

BASI BIOLOGICHE

PRIMO SEMESTRE CORSO DEL LUNEDÌ (ESONERO 20 GENNAIO)

PROF: ALFREDO SANTOVOLTO

Alfredo.santovitochiocciolaunito.it

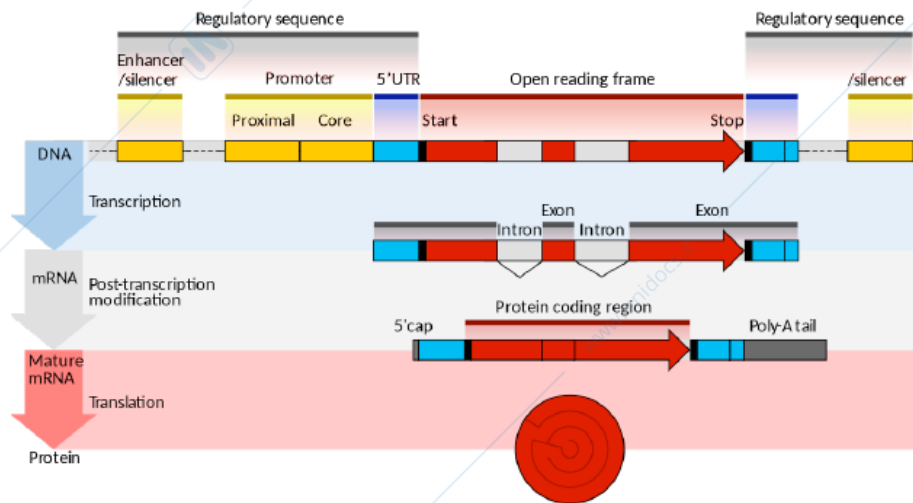
LEZIONE 1-4/11/2019

Dogma centrale della vita: DNA (contiene l'info) → RNA (esoni + introni) → Proteine

GENE

Composto da introni (non contengono info genetica e vengono tagliati) + esoni (c'è info) + sequenza regolatrice + enhancer (serve a intensificare la trascrizione di un gene) + promotore c'è un complesso enzimatico che si attacca al promotore e fa trascrivere, c'è anche un silenziatore che agisce nel momento in cui non c'è più bisogno della trascrizione, nelle patologie tumorali la cellula si divide in modo continuo e disorganizzato.

Schematic representation of a gene



TERMINOLOGIA

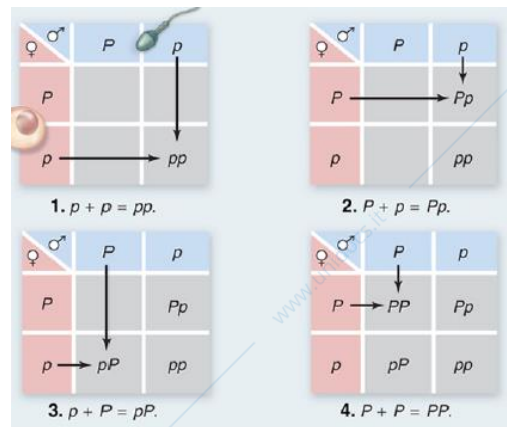
GENE: unità che codifica per una determinata informazione, noi abbiamo 2 copie dello stesso gene una copia dal padre e una dalla madre se queste copie sono uguali vengono dette omozigote se diverse eterozigote

GENOMA: insieme dei geni dell'organismo

LOCUS: luogo dove si trovano i geni

ALLELE: versione alternativa di un gene, in un luogo specifico del cromosoma e sono rappresentati da delle lettere, noi abbiamo ereditato un allele da nostra madre e uno da nostro padre, se i due alleli ereditati sono identici il genotipo di questo specifico locus è chiamato **omozigote**, se diversi **eterozigote**. I genitori eterozigoti hanno due alleli per il gene e possono passare o uno o l'altro ma non entrambi alla loro prole

QUADRATO DI PUNNET: modo schematico di rappresentare i gameti nella riproduzione, esso serve a capire i genotipi e fenotipi che si possono originare dall'incrocio di 2 etero/omozigoti.



ORIGINI DELLA VARIABILITÀ GENETICA

A livello molecolare e cellulare la variabilità genetica è dovuta a pochi meccanismi, se tutti gli individui di una popolazione avessero tutti lo stesso genotipo, nel caso in cui cambiasse l'ambiente si andrebbe incontro all'estinzione, la variabilità genetica è alla base dei processi di specializzazione

MECCANISMI CHE PORTANO ALLE DIFFERENZE

- Componente genetica (differenze nel genotipo)
- Differenze nello sviluppo e nell'ambiente
- meccanismi epigenetici: intervengono dopo che è intervenuto il DNA o indiretti

Fino al 1700 si pensava che il maschio fosse quello che determina il sesso del nascituro e che la cellula uovo servisse solo a ospitare lo spermatozoo, ma era ben chiaro che i figli fossero una mescolanza dell'aspetto fenotipico dei genitori.

Nel 1822 Mendel nacque e fece gli esperimenti sulle piante di piselli ed esperimenti, nel 1859 emerge la figura di Darwin

MENDEL

Mendel nella sua vita trascorse il suo tempo libero a coltivare piante di pisello e grazie ai suoi esperimenti ha notato dei modelli per l'ereditarietà dei tratti tra le generazioni delle piante di pisello.















Egli scoprì di conseguenza tre leggi:

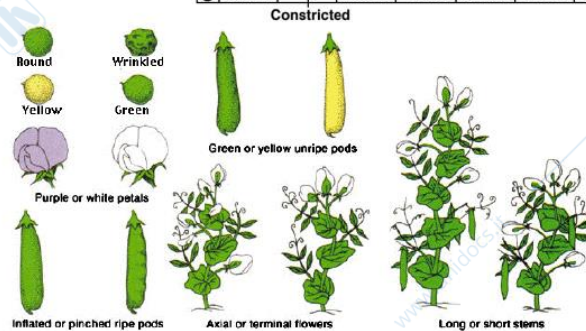
- 1) LEGGE DELLA DOMINANZA
- 2) LEGGE DELLA SEGREGAZIONE
- 3) LEGGE DELL'ASSORTIMENTO INDIPENDENTE

GAMETI: cellule riproduttive prodotte da organismi a riproduzione sessuale, sono di due tipi gameti maschi → sperma (polline), gameti femmine → uova (stigma), le piante di pisello inoltre presentano molti vantaggi per la genetica poiché sono disponibili molte varietà con caratteristiche ereditarie distinte e con diverse varianti, inoltre si può avere molto controllo sull'accoppiamento delle piante, poiché una stessa pianta ha sia gli organi riproduttivi maschili che femminili

Mendel's peas

Mendel looked at 7 traits or characteristics of pea plants:

Trait	Stem length	Pod shape	Seed shape	Seed color	Flower position	Flower color	Pod color
Characteristics							
Characteristics							



LINEE PURA: caratteristiche particolari di una pianta (colore, liscio o rugoso, pianta..), Mendel ha adoperato queste per l'autoimpollinazione

ESPERIMENTI

- 1) Impollinazione incrociata tra fiori bianchi e viola di due linee pure
- 2) i 4 figli sono 4 eterozigoti di colore viola poiché dominante (1 fenotipo e 1 genotipo)

LEGGE DELLA DOMINANZA → incrociando 2 linee pure uno dei due caratteri predomina sull'altro, espresso è chiamato dominante, mentre quello inespresso recessivo

Successivamente incrocia la generazione F1 e nella F2 ha notato che $\frac{1}{4}$ presenta i caratteri recessivi (genotipo 1:2:1 fenotipo 3:1)

Successivamente incrocia 2 piante con più di una caratteristica (fenotipo 9:3:3:1), i caratteri nella meiosi si segregano in modo indipendente tra loro

DEVIAZIONI DALLA LEGGE DI MENDEL

- ❖ Due caratteri possono portare alla formazione di un carattere nuovo fiore rosso + bianco = fiore rosa

	R	R
R	RR	RR
W	RW	RW

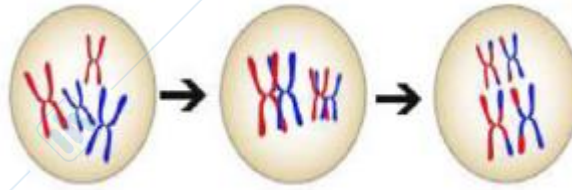
- ❖ Alcune combinazioni genotipiche sono letali
- ❖ Se un gene in un locus altera/influenza l'espressione di un gene in un secondo locus → EPISTASI
- ❖ Entrambi gli alleli di un gene sono espressi in modo uguale (gruppo sanguigno AB0) → CODOMINANZA
- ❖ Molti geni hanno effetti fenotipici multipli, l'abilità di un gene di dare una caratteristica a un organismo in molti modi è chiamata → PLEIOTROPIA, la variazione qualitativa di solito indica l'eredità poligenica, ciò si verifica quando c'è un effetto aggiuntivo da due o più geni

La calvizia nella donna è un allele recessivo nell'uomo dominante.

Nella meiosi i cromosomi omologhi si scambiano materiale genetico (crossing over) nei gameti uno dei 2 cromatidi va nel gamete in maniera casuale ed è proprio la meiosi che crea variazioni genetiche

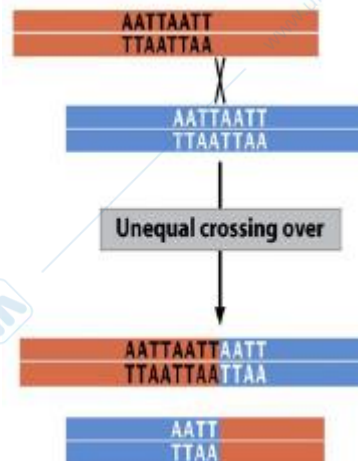
RICOMBINAZIONE

- ❖ Ricombinazione reciproca: scambio tra cromosomi omologhi che produce nuove sequenze

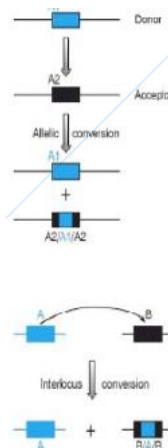


- ❖ Ricombinazione non reciproca scambio tra cromosomi non omologhi tramite il crossing over ineguale o la conversione genica

Crossing over ineguale: porta alla nascita di inserzioni/deiezioni che possono causare la perdita o l'acquisizione di un'informazione genetica, si verifica quindi la duplicazione di un gamete e la deiezione di un altro



Conversione genica: due sequenze omologhe una delle due copia un pezzo dall'altra e lo ingloba, l'altra rimane uguale rimangono comunque due copie ma una è più lunga



Ci sono vari tipi di duplicazioni

- Esoni: se duplico un esone si sfalsa la cornice di lettura, ho un'informazione in più e quindi una nuova proteina
- Geni: è il più importante meccanismo per generare nuovi geni, essa produce due copie del gene identiche ed essi possono: mantenere le proprie funzioni originali per produrre una maggiore quantità di proteine e RNA, una delle due copie può perdere la funzione a causa di una mutazione → PSEUDOGENE (una sequenza di DNA non funzionale derivata da un gene funzionante) o in situazioni di emergenza i geni possono evolversi in nuovi geni
- Generazione dal nuovo
- Duplicazioni di genoma o segmenti di cromosomi

TRASPOSONI: sequenze non codificanti, essi derivano dai virus che infettano le cellule umane

Alcune piante riescono a superare lo stress poiché il genoma impazzisce e a volte si attivano promotori di geni che trascrivono per caratteristiche che rendono più forte la pianta

MUTAZIONE: cambiamento delle basi

- svantaggiosa
- neutra
- vantaggiosa

Esse capitano a bassa frequenza in maniera casuale e dipendono dall'ambiente

POLIMORFISMO: la mutazione è presente almeno nell'1 per cento degli individui della popolazione

LEZIONE 2-13/11/2019

MUTAZIONE GENETICA

Una mutazione produce variazione genetica, che è necessaria per l'evoluzione attraverso l'introduzione di una nuova informazione attraverso un allele già presente → la mutazione introduce nuovi alleli (una mutazione converte una forma allelica in un'altra). Le mutazioni possono essere

- ❖ Neutrali: sono le più comuni poiché è difficile che con tutte le basi che abbiamo le mutazioni capitino in un gene (sono casuali)
- ❖ Deleterie
- ❖ Vantaggiose: portano lo sviluppo e l'evoluzione

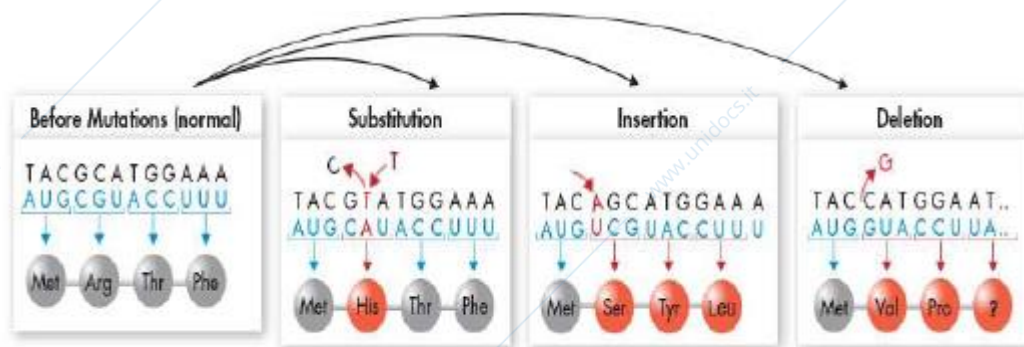
Le mutazioni avvengono in funzione dell'ambiente che può favorire alleli differenti rispetto a quelli precedentemente favoriti. Nel caso in cui una mutazione avviene almeno nell'1% della popolazione → POLIMORFA.

Se la mutazione compare nelle cellule somatiche → avviene un cambiamento nell'individuo

Se la mutazione avviene nelle cellule germinali → avviene una mutazione nella progenie

TIPI DI MUTAZIONI

- ❖ Mutazioni puntiformi: cambiamenti in uno o pochi nucleotidi, si verificano in un singolo punto della sequenza di DNA, se viene alterato un gene l'alterazione può essere trasmessa a ogni cellula che si sviluppa da questa. Questo tipo di mutazioni includono sostituzioni, delezioni e inserzioni. Aggiungo un nucleotide e visto che il codice genetico lavora a triplette abbiamo amminoacidi diversi da quelli che dovremmo avere



Le mutazioni possono alterare la sequenza di codifica all'interno di un gene con diversi effetti del polipeptide codificato

- ❖ **Mutazioni silenti:** sostituzioni di basi che non alterano la sequenza amminoacidica del polipeptide (avviene una modificazione delle basi, ma è codificata dallo stesso amminoacido. Nell'esempio c'è la mutazione della terza base (A→G), ma non succede nulla poiché è codificato dalla stessa base



- ❖ **Mutazioni neutrali:** cambiamento di un amminoacido con un altro che ha proprietà chimiche simili (anche se cambia l'amminoacido esso è molto simile all'altro e svolge lo stesso compito)



- ❖ **Mutazioni missense:** sostituzioni di basi che portano a un cambiamento di amminoacidi, se gli amminoacidi sostituiti hanno una chimica simile si dice che la mutazione è conservativa (mutazione provoca il cambiamento di un amminoacido in maniera sostanziale e quindi al cambiamento sostanziale della proteina, che può anche perdere le proprie capacità). Se la mutazione avviene nel 1 o 2 nucleotide sono molto pesanti



- ❖ **Mutazioni nonsense:** sostituzioni di basi che cambiano un codone normale in un codone di stop (creazione di una proteina non funzionante)



- ❖ **Mutazioni frameshift (sfasamento cornice di lettura):** sono dovute all'aggiunta di uno o più nucleotidi e questa aggiunta determina uno spostamento della sequenza di lettura (si ha una proteina completamente diversa che magari da una nuova funzione)



MUTAZIONI GENICHE IN SEQUENZE NON CODIFICANTI

Queste mutazioni incidono sull'espressione genica e sono situate

- ❖ Regioni del promotore: possono alterare la sequenza all'interno del promotore e aumentare o ridurre il tasso di trascrizione, possono insorgere problemi come i tumori, esse possono mutare poiché sono sequenze nucleotidiche
- ❖ Siti di splicing: possono compromettere l'abilità di un pre-mRNA di essere modificato

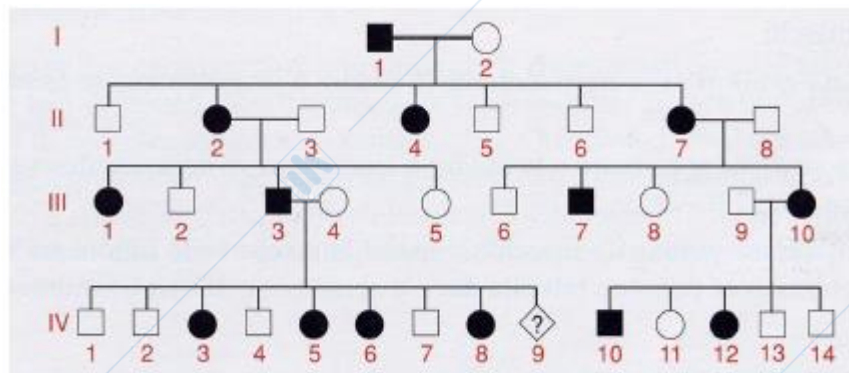
SPLICING ALTERNATIVO

Gli esoni alternativi si classificano come maggiori (molto conservati) o minori (tasso di turnover evolutivo elevato) a seconda della frequenza di trascrizione di un gene contenente quell'esone. Di conseguenza più del 90% del gene è trascritto sempre nello stesso modo e in una piccola quota avviene lo splicing alternativo in cui nascono proteine diverse (servono per l'adattamento se cambia l'ambiente). Lo splicing alternativo potrebbe spiegare l'aumento di complessità degli eucarioti, l'evoluzione permette di usare pochi geni e li legge in modo diverso

MALATTIE GENETICHE

Sono il prezzo che bisogna pagare per l'evoluzione e si riconoscono e studiano grazie all'albero genealogico

ALBERO GENEALOGICO



Descrive le relazioni incorrenti tra genitori e figli attraverso le generazioni, servono per fare predizioni per il futuro genetico dei figli

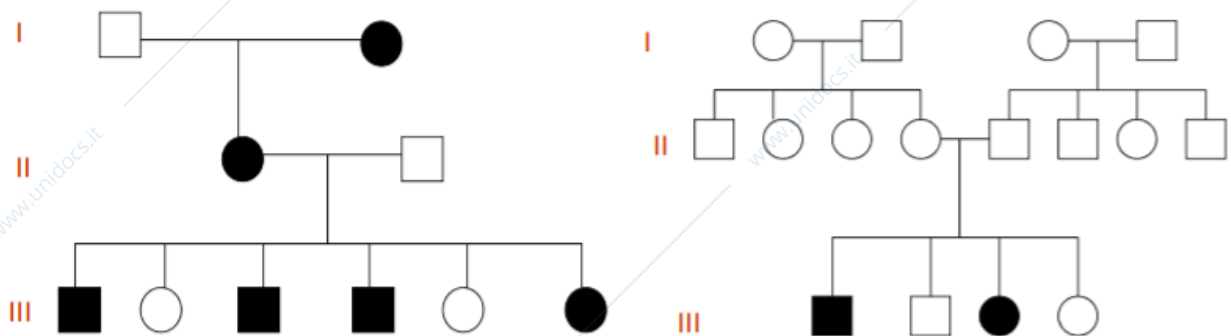


Le generazioni sono indicate con i numeri romani, gli individui all'interno di generazione con i numeri arabi, la freccia nera è il PROBANDO ovvero il paziente dal quale è stato costruito l'albero

ANALISI DEGLI ALBERI GENEALOGICI

La trasmissione può essere

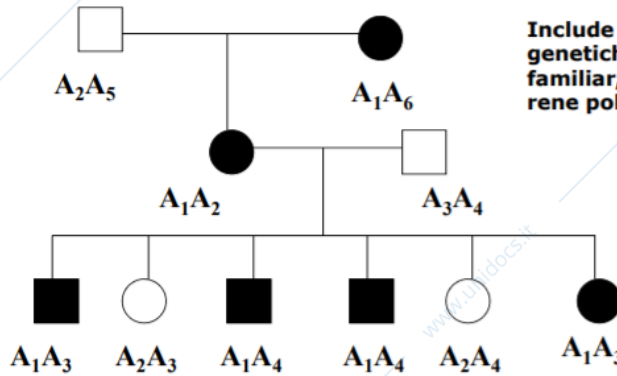
- ❖ VERTICALE: ogni generazione ha almeno un individuo affetto (non c'è gap generazionale) è un tipo di trasmissione **dominante**
- ❖ ORIZZONTALE: molti individui all'interno di una generazione ma pochi/nessuno in quella precedente o successiva (gap generazionale) è di tipo **recessivo**



RAPPORTO TRA MASCHI E FEMMINE AFFETTE

- ❖ Malattie legate al cromosoma x recessivo: sono più maschi ad essere affetti
- ❖ Malattie legate al cromosoma x dominante: sono più le femmine a essere affette
- ❖ Malattie legate al cromosoma x: solo i maschi affetti

EREDITA' AUTOSOMICA DOMINANTE



Include molte delle comuni malattie genetiche, come l'ipercolesterolemia familiar, il cancro al colon ereditabile, il rene policistico, la malattia di Huntington.

Caratteristiche:

- **Verticalità:** non c'è salto generazionale, vale a dire che un soggetto affetto ha almeno un genitore affetto;
- entrambi i sessi sono colpiti con **eguale probabilità**.
- Un figlio derivante da un incrocio tra un affetto e un non-affetto ha il **50%** di probabilità di essere affetto.

EREDITA' AUTOSOMICA DOMINANTE

Nelle patologie autosomiche dominant, le lettere maiuscole indicano il gene che porta la malattia: una singola copia del gene deleterio è sufficiente a produrre un fenotipo affetto.

	b	b
B	Bb	Bb
b	bb	bb

Solo 1 genitore affetto:

- **50%** dei figli **affetti** saranno eterozigoti
- **50%** sarà **omozigote normale, non affetto** (bb).

	B	b
B	BB	Bb
b	Bb	bb

Entrambi I genitori sono affetti (Bb):

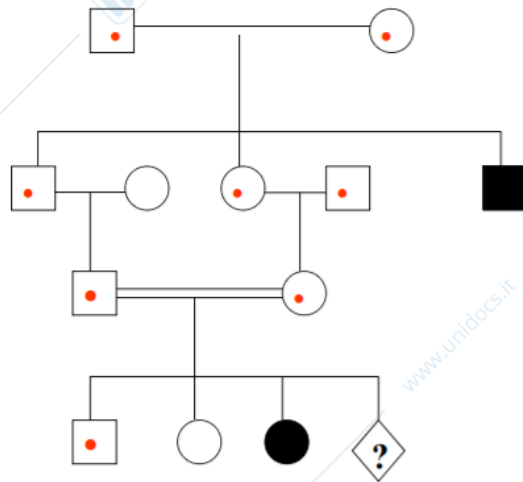
- **75%** dei figli sarà **affetto** (BB or Bb)
- **25%** sarà omozigote normale non-affetto (bb).

Nota: E' raro che un individuo affetto da una malattia autosomica dominante sia omozigote per il gene con la mutazione.

Sindrome di Marfan: malattia del tessuto connettivo che provoca un aumento del fattore di crescita (persone molto alte)

Achondroplasia: persone molto basse

EREDITA' AUTOSOMICA RECESSIVA



Caratteristiche:

- Gli individui affetti sono generalmente figli di genitori non affetti ma portatori;
- I genitori di di individui affetti sono generalmente portatori asintomatici (eterozigoti);
- La consanguineità ne aumenta l'incidenza.
- Colpisce entrambi i sessi.

Eredità autosomica recessiva

Le lettere minuscole indicano l'allele mutato. Entrambi gli alleli sono mutate nei fenotipi patologici.

	A	A
A	AA	AA
a	Aa	Aa

Un genitore non affetto (AA) e l'altro portatore (eterozigote) (Aa):
 - 50% dei figli saranno omozigoti normali (AA), e il 50% saranno eterozigoti portatori (Aa).
Non ci sono figli affetti

	A	a
A	AA	Aa
a	Aa	aa

Entrambi I genitori sono portatori eterozigoti (Aa):
 - 25% dei figli saranno normali omozigoti (AA);
 - 50% saranno portatori eterozigoti non affetti
 - **25% sarò affetto (omozigote recessive) (aa).**

	a	a
A	Aa	Aa
a	aa	aa

Incrocio tra un individuo portatore (Aa) e un individuo affetto (aa):
 - 50% dei figli saràeterozigote non affetto (Aa);
 - **Il 50% sarà omozigote affetto (aa).**

Fibrosi cistica: 1-2000

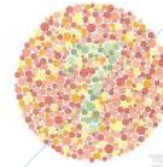
Albinismo: 1-3000, mutazione del gene che codifica la tirosinasi, che converte la tirosina in dopa un precursore della melanina

EREDITA' X-LINKED RECESSIVA

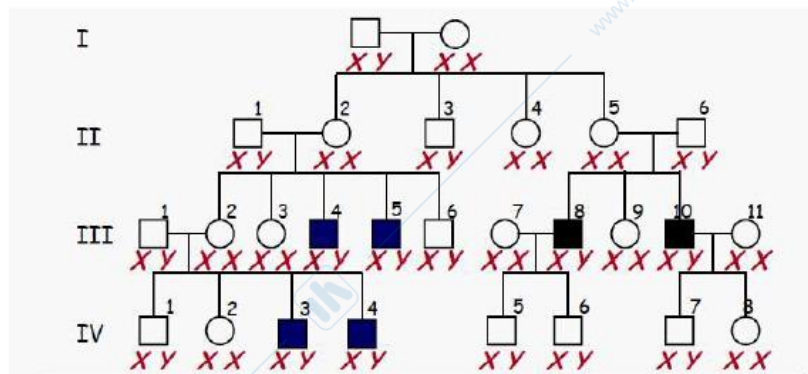
	X^A	X^a	Maschio non-affetto (X^AY) x Fem,mina portatrice non affetta (X^AX^a)
X^A	X^AX^A	X^aX^A	25% femmine, non-affetti 25% femmine, portatrici
Y	X^AY	X^aY	25% maschi, non-affetti 25% maschi, portatori

	X^A	X^a	Maschio affetto (X^aY) x Femmine portatrici non affette (X^AX^a)
X^a	X^aX^A	X^aX^a	25% femmine, non affette 25% femmine, affette
Y	X^AY	X^aY	25% maschi, non affette 25% maschi, affette

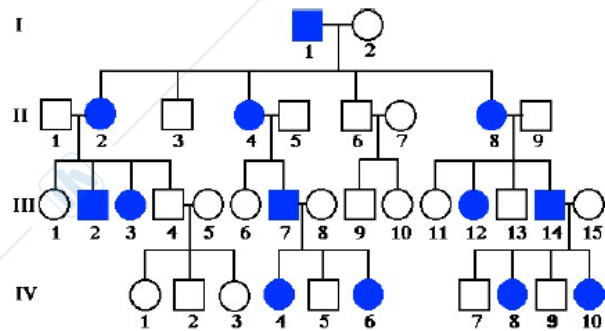
La malattie X-linked colpiscono principalmente i maschi



- Esempio: **daltonismo**
Perchè colpiscono principalmente i maschi?
 - Se un maschio riceve un singolo allele X-linked recessivo da sua madre, erediterà la malattia;
 - La femmina, invece, deve ricevere l'allele mutato da **entrambi** i genitori per risultare affetta



Eredità X-linked dominante



Caratteristiche:

- Le malattie X-linked dominant sono estremamente rare.
- Colpisce entrambi i sessi, ma più frequentemente le femmine dei maschi; i padre affetti trasmettono la patologia a tutte le figlie, ma non ai figli maschi.
- Le femmine sono spesso più moderatamente e più variabilmente e più variabilmente affette dei maschi.
- I figli di una femmina affetta, hanno il 50% di probabilità di essere affetti.

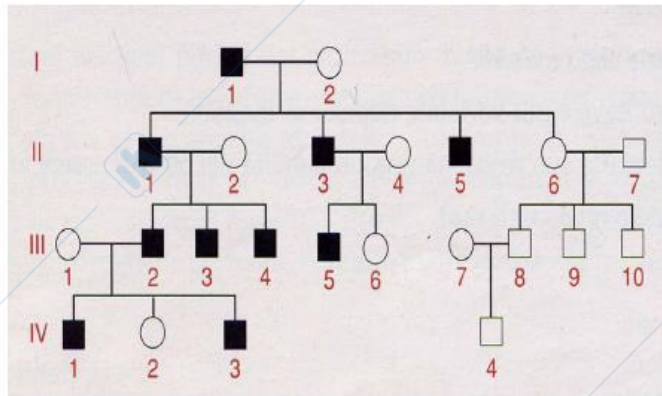
Rapporto maschi/femmine affetti: 1:2

Eredità X-linked dominante

	X^b	X^B	
X^b	X^bX^b	X^BX^b	Maschi non-affetti (X^bY) x Femmine affette (X^BX^b) 25% Femmine non-affette 25% Femmine affette 25% Maschi non affetti 25% Maschi affetti
Y	X^bY	X^BY	

	X^b	X^b	
X^B	X^bX^B	X^bX^B	Maschi affetti (X^BY) x Femmine non-affette (X^bX^b) 100% Femmine affette 100% Maschi non-affetti
Y	X^bY	X^bY	

EREDITA' (DOMINANTE) Y-LINKED



Caratteristiche:

- Solo i maschi ne sono affetti;
- I maschi affetti hanno **SEMPRE** un padre affetto (a meno che non si tratti di una nuova mutazione);

Maschi affetti (X Y) x Femmine non-affette (X X)

	X	X
X	XX	XX
Y	XY	XY

100% femmine non-affette
100% maschi affetti

LEZIONE 3

Paesi più longevi: giappone, sardengna

L'INVECCHIAMENTO

L'invecchiamento è un processo che converte un organismo in ottima salute e in forma in un organismo meno sano e meno in forma, esso è un progressivo declino della capacità di un processo fisiologico dopo la fase riproduttiva della vita

Sindrome di Werner: sindrome con cui si invecchia precocemente è una patologia autosomica recessiva

Sindrome di Hutchinson-Gilford: patologia autosomica dominante, genera un invecchiamento

TEORIE SULL'INVECCHIAMENTO

Loeb and Northrop: la durata della vita varia inversamente al tasso di energia spesa (+ fa caldo più muori)

Teoria cellulare: le cellule primarie come i fibroblasti si dividono un numero di volte programmato prima di subire una senescenza replicativa in coltura → Limite di Hayflick

Ciò avviene perché la cellula che invecchia accumula sostanze e tali sostanze interferisce con la normale funzione

Teoria evolutiva/pleiotropica: l'intensità della selezione naturale diminuisce con l'età ed è più forte in fase pre riproduttiva, ad ogni modo le mutazioni a insorgenza tardiva non sono eliminate dalla selezione naturale, l'invecchiamento è un effetto collaterale della selezione naturale a favore delle mutazioni che causano un beneficio da giovani (geni che sono positivi in fase riproduttiva diventano negativi in fase di invecchiamento)

ALIMENTAZIONE E LONGEVITÀ

Il pathway insulina, il gene TOR e il FOXO sono buoni candidati nei processi di longevità introdotti dalla restrizione calorica

Restrizione calorica → espressione del gene TOR → incremento durata della vita

Una giusta dieta dovrebbe contenere poche calorie e molti minerali, fitonutrienti e vitamine

SPEZIE AMICHE

- ❖ CURCUMINA: anti infiammatorio e antiossidante
- ❖ CAPSAICINA (peperoncino)

L'infiammazione, patologie metaboliche, l'obesità, l'ipertensione e la dislipidemia sono causate da → mancanza di fibre, calcio, magnesio, potassio, vitamine antiossidanti A,C,E eccesso calorico di acidi grassi saturi, colesterolo, zuccheri e sale