

## BIOLOGIA E GENETICA

Biologia:

### Primo semestre

- Regolazione dell'espressione genica
  - Eucarioti
  - Procarioti
- Traffico vescicolare
- Metabolismo energetico

### Secondo semestre

- Trasduzione del segnale

Genetica:

- Studio alberi genealogici 11/03
  - Tipo di eredità
  - Penetranza
  - Espressività
- Polimorfismi 26 – 27/03 - 01/04 (95 + 89 +143)
  - Tipi di applicazioni
  - Studio di associazione tra polimorfismi e geni malattia
  - Malattie da amplificazione di triplette
- Genetica di popolazioni 14 - 15/05 (107 + 83)

### Ereditarietà dei caratteri monofattoriali e interpretazione di alberi genealogici

Le trasmissioni degli alberi che analizzeremo sono riferiti a caratteri Mendeliani detti anche **monofattoriali**, ovvero legati ad un singolo gene, il quale può trovarsi su una delle 22 coppie di autosomi oppure su un cromosoma sessuale.

La trasmissione può essere:

- **Dominante:** espressa anche negli eterozigoti
- **Recessiva:** in tal caso si manifesterà solo negli omozigoti per l'allele mutato

Ognuna è dotata di caratteristiche peculiari che si possono osservare negli alberi genealogici.

**Alberi genealogici o pedigree:** sono dei diagrammi che rappresentano la storia di una famiglia rispetto ad un certo carattere genetico e come questo viene ereditato. Naturalmente più sono grandi e maggiore sarà la possibilità di trarre giuste conclusioni, tuttavia molte volte ci possiamo trovare davanti a casi di incertezza, ovvero più modalità di trasmissione di un certo carattere o malattia, con uguale compatibilità e probabilità di avvenire.

La simbologia:

- I figli di una coppia sono disposti in ordine di nascita, da Sx a Dx
- **Quadrato** = uomo
- **Cerchio** = donna
- **Rombo** = sesso sconosciuto
- **Linea singola** = accoppiamento
- **Linea doppia** = accoppiamento tra consanguinei (generalmente cugini di primo grado)
- **Quadrato o cerchio pieno** = uomo o donna malato/a di una malattia autosomica

- **Quadrato o cerchio metà pieno** = **uomo o donna eterozigoti per un carattere autosomico**, per usarlo dobbiamo esserne certi o grazie a un'analisi molecolare che ci dice che un certo individuo è portatore di una mutazione ma non è malato, oppure possiamo dedurlo dalla trasmissione, dal tipo di genitore e di figli
- **Cerchio con pallino** = **donna portatrice di un gene X linked**, naturalmente non c'è l'uomo portatore perché sia per un carattere legato a X sia a Y, se ha un gene di malattia, anche recessivo, la manifesterà ugualmente poiché ha una sola copia di quel gene
- **Quadrato o cerchio sbarrato** = **individuo morto**
- **Quadrato piccolo** = **aborto**
- **Quadrato e cerchio da un unico punto** = **gemelli dizigotici** ovvero fratelli nati nello stesso momento ma derivanti dalla fecondazione di due gameti diverse e dunque avranno combinazioni alleliche diverse, anche sesso.
- **Quadrato e cerchio da unico punto e uniti** = gemelli omozigotici, ovvero identici geneticamente e poi sviluppati in utero separatamente, sesso uguale.
- **Numero romano** = **generazioni**
- **Numero arabo** = **individui singoli**
- **Probando** = **persona da cui si inizia a tracciare il pedigree**

**Che differenza c'è tra la distribuzione di un carattere autosomico e quella legata a cromosomi sessuali?** Normalmente un carattere autosomico presenta all'interno di una famiglia una distribuzione casuale tra i sessi, invece se il carattere è associato ai cromosomi sessuali ci sono delle differenze.

Se la trasmissione deriva dalla donna la distribuzione sarà casuale tra i due sessi poiché trasmetterà ad entrambi il cromosoma X.

Se invece la trasmissione avviene da parte dell'uomo la preponderanza dipende dal gene, ovvero se è trasmesso X andrà sulla donna, se è trasmesso Y andrà sull'uomo.

### Descrizione dei caratteri

**Autosomico dominante:** significa che gli individui sono malati di quella certa malattia e possono essere omozigoti o eterozigoti per quel carattere.

Se si tratta di una malattia grave, spesso in una famiglia avremo eterozigoti poiché la condizione di omozigosi provoca la morte precoce o in utero.

Naturalmente gli omozigoti recessivi sono sani.

**Autosomico recessivo:** ci possono essere individui portatori di due alleli recessivi e quindi malati, oppure individui eterozigoti che hanno il fenotipo uguale a quello dell'omozigote dominante e quindi saranno definiti portatori sani.

Capire quali sono gli individui portatori in una famiglia è basilare per conoscere il rischio di trasmettere alla progenie l'allele mutato.

### Trasmissione autosomica:

- **Dominante:** si esprime in tutte le generazioni
- **Recessiva:** si esprime saltando generazioni oppure compare all'improvviso

### Cosa significa essere portatori di un carattere dominante o recessivo?

AA = in questo caso entrambi i genitori presentano l'allele mutato, tuttavia per un carattere è frequente, invece per una malattia genetica grave è raro avere tutti e due gli individui malati. Trasmettono l'allele mutato nel 100% dei casi.

Aa = un genitore è malato perché ha trasmesso l'allele dominante corrispondente alla malattia, invece l'altro pu

**Carattere mendeliano:** carattere monogenico, cioè un gene che dà un prodotto genico e questo è visibile fenotipicamente; è un carattere definito da un gene localizzato su un *locus autosomico* quindi presente su un **autosoma**

e non un cromosoma sessuale (i caratteri legati ai cromosomi sessuali hanno un'ereditarietà specifica che rappresentano un'eccezione all'eredità mendeliana); presentano delle varianti alleliche che esprimono una dominanza di tipo completo (un allele dominante e uno recessivo che non si esprime in eterozigosi) e se stiamo osservando più caratteri che sono definiti da più geni, questi geni sono localizzati su loci indipendenti.

Se il carattere è mendeliano, i rapporti fenotipici attesi da un incrocio:

- Tra due eterozigoti per un singolo locus  $\rightarrow$  3:1 (Aa x Aa)
- Tra due eterozigoti per due loci  $\rightarrow$  9:3:3:1 (AaBb x AaBb)

In determinate condizioni questi rapporti fenotipici attesi non sono rispettati.

### Rapporti mendeliani modificati:

1. Per caratteri che interessano singoli loci: variabilità allelica
  - a. Alleli a dominanza incompleta
  - b. Alleli codominanti
  - c. Alleli multipli
  - d. Alleli letali
2. Per caratteri che interessano più loci: interazioni tra geni o tra geni e ambiente
  - a. Influenza dell'ambiente sull'espressione genica
  - b. Interazioni geniche tra cui l'*epistasi*

### 1) Relazioni di dominanza

**Dominanza Completa:** stesso fenotipo sia negli omozigoti dominanti (AA) che negli eterozigoti (Aa).

Due alleli determinano 2 fenotipi (A e a).

La F1 mostra il fenotipo di una delle due linee pure, nella F2 il rapporto fenotipico è 3:1.

**1.a) Dominanza Incompleta:** il fenotipo dell'eterozigote è intermedio tra quelli dei due omozigoti e la spiegazione molecolare è un effetto del diverso dosaggio genico tra omozigote dominate, eterozigote ed omozigote recessivo.

Due alleli determinano 3 fenotipi.

Nella F2 il rapporto fenotipico non è più 3:1 ma 1:2:1.

- ❖ Es: colore del piumaggio dei polli, abbiamo un incrocio tra due polli, la femmina con piumaggio nero e il maschio con piumaggio bianco, avremo una progenie dal piumaggio grigio. Se incrociamo due animali con piumaggio grigio otteniamo 1 pollo nero, 2 grigi e 1 bianco, perché gli omozigoti del carattere dominante mostrano un piumaggio nero, gli omozigoti per il carattere recessivo mostrano un piumaggio bianco, infine gli eterozigoti mostrano un fenotipo evidente e diverso dagli altri due. Non viene rispettato il rapporto mendeliano.
- ❖ Es nell'uomo: **ipercolesterolemia familiare** in cui l'eterozigote mostra un fenotipo intermedio rispetto all'omozigote sano e a quello malato. La mutazione riguarda il recettore delle LDL quindi un'alterazione di questo recettore in eterozigosi determina un certo livello di LDL circolante e quindi un livello di colesterolo più elevato rispetto a un individuo **wild type** (gene che esprime il fenotipo naturale (non mutato), per un determinato carattere. Il fenotipo *wild type*, detto anche ceppo selvatico, è quello più frequente in una popolazione naturale), nell'omozigote il livello di colesterolo sarà ancora più alto di conseguenza la sintomatologia sarà ancora più grave.

**1.b) Codominanza:** situazione in cui entrambi i prodotti genici sono visibili fenotipicamente, anche in questo caso abbiamo due alleli e tre fenotipi che sono il fenotipo di un singolo prodotto genico, dell'altro e uno che manifesta entrambi.

Nella F2 avremo ancora 1:2:1.

- ❖ Es: gruppi sanguigni, alleli codominanti del sistema M – N o ABO
  - L'eterozigote  $L^M L^N$  presenta un gruppo sanguigno di tipo MN distinto dai due omozigoti
  - Coloro che hanno gruppo sanguigno AB nel locus genico ABO presentano in eterozigosi i due alleli codominanti  $iA iB$

**1.c) Allelia multipla:** contemporaneamente negli individui diploidi sui cromosomi omologhi, abbiamo due soli alleli, ma per un determinato locus possono esserci molti più alleli.

Numero di alleli	Genotipi	Omozigoti	Eterozigoti
1	1	1	0
2	3	2	1
3	6	3	3
4	10	4	6
5	15	5	10
$n$	$n(n+1)/2$	$n$	$n(n-1)/2$

**In che modo condiziona variazioni dei rapporti mendeliani?** Osserviamo nuovamente gruppo sanguigno ABO, per tre alleli possiamo avere sei genotipi; gli eterozigoti possono essere tali sia perché hanno un allele dominante ed uno recessivo, ma anche perché possono avere due alleli codominanti differenti, possiamo avere un individuo eterozigote di gruppo sanguigno A e un eterozigote di gruppo sanguigno B, in tal caso dall'incrocio avremo 1 individuo su 4 con gruppo sanguigno AB, uno A, uno B e uno O, dunque in questo caso per effetto dell'allelia multipla e dell'esistenza di più alleli per un singolo locus, l'incrocio tra eterozigoti per alleli diversi, può dare un rapporto fenotipico completamente alterato di tipo 1:1:1:1.

- ❖ Es: colore della pelliccia dei conigli: distinguiamo il Selvatico che presenta peli colorati su tutto il corpo, il Chinchilla che presenta peli bianchi con punte nere, l'Himalaiano che presenta peli neri solo sulle estremità, e infine l'Albino che presenta peli bianchi su tutto il corpo. Il fenotipo del colore della pelliccia è determinato da un locus C in cui possono essere presenti più tipi di alleli, che non è solo un caso di allelia multipla ma mostrano un rapporto di dominanza specifico tra loro:





- $C^+$ : il wild type, domina su tutti
- $C^{ch}$ : dominante su  $C^h$  e su C
- $C^h$ : dominante su C
- C: recessivo rispetto a tutti gli altri

Immaginiamo che se  $c'$  è un incrocio tra conigli che sono eterozigoti per il locus C, come il selvatico  $C^+ C^{ch}$  con un chinchilla eterozigote  $C^{ch} C^h$ , ovviamente il tipo di progenie è diversa (e con rapporti diversi) da quella che otterremmo incrociando due conigli che presentano in eterozigosi altri tipi di alleli.

Dal punto di vista molecolare:

- $C^+$  è l'allele pienamente funzionale
- C è l'allele non funzionale → **mutante loss of function**
- Gli alleli  $C^{ch}$  e  $C^h$  sono parzialmente funzionali, in particolare l'ultimo è un **mutante temperatura sensibile**.

Anche nell'uomo abbiamo casi di allelia multipla, cioè situazioni per un gene di malattia mutati che presentano più alleli, ovvero possono essere presenti in eterozigosi od omozigosi delle mutazioni diverse dello stesso gene che provocano poi tutte la stessa patologia, ma in caso di diversi tipi di mutazioni la gravità può essere differente, è diverso se  $c'$  è una perdita completa della funzione del prodotto genico oppure se  $c'$  è una **mutazione missenso** che mantiene la funzionalità del prodotto genico seppur parzialmente, oppure  $c'$  è una **mutazione non senso** che inserisce un codone di STOP prematuro e quindi  $c'$  è una proteina più corta che parzialmente svolge la sua funzione.

Fenotipo	Genotipo
	Selvatico $c^+ c^+$
	Himalayano $c^h c^h$
	Chinchilla $c^{ch} c^{ch}$
	Albino $cc$

La variabilità allelica che ritroviamo in un determinato locus può dare fenotipi diversi e nel caso di un gene che codifica un prodotto responsabile di una determinata patologia questo si traduce con diversi gradi di gravità.

**1.d) Alleli Letali:** possono causare la morte degli individui che possiedono nel loro genotipo questi alleli, alcuni non permettono lo sviluppo dell'embrione, questi alterano i rapporti fenotipici che osserviamo negli incroci.

- ❖ Es: allele Ay che ritroviamo mutato nei topi agouti che normalmente hanno una pelliccia marroncina, è una mutazione dominante che causa peluria gialla e obesità. È letale perché il genotipo omozigote porta a un mancato sviluppo embrionale e conseguentemente un'impossibilità di nascita. Se incrociamo due topi eterozigoti per questa mutazione, avremo un omozigote dominante, due eterozigoti obesi di peluria gialla e un omozigote wild type (pelliccia marrone); l'omozigote dominante morirà precocemente nello sviluppo, per cui osserveremo nei neonati solo un fenotipo giallo in rapporto 2:1 rispetto al marrone.

## 2) Elementi genetici e ambientali influenza l'azione dei geni

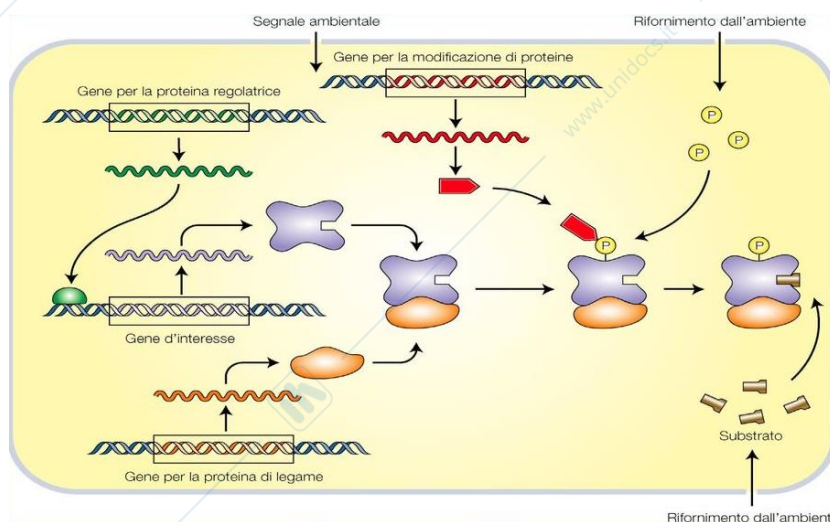
### Influenze genetiche

Vediamo come ogni gene che prendiamo in considerazione può essere wild type o mutato, nel secondo caso viene alterato il suo prodotto, ma anche se il gene di interesse fosse wild type, potrebbe esserci un'interazione dell'ambiente e di altri geni che posso modificarmi l'espressione fenotipica.

Sulla sx vediamo evidenziato un fattore trascrizionale che trascrive il gene di interesse che viene codificato da un altro gene che si trova in un altro punto del genoma, se questo fattore trascrizionale è necessario per la trascrizione e quindi l'espressione per il nostro gene di interesse, è chiaro che mutazioni a questo livello (e di conseguenza nel prodotto) porterebbe a una mancata espressione del gene di interesse.

Allo stesso modo mettiamo che il gene di interesse abbia come prodotto un enzima, questo per funzionare ha bisogno di un cofattore magari, che risulta essere il prodotto di espressione di un altro gene, di nuovo se questo gene è mutato, questo cofattore può non essere presente o essere non funzionale e quindi l'enzima potrebbe non funzionare o funzionare male per assenza del cofattore.

Ancora: l'enzima può richiedere delle modifiche post traduzionali, determinati da enzimi che sono codificati da altri geni, e così via.



Di conseguenza ogni prodotto genico dipende o per la sua espressione o per la sua attività da una serie di geni che se mutati (per **perdita di funzione** o per **guadagno di funzione**, per esempio di un inibitore attivato) possono interferire con l'espressione fenotipica condizionata dal prodotto genico che stiamo considerando.

### Influenza ambientali

Vediamo per esempio che un enzima agisce su determinati substrati forniti dall'ambiente, se questi non sono presenti l'enzima non catalizza quelle reazioni chimiche e non abbiamo determinati prodotti.

Oppure ci possono essere elementi regolativi della proteina che possono essere forniti dall'ambiente.

## 2.a) Influenza dell'ambiente sull'espressione genica: come i fattori ambientali modificano il fenotipo

Quando parliamo di ambiente parliamo sia di ambiente esterno che microambiente, quindi ambiente interno, come l'apporto di determinati cofattori, ormoni, fattori di crescita o altre condizioni presenti appunto nel microambiente tissutale.

L'ambiente può essere sia fisico che biologico.

### Ambiente fisico

- ❖ Es: la **Fenilchetonuria** è una malattia determinata dall'accumulo nel SNC di *acido fenilpiruvico*, per mutazione da perdita di funzione della **fenilalaninaidrosilasi**, che porta al mancato catabolismo della fenilalanina e quindi accumulo di acido fenilpiruvico.

**In che modo l'ambiente può condizionare il fenotipo di questa mutazione (omozigosi)?** Se il neonato viene nutrito con una dieta povera di proteine, ci sarà un minimo apporto di fenilalanina e non ci sarà un accumulo di acido tale da essere tossico. L'apporto di proteine dall'esterno può dunque condizionare o meno la manifestazione della malattia.

L'individuo è comunque malato e trasmetterà la mutazione alla progenie, pur non manifestando la patologia

- ❖ Es: l'**Anemia Falciforme**: è dovuta da una mutazione puntiforme nel gene per la **betaglobina**, che porta come prodotto genico a un'emoglobina mutata che viene chiamata **HbS** emoglobina S.

L'individuo omozigote (produce solo HbS) può formare degli aggregati che precipitano e determinano questo cambiamento di forma dell'eritrocita a falce che provoca tutta una serie di conseguenze come trombi, anemia eccetera.

L'eterozigote è sano, non manifesta patologia e conseguente falcificazione degli eritrociti.

**In che modo l'ambiente può influenzare il fenotipo?** A basse concentrazioni di ossigeno anche un eterozigote, che presenta comunque un allele con la beta globina mutata, può determinare formazione di aggregati e precipitazione dell'HbS e quindi è osservabile un'anemia.

La concentrazione di ossigeno esterna condiziona dunque un fenotipo che altrimenti non si manifesterebbe.

- ❖ Es: l'effetto della temperatura su alleli **temperatura – sensibili**:
  - **Temperatura permissiva**: alcuni alleli condizionati dalla T, pur essendo mutati possono far assumere al prodotto genico in determinate condizioni di temperatura una conformazione wild type.
  - **Temperatura restrittiva**: il prodotto genico assume la conformazione mutata e quindi può essere evidente fenotipicamente.

Nel caso dei gatti siamesi questa doppia colorazione del pelo è data dal fatto che dopo la nascita, il prodotto del gene che determina la colorazione è una mutazione temperatura sensibile che manifesta conformazione wild type solo alle estremità del corpo dove la T è più bassa, nel resto del corpo la proteina manifesta invece la sua mutazione.

Lo stesso vale per il coniglio himalayano.

### Ambiente biologico

- ❖ Es: la calvizia è una mutazione da perdita di funzione che però si manifesta come dominante nell'uomo e recessivo nella donna.

La mutazione può essere influenzata a livello ormonale dal testosterone, proprio per questo la dominanza – recessività INFLUENZATA dal sesso, non legato a questo (non x linked), poichè autosomico.

L'incrocio di una donna con i capelli, quindi omozigote wild type con un maschio calvo quindi fenotipo recessivo, porta a una progenie eterozigote che dovrebbe presentare capelli. **In realtà:** femmine capelli, maschi calvi.

Quando c'è un incrocio tra due eterozigoti per questo locus, i rapporti per la popolazione femminile si mantengono secondo Mendel (donne sia eterozigote che omozigote presentano capelli, mentre sono calve solo le donne omozigotiche recessive), ma se guardiamo la progenie maschile osserviamo un rapporto opposto, ovvero solo l'omozigote dominante ha capelli, l'eterozigote e l'omozigote recessivo sono calvi.

Una condizione opposta si osserva nell'**osteoporosi**, influenzato da ormoni femminili.

**2.b) Interazioni geniche:** poiché stiamo parlando di caratteri legati a più loci genici, ci aspettiamo in incroci tra doppi eterozigoti, dei rapporti 9:3:3:1.

Le interazioni geniche non alleliche (geni diversi) che controllano una stessa caratteristica fenotipica può determinare o la comparsa di nuovi fenotipi oppure l'effetto di mascheramento di un fenotipo ad opera di un altro gene.

❖ Es: la cresta nei polli è differente

- Rosa: Rp
- Pisello: rP
- Noce: RP
- Singola: rp

Partiamo da due individui omozigoti per entrambi i loci per i caratteri dominanti, quindi un pollo che ha la testa a noce, e uno con la cresta singola.

Tutta la progenie della F1 è eterozigote e presenta un R e un P dominante quindi avrà la cresta a noce.

Quando incrociamo i doppi eterozigoti otteniamo rapporti mendeliani che sono mantenuti 9:3:3:1 ma 9 con cresta a noce, 1 a cresta singola, 3 con una cresta a rosa e 3 a pisello.

Spiegazione molecolare: il fenotipo base della cresta è quello singolo che è codificato da geni che sono diversi dal locus R e da P, quindi se non c'è nessun prodotto funzionale nel locus R o P si manifesta questo tipo di base, se invece nel locus R c'è un dominante, la cresta viene modificata dal prodotto genico del locus R in cresta a rosa, al contrario se c'è un allele dominante nel locus P, il prodotto di questo gene interferirà nel fenotipo base modificando la cresta rendendola a pisello.

Se sono presenti entrambi i prodotti genici R e P questi interagiranno con il fenotipo base e daranno un nuovo fenotipo che è quella a noce.

Quindi i loci R e P interagiscono con il gene che definisce il fenotipo "cresta singola" ma anche tra loro per dare nuovi fenotipi. Non cambiano i rapporti fenotipici ma appaiono alcuni inattesi.

**Epistasi:** intendiamo un meccanismo di integrazione genica tale che un gene detto **epistatico** maschera e impedisce l'espressione fenotipica di un altro gene che viene chiamato **ipostatico**. Quindi non interagisce con la sua espressione, ma con la sua manifestazione fenotipica.

**Epistasi dominante:** l'epistasi è dominante se il gene epistatico ha un prodotto genico che determina il mascheramento del fenotipo dell'altro, quindi agisce se è presente almeno un allele dominante.

**Epistasi recessiva:** quella situazione in cui deve mancare l'espressione del gene epistatico per avere come effetto il mascheramento del fenotipo determinato dall'altro gene.

Vengono alterati i rapporti fenotipici negli incroci tra gli eterozigoti e questi rapporti fenotipici presentano dei nuovi rapporti che sono ben identificabili e ci permettono di stabilire se l'epistasi sia dominante o recessiva o **singola** o **doppia**.

È un'interazione specifica che maschera l'espressione di un gene → effetto di un gene su un altro nel senso di impedirgli la manifestazione fenotipica.

- ❖ Es epistasi recessiva: il colore del pelo del labrador è determinato da un locus B in cui possono essere presenti due alleli:
  - BB o Bb: nero
  - bb: marrone
 L'allele di un altro gene indipendente E permette la deposizione del pigmento nel mantello mentre il genotipo ee la inibisce dando origine al fenotipo biondo, per cui:
  - BBEE, BbEE, BBee, Bbee: nero
  - bbEE, bbEe: marrone
  - BBee, Bbee, bbee: biondo

Quindi il gene E è epistatico sul gene B che è invece **ipostatico**, l'effetto epistatico è di tipo recessivo, si osserva se nel locus e manca il prodotto genico, quindi se è presente ee.

Partiamo dall'incrocio tra un cane nero e un cane biondo, quindi BBEE e bbee; la F1 sarà tutta identica e nera poiché abbiamo BbEe e BbEe. I rapporti fenotipici della F2 che dovrebbero essere 9:3:3:1 cambiano, avremo 9 neri, 3 marroni e 4 biondi, poiché fenotipicamente sia BBee che Bbee che bbee appaiono biondi.

- ❖ Es epistasi recessiva uomo: gruppo sanguigno raro del sistema AB0. Il gene H codifica per un enzima che serve ad aggiungere una molecola di base che viene modificata in antigene O (poi se nel locus AB0 ci sono enzimi che modificano ulteriormente questo antigene, possiamo avere antigene A o B o entrambi).

Perciò, se nel locus H è presente almeno un allele dominante, in omozigosi o eterozigosi c'è produzione di enzima, quindi si produrrà antigene O che potrà essere ulteriormente modificato.

Se invece manca il prodotto genico perché il genotipo è hh, anche se ci sono gli enzimi per formare l'antigene A o B o entrambi, manca il precursore, quindi non si manifesterà nessuno di questi (A, B, AB, O) ma un altro speciale chiamato **fenotipo Bombay**, lo Oh.

Apparentemente sono dei gruppi O, ma in realtà sono Oh quindi non possono essere trasfusi con emazie di nessun tipo.

Dunque il gene H è epistatico sul gene i presente nelle varie forme alleliche nel locus AB0, rappresentando il locus ipostatico.

[...]

**Come possono le interazioni geniche o quelle tra geni – ambiente ad alterare il quadro di ereditarietà di un carattere?**

1. Penetranza incompleta
2. Espressività variabile
3. Complementazione

**Penetranza:** la percentuale di individui che possiedono un dato genotipo ed esibiscono il fenotipo ad esso associato.

Penetranza Completa: tutti i portatori del genotipo manifestano il fenotipo.

Penetranza Incompleta: non tutti i portatori del genotipo manifestano il fenotipo, tipico dei disordini dominanti, pur avendo un genotipo malattia. Non viene alterata la trasmissione del genotipo alla progenie.

- ❖ La **polidattilia** è una mutazione autosomica dominante, osservando un albero genealogico possiamo vedere come apparentemente sani in realtà siano malati e trasmettano la malattia alla progenie. Come se fosse un portatore.

La penetranza incompleta può essere dovuta, come in questo caso, da un effetto di interazioni tra geni, che se presenti con altri geni possono interferire con la manifestazione della malattia (epistasi per esempio) questo si traduce nell'albero genealogico con un salto di generazione anche in una malattia autosomica dominante dove un salto di generazione non ce l'aspettiamo.

**Espressività:** misura di grado di espressione di un dato genotipo al livello fenotipico. Lo stesso allele in individui diversi può dare origine a fenotipi di grado diverso.

**Espressività Costante:** la sintomatologia dei malati è la medesima.

**Espressività Variabile:** individui che hanno lo stesso genotipo ma la sintomatologia può essere diversa o comunque il carattere si mostra con gradi diversi.

In un albero genealogico: tutti gli individui parzialmente neri e bianchi sono malati, ma la gravità della malattia è differente.

- ❖ Es: la pezzatura del mantello del bracco è definita da un allele recessivo che impedisce che il mantello sia colorato in maniera uniforme, perché questo è determinato dall'allele dominante indicato come S.

Per cani che hanno comunque l'allele recessivo e che dovrebbero manifestare uno stesso grado di pezzatura, osserviamo non solo una posizione ma anche un'estensione delle macchie differenti, esistono quindi altri geni che interagiscono con il gene che definisce la pezzatura e che possono determinare il grado di colorazione del mantello. Sono dei geni modificatori e che conferiscono un'espressività variabile.

- ❖ Es: **neurofibromatosi** si può manifestare per una mutazione che dal punto di vista molecolare è recessiva ma si trasmette come una mutazione dominante. È una malattia ad espressività variabile ovvero per individui che portano la mutazione nel gene per la neurofibromatosi possono presentare caratteristiche estremamente lievi come macchie o lentiggini fino ad arrivare un fenotipo estremamente variabile come la comparsa di numerosi neurofibromi cutanei o altri tipi di forme tumorali.

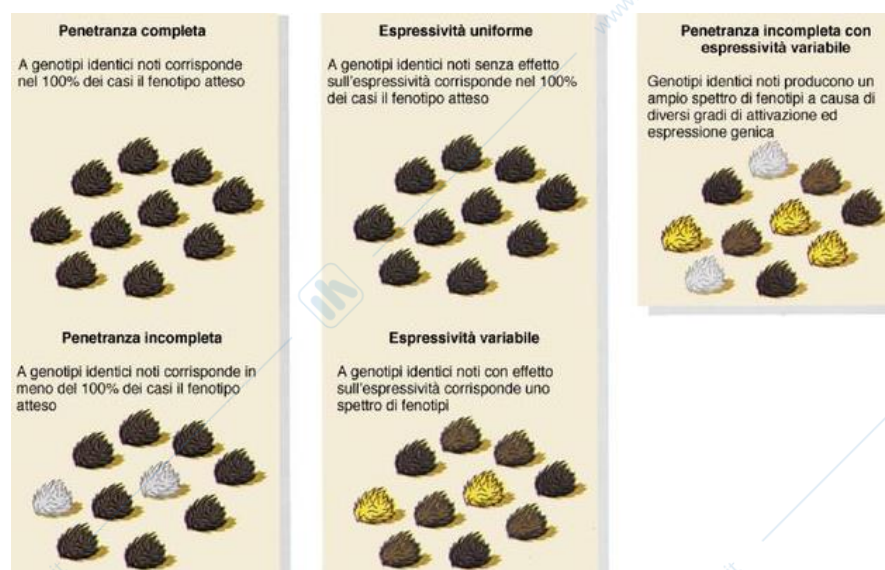
La penetranza incompleta e l'espressività variabile sono dovute a fattori ambientali e/o all'influenza di altri geni, o entrambe le cose.

### Riassuemento:

Un carattere o una malattia può manifestare una penetranza completa o incompleta, se tutti gli individui che hanno lo stesso fenotipo hanno anche lo stesso genotipo oppure se a parità di genotipo ci sono individui che non manifestano la malattia.

La malattia o il carattere può essere ad espressività costante se tutti gli individui che hanno un determinato genotipo c'è lo stesso fenotipo, oppure variabile se questo risulta differente tra un individuo e l'altro.

Alcuni caratteri e/o malattia possono avere sia penetranza incompleta che espressività variabile.



**Complementazione genica:** ripristino di un fenotipo normale di tipo selvatico in individui che sono doppi eterozigoti per mutazioni che interessano sì lo stesso carattere ma che sono localizzate in geni diversi.

Si tratta di un'integrazione funzionale nel senso che negli individui che hanno due loci mutati in eterozigosi, ciascun loco ha almeno un allele dominante che subisce alla mancanza di funzione dell'allele recessivo.

Viene utilizzato un test che si basa sull'effetto fenotipico della combinazione di mutazioni:

- Se i due geni complementano: gli alleli appartengono a loci diversi
- Se i due geni non complementano: gli alleli appartengono allo stesso locus

Se le mutazioni sono alleliche: due individui hanno uno stesso fenotipo mutante, presentano mutazioni nel locus a, anche se uno porta una mutazione puntiforme e l'altro non senso; a questo punto tutta la progenie saranno eterozigoti **composti**, eterozigoti per la mutazione ma entrambi gli alleli sono mutati non funzionanti, quindi l'individuo manifesterà un fenotipo mutante, questo perché sia l'allele a' che a\* sono alleli con perdita di funzione quindi entrambi gli alleli non daranno un prodotto genico funzionale.

Se le mutazioni sono in geni differenti: abbiamo due individui con lo stesso fenotipo mutante, ma un individuo porta la mutazione in omozigosi nel locus A ed è wild type nel locus B, l'altro il contrario.

Queste mutazioni sono mutazioni in due geni, in due loci separati, ciascuno se mutato concorre alla formazione di quello specifico fenotipo che osserviamo; la progenie avrà su uno dei cromosomi omologhi un locus A wild type e uno mutato, quindi in eterozigosi, e lo stesso vale per B sull'altro cromosoma omologo. Gli individui saranno eterozigosi per entrambi i loci e avranno almeno un allele funzionale per entrambi i loci e quindi non manifesteranno il fenotipo mutato ma uno selvatico, è avvenuta complementazione.

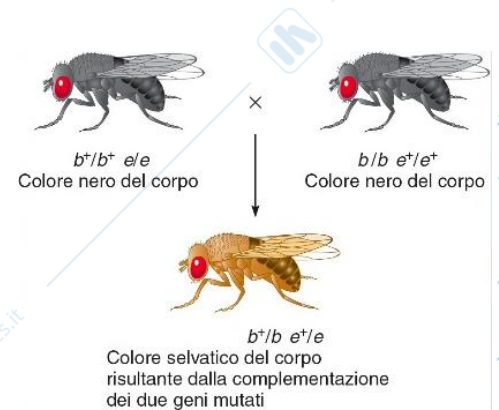
N.B. la complementazione è una complementazione funzionale.

- ❖ Es: complementazione tra due mutazioni in geni diversi, per il colore nero del corpo della Drosophila.

La drosophila di Sx ha una mutazione in omozigosi del locus e ed ha un colore nero del corpo.

La drosophila di Dx ha una mutazione in omozigosi del locus b e manifesta sempre il colore nero del corpo.

Le drosophile della prima generazione saranno tutte di colorazione selvatica quindi non mutante, non nera, perché saranno eterozigoti sia per il locus e che del b, quindi per complementazione si ha il ripristino del fenotipo wild type.



In un albero genealogico: partiamo da una classica eredità autosomica recessiva, quello che ci aspettiamo è che due individui portatori di un allele recessivo possano avere dei figli malati con probabilità di  $\frac{1}{4}$  e l'incrocio tra due individui malati porta a tutta una progenie malata.

MA in alcuni casi troviamo che due individui eterozigoti non hanno mai figli malati, e che due individui che sono malati per una malattia autosomica recessiva o che presentano un carattere autosomico recessivo, hanno una progenie tutta sana.

- ❖ Es: l'**albinismo** nell'uomo corrisponde a un gruppo eterogeneo di anomalie ereditare della sintesi della melanina, caratterizzata da una riduzione o assenza congenita di melanina nella cute, nei capelli e negli occhi.
  - Oculocutaneo: autosomia recessiva, estremamente raro
  - Oculare: patologia x linked

Il primo può essere dovuto a mutazioni in due loci genici, il locus **OCA1** ed il locus **OCA2**, portano ad avere un'assenza o riduzione del pigmento oculare presente nell'iride e nella retina, determinando cambiamenti specifici anche dell'occhio e dei nervi ottici.

Gli effetti principali sono:

- Fotofobia: iride trasparente
- Riduzione della visione: alterazione di cellule recettrici della retina
- Diminuzione della visione 3d: connessioni nervose anomale
- Strabismo ed altri difetti oculare come il nistagmo

L'entità di ognuno di essi è variabile in relazione alla quantità di pigmento presente durante lo sviluppo dell'occhio.

Oca di tipo 1 è il locus in cui è presente il gene (cromosoma 11) per l'enzima **tirosinasi** che catalizza una specifica reazione chimica che serve per la biosintesi della melanina. Quando questo enzima manca la melanina non viene prodotta.

Oca di tipo 2 presenta mutazioni nel gene (cromosoma 15) della **proteina P** della membrano del melanosoma che regola il pH interno e può essere soggetto a varie mutazioni e che, infine, presenta l'enzima che produce melanina ma di fatto non c'è colorazione.

Sono due loci indipendenti l'uno dall'altro però hanno lo stesso fenotipo.

Ae due genitori sono malati per questa malattia, in un albero genealogico ci si aspetterebbero dei figli malati, che però sono del tutto assenti. Questo significa che i due genitori non sono malati per lo stesso locus ma uno per OCA1 e l'altro per OCA2.

I figli eterozigoti presentano il fenotipo wild type.