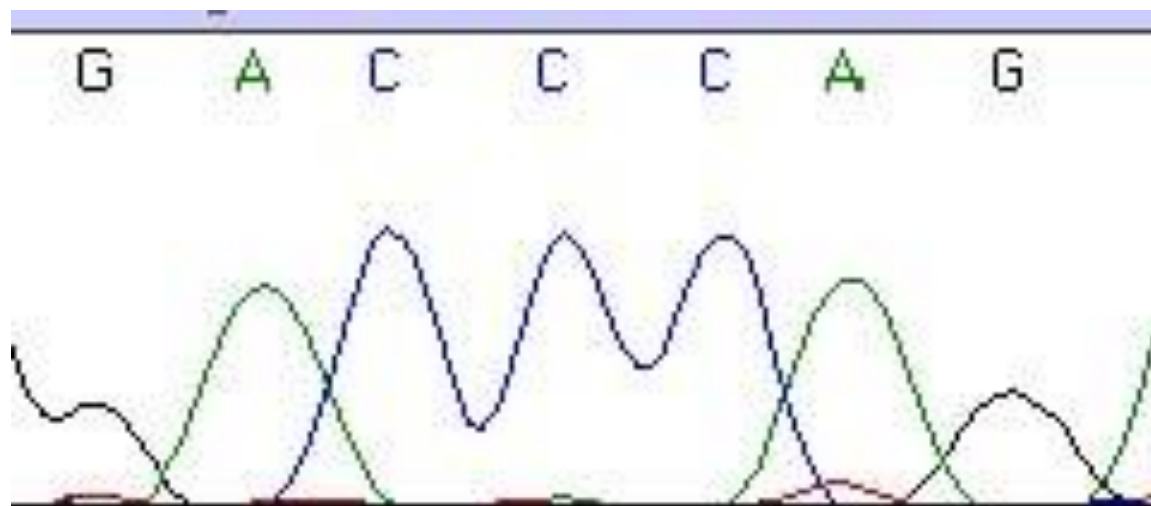


# Il sequenziamento automatico del DNA





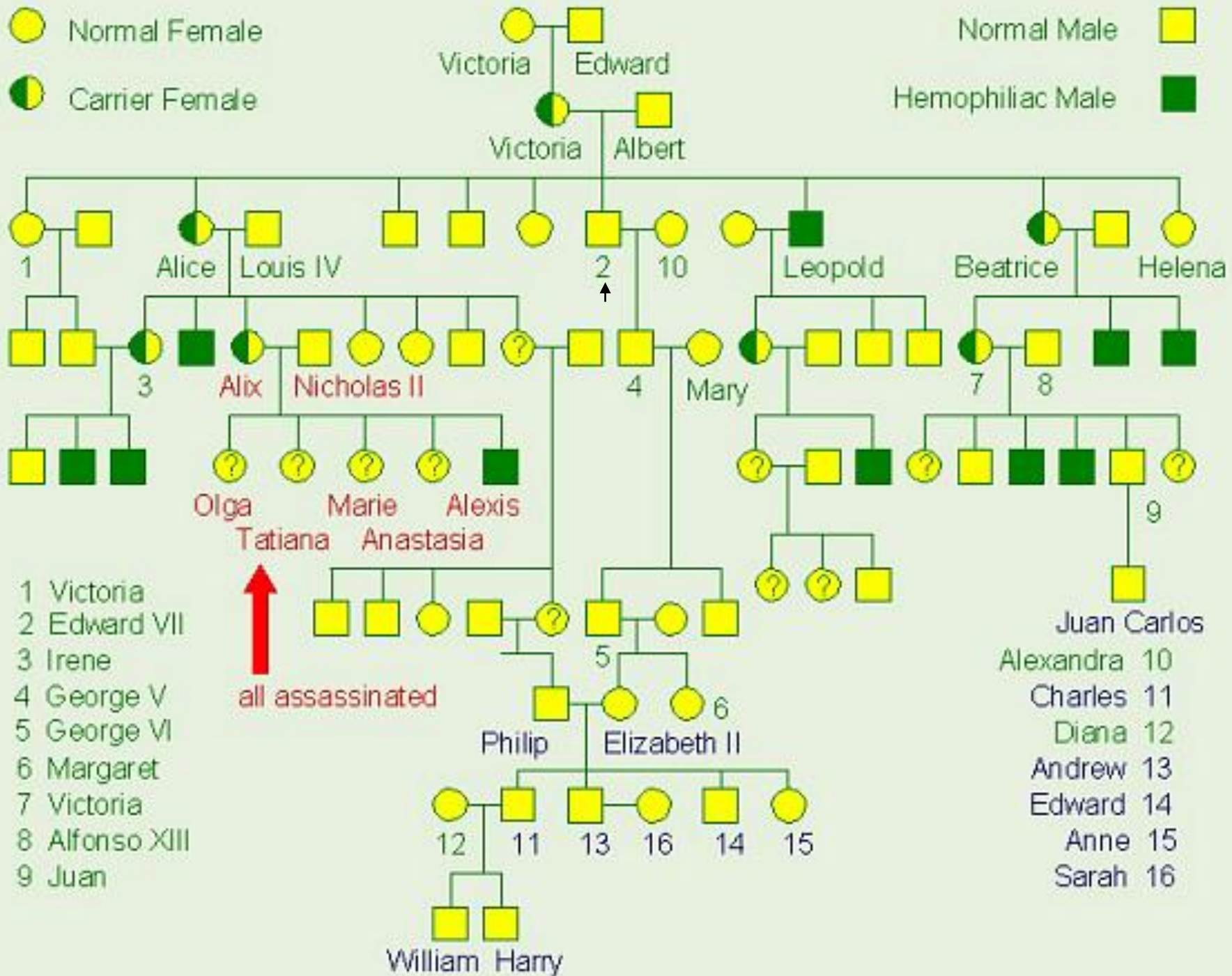
Malattie monofattoriali: ereditarietà autosomica recessiva  
 $\beta$ -talassemie

Sequenziamento automatico



 Normal Female  
 Carrier Female

Normal Male   
 Hemophiliac Male 



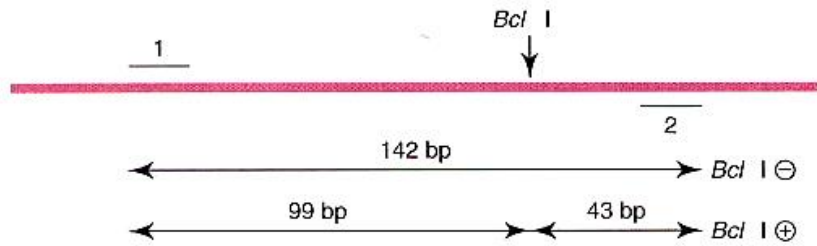
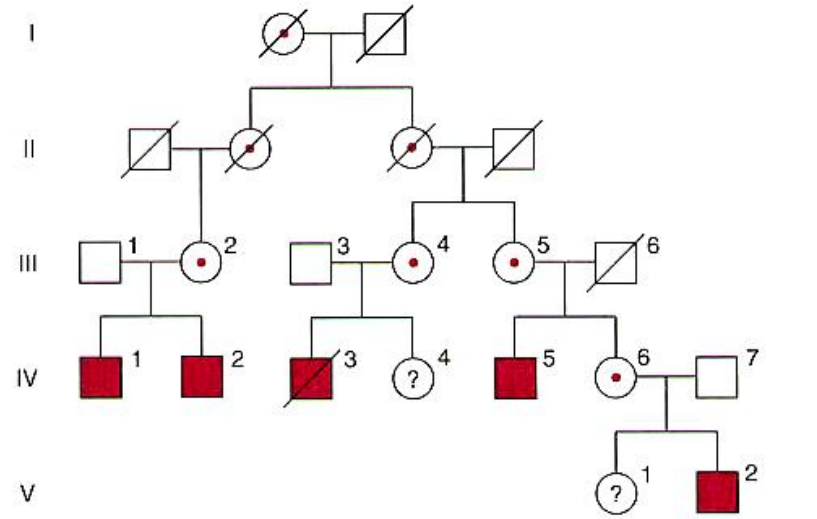
- 1 Victoria
- 2 Edward VII
- 3 Irene
- 4 George V
- 5 George VI
- 6 Margaret
- 7 Victoria
- 8 Alfonso XIII
- 9 Juan

- Juan Carlos
- Alexandra 10
- Charles 11
- Diana 12
- Andrew 13
- Edward 14
- Anne 15
- Sarah 16

William Harry

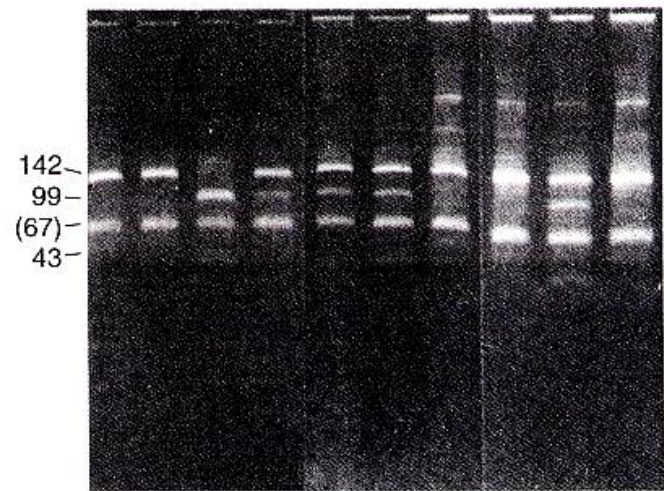
# Malattie monofattoriali: ereditarietà legata all'X L'emofilia

**Figura 5.23. Analisi di un polimorfismo di sequenza in una famiglia con emofilia A.** Raffigurata al di sotto del pedigree, vediamo la regione che verrà studiata con la PCR, in cui è mostrata la posizione dei primers e del sito polimorfico *BclI*. L'amplificato della PCR compreso tra i primers 1 e 2 è di 142 bp; la digestione con *BclI*, se il sito *BclI* è presente, darà origine a due bande, una da 99 bp e l'altra da 43 bp. La fotografia mostra i risultati ottenuti; i numeri sopra ogni corsia corrispondono all'individuo nel pedigree. È presente una banda costante di 67 bp di origine sconosciuta, che ai fini dell'indagine può essere tralasciata. Il gene dell'emofilia A è associato in tutti i maschi affetti alla presenza della banda da 142 bp (manca il sito *BclI*). Un attento controllo rivela che il soggetto IV-4 è una portatrice. La condizione di V-1 non può essere determinata perché la madre è omozigote per questo polimorfismo. (Riprodotta per concessione di Kogan S.C., Doherty M., Gitchier J. *An improved method for prenatal diagnosis of genetic disease by analysis of amplified DNA sequences. Application to emophilia A*. N. Engl. J. Med., 1987; 317:985-990)



PARTE DEL GENE DEL FATTORE VIII

IV1 IV2 III3 III4 IV4 III5 IV5 IV6 VI V2



## Malattie monofattoriali: ereditarietà legata all'X

### Distrofia di Duchenne e di Becker

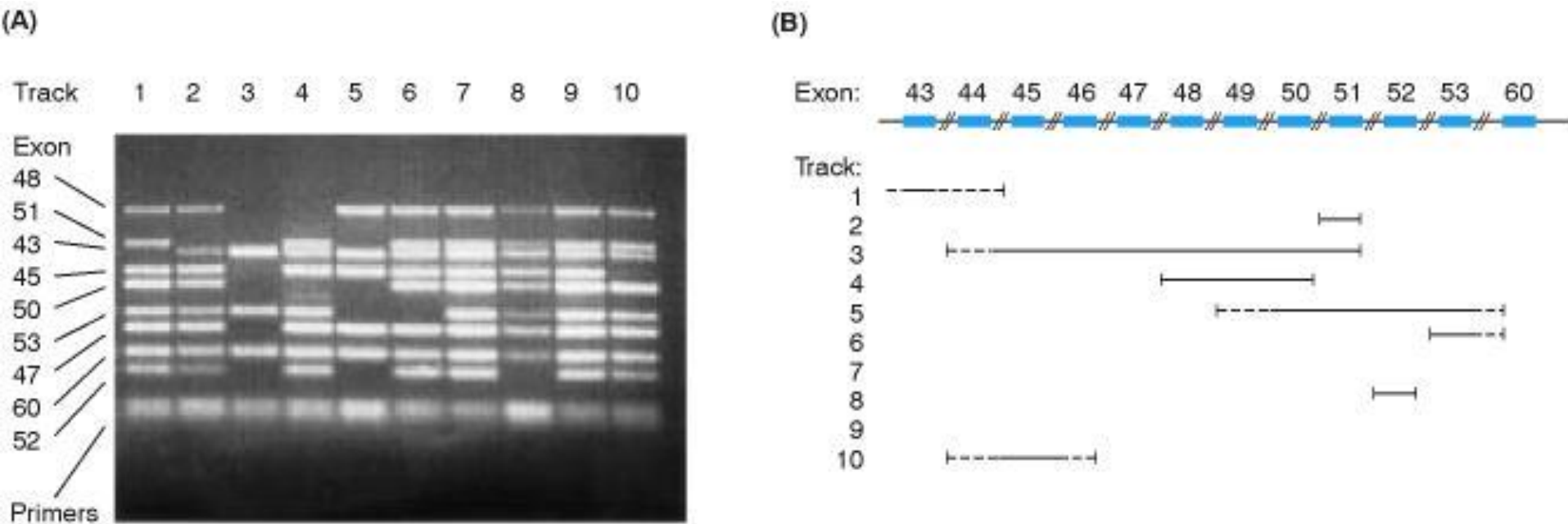
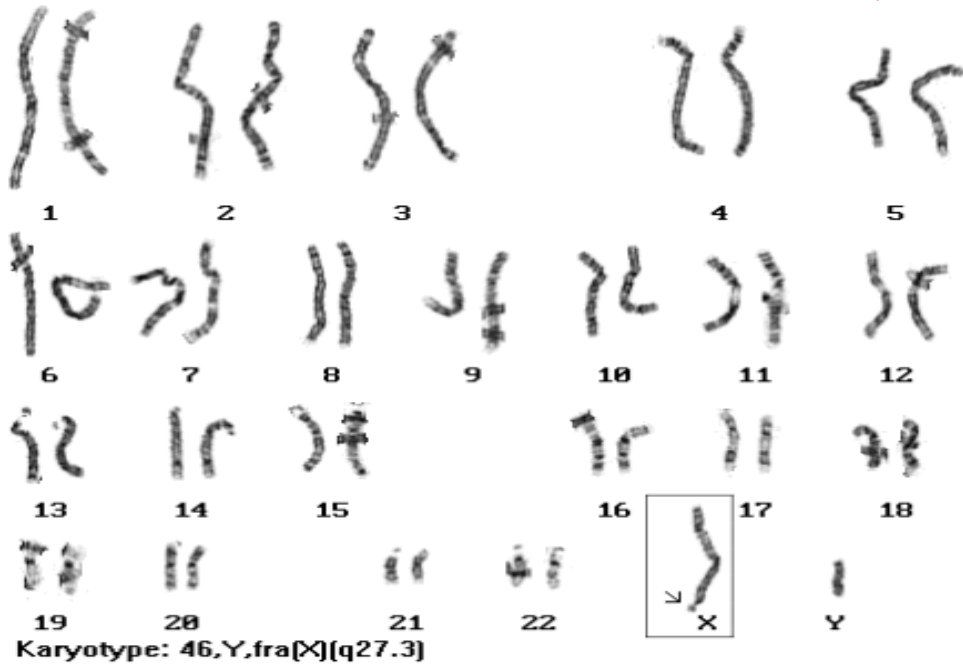


Figure 17.11. Multiplex deletion screen for dystrophin. **(A)** Products of multiplex PCR amplification of nine exons, using samples from 10 unrelated patients with Duchenne/Becker muscular dystrophy. PCR primers have been designed so that each exon, with some flanking intron sequence, gives a different sized PCR product. Courtesy of Dr R. Mountford, Liverpool Women's Hospital. **(B)** Interpretation: solid lines show exons definitely deleted, dotted lines show possible extent of deletion running into untested exons. No deletion is seen in samples 7 and 9 - these patients may have point mutations, or deletions of exons not examined in this test. Exon sizes and spacing are not to scale.

# Anomalie della struttura dei cromosomi

## Duplicazioni

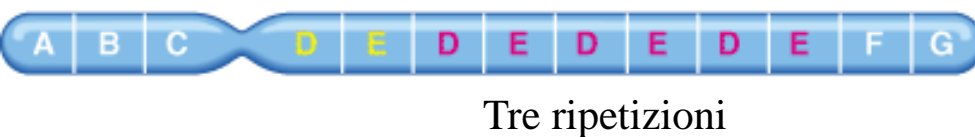
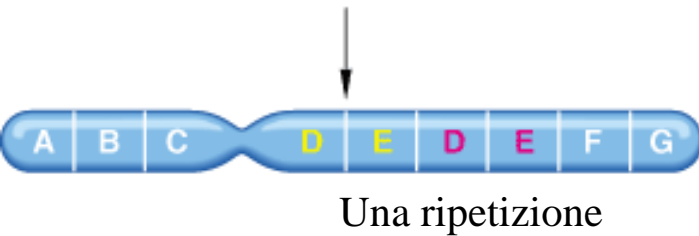


### Sindrome dell'X fragile.

Rappresenta la forma più comune di ritardo mentale. La maggior parte delle persone normali hanno 29 "ripetizioni" alla fine del cromosoma X ma quelle affette dalla sindrome dell'X fragile ne hanno fino a 700 dovute alle duplicazioni.

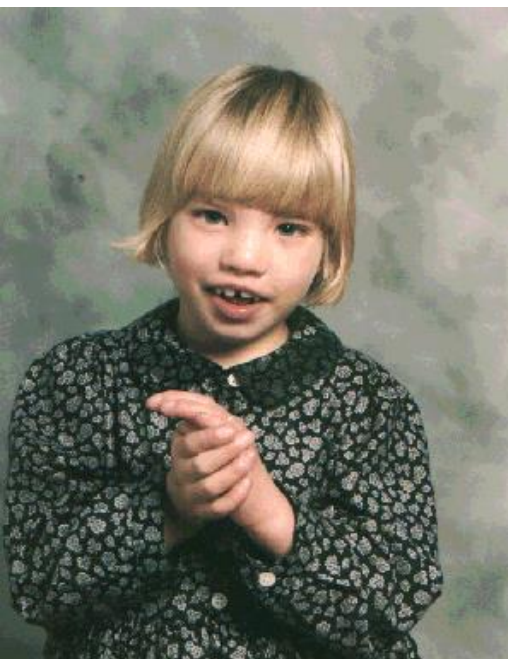
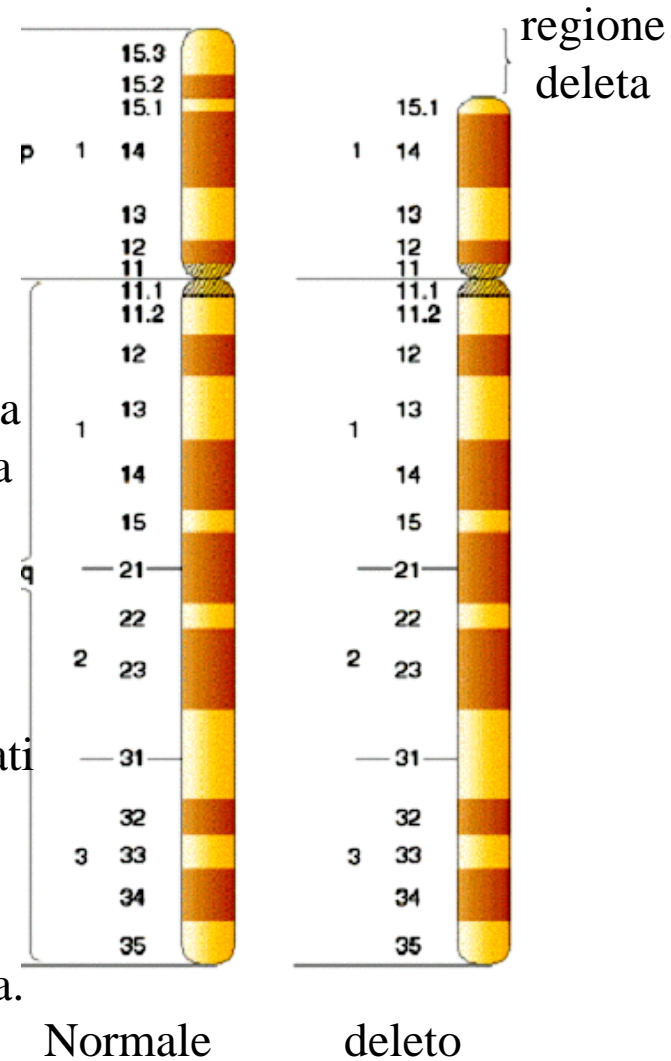
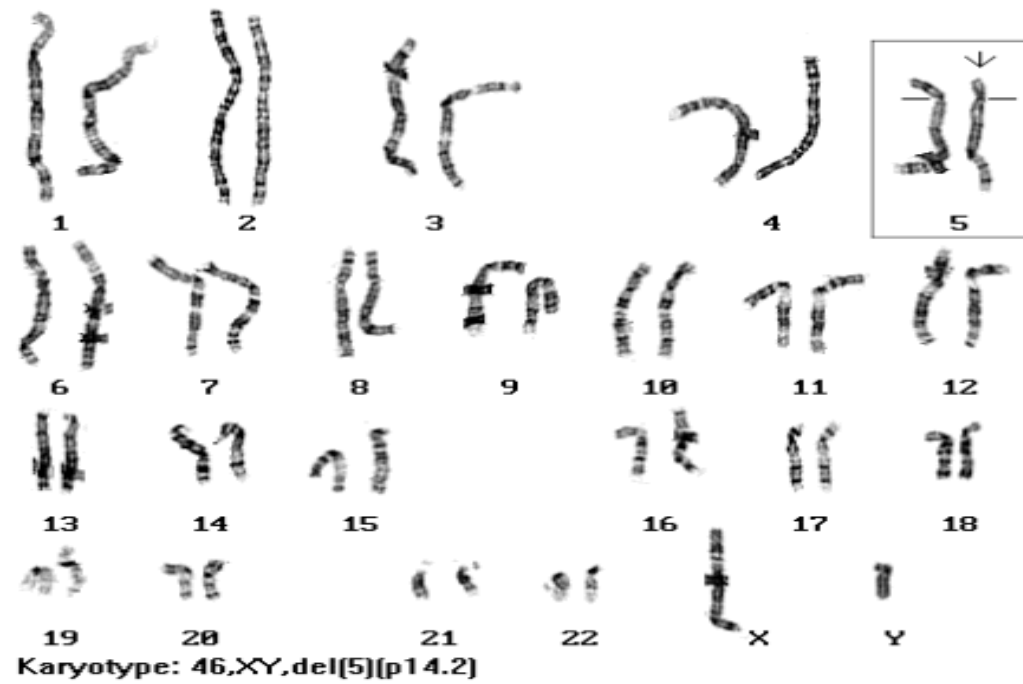
Maschi affetti 1 : 1.500

Femmine affette 1 : 2.500



## Anomalia della struttura dei cromosomi Delezioni

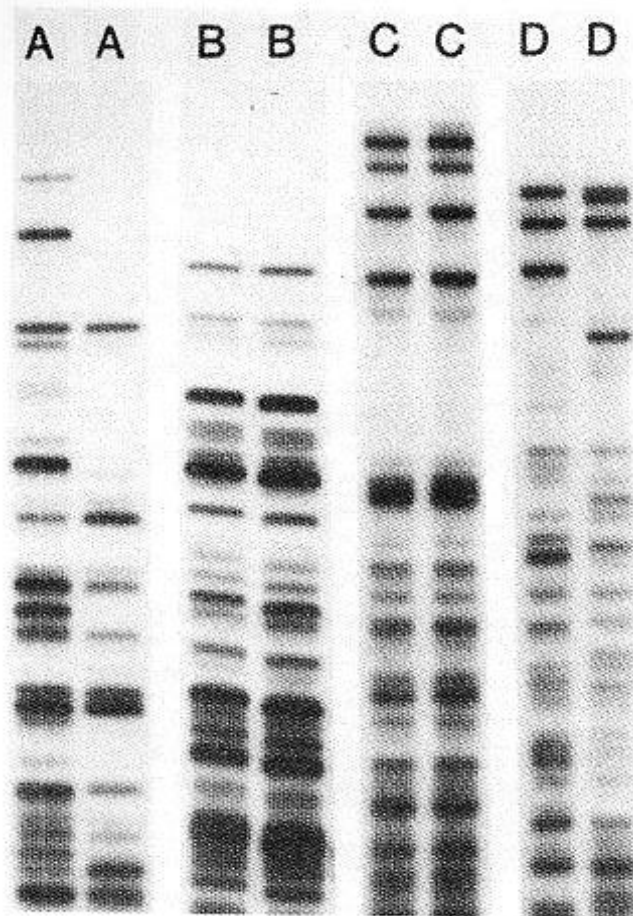
Sindrome di Lejeune o cri du chat (miagolio del gatto). Delezione del cromosoma 5.



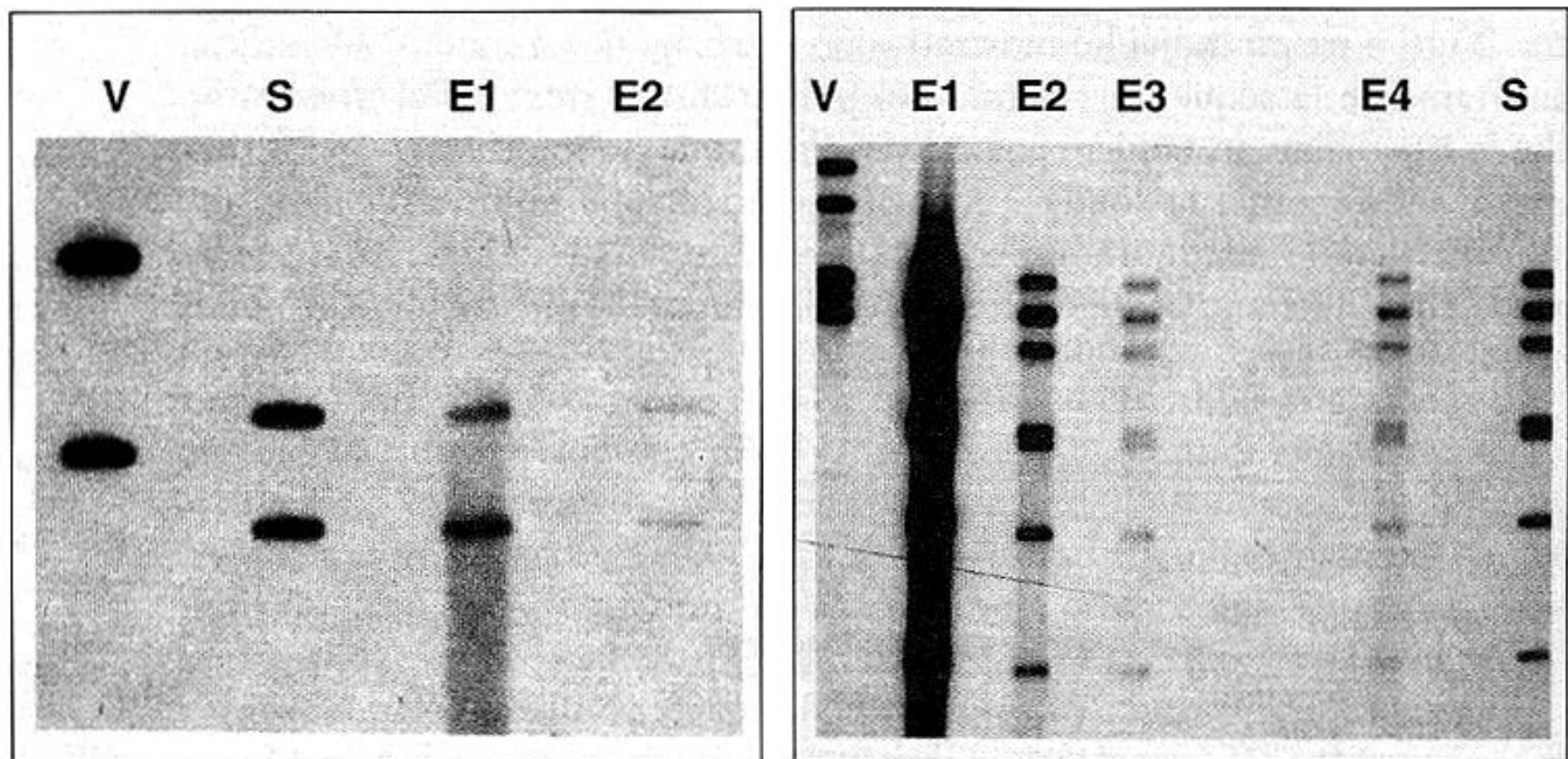
Il pianto del bambino affetto somiglia al miagolio di un gatto a causa di una malformazione alla laringe.

Gli affetti sono in maggioranza di sesso femminile, probabilmente a causa di una maggiore mortalità dei maschi affetti. Gli affetti sono ritardati fisicamente e mentalmente, difetti cardiaci, cranio piccolo con orecchie malformate, strabismo ed altre anomalie. La condizione è molto rara.





**Figura 5.20.** Analisi “fingerprint” di DNA con una singola sonda che identifica numerosi polimorfismi VNTR dispersi in numerose regioni del genoma. Ogni paio di campioni corrisponde al DNA di gemelli. Il perfetto appaiamento delle bande in B e in C indica che si tratta di gemelli identici, mentre A e D sono gemelli fraterni. Questi ultimi condividono circa il 50% delle bande, come atteso per i parenti di primo grado.



**Figura 5.21. I polimorfismi VNTR e l'analisi del DNA in medicina legale.** Il Southern blot a sinistra illustra un singolo locus VNTR identificato da una sonda non ripetuta, simile alla sonda 1 nella figura 5.19. Bande diverse sono osservate nel DNA ottenuto dalla vittima (V) e dal sospettato (S). Il DNA ottenuto dalle prove (E) raccolte sulla scena del delitto è compatibile con il sospettato. La probabilità che ciò avvenga per caso può essere stimata conoscendo la frequenza dei vari alleli VNTR nella popolazione generale. Ripetendo una simile analisi con numerosi altri VNTR, la probabilità che ciò avvenga si riduce sempre di più. Il Southern blot (*a destra*) è stato fatto con quattro diverse sonde VNTR non ripetitive. C'è una perfetta sovrapposizione tra la prova ed il sospettato. La medicina legale attuale utilizza almeno quattro marcatori VNTR altamente polimorfici indipendenti. (Riprodotta per concessione della DNA Fingerprinting<sup>SM</sup> and DNA Profiling. Germantown, MD: Cellmark Diagnostics. © 1989 di ICI Americas Inc.)