

IL GENOMA UMANO

- E' il contenuto informativo totale delle cellule umane
- Semplice genoma mitocondriale e complesso genoma nucleare

Table 1-1 Some Genomes That Have Been Completely Sequenced

SPECIES	SPECIAL FEATURES	HABITAT	GENOME SIZE (1000s OF NUCLEOTIDE PAIRS PER HAPLOID GENOME)	ESTIMATED NUMBER OF GENES CODING FOR PROTEINS
ARCHAEA				
<i>Methanococcus jannaschii</i>	lithotrophic, anaerobic, methane-producing	hydrothermal vents	1664	1750
<i>Archaeoglobus fulgidus</i>	lithotrophic or organotrophic, anaerobic, sulfate-reducing	hydrothermal vents	2178	2493
<i>Nanoarchaeum equitans</i>	smallest known archaean; anaerobic; parasitic on another, larger archaean	hydrothermal and volcanic hot vents	491	552
EUCARYOTES				
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (budding yeast)	minimal model eucaryote	grape skins, beer	12,069	~6300
<i>Arabidopsis thaliana</i> (Thale cress)	model organism for flowering plants	soil and air	~142,000	~26,000
<i>Caenorhabditis elegans</i> (nematode worm)	simple animal with perfectly predictable development	soil	~97,000	~20,000
<i>Drosophila melanogaster</i> (fruit fly)	key to the genetics of animal development	rotting fruit	~137,000	~14,000
<i>Homo sapiens</i> (human)	most intensively studied mammal	houses	~3,200,000	~24,000

Genome size and gene number vary between strains of a single species, especially for bacteria and archaea. The table shows data for particular strains that have been sequenced. For eucaryotes, many genes can give rise to several alternative variant proteins, so that the total number of proteins specified by the genome is substantially greater than the number of genes.

Table 1-1 Some Genomes That Have Been Completely Sequenced

SPECIES	SPECIAL FEATURES	HABITAT	GENOME SIZE (1000s OF NUCLEOTIDE PAIRS PER HAPLOID GENOME)	ESTIMATED NUMBER OF GENES CODING FOR PROTEINS
BACTERIA				
<i>Mycoplasma genitalium</i>	has one of the smallest of all known cell genomes	human genital tract	580	468
<i>Synechocystis</i> sp.	photosynthetic, oxygen-generating (cyanobacterium)	lakes and streams	3573	3168
<i>Escherichia coli</i>	laboratory favorite	human gut	4639	4289
<i>Helicobacter pylori</i>	causes stomach ulcers and predisposes to stomach cancer	human stomach	1667	1590
<i>Bacillus anthracis</i>	causes anthrax	soil	5227	5634
<i>Aquifex aeolicus</i>	lithotrophic; lives at high temperatures	hydrothermal vents	1551	1544
<i>Streptomyces coelicolor</i>	source of antibiotics; giant genome	soil	8667	7825
<i>Treponema pallidum</i>	spirochete; causes syphilis	human tissues	1138	1041
<i>Rickettsia prowazekii</i>	bacterium most closely related to mitochondria; causes typhus	lice and humans (intracellular parasite)	1111	834
<i>Thermotoga maritima</i>	organotrophic; lives at very high temperatures	hydrothermal vents	1860	1877

Genome size and gene number vary between strains of a single species, especially for bacteria and archaea. The table shows data for particular strains that have been sequenced. For eucaryotes, many genes can give rise to several alternative variant proteins, so that the total number of proteins specified by the genome is substantially greater than the number of genes.

IL GENOMA NUCLEARE DIPLOIDE UMANO

- E' costituito da 6.4 miliardi di cb, suddivise in 46 segmenti di DNA a doppia elica
- G+C in media 42% (concentrazioni diverse AT e CG nelle diverse zone)
- Sequenze codificanti (GENI) ed in misura molto maggiore sequenze NON codificanti
- Numero di geni circa 30000 non ugualmente distribuiti (eterocromatina praticamente priva di geni, eucromatina concentrazione geni varia)

Il Progetto Genoma Umano



Progetto internazionale di ricerca

▶ **Iniziato nel 1990**, inizialmente sotto la guida di James Watson
(lo scopritore della struttura a doppia elica del DNA)

▶ **Budget iniziale: \$ 3.000.000.000**

▶ Principali finanziatori: NIH e DOE

▶ **Durata prevista: 15 anni**

▶ Grazie alla collaborazione internazionale e allo sviluppo della tecnologia, la prima "bozza" del genoma fu terminata nel 2000

▶ Nazioni coinvolte

▶ **U.S.A**

▶ **Gran Bretagna**

▶ **Giappone**

▶ **Germania**

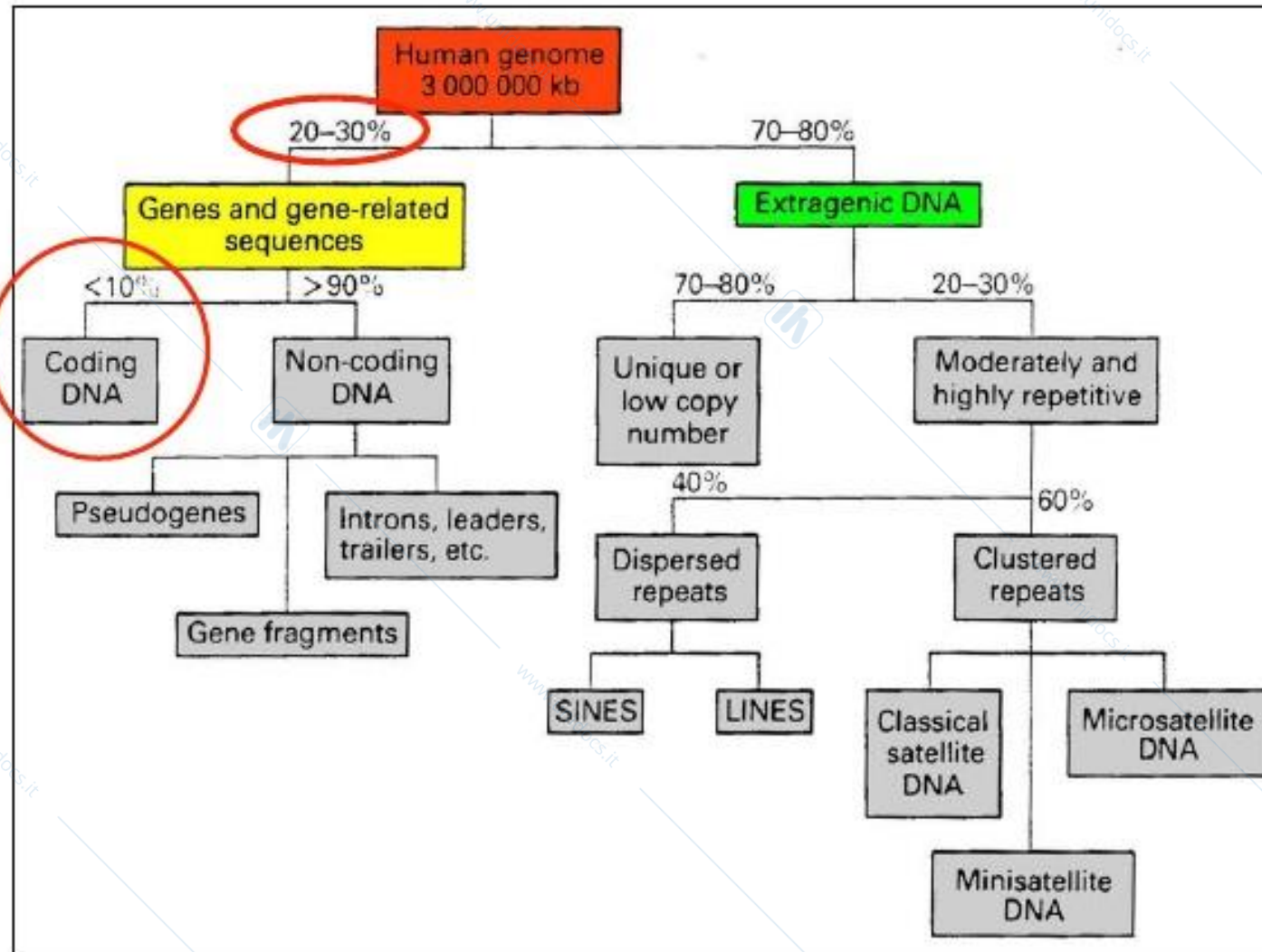
▶ **Francia**

▶ **Cina**

Obiettivi del progetto

- ▶ **Scopo principale: determinare la sequenza completa del DNA umano** (più di 3 miliardi di nucleotidi)
- ▶ **Identificare tutti i geni presenti nel genoma umano**
- ▶ **Sviluppare metodi più efficienti e veloci di sequenziamento del DNA**
- ▶ **Sviluppare software per gestire, assemblare e analizzare l'immensa mole di dati di sequenza prodotti**
- ▶ **Considerare gli aspetti etici, sociali e legali legati all'aver a disposizione dati così "delicati" relativi alle persone**
- ▶ **Ma non solo ...**

L'ORGANIZZAZIONE DEL GENOMA



<http://gene-news.blogspot.com>

Le sequenze codificanti (25%)

- Geni codificanti per RNA funzionali e per polipeptidi
- circa 5-10% totali, “RNA genes”, che comprendono oltre ai classici geni per rRNA, tRNA, snRNA, snoRNA anche geni per RNA antisenso e microRNA
- Geni per mRNA molto diversificati, con esoni ed introni

Le sequenze di DNA extra geniche (75%) comprendono quei tratti di DNA a lunghezza variabile, le sequenze spaziatrici

- **Sequenze uniche.** Copia singola per corredo aploide e possono essere sequenze geniche e no, es. uniche spaziatrici. Meno del 50% totali
- **Sequenze mediamente ripetute.** Da poche decine a 10^3 - 10^5 molto eterogeneo, codificante e no. Geni codificanti comprendono geni identici organizzati in clusters o interdispersi o geni non identici ma correlati (famiglie geniche)

Sono geni mediamente ripetuti

- Geni per RNA ribosomali
- Geni per RNA transfer
- Geni per diverse proteine istoniche
- Gene per la proteina ubiquitina

Sequenze altamente ripetute

- **10^5 - 10^7 volte**
- **Per la maggior parte inattive, eterogenee**
- **Divise in famiglie di sequenze altamente ripetute con**
- **organizzazione in cluster:**
- **DNA satellite (eteroc, centromeri-pericentromeri),**
- **minisatellite (eterocr, telomeri-subtelomeri),**
- **microsatellite (tutti cromosomi) a seconda della grandezza**
- **organizzazione interspersa:**
- **sottoclassi, larga frazione circa 45%**

Il DNA altamente ripetitivo è collocato in regioni circoscritte del genoma, una sequenza di seguito all'altra "tandem"

Ripetizioni a sequenza semplice

satellite 150-200 nt lunghezza raggruppamenti "clusters" elevata (centromeri)

minisatellite < 25nt, media (telomeri)

microsatellite < 5 nt, ridotta (localizzazione variabile)

Classe	Dimensioni dell'unità ripetuta (cb)	Principale localizzazione cromosomica
DNA satellite (spesso blocchi lunghi da 100 a diverse Mb)		
Satelliti 2 e 3	5	La maggior parte dei cromosomi (probabilmente tutti) Eterocromatina centromerica della maggior parte dei cromosomi e altre regioni eterocromatiche
Satellite 1 (ricco in AT)	25-48	
α (DNA alfoide)	171	Eterocromatina centromerica di tutti i cromosomi In particolare l'eterocromatina centromerica dei cromosomi 1, 9, 3, 14, 15, 21, 22 e Y
β (famiglia Sau3A)	68	
DNA minisatellite (spesso blocchi lunghi da 0,1 a 20 kb)		
Famiglie telomeriche	6	Tutti i telomeri
Famiglie ipervariabili	9-24	Tutti i cromosomi, spesso vicino ai telomeri
DNA microsatellite (spesso blocchi inferiori alle 150 cb)		
	1-4	Tutti i cromosomi

Tabella 1.1.3.1 Classi principali del DNA ripetuto in cluster.

Il DNA altamente ripetitivo si presenta invece in maniera interdispersa nel genoma

Questi elementi trasponibili migrano da un sito all'altro del genoma attraverso un meccanismo enzimatico

Sono

Elementi trasponibili a DNA (trasposoni)

Elementi trasponibili a RNA (retrotrasposoni)

I trasposoni sono molto diffusi nei genomi procarioti e relativamente poco frequenti negli eucarioti

I retrotrasposoni sono molto rappresentati nei genomi eucarioti e nell'uomo. Derivano da retrovirus integrati nel genoma nel corso dell'evoluzione

LTR (Long Terminal Repeats)

non-LTR non presentano sequenze ripetute alle estremità:

LINE (Long Interspersed Nuclear Elements),

SINE (Short Interspersed Nuclear Elements),

SINE (short interspersed elements) e **LINE** (long).

Sono **Retrotrasposoni**, in quanto elementi trasponibili e la loro motilità mediata da trascrittasi inversa. Loro RNA retrotrascritto in DNA e integrato

Terza classe di queste sequenze: Retrovirus-like=2-10 kb, 8% del genoma, elementi mobili anche loro grazie trascrittasi inversa

Trasposoni a DNA=300000, 3% del genoma, mobili

GLI ELEMENTI MOBILI SONO IN TUTTO IL 50%

Classe	Famiglia	Dimensioni unità ripetuta	N° copie	% genoma
SINE	<i>Alu</i>	0,3 kb lunghezza completa	1.300.000 ca	10,7% ca
	Altre	Dimensione media 0,13 kb	500.000 ca	2,5% ca
LINE	LINE-1 (<i>Kpn</i>)	6,1 kb lunghezza completa, ma le dimensioni medie sono 0,8 kb	900.000 ca	17,3%
	Altre		370.000	3,3%
LTR	ERV	Dimensione media 1,3 kb	240.000	4,7%
	Altre		280.000	3,8%
Trasposoni a DNA	MER-1 (<i>Charlie</i>)	Dimensione media 0,25 kb ca	213.000	1,5%
	Altre		130.000	1,4%

Tabella I.1.3.2 Classi di DNA ripetuto intersperso.

percentage



LINES
retroviral-like elements

SINEs

DNA-only transposon 'fossils'

TRANSPOSONS

simple sequence repeats
segmental duplications

REPEATED SEQUENCES

introns
protein-coding regions

GENES

non-repetitive DNA that is
neither in introns nor codons

UNIQUE SEQUENCES

Genotipo e Fenotipo

- L'insieme dei geni che determinano un dato carattere è definito **GENOTIPO**
- Il carattere che essi producono è il **FENOTIPO**
- Es il gruppo sanguigno di tipo A rappresenta un fenotipo, mentre le informazioni contenute nel DNA che codificano l'antigene di tale gruppo costituiscono il genotipo



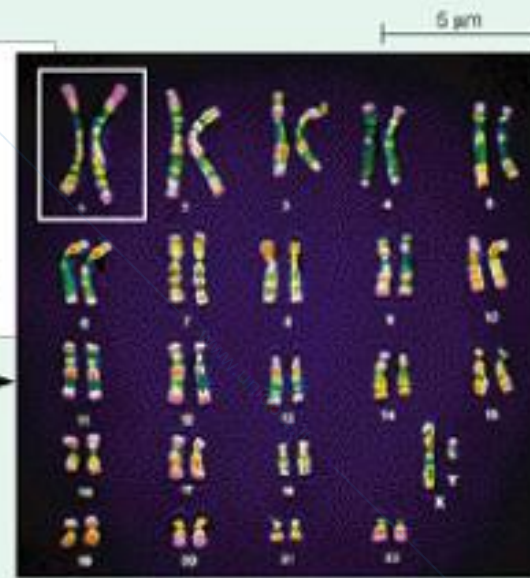
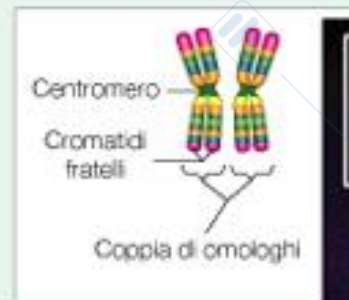
1 La coltura di cellule ematiche viene centrifugata per far sedimentare le cellule ematiche.

2 Il sopranatante viene rimosso e alle cellule viene aggiunta la soluzione ipotonica. I globuli bianchi si rigonfiano e i cromosomi si allontanano gli uni dagli altri. I globuli rossi si rompono.

3 Un'ulteriore centrifugazione permette la sedimentazione dei globuli bianchi. Dopo la rimozione del sopranatante, un fissativo viene aggiunto ai globuli bianchi. Una goccia della sospensione cellulare nel fissativo viene distesa su un vetrino per microscopio, essiccata e colorata.

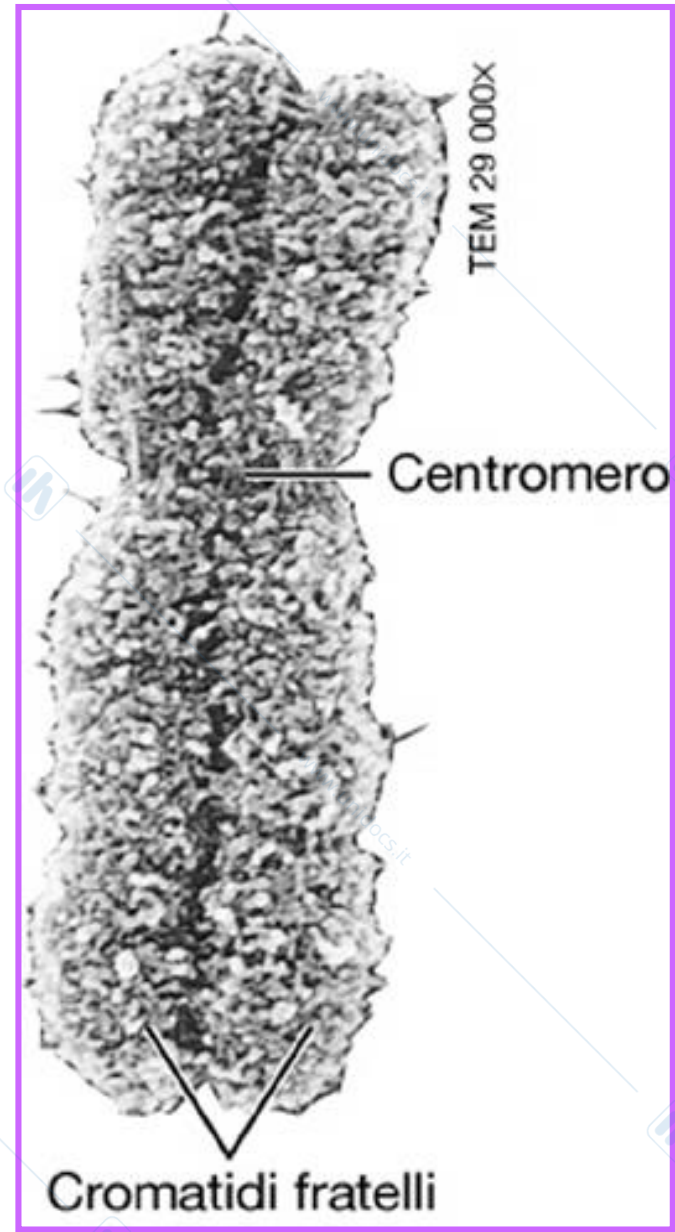
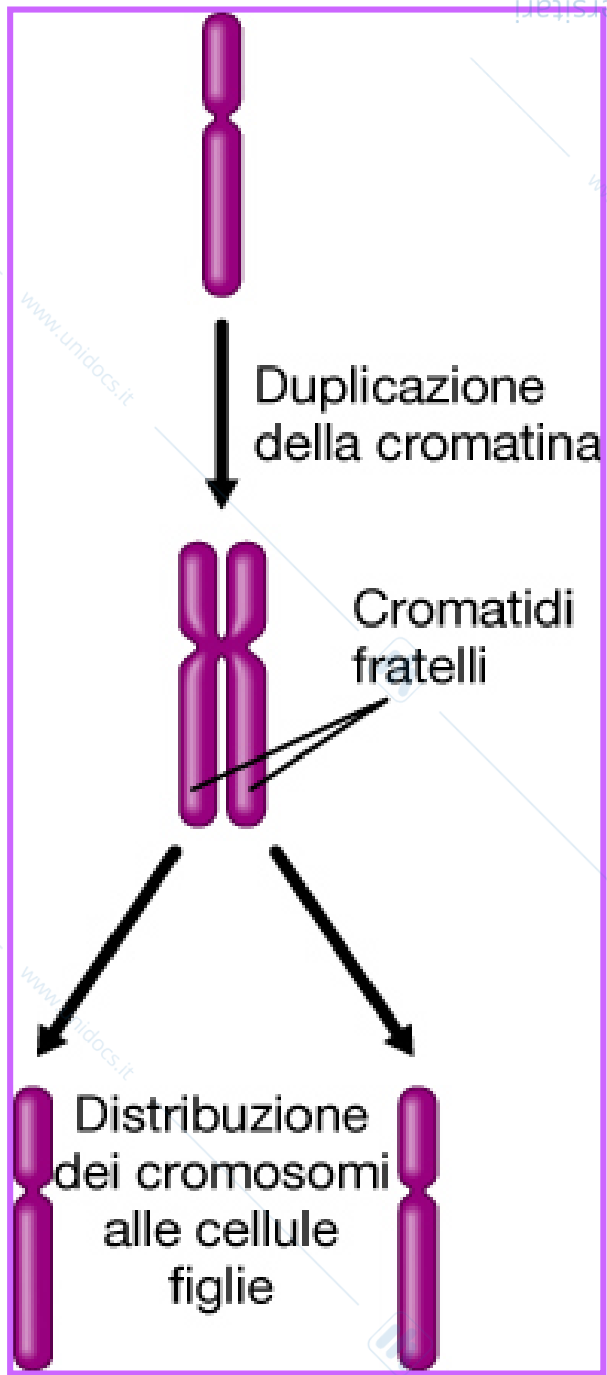


4 Il vetrino viene esaminato al microscopio e i cromosomi vengono fotografati. Il fotogramma viene digitalizzato e il computer provvede a riordinare elettronicamente i cromosomi a coppie, secondo le loro dimensioni e forma.



5 L'immagine che ne risulta corrisponde al cariotipo. Il quadro di bande colorate permette di identificare particolari cromosomi e parti di cromosomi. Sebbene difficilmente distinguibile nel cariotipo, ogni cromosoma è formato da due cromatidi fratelli, strettamente aderenti lungo la loro lunghezza (si veda il riquadro).

IL CARIOTIPO: COME SI OTTIENE



Mendel, il padre della genetica

- Johann Gregor Mendel (1822-1884 per conseguenze di una nefrite) era un monaco nato e vissuto sotto l'impero asburgico nell'attuale Repubblica Ceca
- Lavorò giovanissimo come giardiniere
- Professore di Scienze Naturali
- Scopri per primo i principi dell'ereditarietà eseguendo esperimenti sulle piante di pisello
- Le sue conclusioni furono pubblicate nel 1866, ma ebbero scarsa risonanza nel modo scientifico
- Il significato delle scoperte di Mendel rimase oscuro fino al 1900.

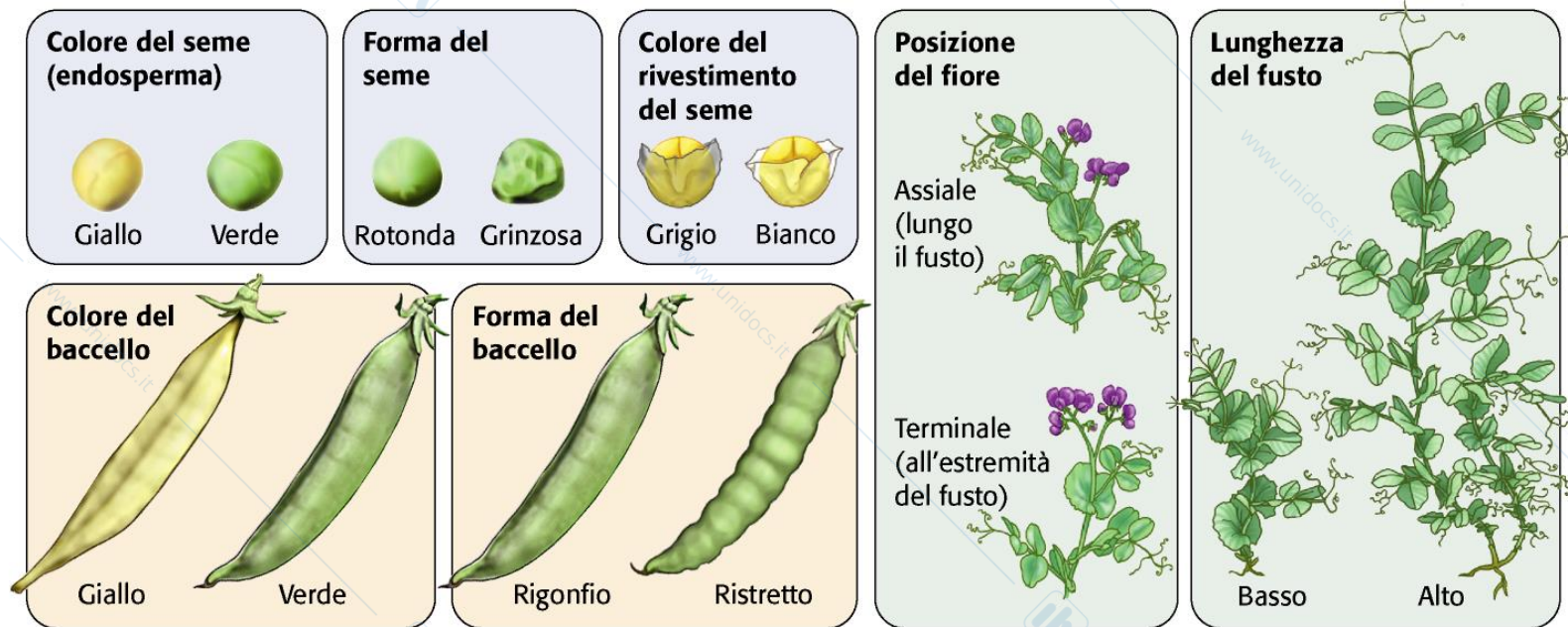


Il successo di Mendel

Può essere attribuito alla scelta di utilizzare piante di pisello *Pisum sativum* come organismo sperimentale, all'impiego di caratteri facilmente distinguibili.

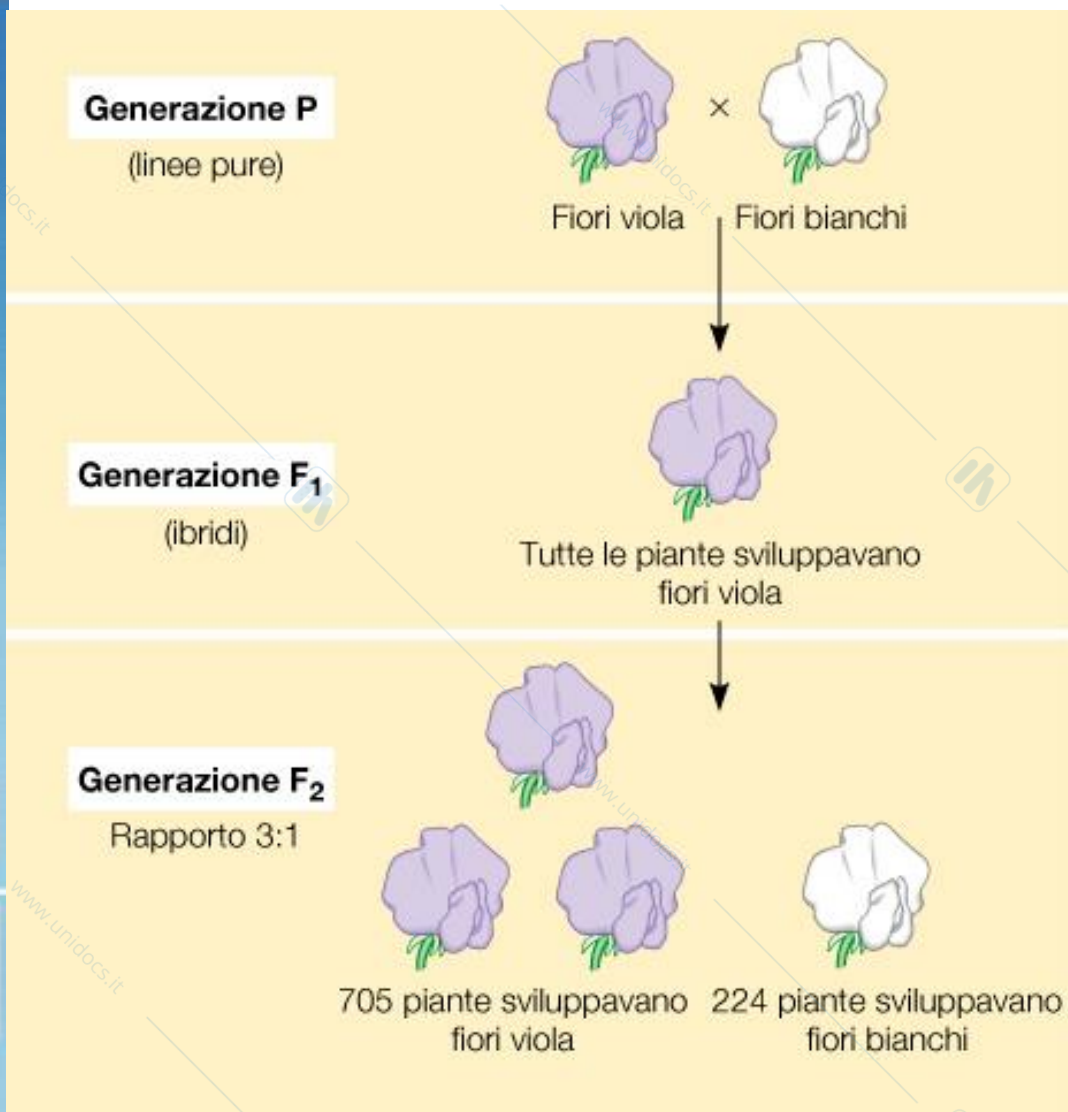
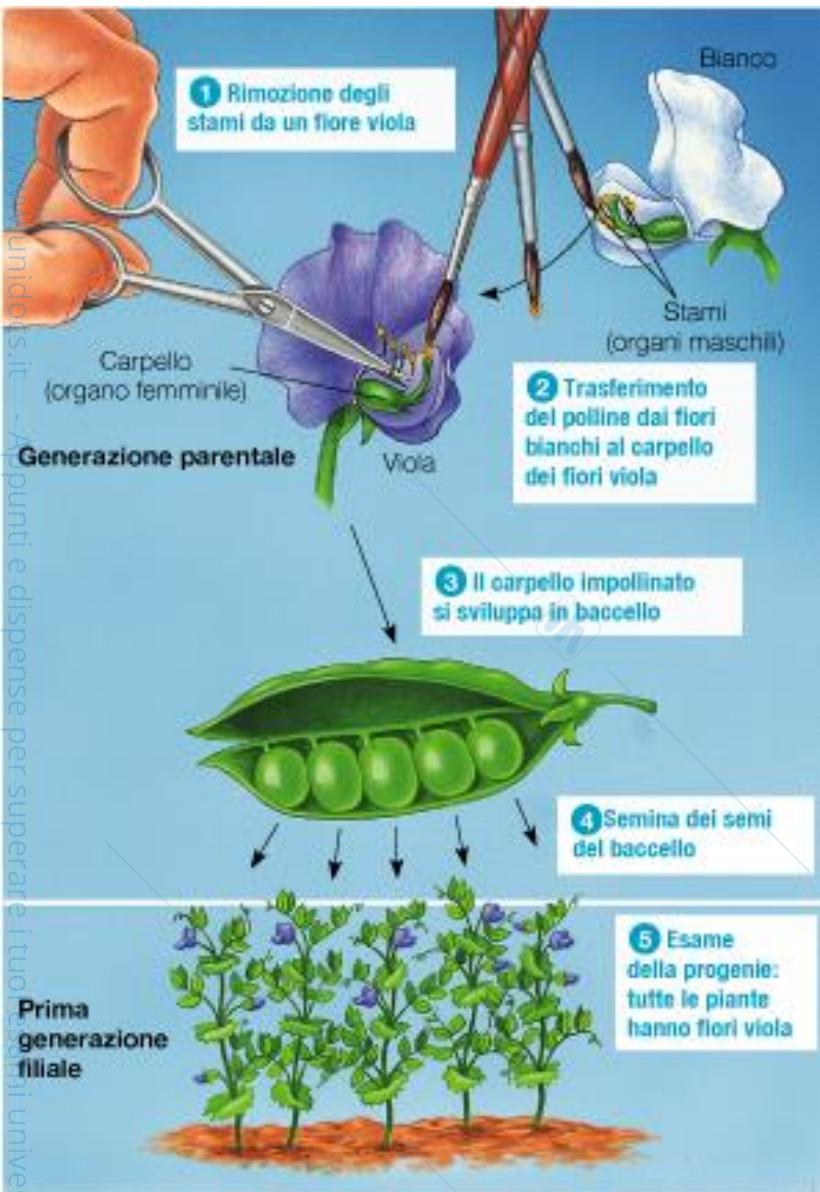
Lavorò su linee pure

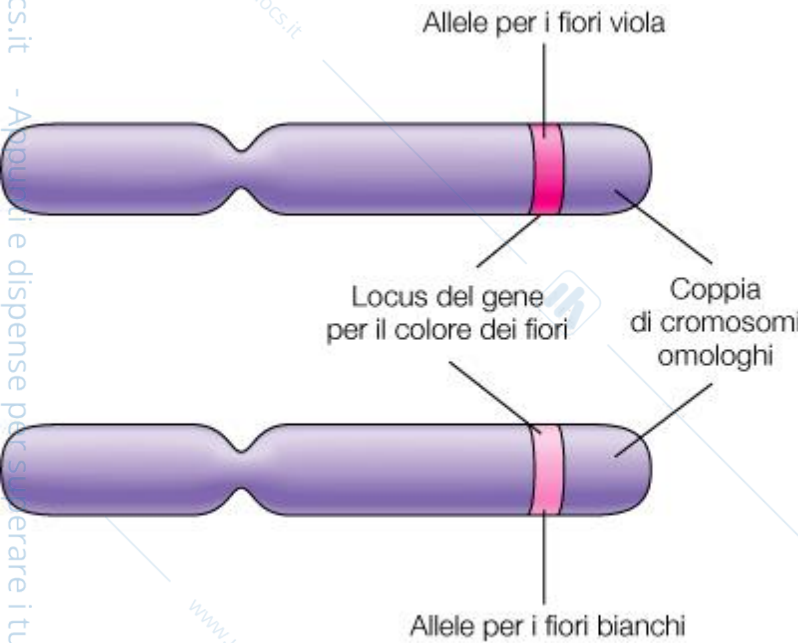
Scelse 7 caratteri



Genotipo

- Serie di alleli posseduti da un organismo
- Un organismo diploide che presenta due alleli identici è detto **OMOZIGOTE** per un dato locus
- Se i due alleli sono differenti si dice **ETEROZIGOTE** per quel dato locus





Ogni pianta della generazione parentale appartenente a una linea pura possiede alleli uguali, PP o pp .

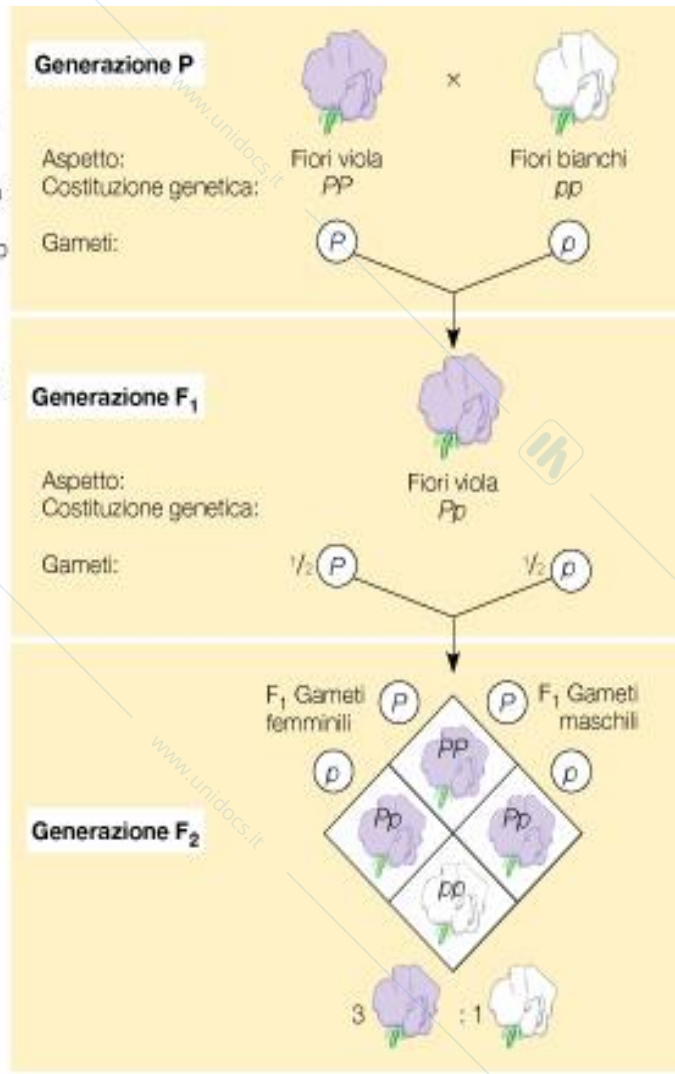
Ciascun gamete (cerchietti) contiene soltanto uno dei due alleli per il colore del fiore. In questo caso, ogni gamete prodotto da uno dei due genitori possiede alleli uguali.

L'unione dei gameti parentali produce gli ibridi F_1 , caratterizzati dalla combinazione Pp . Dal momento che l'allele per i fiori viola è dominante, tutti questi ibridi producono fiori viola.

Quando le piante ibride producono gameti, i due alleli segregano e metà dei gameti riceve un allele P , l'altra metà l'allele p .

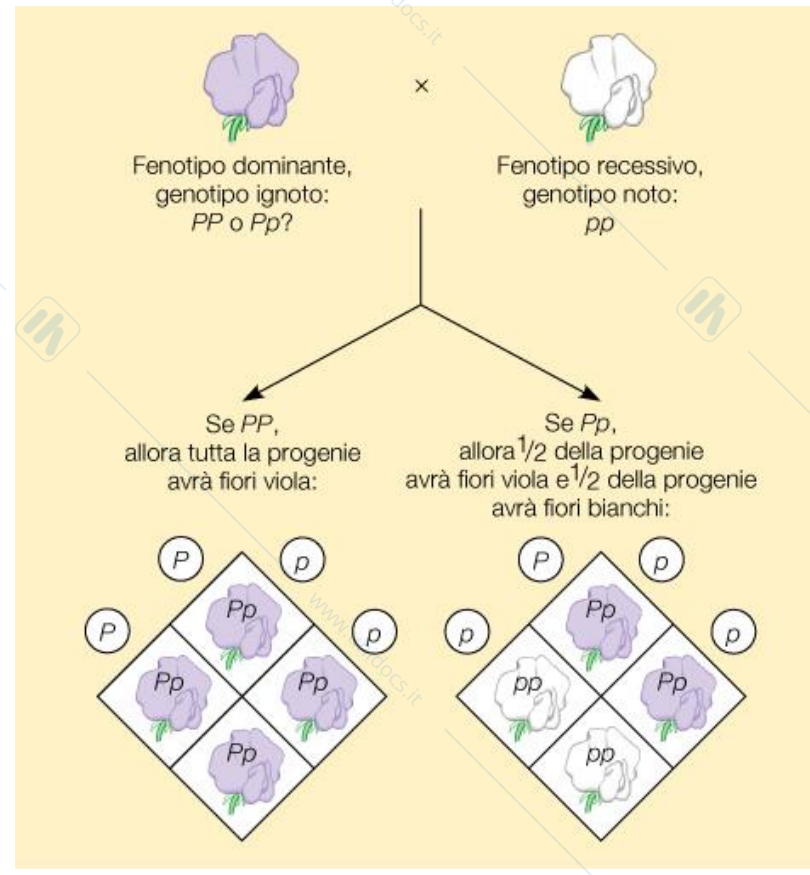
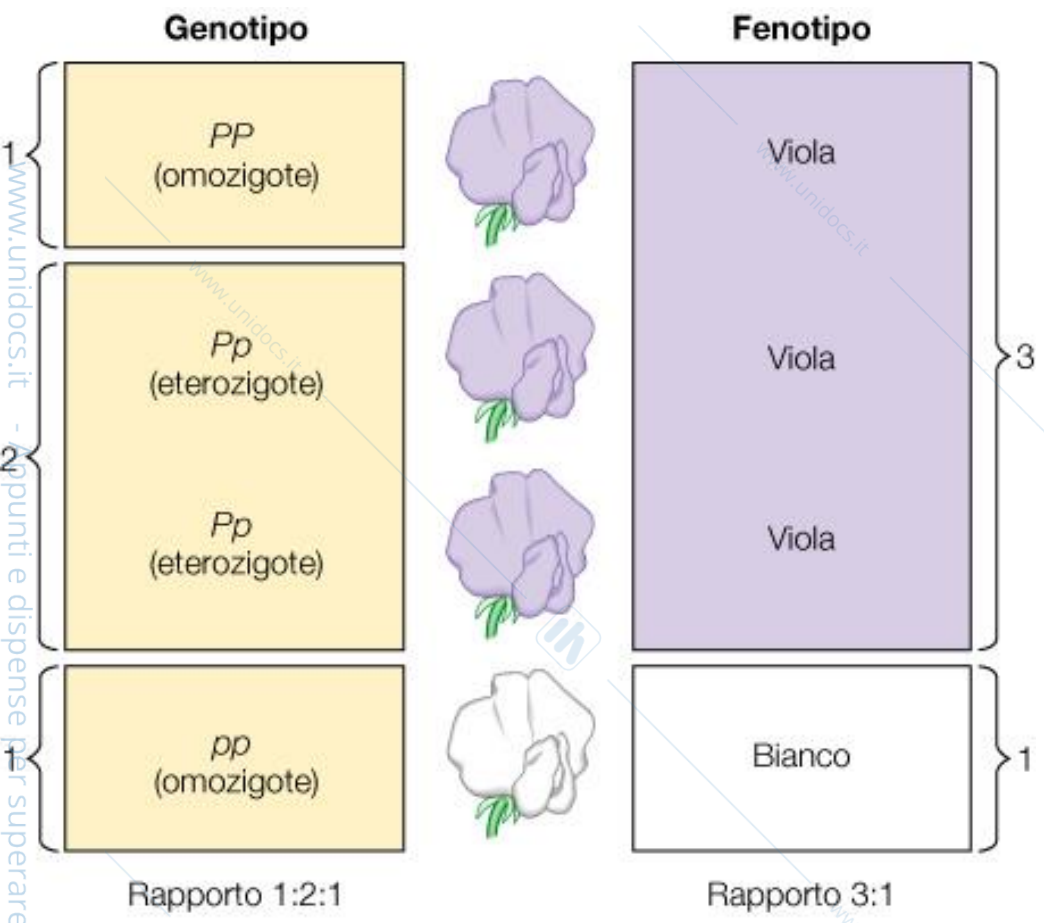
Questo quadrato di Punnett illustra tutte le possibili combinazioni degli alleli nella progenie. Ogni quadrato rappresenta un prodotto egualmente probabile di fecondazione. Ad esempio, il quadrato nell'angolo sinistro illustra la combinazione genetica che deriva da una cellula uovo (p) che viene fecondata da una cellula spermatica (P).

La combinazione casuale dei gameti dà origine a un rapporto 3:1 che Mendel ha osservato nella generazione F_2 .



PRIMA LEGGE detta della Dominanza

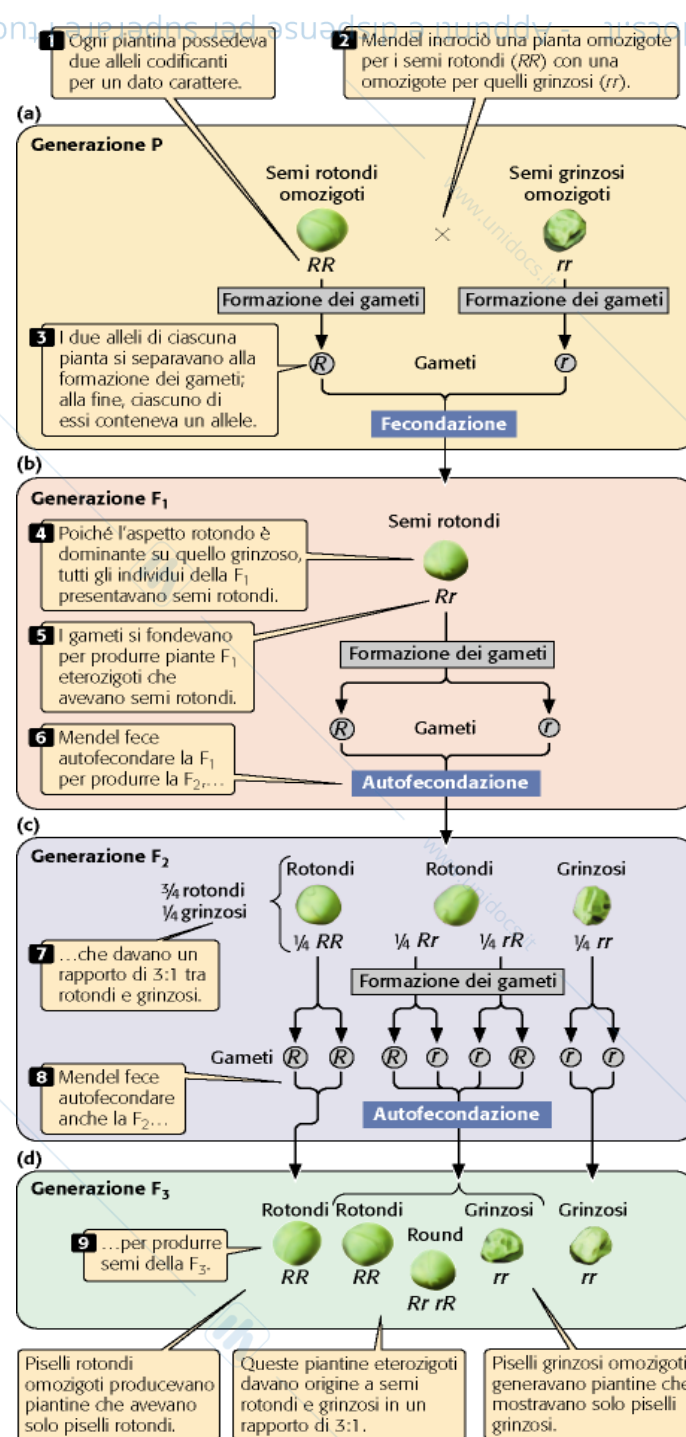
- Indica che quando in un eterozigote sono presenti due alleli differenti, nel fenotipo della prima generazione F1 si osserva solo il tratto di uno di essi, l'**allele dominante**
- L'altro viene definito **recessivo**
- Nel nostro caso: allele dominante semi lisci, allele recessivo semi rugosi
- I due alleli sono localizzati su cromosomi omologhi che si separano durante l'anafase I della meiosi. Tale divisione è causa della segregazione degli alleli



SECONDA LEGGE DI MENDEL

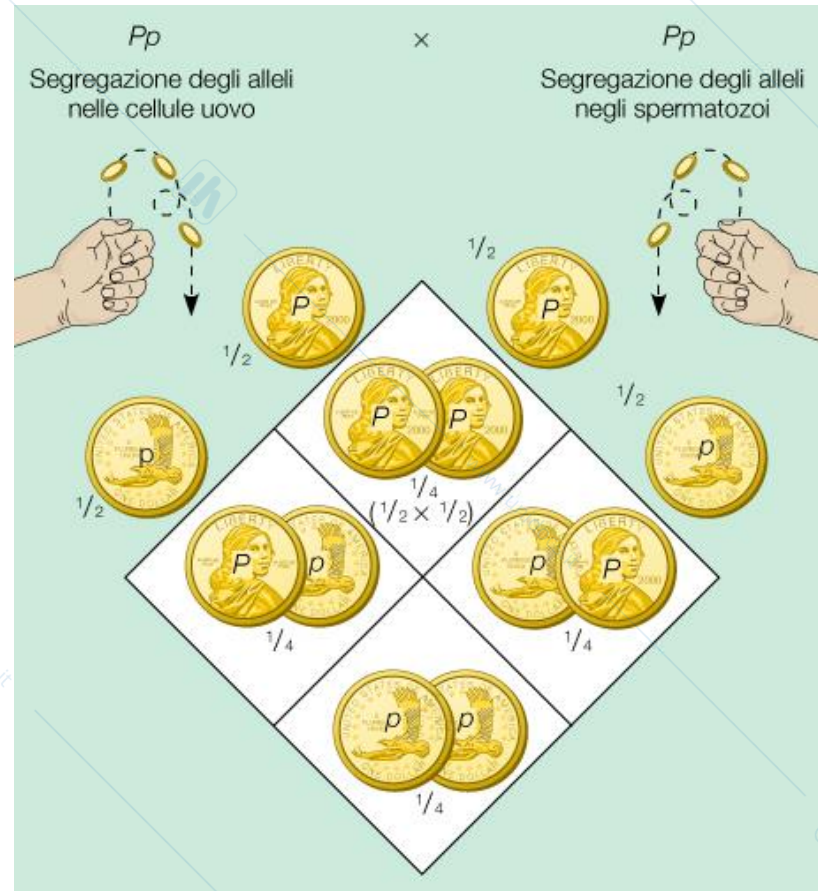
Principio della segregazione

- Un individuo possiede due alleli che codificano un carattere ed essi si separano in uguali proporzioni alla formazione dei gameti



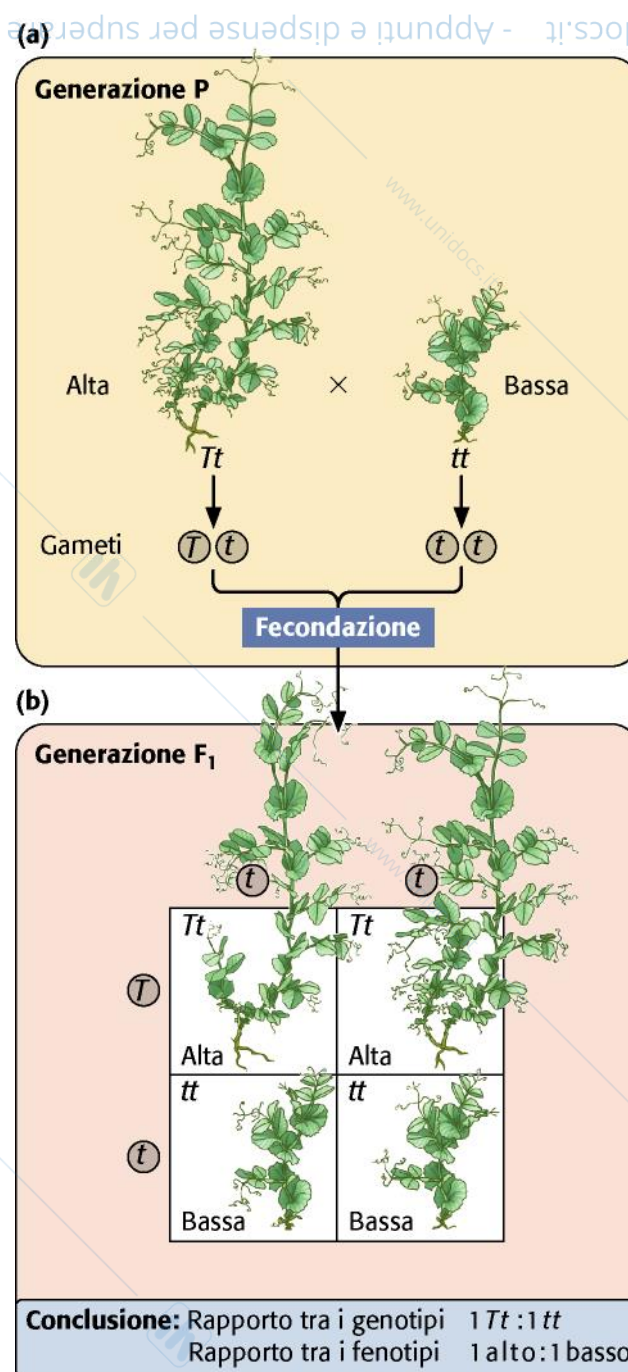
Il quadrato di Punnet

- I tipi di progenie ottenuti da un incrocio genetico possono essere previsti applicando il quadrato di Punnet o la probabilità



T= alto DOMINANTE
t= basso RECESSIVO

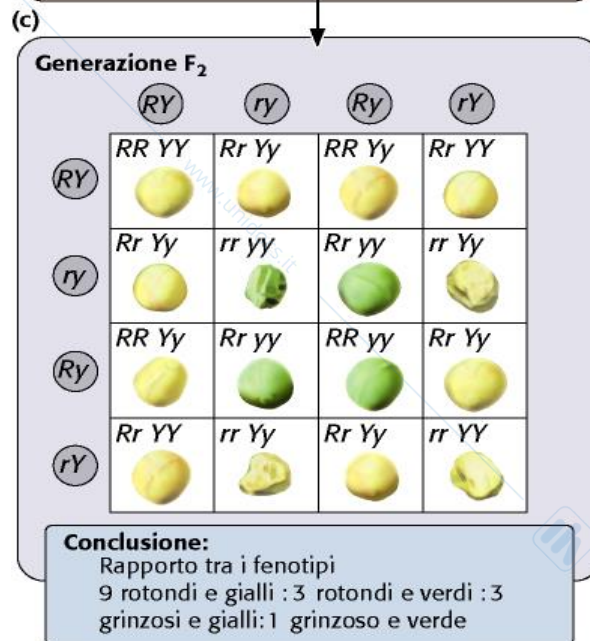
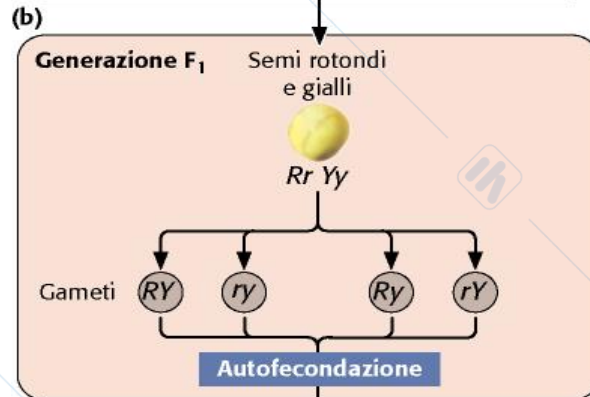
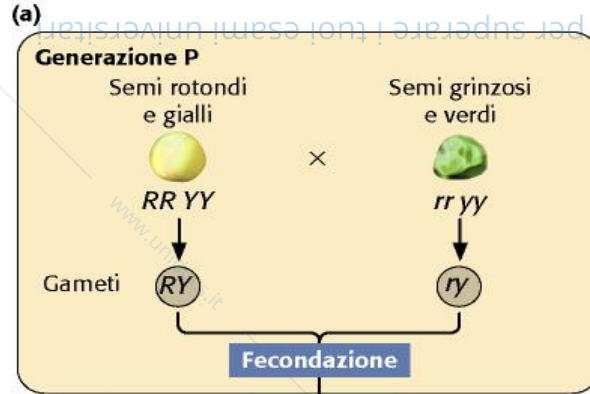
- Si costruisce una griglia
- Si pongono i gameti di un individuo nel lato superiore e quelli dell'altro individuo lungo il lato inferiore sinistro



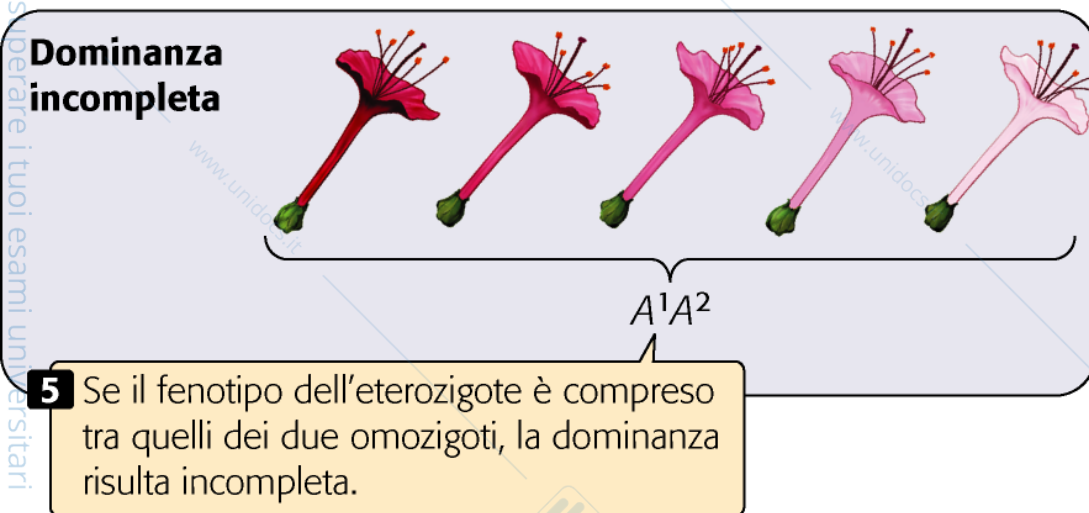
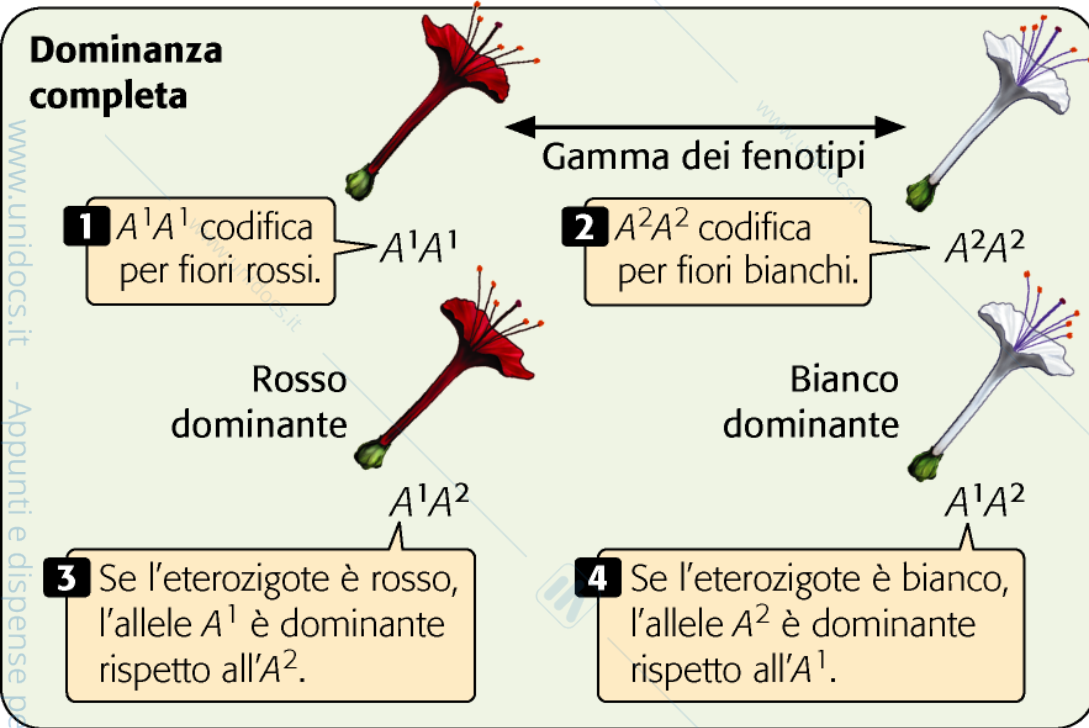
PRINCIPIO DELL'ASSORTIMENTO INDIPENDENTE: IIIa LEGGE DI MENDEL

- Gli alleli in loci differenti si separano in modo autonomo l'uno dall'altro.
- Si applica a caratteri codificati da loci localizzati su cromosomi differenti perché durante l'anafase della I meiosi ogni coppia di cromosomi omologhi si separa in modo autonomo da tutte le altre

9 gialli lisci
 3 verdi lisci
 3 gialli rugosi
 1 verde rugoso



9:3:3:1



Per queste eccezioni si preferisce oramai definire la Prima legge di Mendel **Legge della uniformità degli ibridi**

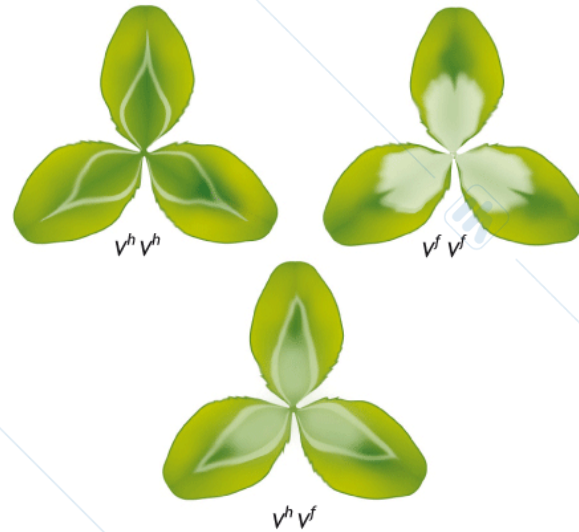
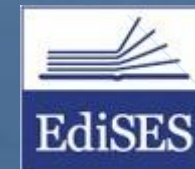


Figura 11.14 Codominanza. Nelle foglie di trifoglio sono evidenti alcune aree prive di colore che presentano un particolare pattern di colorazione, geneticamente determinato. Dall'incrocio di piante omozigoti che manifestano differenti pattern di colorazione ($V^h V^h \times V^f V^f$), si ottengono individui eterozigoti ($V^h V^f$) che manifestano entrambe le caratteristiche formazioni colorate dei parents.



G. De Leo, S. Fasano, E. Ginelli
Biologia e Genetica III Ed.
EdiSES



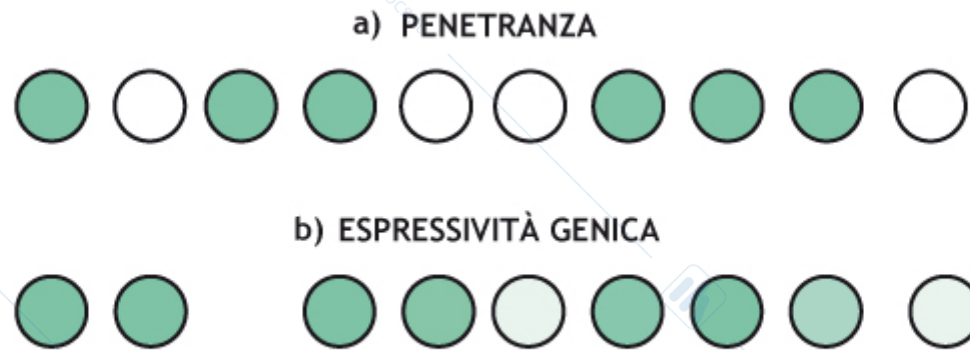
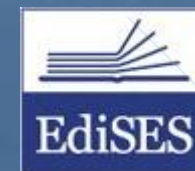


Figura 11.30 Penetranza ed espressività. Ogni cerchio rappresenta un organismo che possiede il genotipo per un ipotetico carattere "intensità di pigmentazione": **(a)** penetranza, non tutti gli organismi riescono a manifestare il carattere nonostante tutti posseggano la stessa potenzialità; **(b)** espressività, il grado di manifestazione del carattere è variabile nei diversi organismi sebbene essi posseggano la stessa potenzialità.



G. De Leo, S. Fasano, E. Ginelli
Biologia e Genetica III Ed.
EdiSES



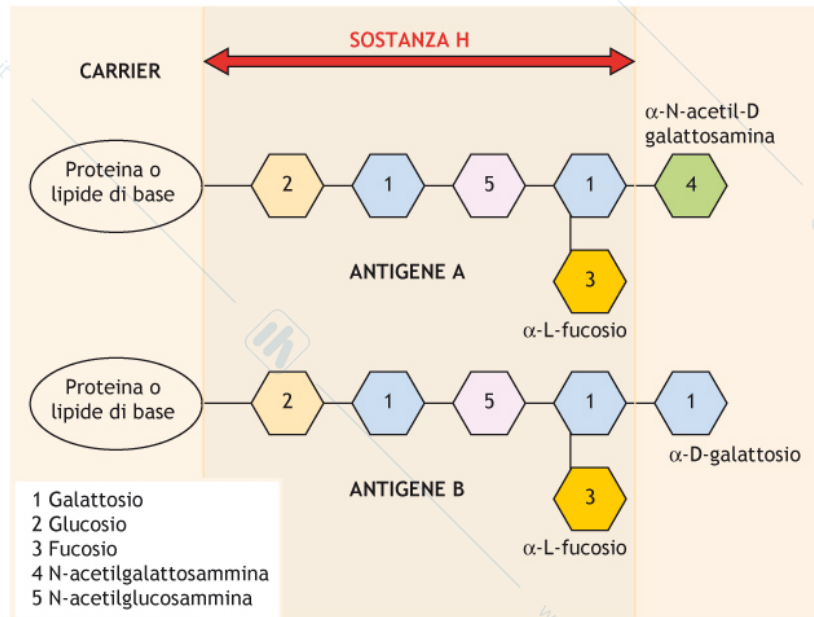
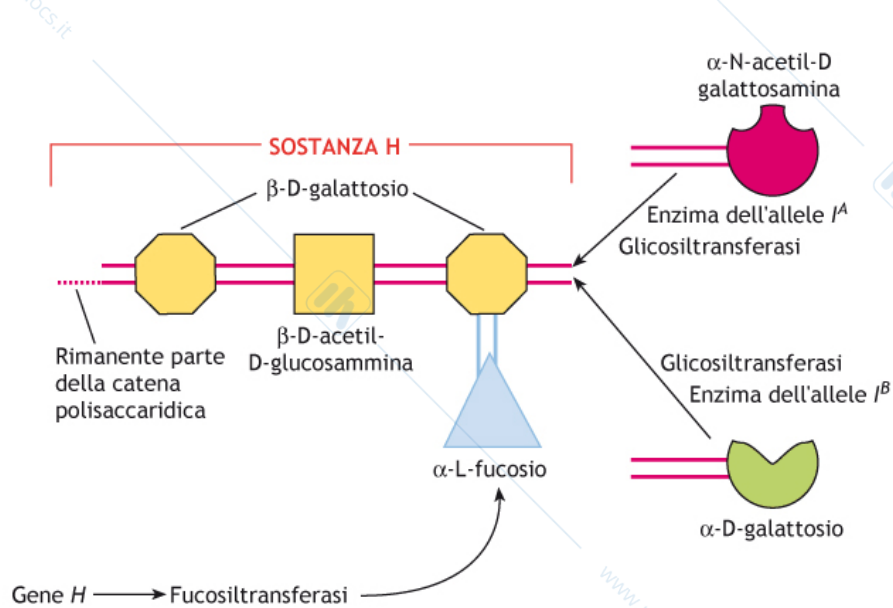


Figura 12.40 Struttura degli antigeni eritrocitari A e B. Carrier – sostanza/antigene H – α -N-acetil-D-galattosamina (o antigene A); carrier – sostanza/antigene H – α -D-galattosio (o antigene B).



G. De Leo, S. Fasano, E. Ginelli
Biologia e Genetica III Ed.
EdiSES





G. De Leo, S. Fasano, E. Ginelli
Biologia e Genetica III Ed.
EdiSES

Figura 12.41 Costituzione degli antigeni eritrocitari A e B. Completamento dell'antigene H (sostanza H) per aggiunta al precursore di una molecola di α -L-fucosio ad una di β -D-galattosio; a quest'ultimo è aggiunta, dalla glicosiltransferasi (codificata dal gene I^A) l' α -N-acetil-D-galattosamina convertendo così l'antigene H in A; nel caso invece in cui al β -D-galattosio della sostanza H venga aggiunto l' α -D-galattosio, ad opera di una glicosiltransferasi (codificata dal gene I^B), si giunge alla costituzione dell'antigene B.



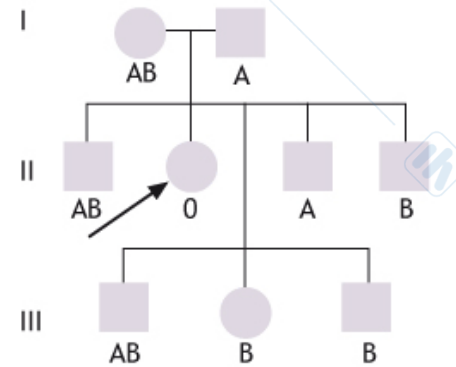


















Figura 12.42 Fenotipo Bombay. Albero genealogico in cui una donna (II.2) mostra il fenotipo Bombay. Fenotipicamente appare di gruppo 0, possiede la sostanza H incompleta perché l'allele recessivo *h*, in omozigosi, impedisce la sintesi di una fucosiltransferasi funzionante.



G. De Leo, S. Fasano, E. Ginelli
Biologia e Genetica III Ed.
EdiSES



(a) Fenotipo (gruppo sanguigno)	(b) Genotipi (vedi pagg. 263-264)	(c) Anticorpi presenti nel siero	(d) Risultato aggiungendo globuli rossi dei gruppi indicati al siero dei gruppi di sinistra			
			A	B	AB	O
A	AA O Ai	Anti-B				
B	BB O Bi	Anti-A				
AB	AB	—				
O	ii	Anti-A Anti-B				

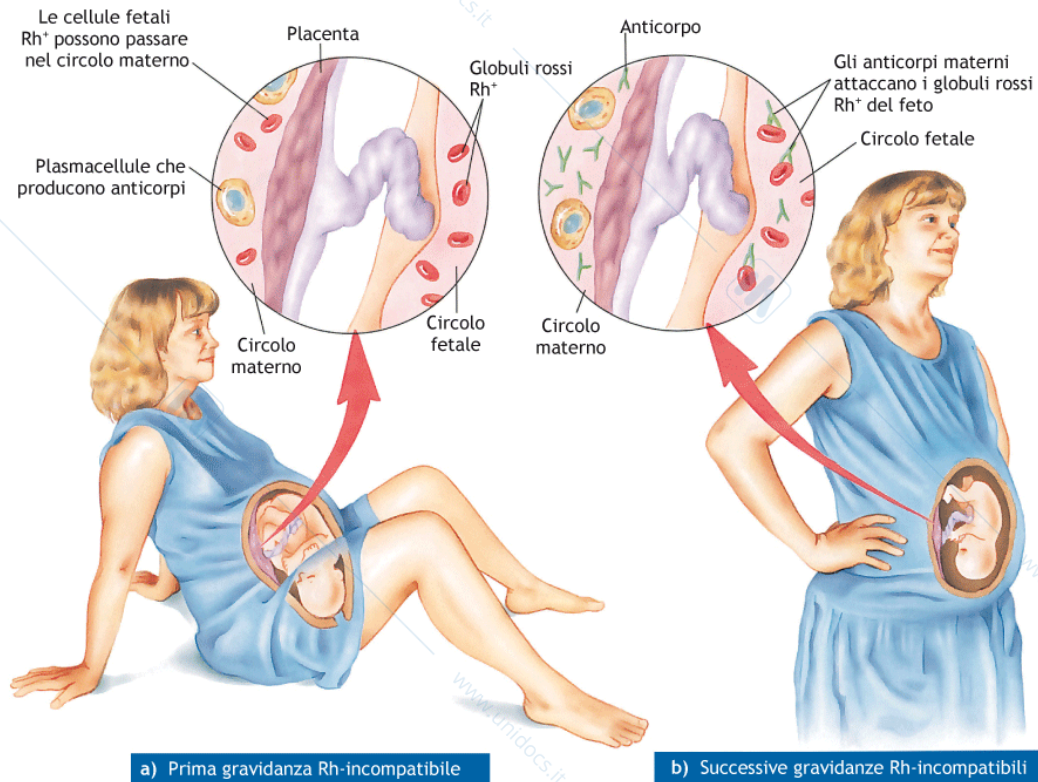


Figura 12.44 **Gravidanza Rh-incompatibile.** Gli eritrociti fetali con antigene Rh⁺ possono entrare nel circolo materno (in genere durante il parto di un figlio Rh⁺) di una donna Rh⁻. In questo caso la madre produrrà anticorpi anti-Rh che, in successive gravidanze raggiungeranno il circolo fetale di un feto Rh⁺, distruggendo gli eritrociti e quindi producendo emolisi massiva (malattia emolitica del neonato).



G. De Leo, S. Fasano, E. Ginelli
Biologia e Genetica III Ed.
EdiSES



Epistasi

- A volte l'effetto di una interazione genica consiste nel fatto che un gene (epistatico) maschera quella di un altro gene (ipostatico) a livello di un locus differente

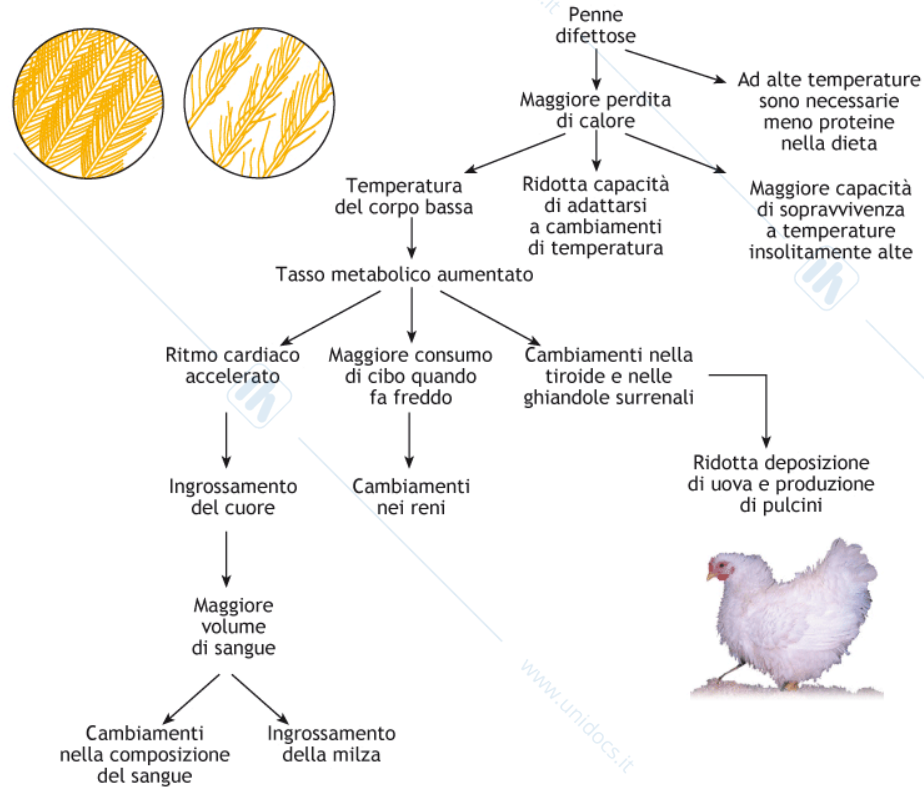


Figura 11.16 Pleiotropia. Nei polli, la mutazione nel gene che determina la qualità delle penne incide simultaneamente su più caratteri, come la produzione delle uova, la morfologia di alcuni organi, la capacità di adattamento all'ambiente.

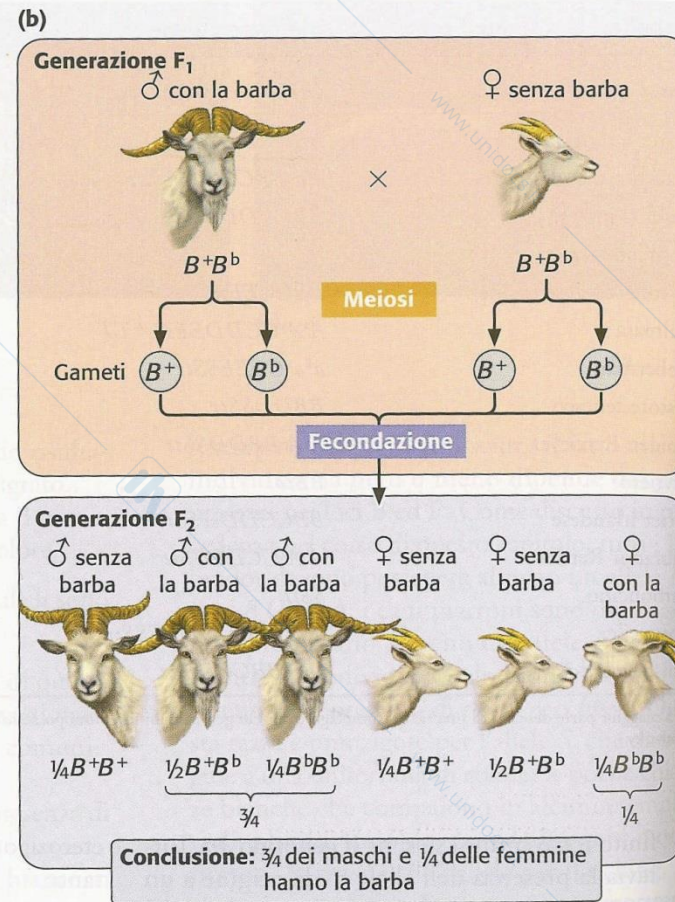
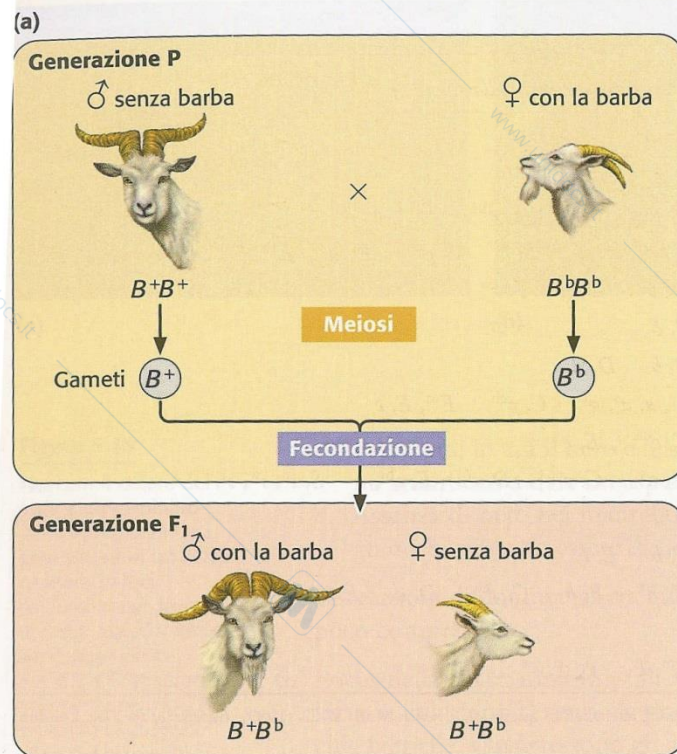


Figura 5.11

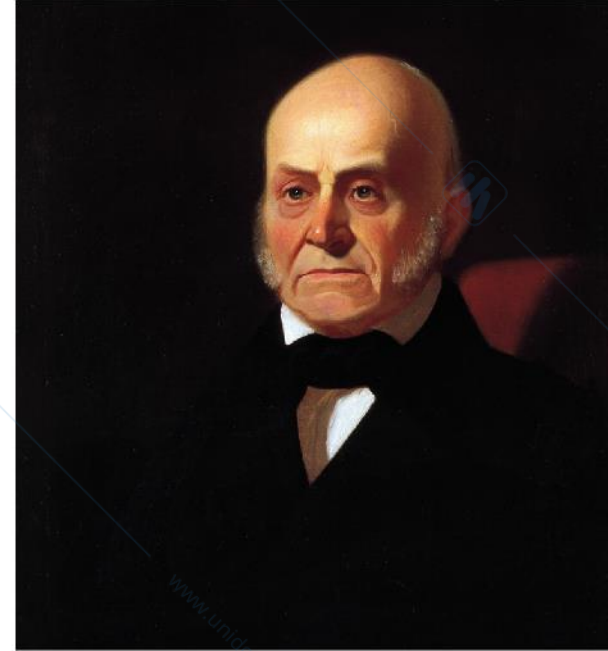
I geni che codificano i caratteri influenzati dal sesso sono ereditati secondo i principi di Mendel, ma espressi in modo differente nei maschi e nelle femmine.

I caratteri influenzati dal sesso sono determinati di geni autosomici, ereditati mendelianamente ed espressi differenzialmente tra i maschi e le femmine. Negli esseri umani ne è un esempio la calvizie, si ritiene dominante nei maschi e recessivo nelle femmine, nelle capre la barba

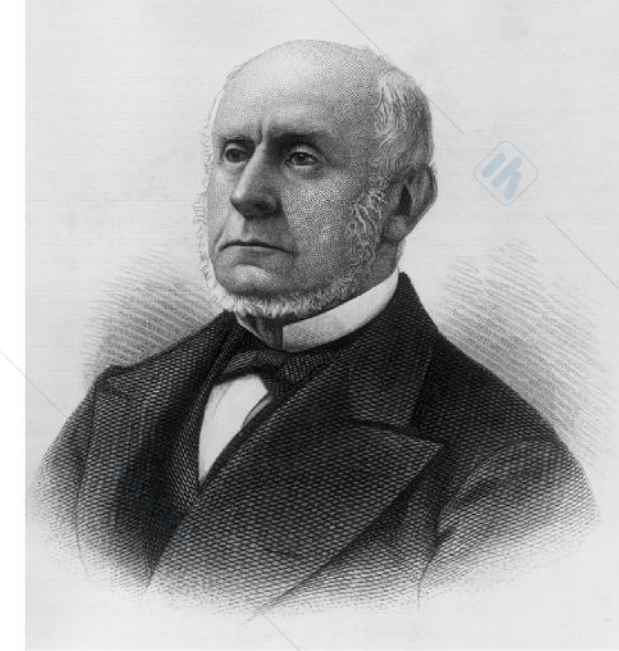
(a)



(b)



(c)



Tre generazioni di uomini, la calvizie è il risultato di un gene autosomico ritenuto dominante negli uomini, recessivo nelle donne

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

Eredità citoplasmatica

- I principi di Mendel si basano sull'assunto che i geni sono localizzati sui cromosomi presenti nel nucleo della cellula
- Tuttavia esiste anche un'eredità citoplasmatica
- Cloroplasti e mitocondri contengono infatti DNA

Questa cellula contiene un numero uguale di mitocondri con geni selvatici e mitocondri con geni mutati.

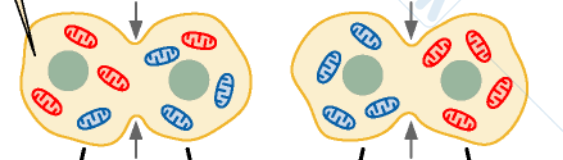
I mitocondri segregano in maniera casuale nel corso della divisione cellulare.

Divisione cellulare

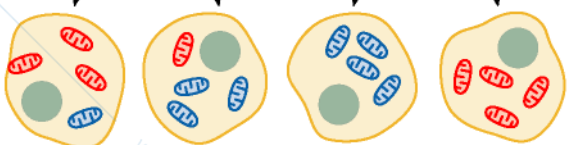


Replicazione dei mitocondri

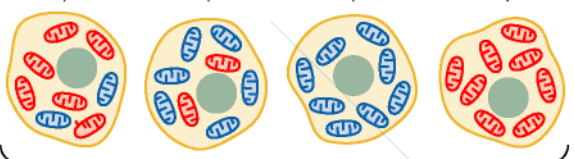
La segregazione casuale dei mitocondri durante la divisione cellulare...



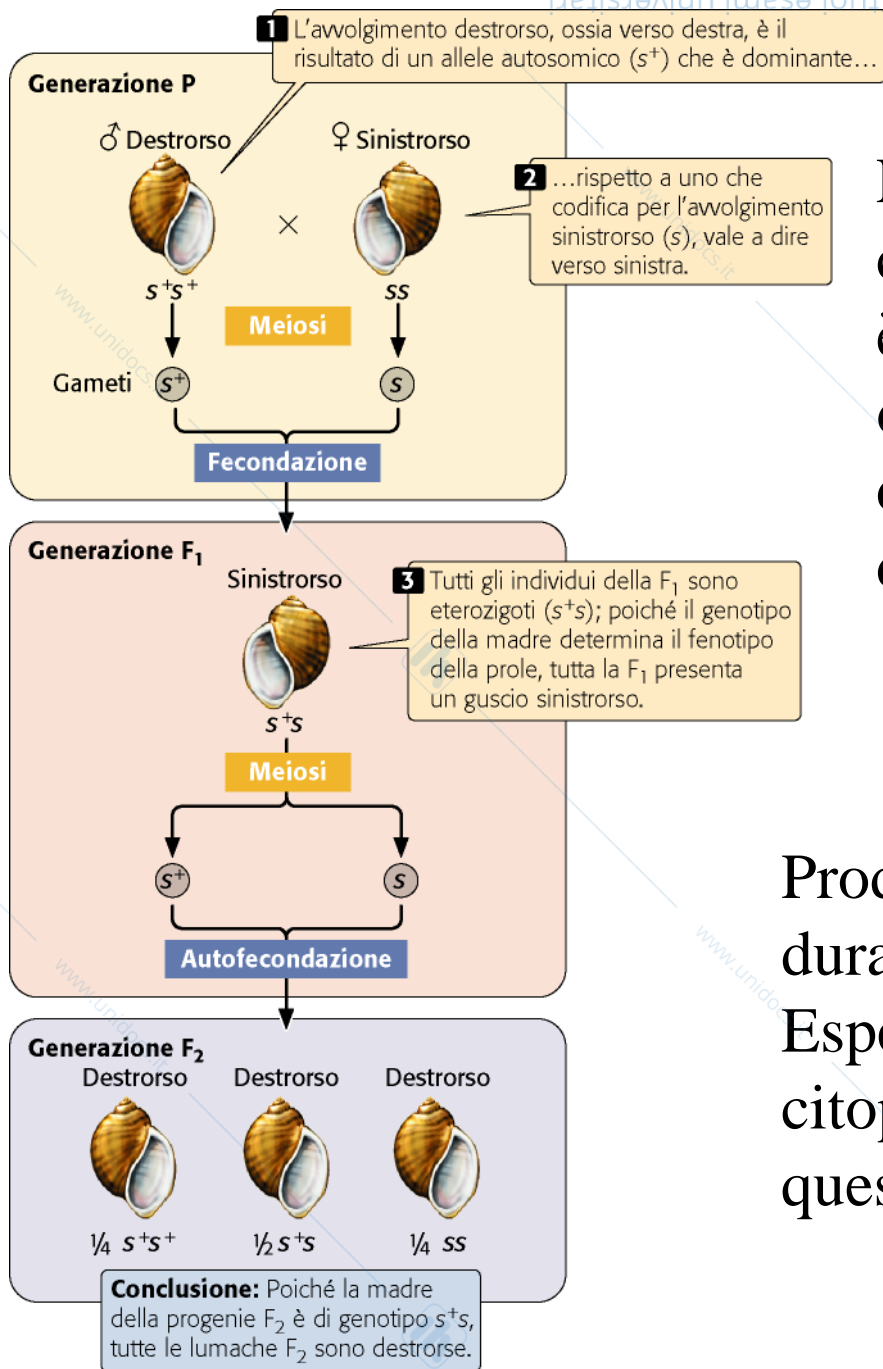
Divisione cellulare



Replicazione dei mitocondri



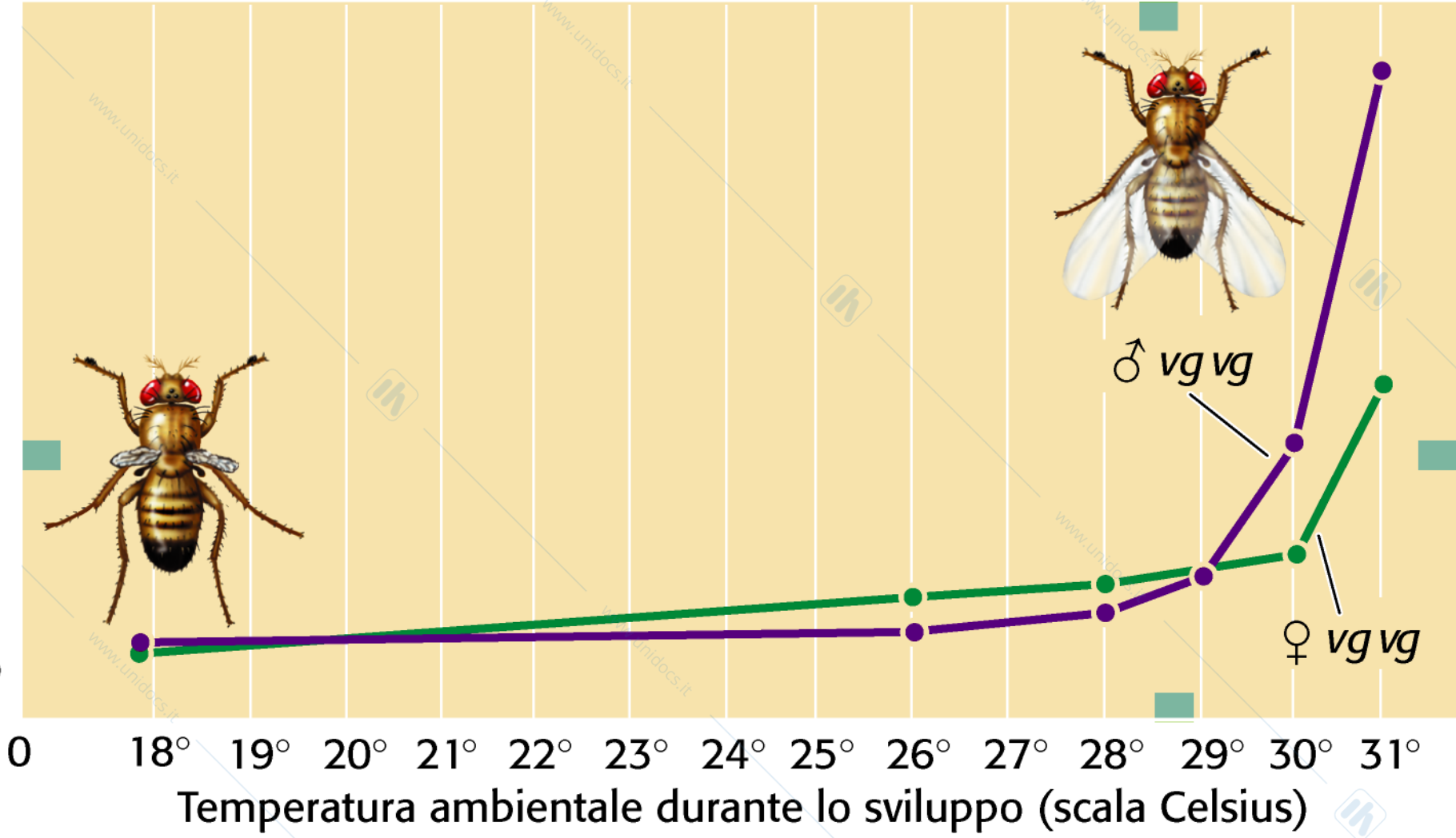
...porta a cellule della progenie diverse per numero di mitocondri contenenti geni selvatici e mutati.



La spiralizzazione della conchiglia è guidato dal genoma materno e dall'orientamento del fuso mitotico della prima divisione di segmentazione

Prodotti che dirigono fuso prodotti durante ovogenesi e conservati. Esperimenti di iniezioni citoplasmatiche hanno confermato questa ipotesi

Lunghezza media delle ali (mm)



Ma ci possono essere anche interazioni tra geni ed ambiente



Allevato a 20 °C
o a temperature inferiori



Allevato a temperature
superiori a 30 °C

Il pigmento scuro si sviluppa solo quando l'animale viene allevato ad una data temperatura: **ALLELE TEMPERATURA-SENSIBILE**

EREDITA' MULTIFATTORIALE

- Quando un carattere è determinato sia da geni che da altri fattori di natura non genetica

- In contrasto con quelli monofattoriali

Sono generalmente caratteri quantificabili

Per studiarli è necessario analizzare un alto numero di individui in una popolazione