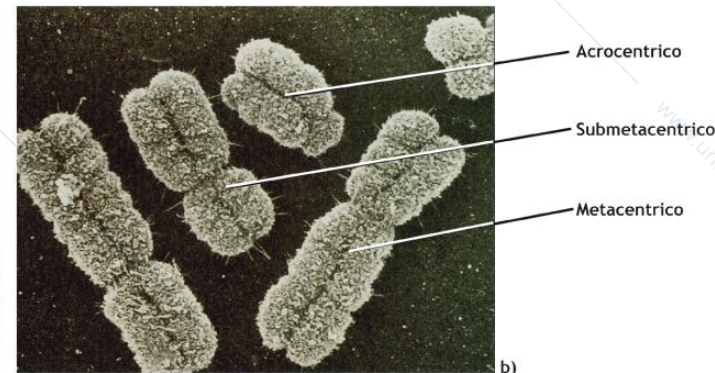


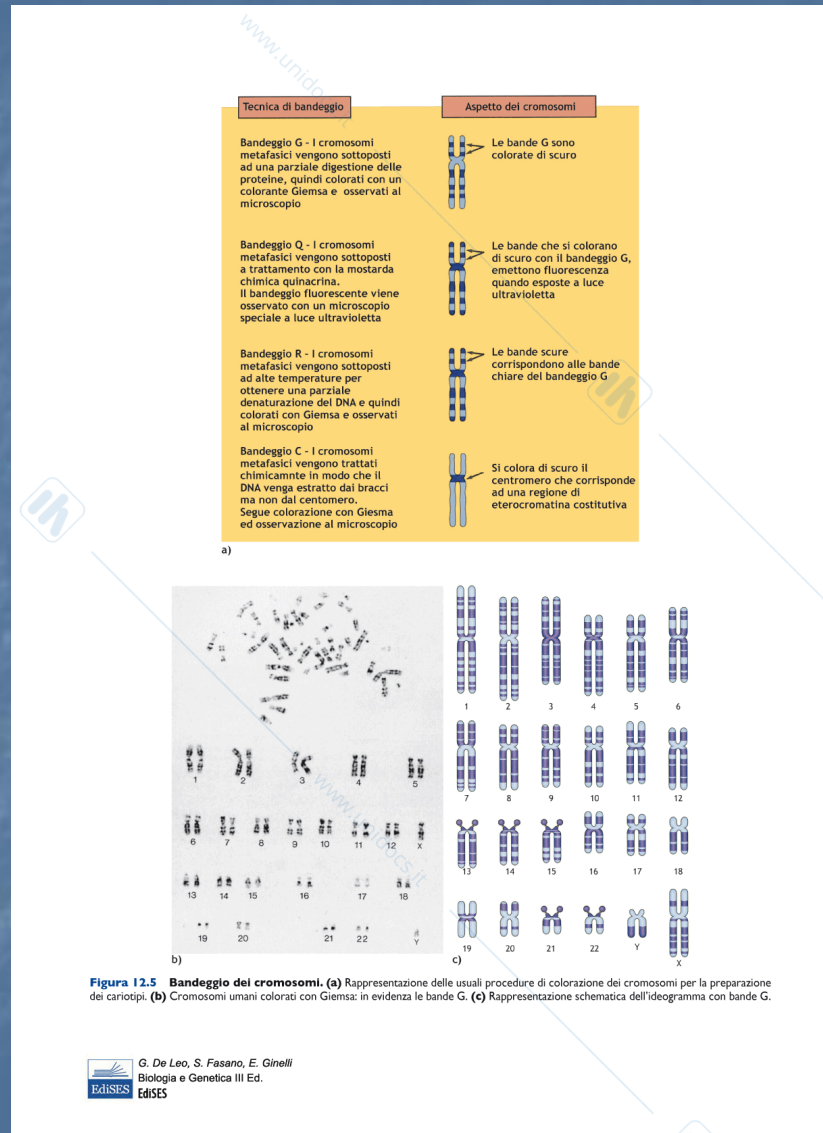
a)

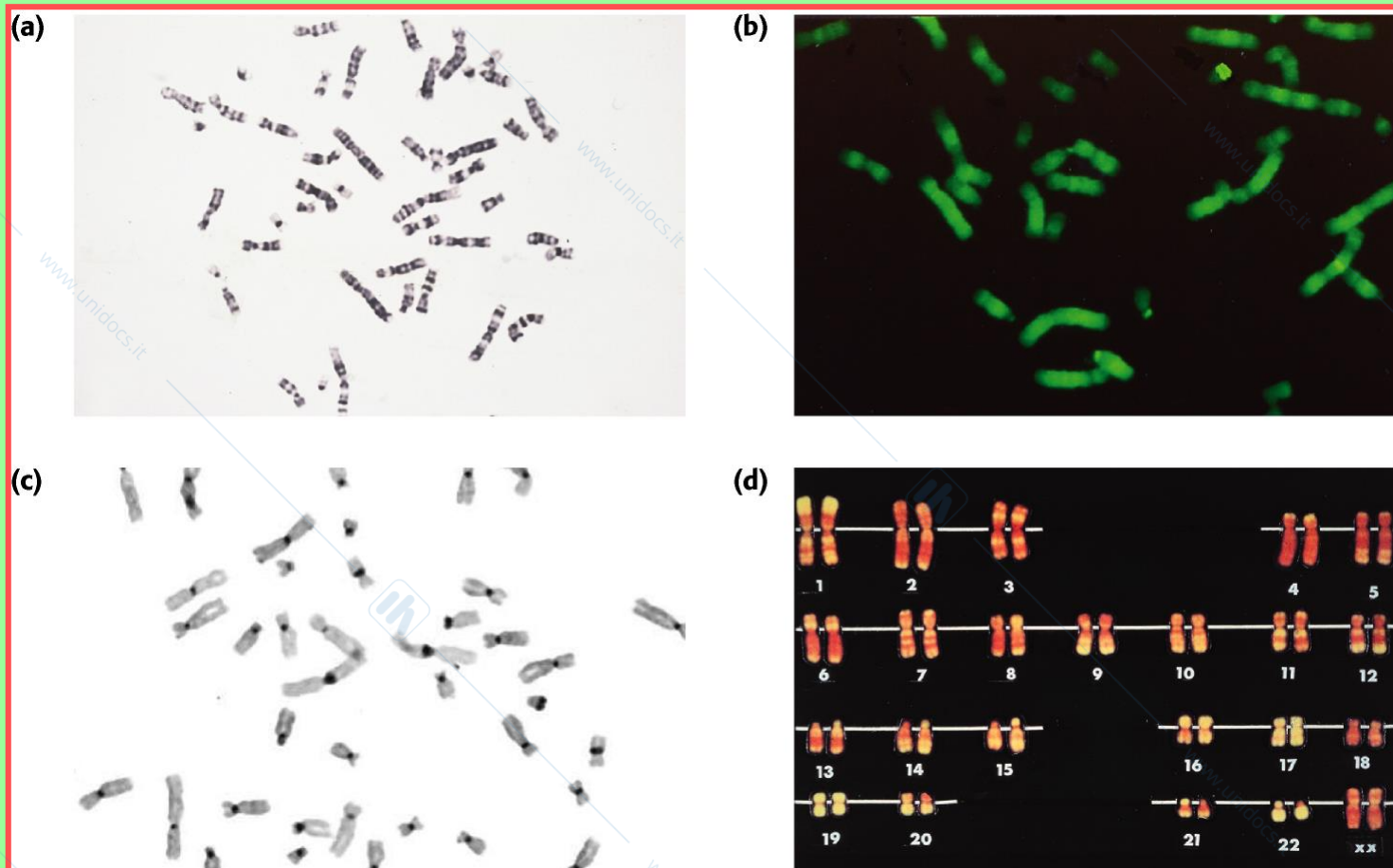


b)

Figura 12.4 Classificazione generale dei cromosomi basata sulla posizione del centromero. (a) Rappresentazione schematica dei tre tipi di cromosoma; (b) immagine microscopica di una piastra metafisica che mostra gli stessi tipi di cromosomi.

- Raccolta sangue venoso
- Mezzo coltura più fitoemoagglutinina
- Coltura 72-96 ore a 37°C
- Colchicina
- Soluzione ipotonica
- Fissazione metanolo acido acetico
- Goccia su vetrino
- Colorazione con Giemsa
- Analisi delle piastre





• Varii tipi di Bandeggio:

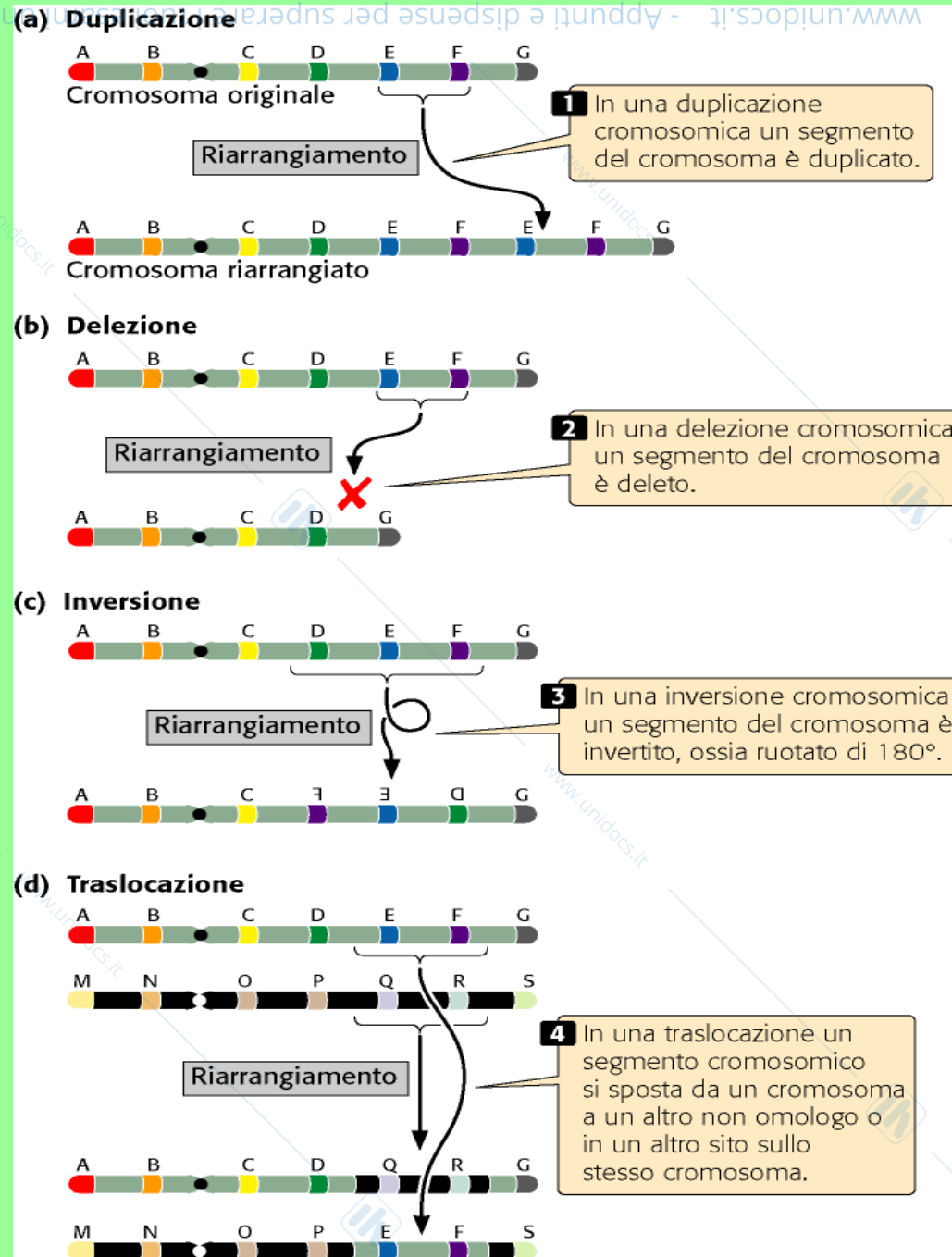
a- bande G (evidenzia aree di DNA ricche di AT)

b- bande Q effettuato con quinacrina

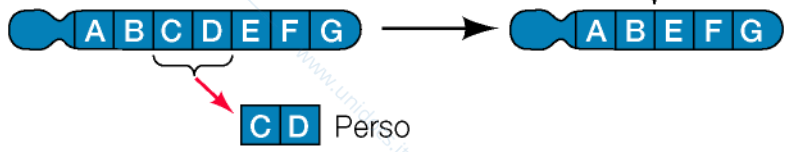
c- bandeggio C evidenzia i centromeri

d- bandeggio R evidenzia aree di DNA ricche di CG

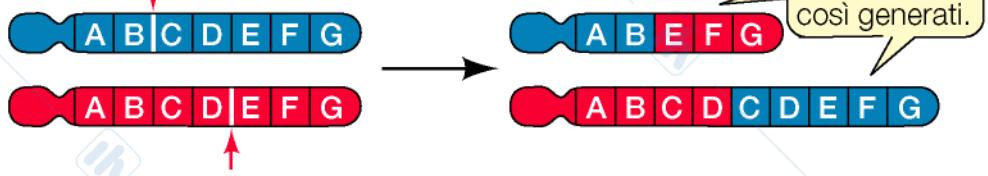
Riarrangiamenti cromosomici:



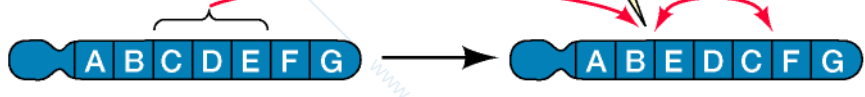
(a) **Delezione** è la perdita di un segmento di un cromosoma.



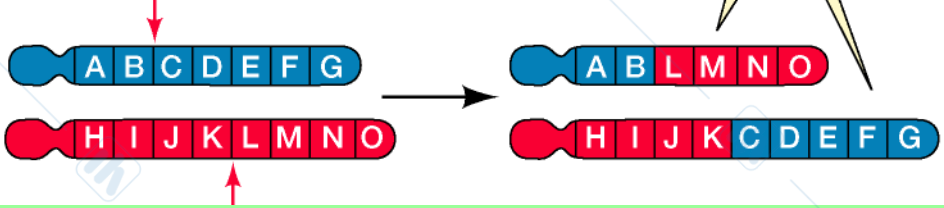
(b) **Duplicazione e delezione** si verificano quando cromosomi omologhi si rompono in punti diversi...



(c) Una **inversione** consiste nel reinserimento di un segmento rotto in modo invertito.

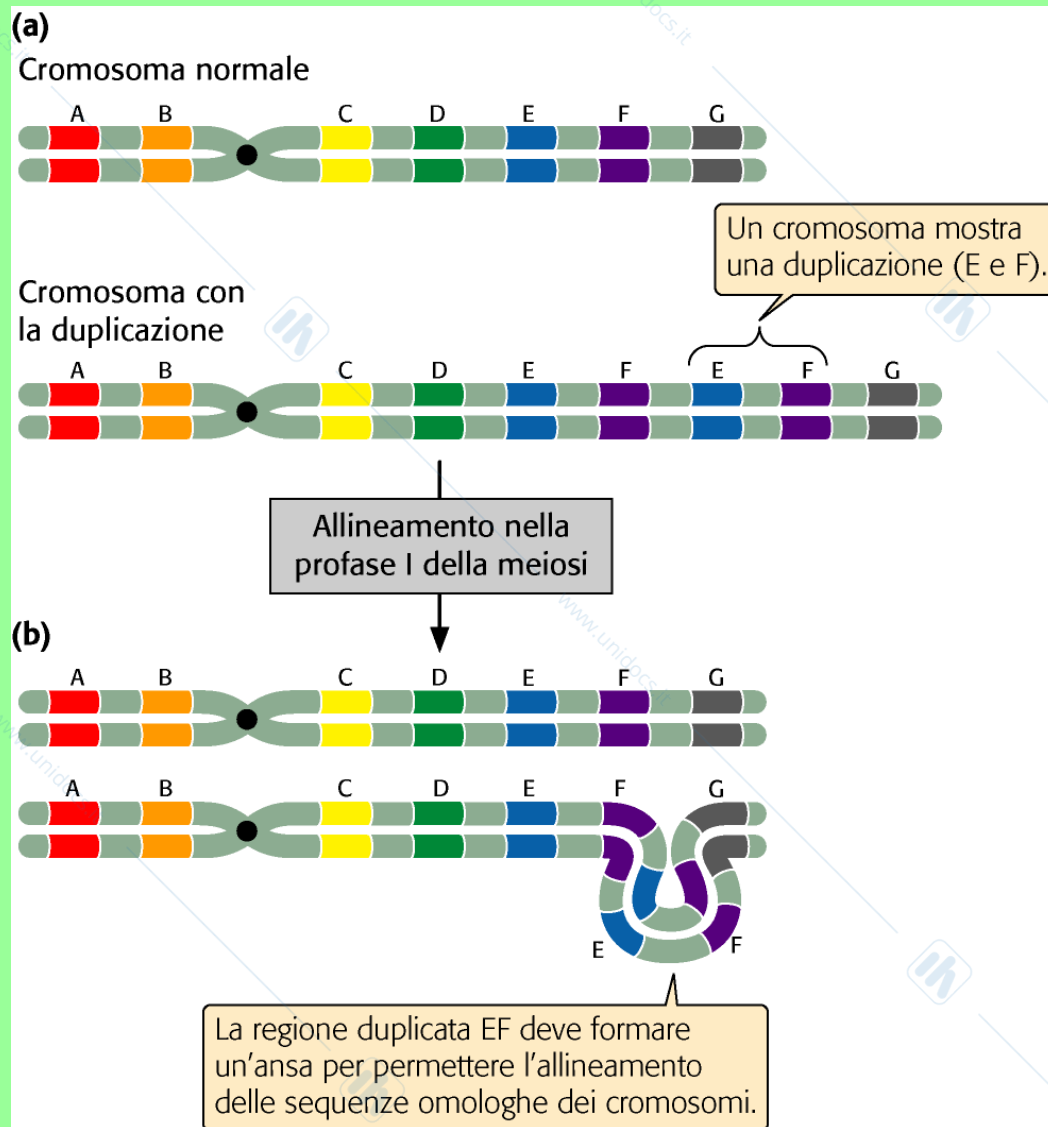


(d) Una **traslocazione reciproca** tra cromosomi non omologhi si verifica quando questi scambiano tra loro frammenti.



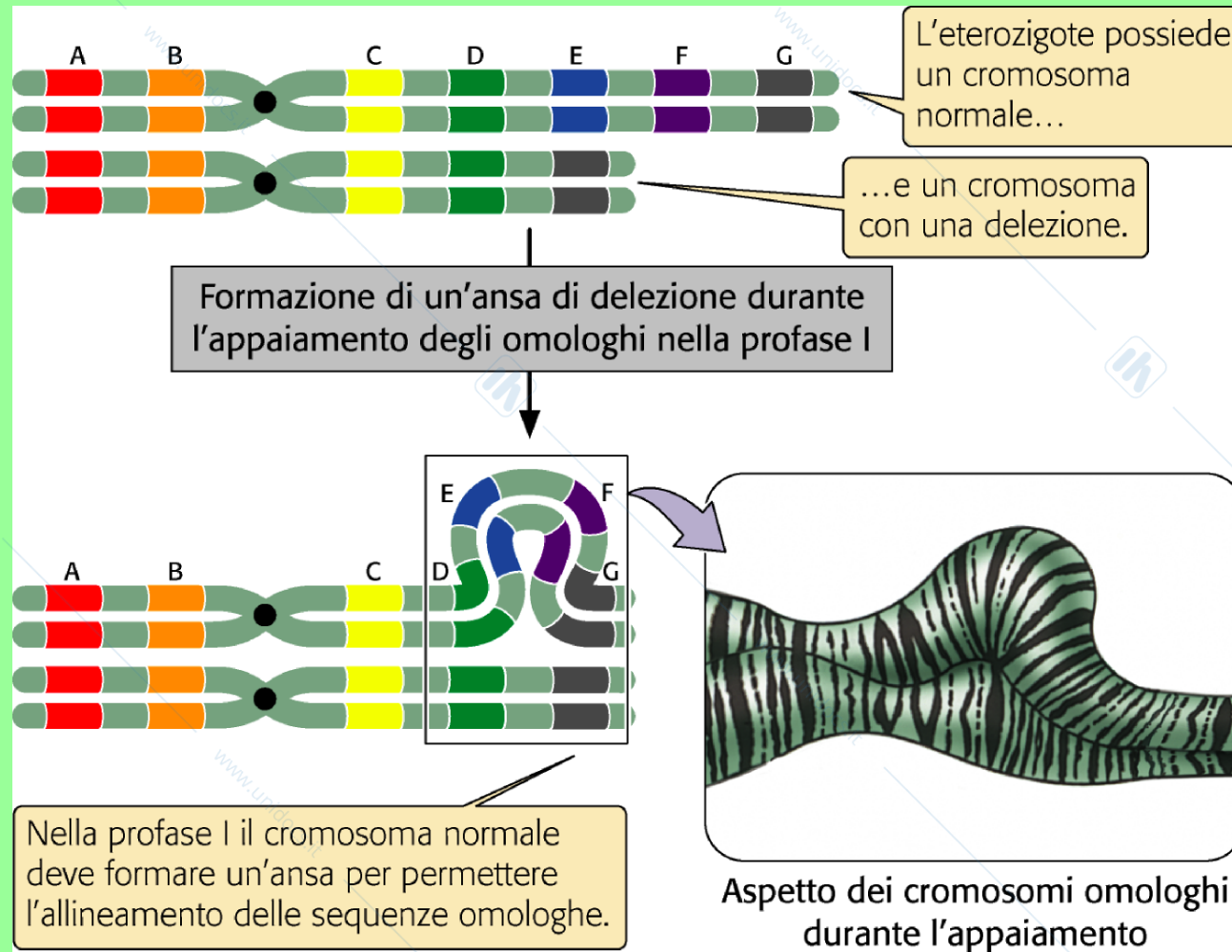
Duplicazioni

- Un segmento cromosomico viene raddoppiato
- Negli individui eterozigoti per una duplicazione, la regione duplicata formerà un'ansa quando i cromosomi omologhi si appaiano durante la meiosi



- Perdita di parte di un cromosoma.
- Negli individui eterozigoti per la delezione uno dei cromosomi formerà un'ansa
- Molte delezioni cromosomiche sono letali in omozigosi e producono effetti deleteri in eterozigosi.
- Possono provocare l'espressione di alleli recessivi

Delezioni

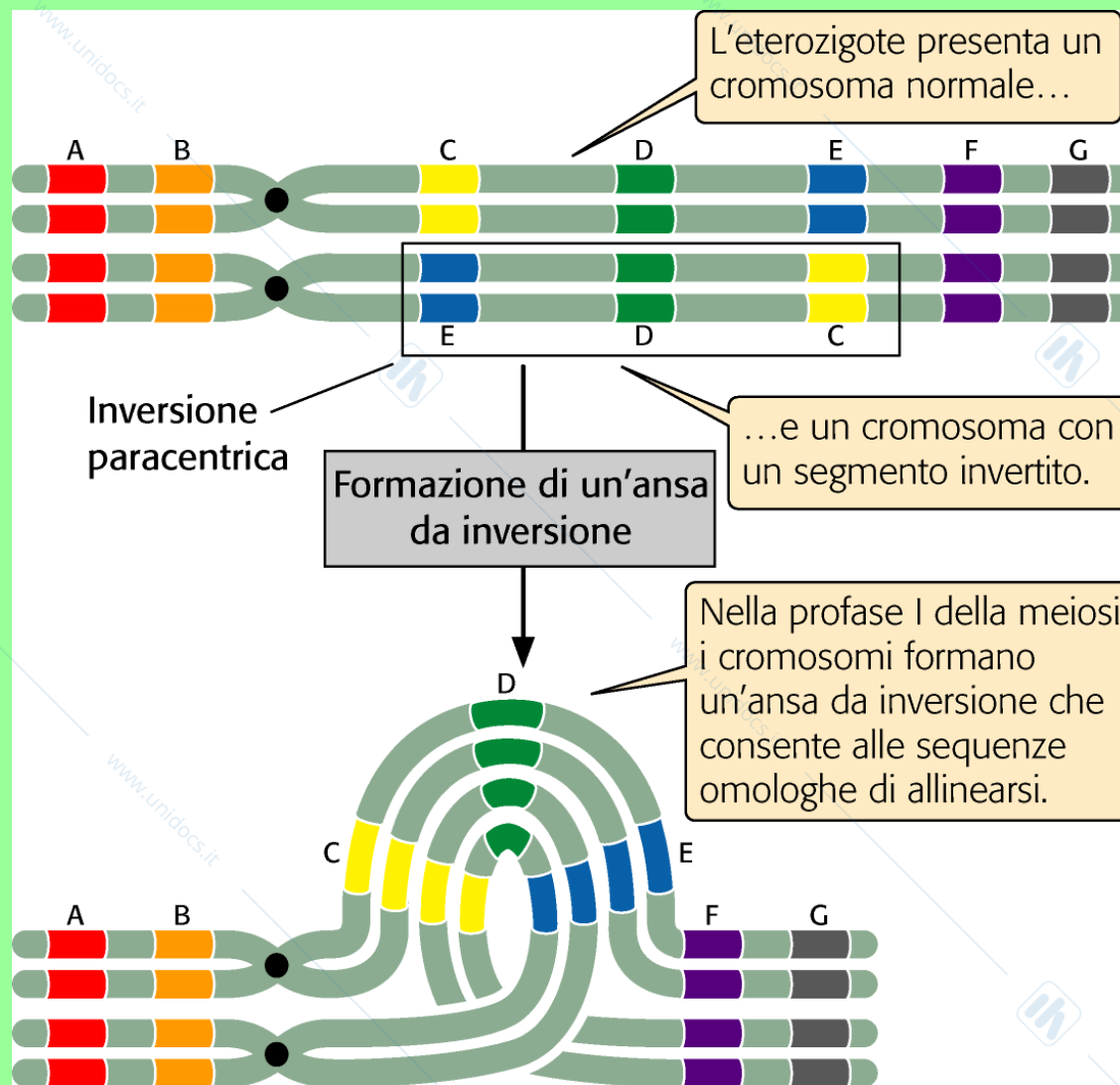


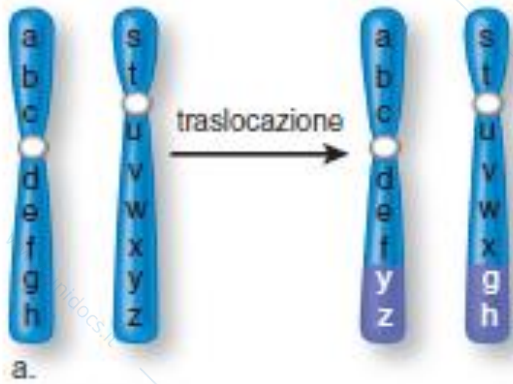
Alcuni riarrangiamenti cromosomici nell'uomo

<i>Tipo riarrangiamento</i>	<i>Cromosoma</i>	<i>Malattia</i>	<i>Sintomi</i>
Duplicazione	4, braccio corto	/	Microcefalia, collo corto, ritardo mentale
Duplicazione	4, braccio lungo	/	Microcefalia, fronte sfuggente, malformazioni mani
Duplicazione	9, braccio corto	/	Ritardo mentale, malformazione mani
Delezione	5, braccio corto	Sindrome cri du chat	Microcefalia, pianto caratteristico, occhi distanti, viso caratteristico, ritardo mentale
Delezione	15, braccio lungo (70% dei casi)	Sindrome Prader-Willi	Difficoltà alimentazione, ma comparsa di obesità dopo l'anno di vita, ritardo mentale

Inversioni

- Le inversioni che includono il centromero si chiamano **pericentriche**, quelle che non lo includono **paracentriche**





a.



b.

Figura 13.5 Traslocazione.

a. Quando i cromosomi 2 e 20 si scambiano dei segmenti ne risulta la sindrome di Alagille perché la traslocazione rompe un allele sul cromosoma 20. b. I lineamenti distintivi del viso sono una delle caratteristiche della sindrome di Alagille.

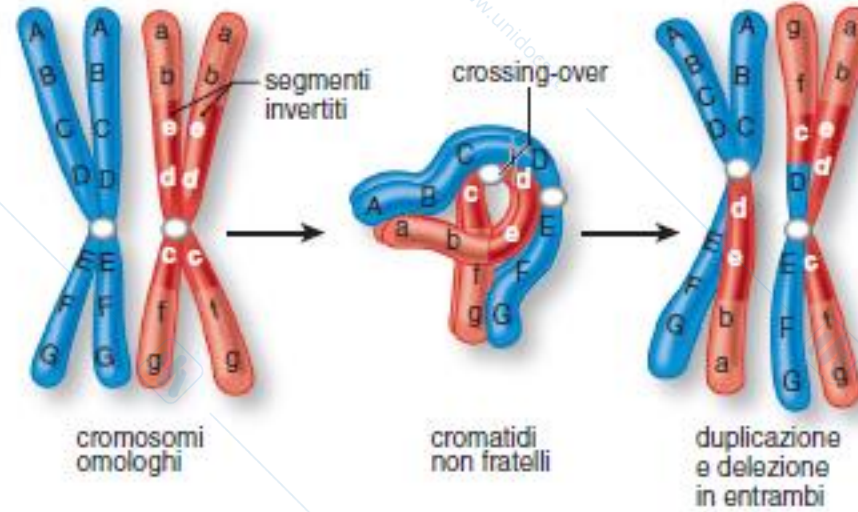


Figura 13.6 Inversione.

(Sinistra) Un segmento è invertito nei cromatidi fratelli di un omologo. Si noti che nel cromosoma rosso si trova la sequenza *edc* invece di *cde*. (Centro) I cromatidi non fratelli possono allinearsi solo quando la sequenza invertita forma un anello interno. Dopo il crossing-over possono verificarsi una duplicazione e una delezione. (Destra) I cromatidi non fratelli in corrispondenza della freccia sinistra hanno alleli *AB* e *ab* e non *fg* e *FG*. I cromatidi non fratelli in corrispondenza della freccia destra hanno alleli *gf* e *GF* e non *AB* e *ab*.

Reduction deformities involving extremities of all four limbs



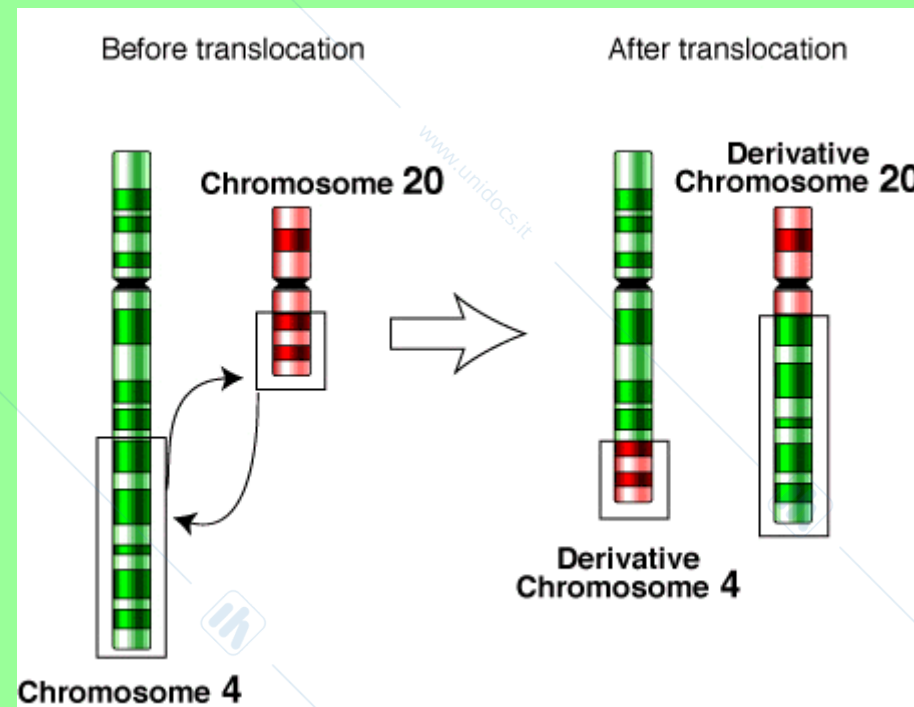
- Lobster claw hands & feet
- Ulnar hypoplasia
- Absent digits



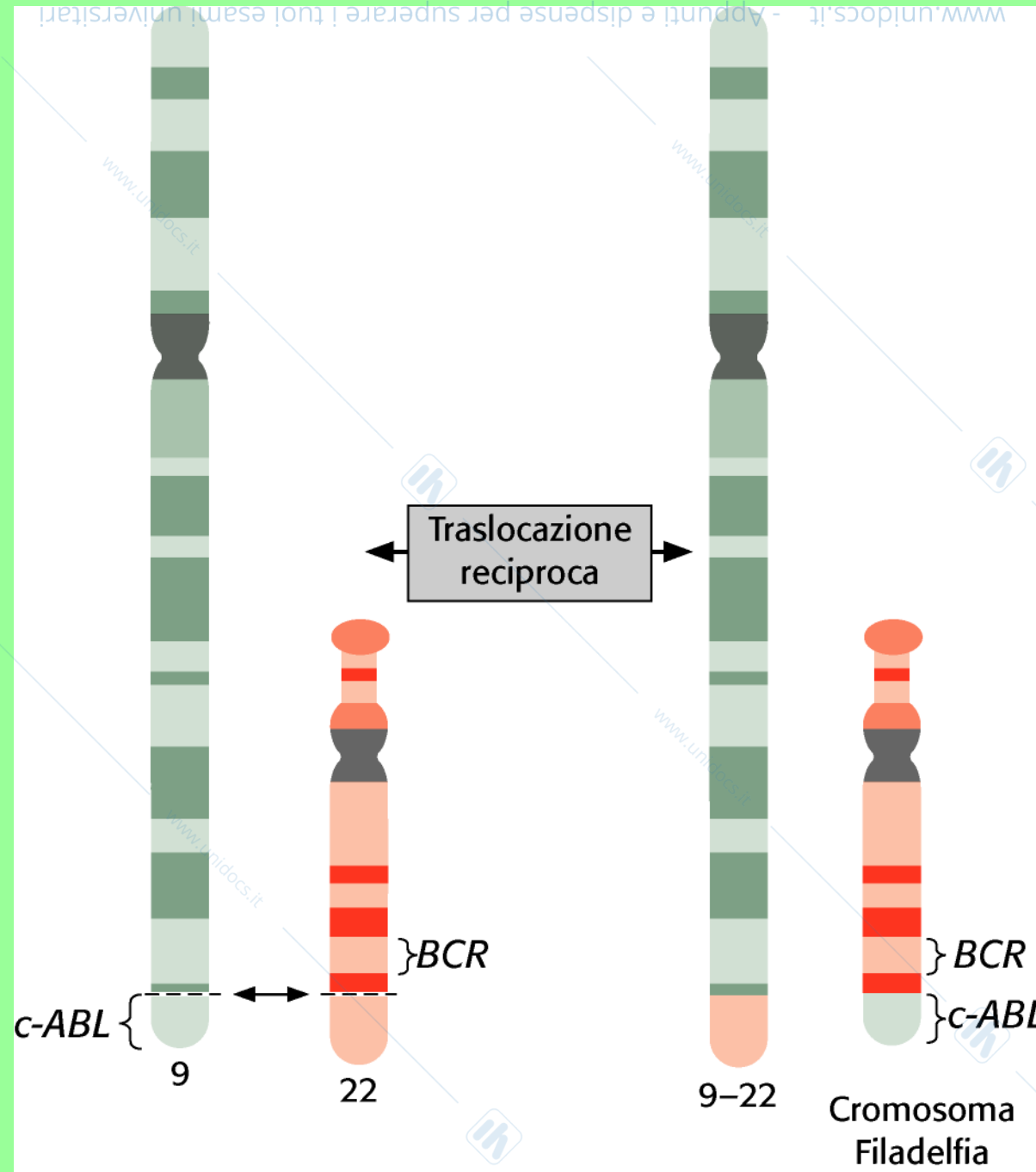
46,XY t(2;18)(q14;p11)

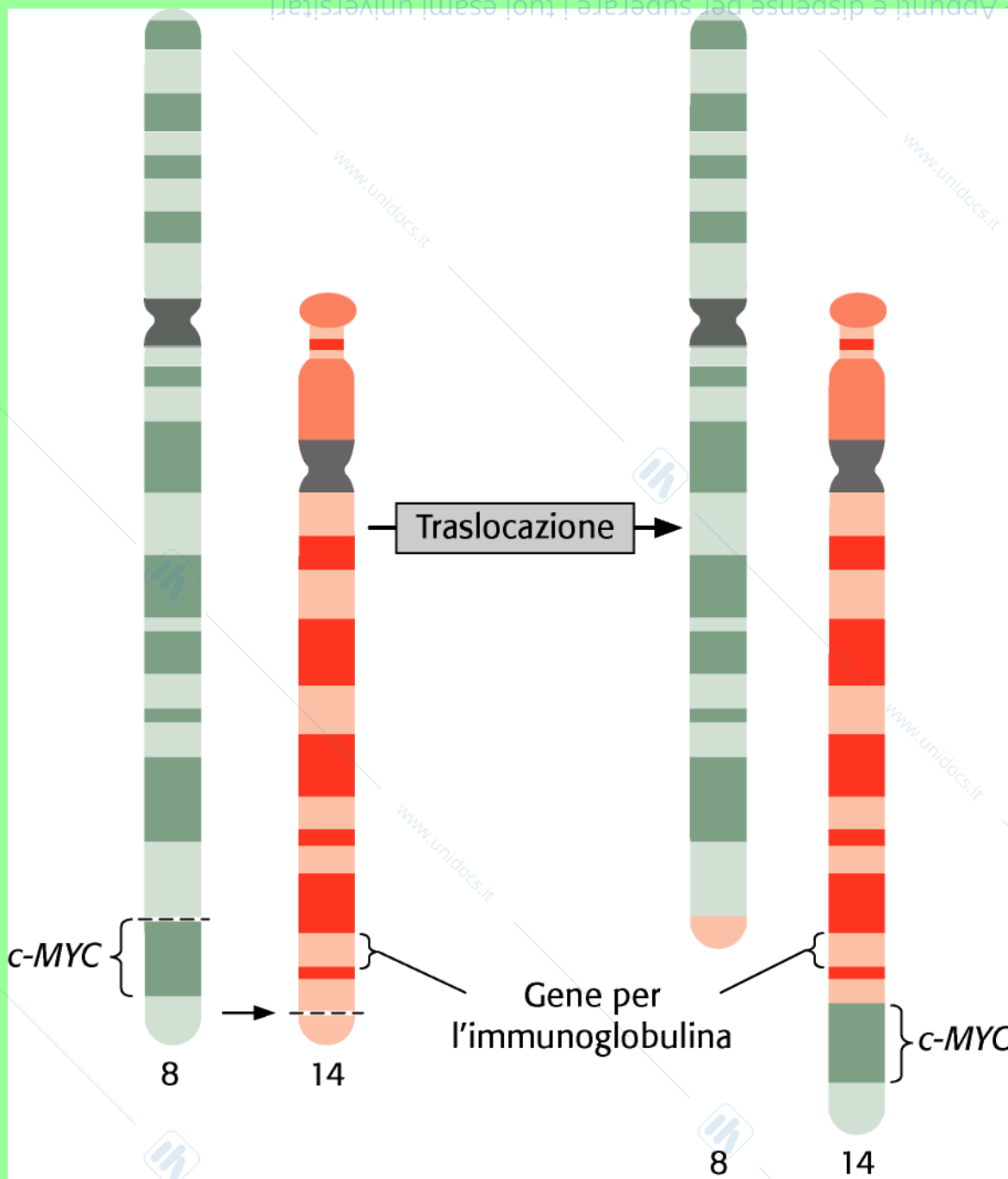
Traslocazione reciproca

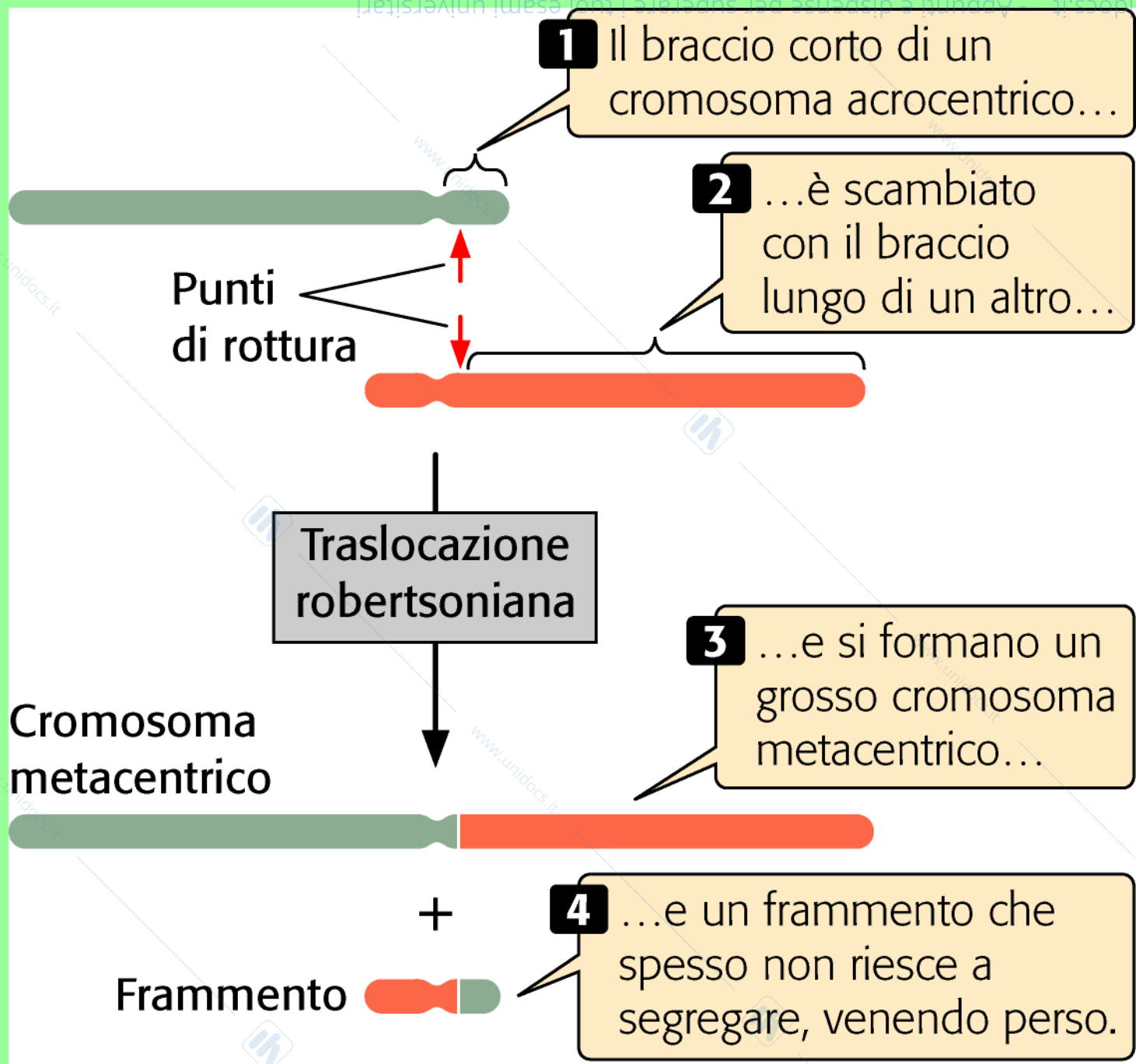
- Possono dar luogo ad altre a nuovi legami tra geni, che ne modificano l'espressione
- Se la rottura avviene all'interno di un gene si distrugge la sua funzione
- Le traslocazioni sono frequentemente accompagnate da delezioni



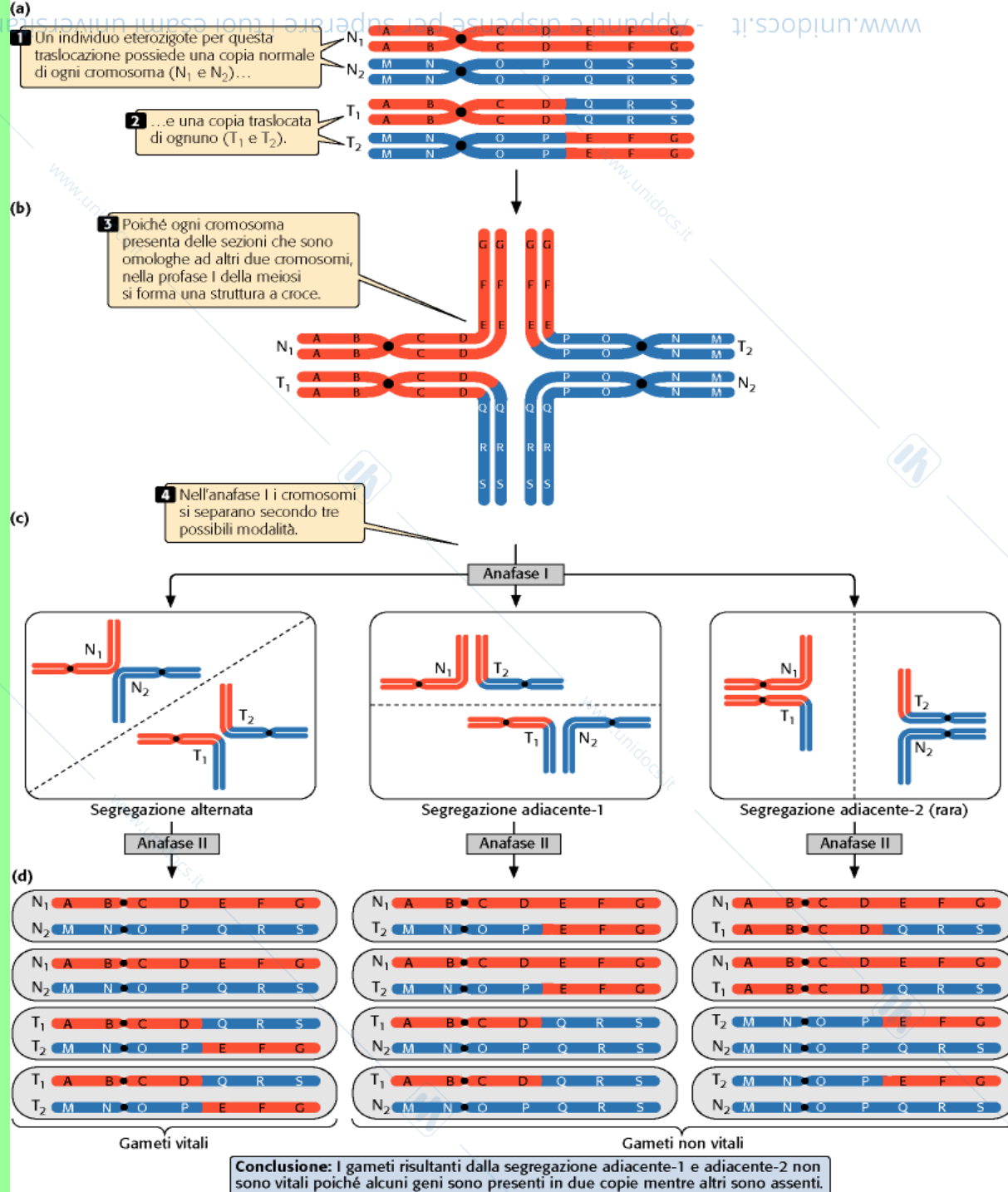
Traslocazione reciproca tra i cromosomi 9 e 22 causa la leucemia mieloide cronica







Le traslocazioni reciproche alla meiosi



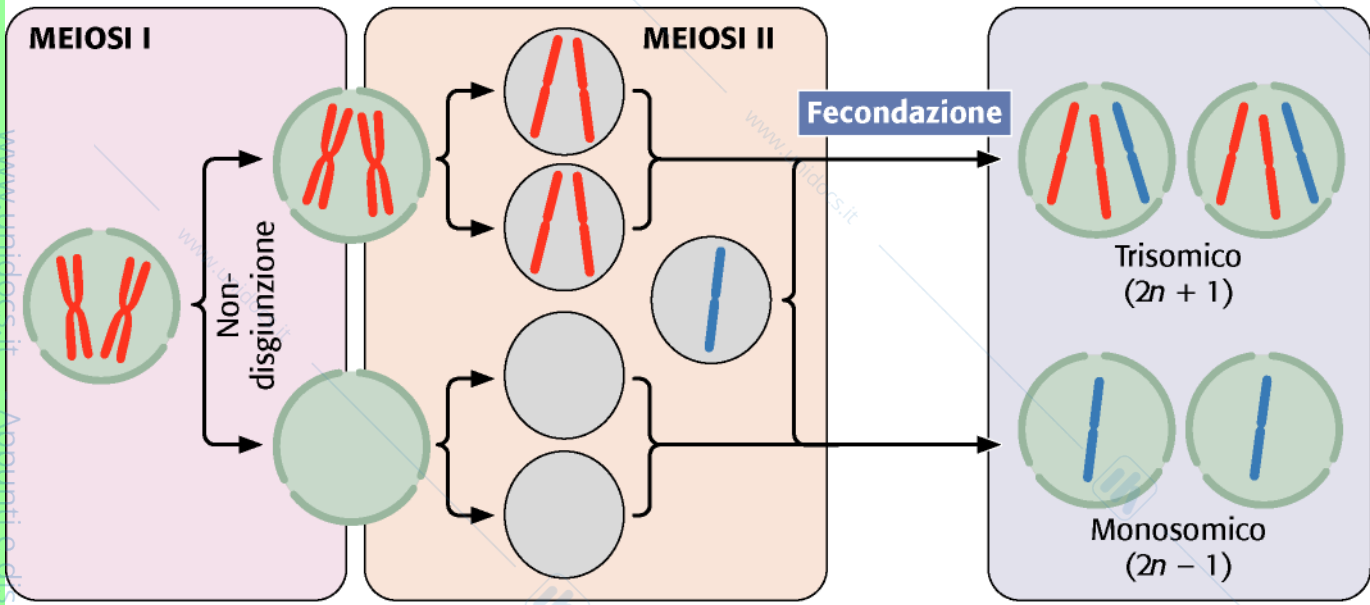
Aneuploidia

- Le mutazioni cromosomiche includono anche cambiamenti nel numero dei cromosomi
- L'aneuploidia vera e propria consiste nell'aggiunta o perdita di cromosomi
- Causa effetti fenotipici notevoli perché provoca uno squilibrio del dosaggio genico
- La poliploidia indica invece una variazione di interi assetti cromosomici

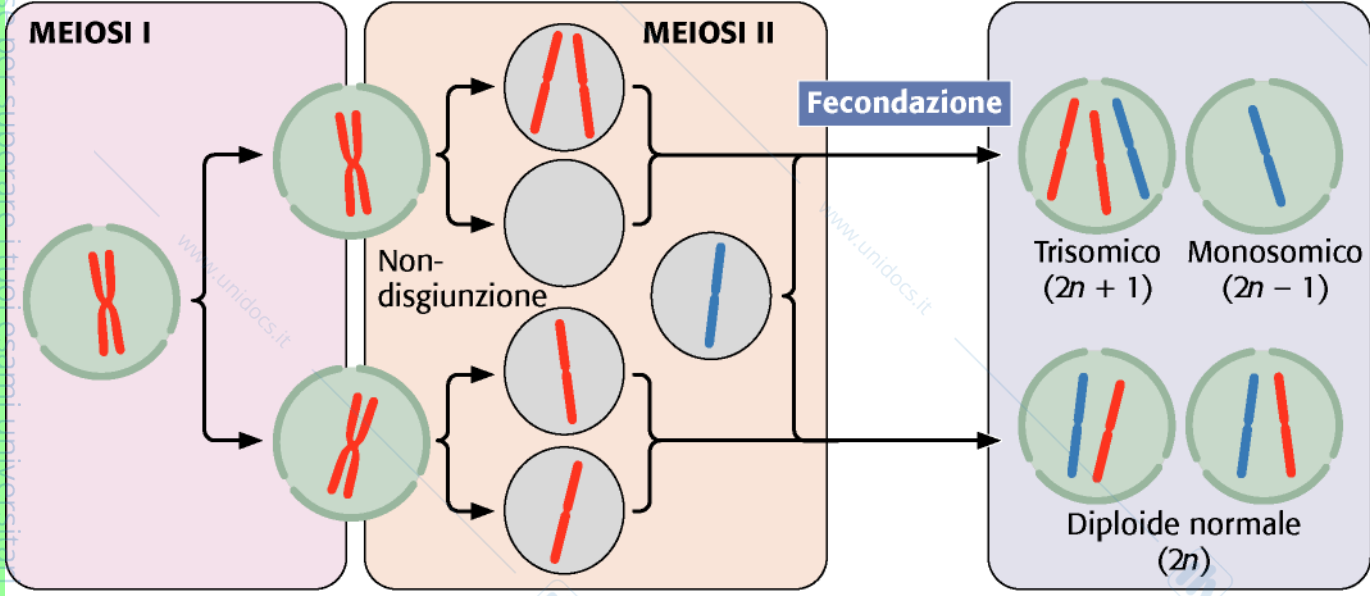
Aneuploidie

- Nell'uomo provoca gravi problemi di sviluppo che generalmente portano all'aborto spontaneo.
- Fino al 50% dei feti abortiti spontaneamente reca difetti cromosomici e 1/3 di tutti i concepimenti va incontro ad aborto in uno stadio così precoce che la madre non si rende nemmeno conto del proprio stato di gravidanza

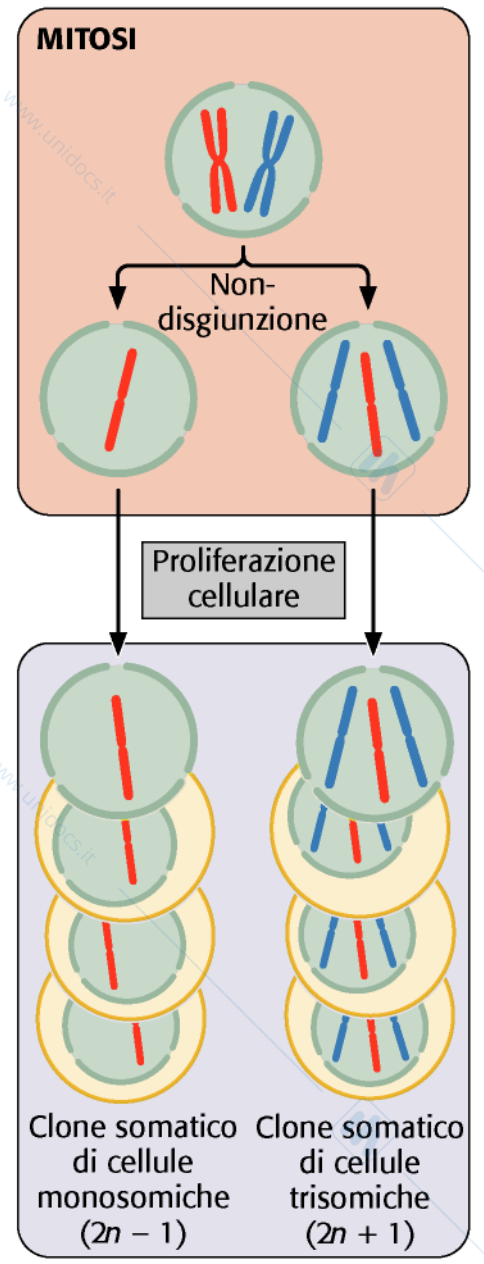
(a) Non-disgiunzione nella meiosi I Gameti

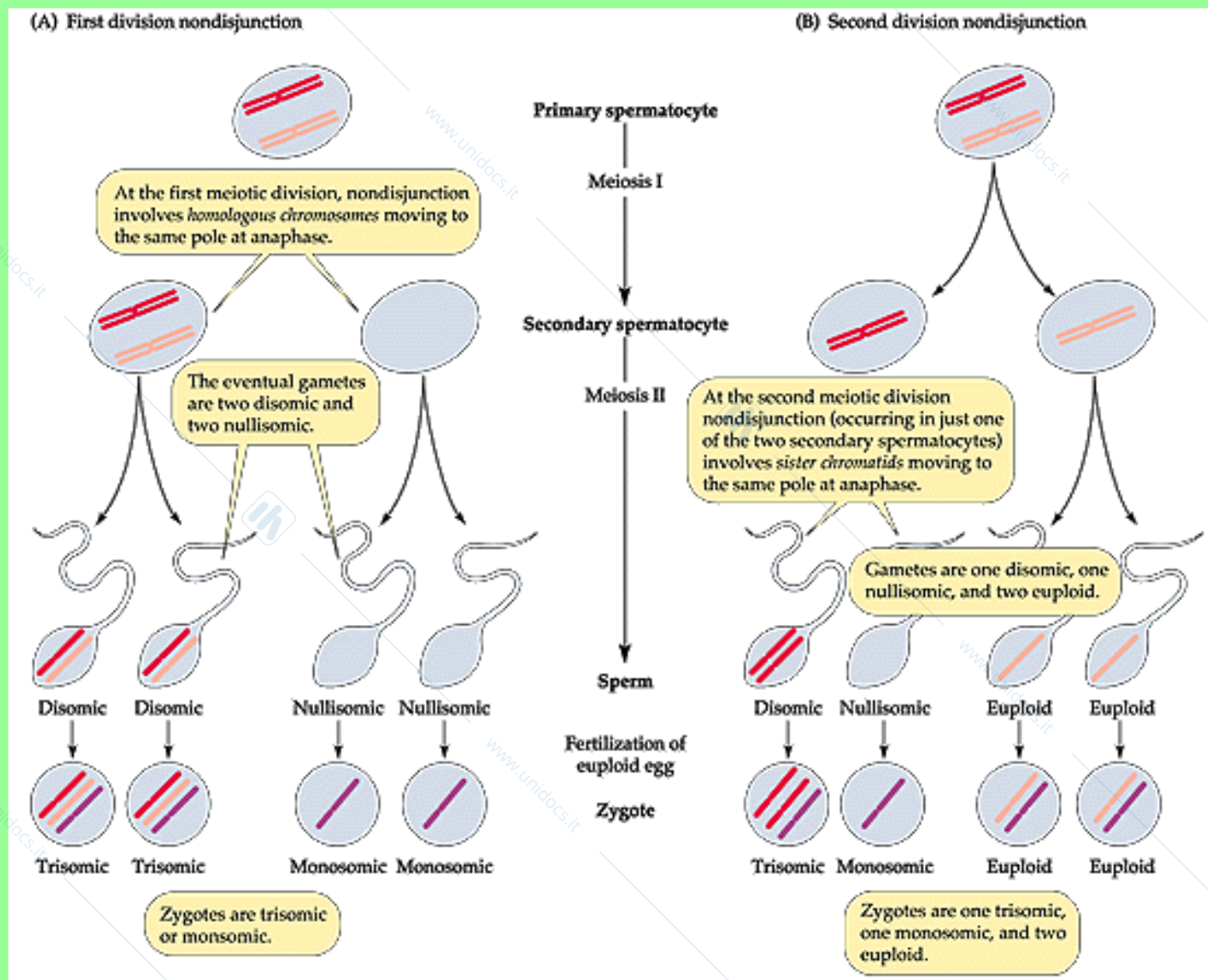


(b) Non-disgiunzione nella meiosi II Gameti



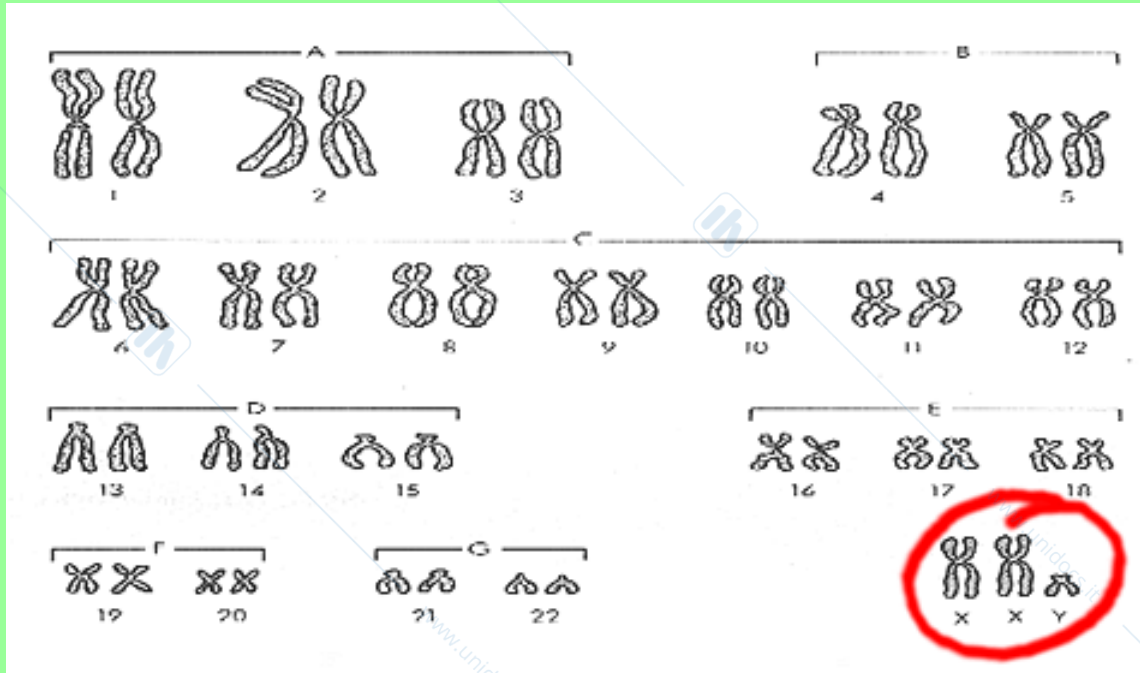
(c) Non-disgiunzione nella mitosi





- **Trisomia 13: Sindrome di Patau**
- **Trisomia 18 Sindrome di Edward**
- **Trisomia 21 sindrome di Down**
- **45,X0: Sindrome di Turner**
- **47,XXY: Sindrome di Klinefelter**
- **47,XYY**
- **47,XXX**

- **Sindrome di Klinefelter (XXY)**
- **Legata età della madre**



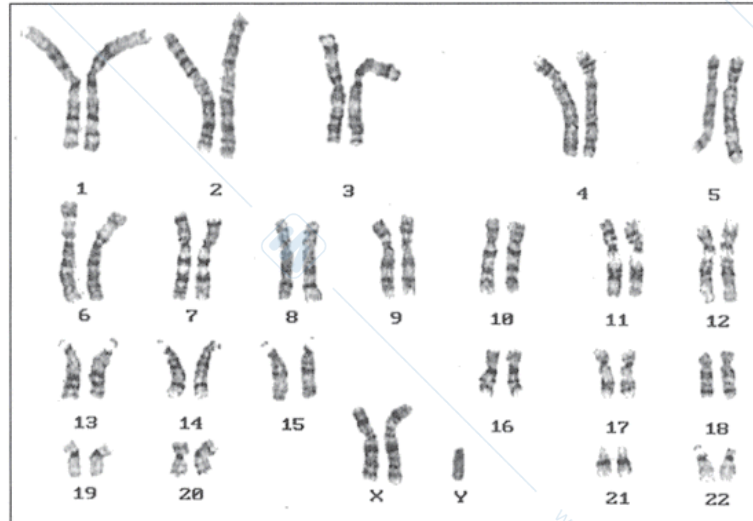
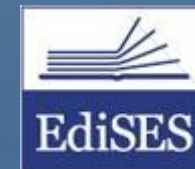


Figura 10.63 Giovane con **Sindrome di Klinefelter** e relativo cariotipo. In alcuni casi questa sindrome è associata a sviluppo mammario anomalo (ginecomastia).



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



• **Sindrome di Turner (XO)**

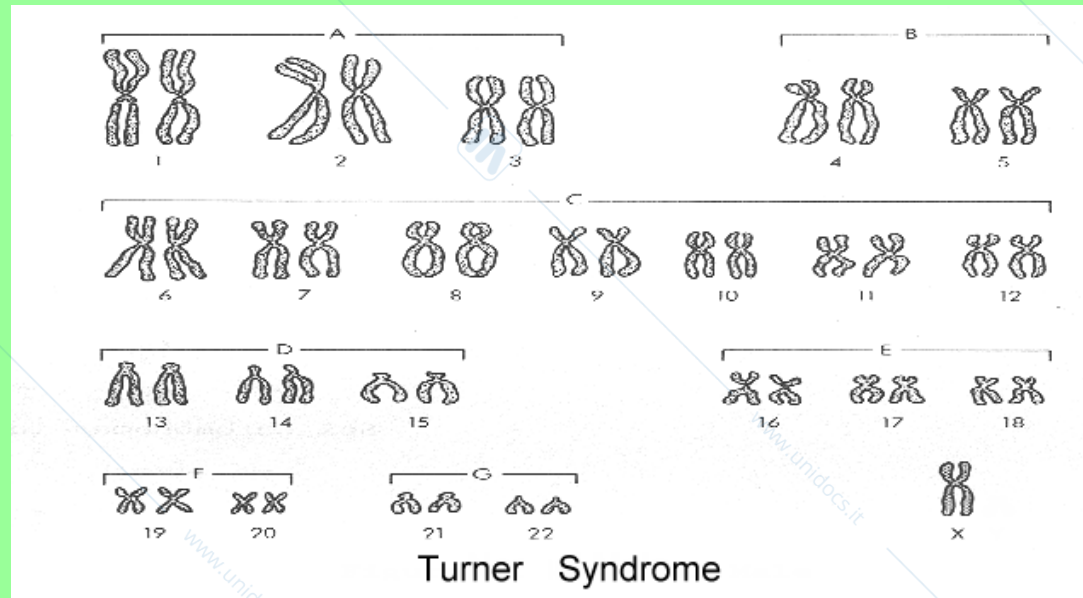
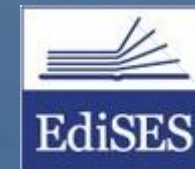




Figura 10.64 Cariotipo di un maschio **XYY**. Gli individui affetti sono di solito più alti del normale e alcuni, ma non tutti, possono presentare disturbi della personalità.



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

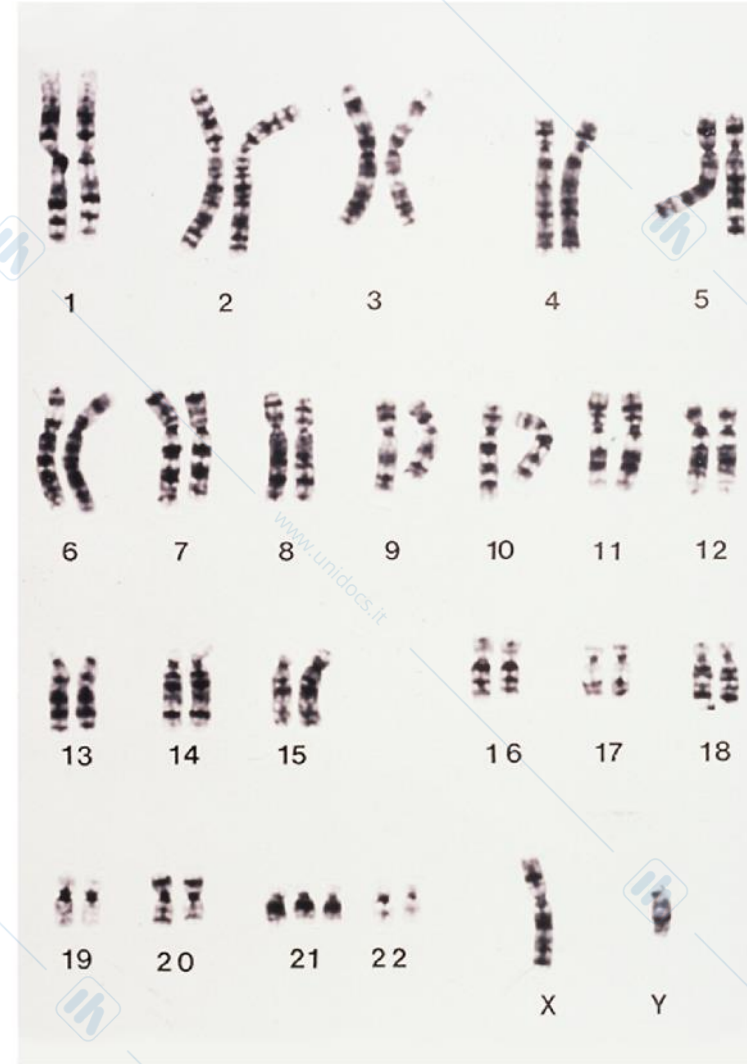


• Trisomia 21 (Sindrome di Down)

(a)



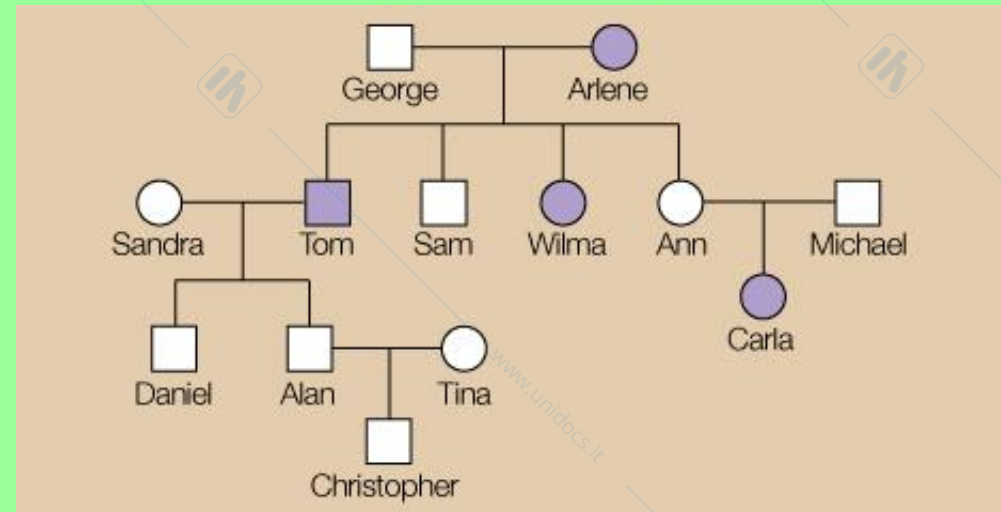
(b)





Alberi genealogici o Pedigree

- Importanti sistemi per indagare l'eredità umana
- E' una rappresentazione grafica in forma ramificata della storia di una famiglia che descrive le modalità di trasmissione di una o più caratteristiche

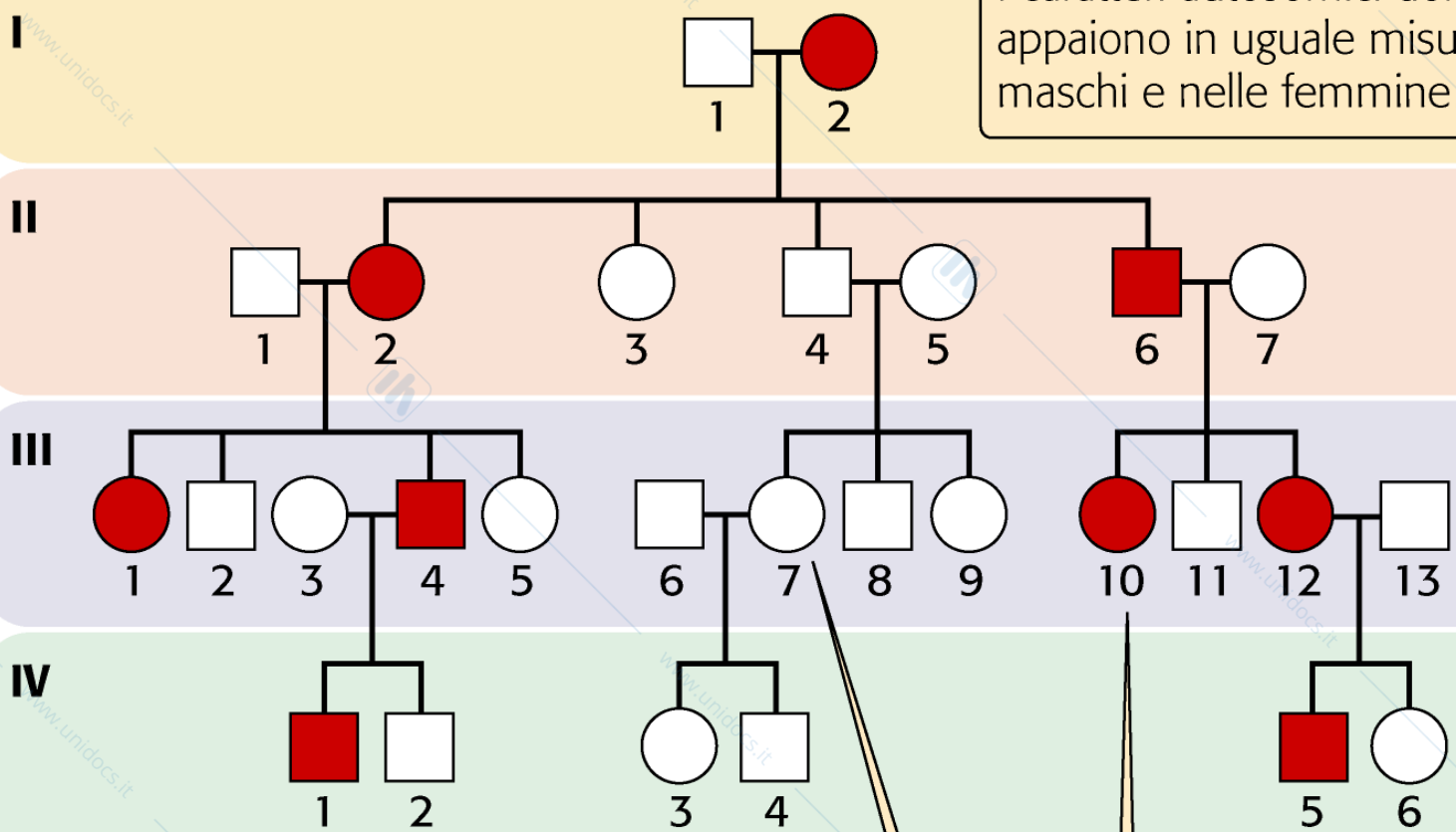


Simboli adottati

Probando (P e freccia) Individuo di partenza

	Maschio	Femmina	Sesso non noto o non specificato
Individuo non affetto			
Individuo affetto che esprime il tratto			
Portatore obbligato (possiede il gene ma non manifesta il tratto)			
Portatore asintomatico (al momento non affetto, ma in seguito potrebbe esibire il tratto)			
Individui multipli (5)			
Individuo deceduto			
Probando (primo membro affetto della famiglia a essere preso in considerazione dai genetisti)			
Storia familiare dell'individuo non nota			
Famiglia, in questo caso genitori e tre figli: un maschio e due femmine in ordine di nascita.			
Adozione (le parentesi racchiudono gli individui adottati; la linea tratteggiata indica i genitori adottivi, quella continua i genitori biologici)			
Gemelli	Identici 	Non identici 	Non noti
Consanguineità (unione tra individui imparentati)	<p>Indica consanguineità</p>		

Caratteri autosomici dominanti



I caratteri autosomici dominanti appaiono in uguale misura nei maschi e nelle femmine...

Gli individui non affetti non trasmettono il carattere.

...gli individui affetti presentano almeno un genitore che esprime il carattere.

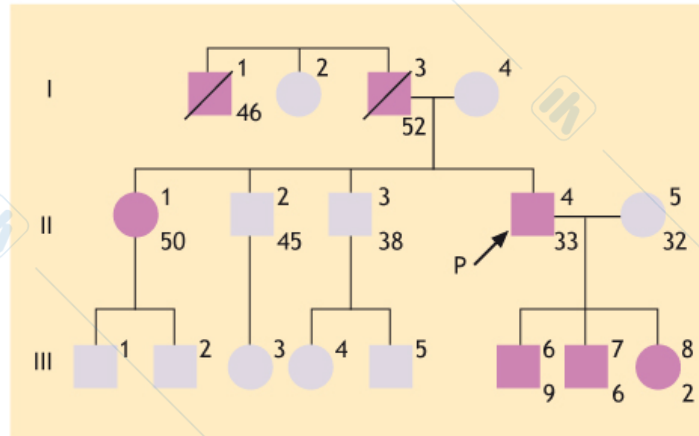
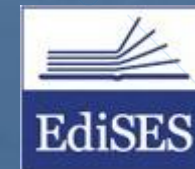


Figura 12.10 Albero genealogico di una famiglia con ipercolesterolemia familiare, malattia autosomica dominante.



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



Lipoproteina a bassa densità (LDL)

- Fosfolipide
- Colesterolo
- Lipide
- Proteina
- Recettore per le LDL (codificato da un gene localizzato sul cromosoma 19)
- Membrana plasmatica

1 Una particella LDL si attacca a un recettore per le LDL sulla superficie cellulare...

2 ...spostandosi all'interno della cellula.

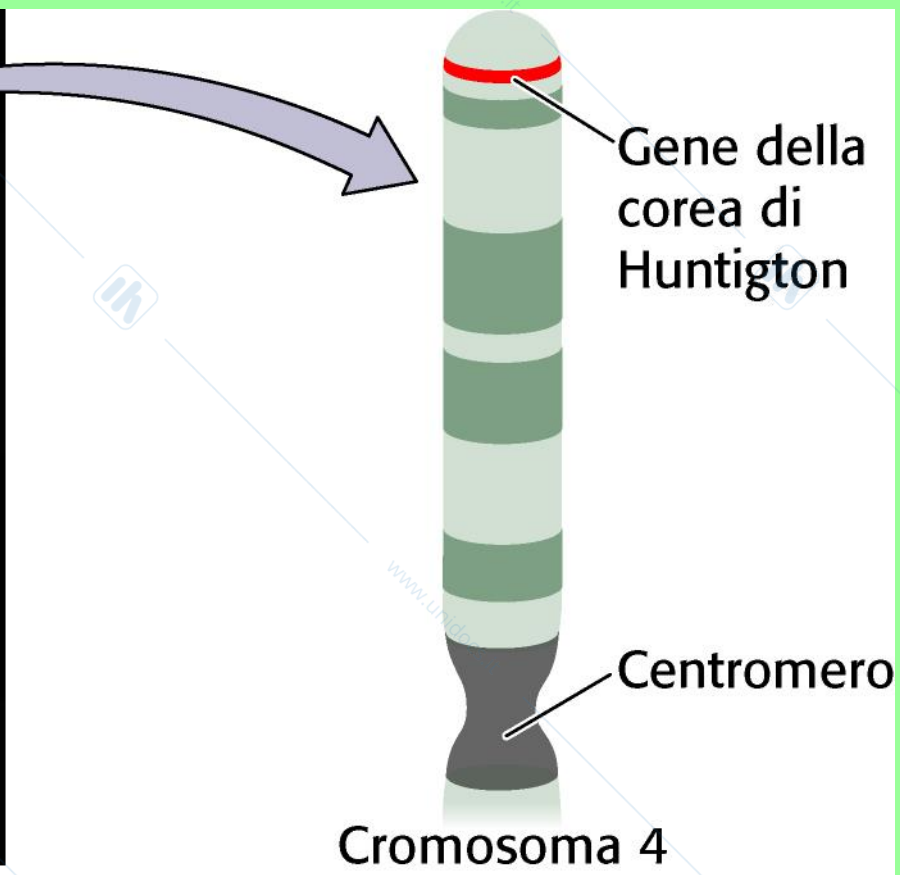
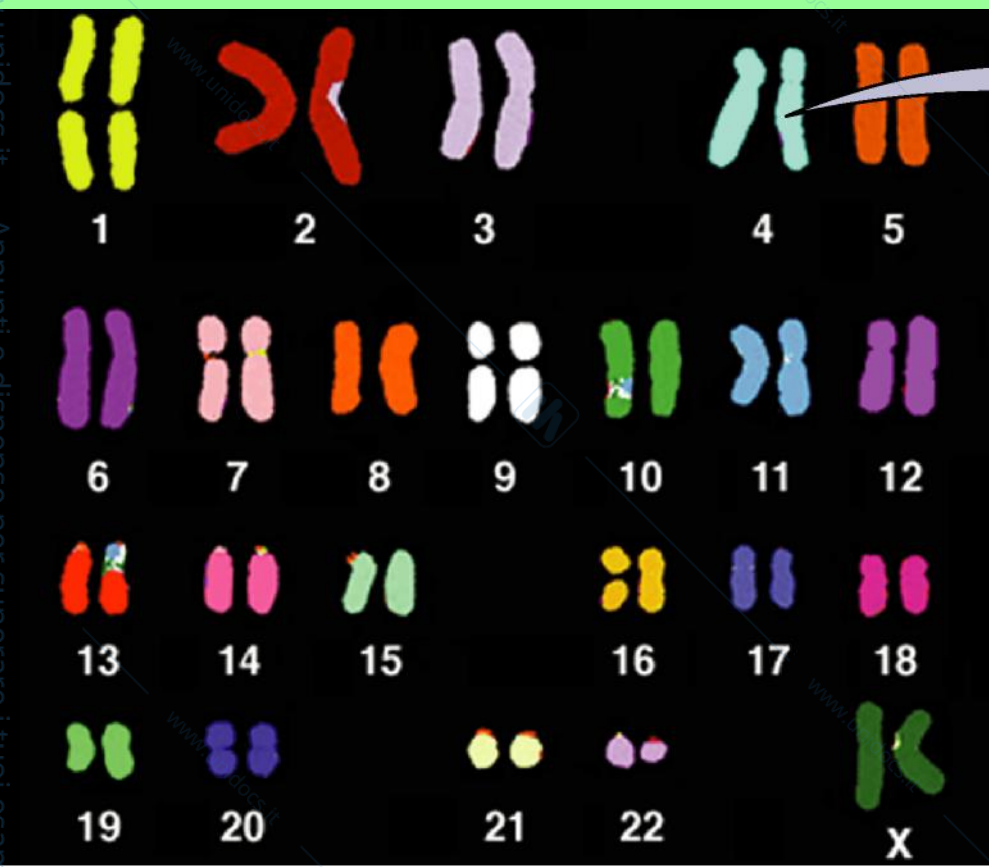
3 Nella cellula, la particella LDL è scissa...

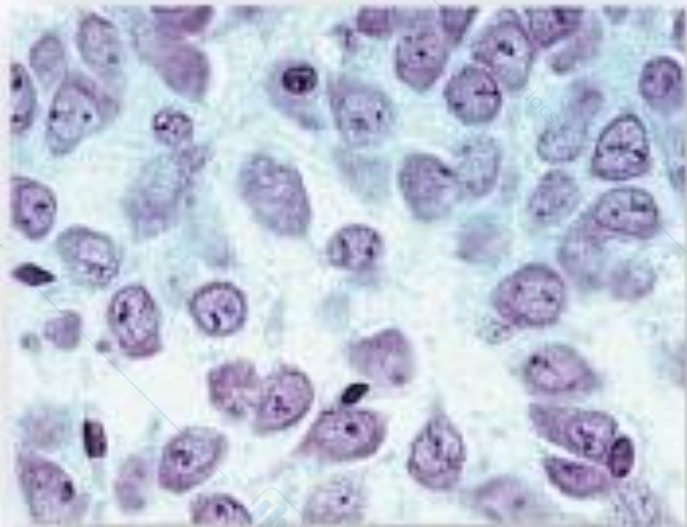
4 ...e il colesterolo rilasciato per essere utilizzato dalla cellula.

Recettori riciclati

Colesterolo

Altre molecole

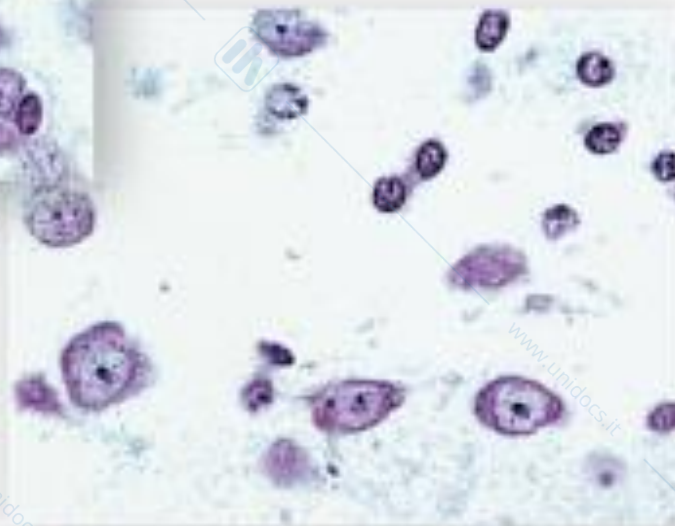




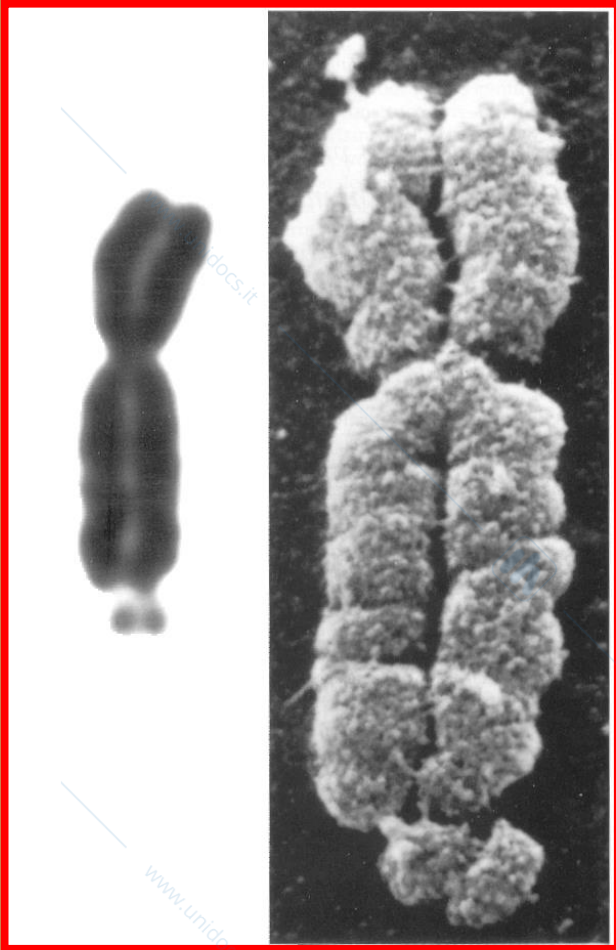
Molti neuroni nel cervello normale

Figura 13.14 Malattia di Huntington.

La malattia di Huntington è caratterizzata da disturbi psicomotori e mentali sempre più gravi a causa di una perdita di neuroni nel cervello.



Pochi neuroni nel cervello Huntington

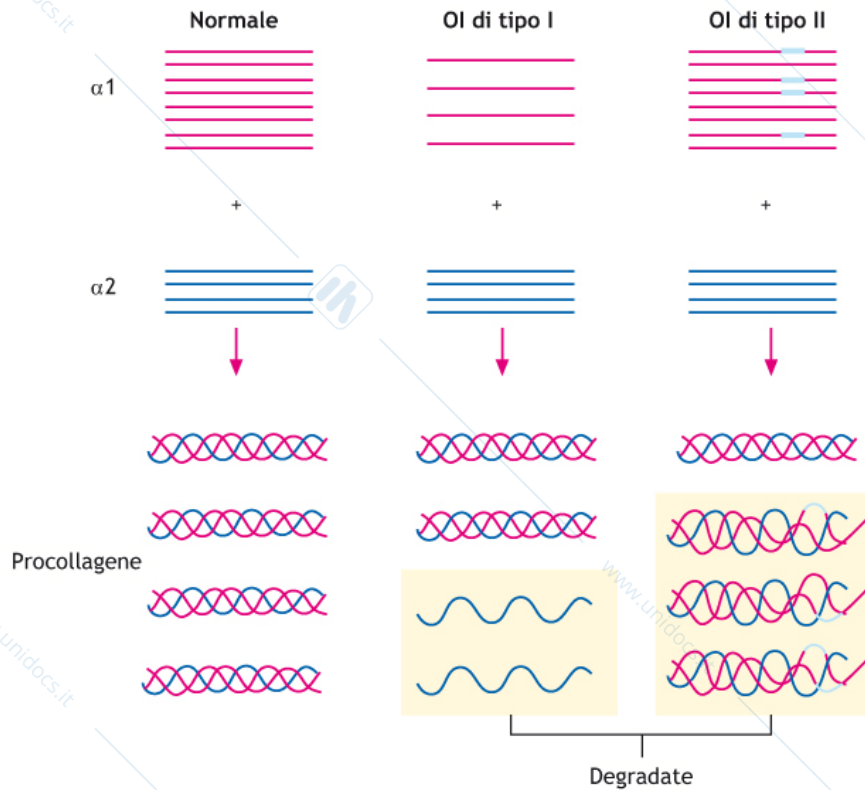


- Individuo normale (CGG) **30**
- Individuo portatore (CGG) **60-230**
- Individuo affetto (CGG) **230-1000**

- Questa espansione della tripletta causa instabilità del DNA

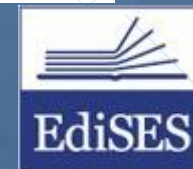
Altre malattie autosomiche dominanti

- Capelli lanosi
- Brachidattilia (presenza di dita corti per brevità delle falangi)
- Osteogenesi imperfetta (alterazioni strutturali collagene I)
- Acondroplasia
- Rene policistico dell'adulto

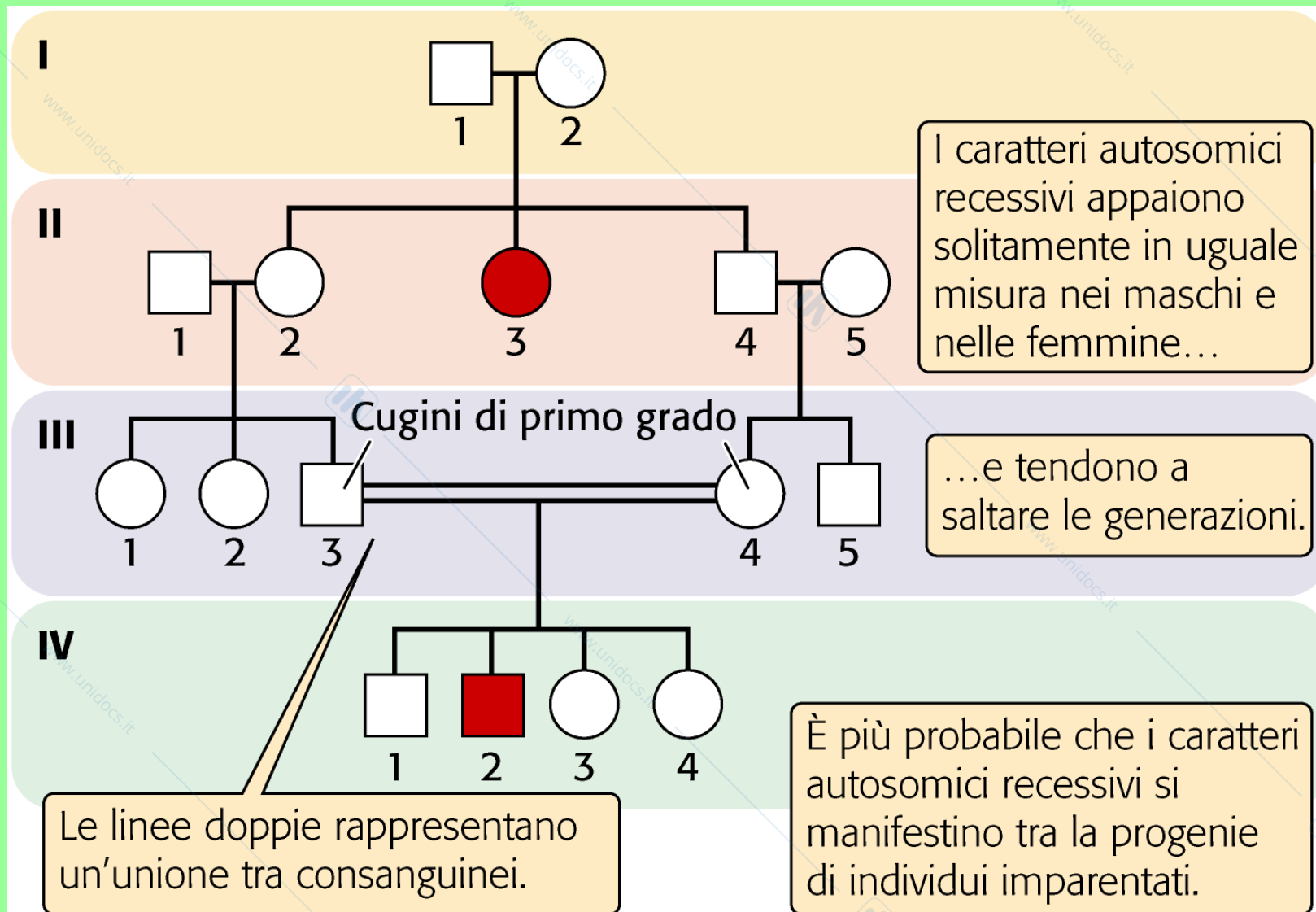


G. De Leo, S. Fasano, E. Ginelli
Biologia e Genetica III Ed.
EdiSES

Figura 12.18 Illustrazione schematica del meccanismo del deficit del collagene che causa la malattia di tipo I e II.



Caratteri autosomici recessivi



Carattere/Malattia	Locus	Fenotipo	Effetti
Deficienza di adenosina deaminasi	20q	Difetti di sintesi della adenosina deaminasi	Sistema immunitario difettoso e anomalie scheletriche e neurologiche
Albinismo	11q	Assenza o insufficiente funzionalità della tirosinasi	Assenza di pigmentazione per incapacità di sintetizzare la melanina; cute, capelli e peli bianchi, occhi rosati
Fibrosi cistica	7q1.2	Proteina "regolatore di conduttanza transmembrana della fibrosi cistica" mutata	Produzione di muco che blocca i dotti di pancreas, intestino, ghiandole sudoripare e polmoni a causa di squilibrio idrico da alterato trasporto ionico tissutale
Fenilchetonuria (PKU)	12q24.1	Difetti di sintesi della fenilalanina idrossilasi	Accumulo di fenilalanina nel sangue, urina maleodorante e anomalie neurologiche
Anemia falciforme	11p15.5	Globina β^s	Emoglobina anomala, anemia, ostruzioni della circolazione sanguigna, morte precoce
Talassemia α	16p13.3	Assenza o modesta sintesi di globine α	Difetti di sintesi della emoglobina
Talassemia β	11p15.5	Assenza o modesta sintesi di globine β	Difetti di sintesi della emoglobina
Malattia di Tay-Sachs	15q	Esosaminidasi A	Metabolismo alterato dei gangliosidi, neurodegenerazione progressiva e morte
Xeroderma pigmentoso		Enzimi della riparazione del DNA non funzionali o assenti	Sensibilità ai raggi UV, cancro della pelle e morte

Tabella 12.6 Esempi di patologie autosomiche recessive.



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





Nebulizzatore

Giubbotto per percussioni

Figura 13.11 Fibrosi cistica.

Questa persona è in terapia antibiotica e con percussioni per la fibrosi cistica. La terapia antibiotica è utilizzata per controllare le infezioni polmonari di pazienti affetti da fibrosi cistica. L'antibiotico può essere somministrato per aerosol e con un nebulizzatore. Un giubbotto per percussioni scioglie il muco nei polmoni.

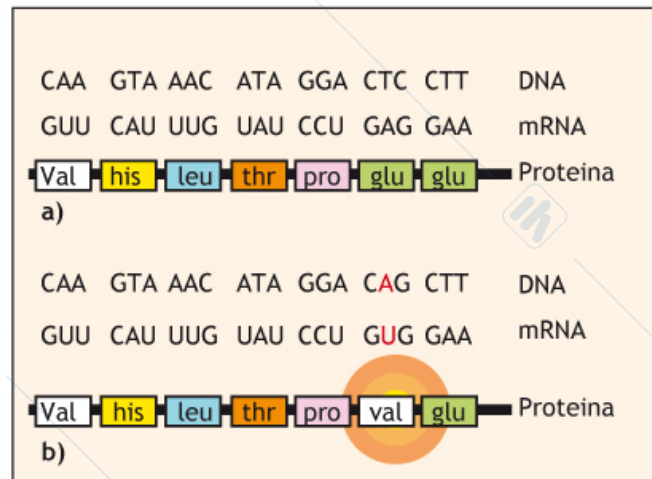


Figura 12.26 Mutazione che causa l'anemia falciforme. **(a)** Gene normale per la globina β , con corrispondente mRNA e proteina. **(b)** Nel gene mutato vi è una sostituzione nel sesto codone del primo esone del gene per la globina β , che porta nella proteina alla sostituzione dell'acido glutammico con la valina.



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



Due copie dell'allele delle cellule falciformi

Tutta l'emoglobina corrisponde alla varietà falciforme (anomala)

L'emoglobina anomala cristallizza quando il contenuto di ossigeno nel sangue è basso, provocando la deformazione dei globuli rossi, che assumono un aspetto falciforme



Cellule normali



Cellule falciformi



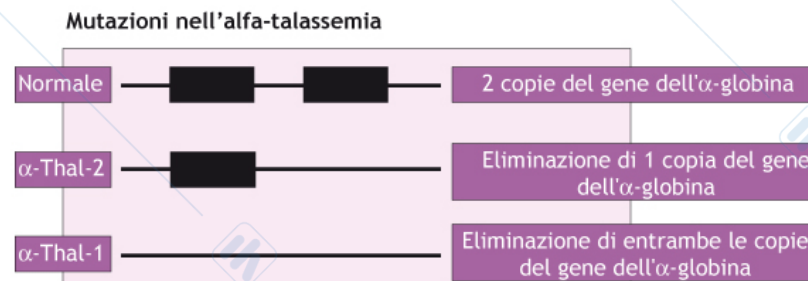
Tipo di talassemia	Anomalia relativa
α -talassemia-1	Delezione di due geni per l'alfa globina
α -talassemia-2	Delezione di un gene per l'alfa globina
α -talassemia (senza delezioni)	mRNA dell' α globina assente, o in ridotte quantità o non funzionale
β -talassemia	Delezione dei geni per la β e la δ globina (vedi anche Tabella 12.9)
β^0 -talassemia	mRNA della β globina assente o non funzionale; in genere non viene prodotta la β globina (vedi anche Tabella 12.9)
β^+ -talassemia	mRNA della β globina, o in ridotte quantità o non funzionale; in genere ridotta sintesi di β globina (vedi anche Tabella 12.9)

Tabella 12.8 Le talassemie in sintesi.



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





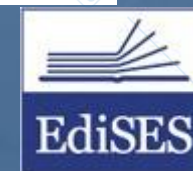
Possibili genotipi

Genotipi dell' α -globina						
Numero di geni dell' α -globina	4	3	2	2	1	2
Genotipo	Normale	α -Thal-2 eterozigote	α -Thal-1 eterozigote	α -Thal-2 omozigote	α -Thal-2/ α -Thal-1 eterozigote	α -Thal-1 omozigote
Anemia	Assente	Lieve	Lieve	Lieve	Moderata	Letale



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

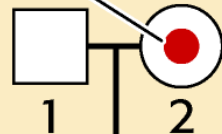
Figura 12.31 α -talassemia. (a) Rappresentazione schematica delle possibili mutazioni per delezione di geni α del cromosoma 16; (b) possibili genotipi.



Caratteri recessivi legati all'X

I

Femmina portatrice non affetta



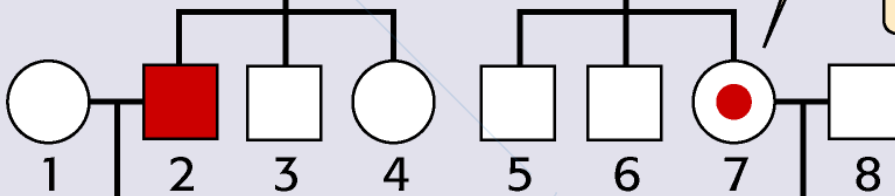
Un maschio affetto non trasmette il carattere ai figli maschi...

II



...ma può trasmettere l'allele a una figlia, che non è affetta...

III



...e lo trasmette ai propri figli maschi che invece lo sono.

IV



Maschio affetto

I caratteri recessivi legati all'X compaiono più frequentemente nei maschi.

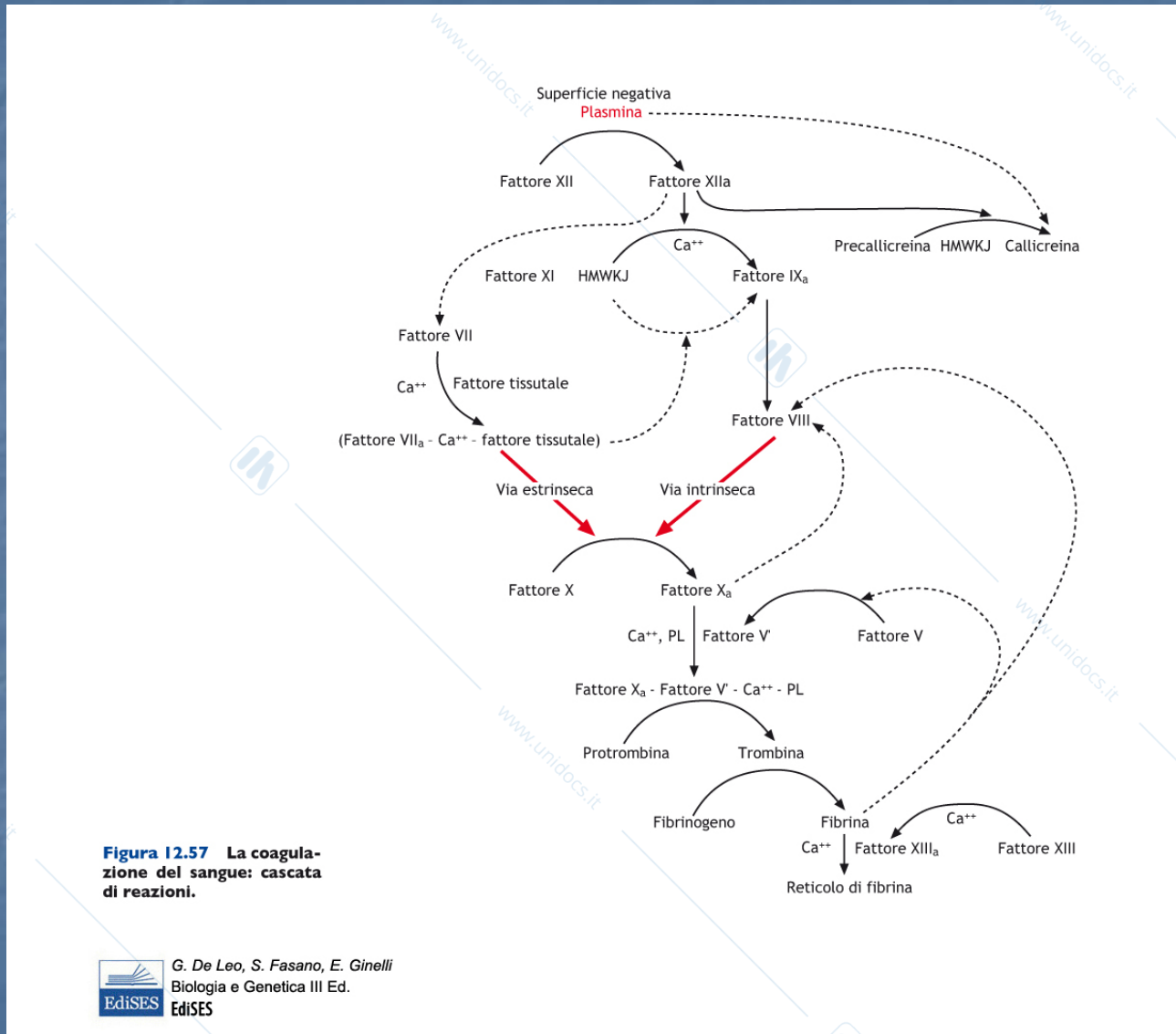


Figura 12.57 La coagulazione del sangue: cascata di reazioni.

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



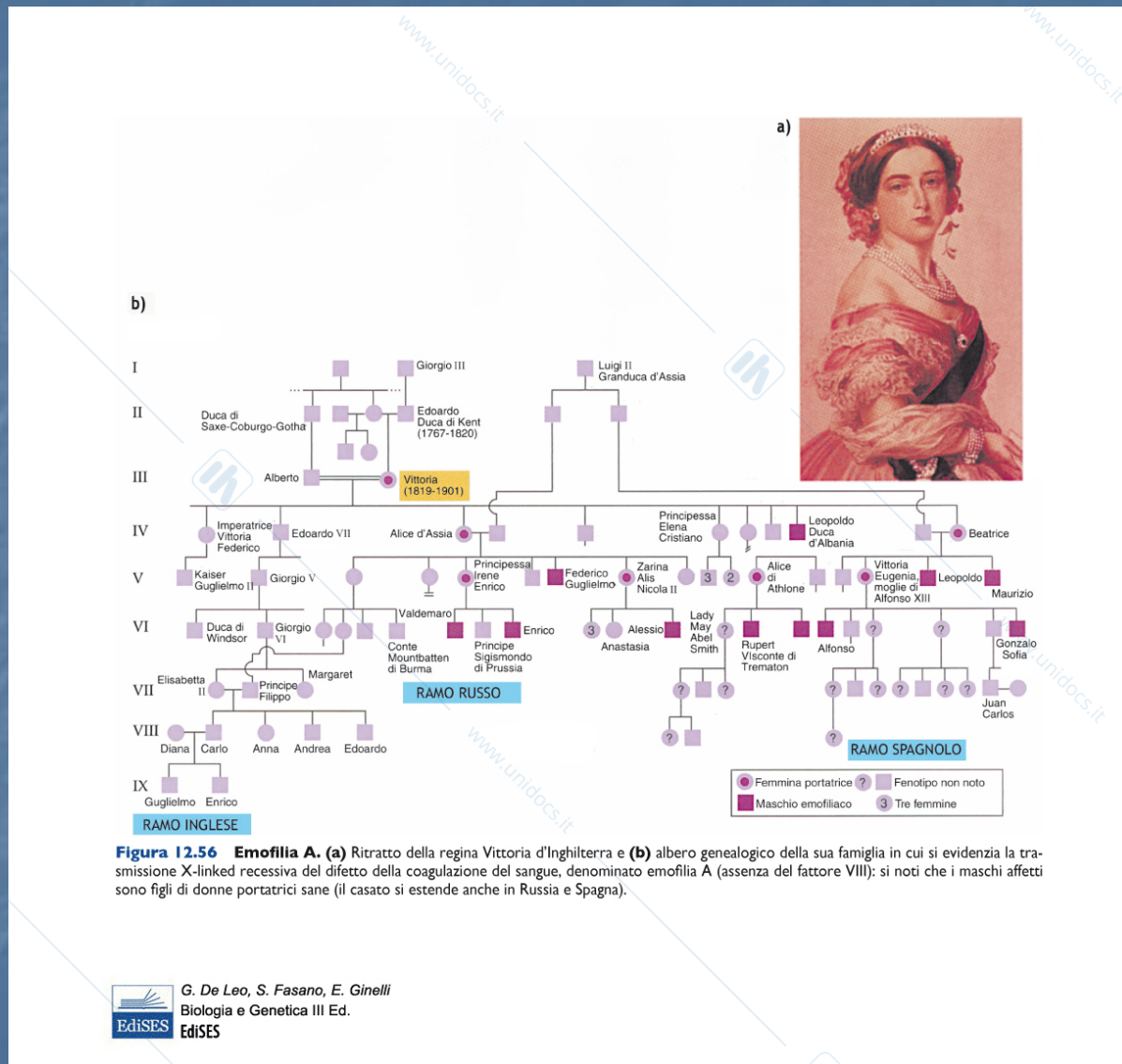
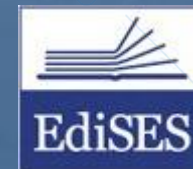


Figura 12.56 Emofilia A. (a) Ritratto della regina Vittoria d'Inghilterra e (b) albero genealogico della sua famiglia in cui si evidenzia la trasmissione X-linked recessiva del difetto della coagulazione del sangue, denominato emofilia A (assenza del fattore VIII); si noti che i maschi affetti sono figli di donne portatrici sane (il casato si estende anche in Russia e Spagna).

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



tessuto
fibroso



tessuto
normale



Figura 13.15 Distrofia muscolare.

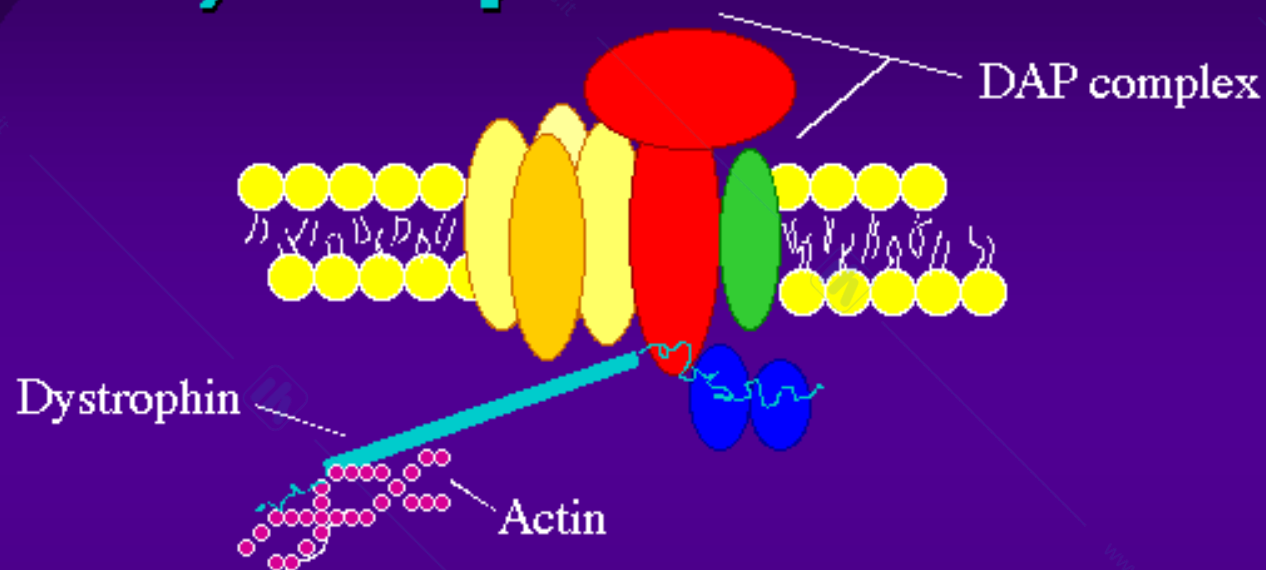
Nella distrofia muscolare, i polpacci si ingrandiscono perché con il deperimento dei muscoli, a causa della mancanza della proteina distrofina, si ha lo sviluppo di tessuto fibroso.

malattia X
del dist
una
è

a c
solito
L'allele n
portatrice
Un
nei musco
delle fibre



Dystrophin continued...



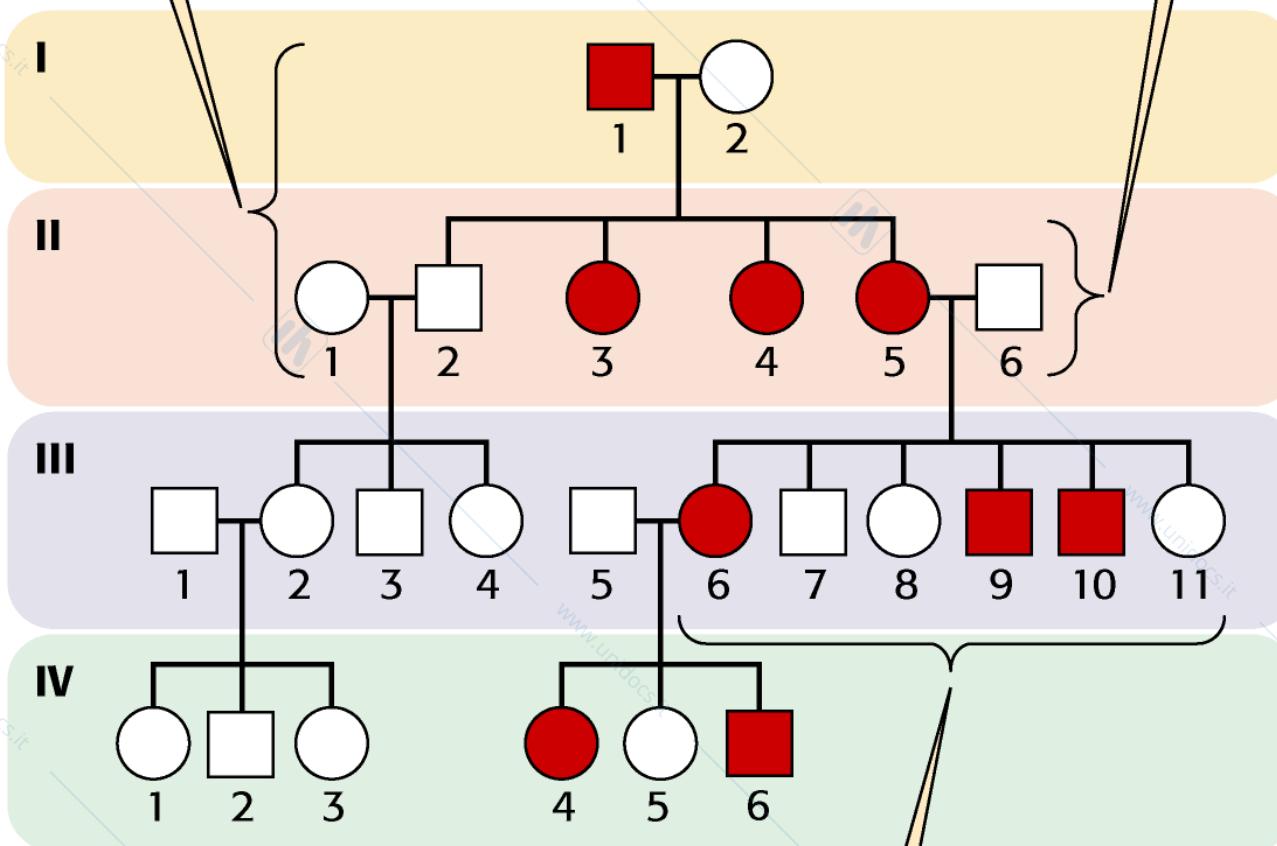
4 Domains:

- A. N-terminal, 240 amino acids: binds actin
- B. Largest, 2700 amino acids, 26 spectrin-like repeats: rod-shape
- C. Cystein rich, 280 amino acids
- D. C-terminal, 420 amino acids: binds DAP complex

Caratteri dominanti legati all'X

I caratteri dominanti legati all'X non saltano le generazioni.

I maschi affetti trasmettono il carattere a tutte le loro figlie e a nessun figlio maschio.



Le femmine affette (se eterozigoti) trasmettono il tratto a metà dei figli maschi e a metà delle figlie.

Denominazione patologia	Locus	Fenotipo	N.ro MIM/OMIM
Ipofosfatemia o rachitismo vitamina D-resistente	Xp.22.2-22.1	Nel sangue e nelle urine, rispettivamente, bassi ed alti livelli di fosfato; bassa statura per incurvamento delle ossa lunghe e varie altre alterazioni scheletriche come il ritardo nella chiusura della fontanella cranica ed il ginocchio valgo, complessivamente rachitismo	307800
Eterotopia bilaterale periventricolare	Xq22.1	Condizione di epilessia con eterotopia della sostanza grigia	300049
Sindrome di Juberg-Hellman	Xq28	Condizione di epilessia detta "ristretta" al sesso femminile	300088
Sindrome di Rett	Xp22 (variante)	Forma di autismo, encefalopatia con grave danno mentale	312750
Incontinentia pigmenti	Xq28	Malattia che si manifesta con estese strisce cutanee fortemente pigmentate ed anomalie alla retina	308310

Tabella 12.22 Alcuni caratteri dominanti patologici legati al cromosoma X.



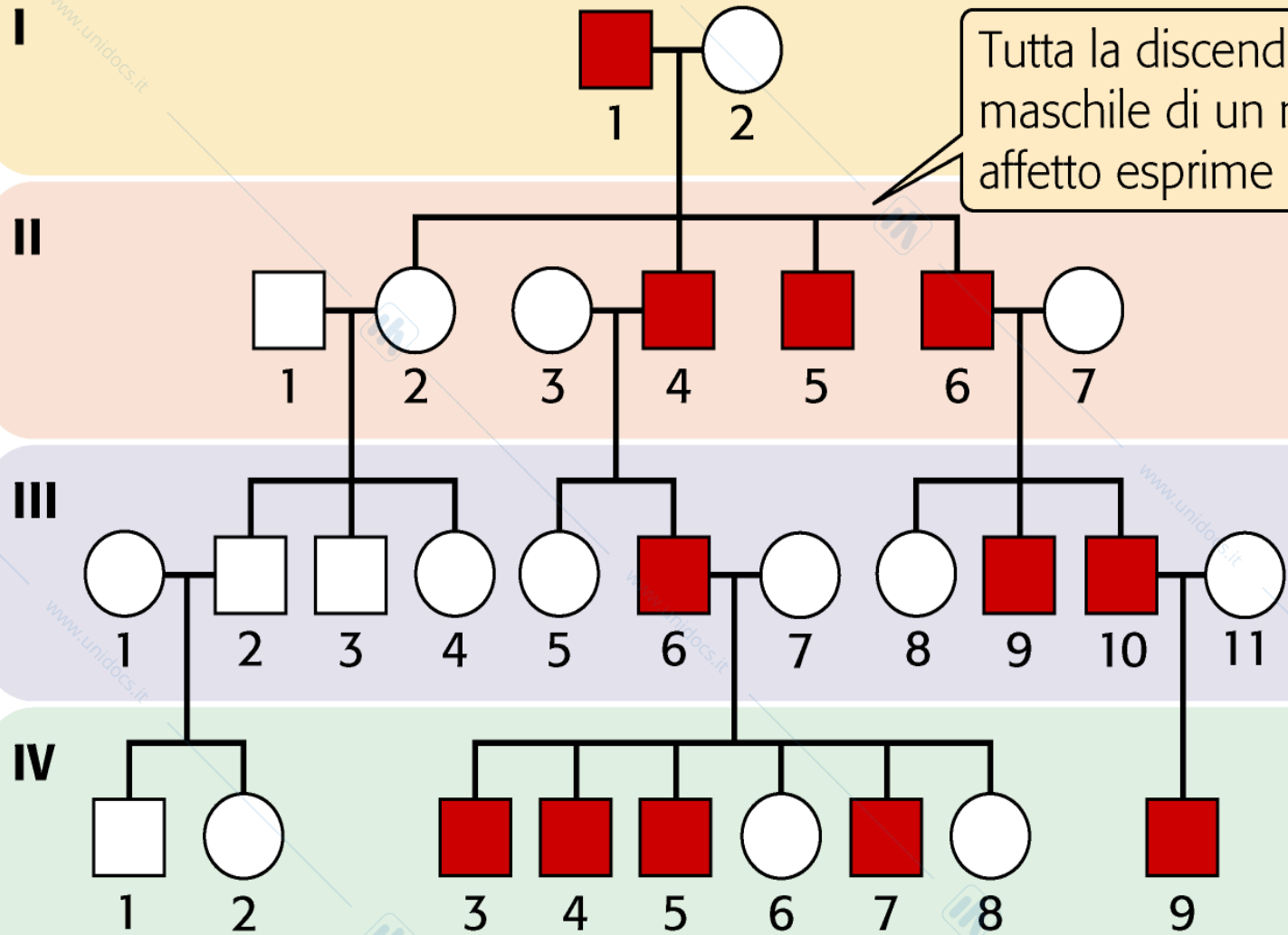
G. De Leo, S. Fasano, E. Ginelli
 Biologia e Genetica III Ed.
 EdiSES



Caratteri legati al cromosoma Y

I caratteri legati all'Y compaiono solo nei maschi.

Tutta la discendenza maschile di un maschio affetto esprime il carattere.



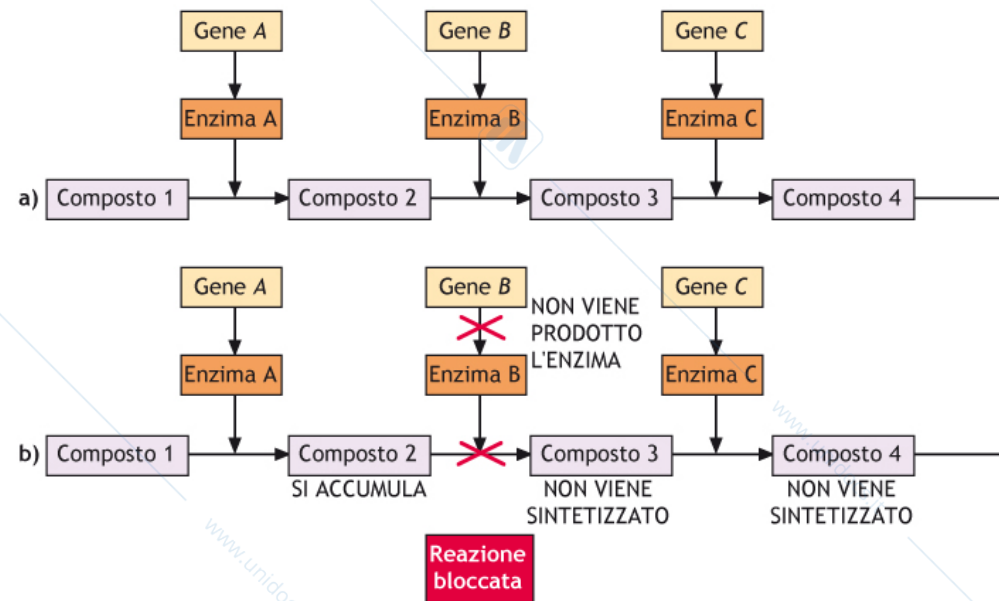


Figura 12.35 Alterazioni delle vie metaboliche. (a) Normale sequenza di reazioni; (b) l'interruzione della sequenza porta ad accumulo dei substrati a monte.

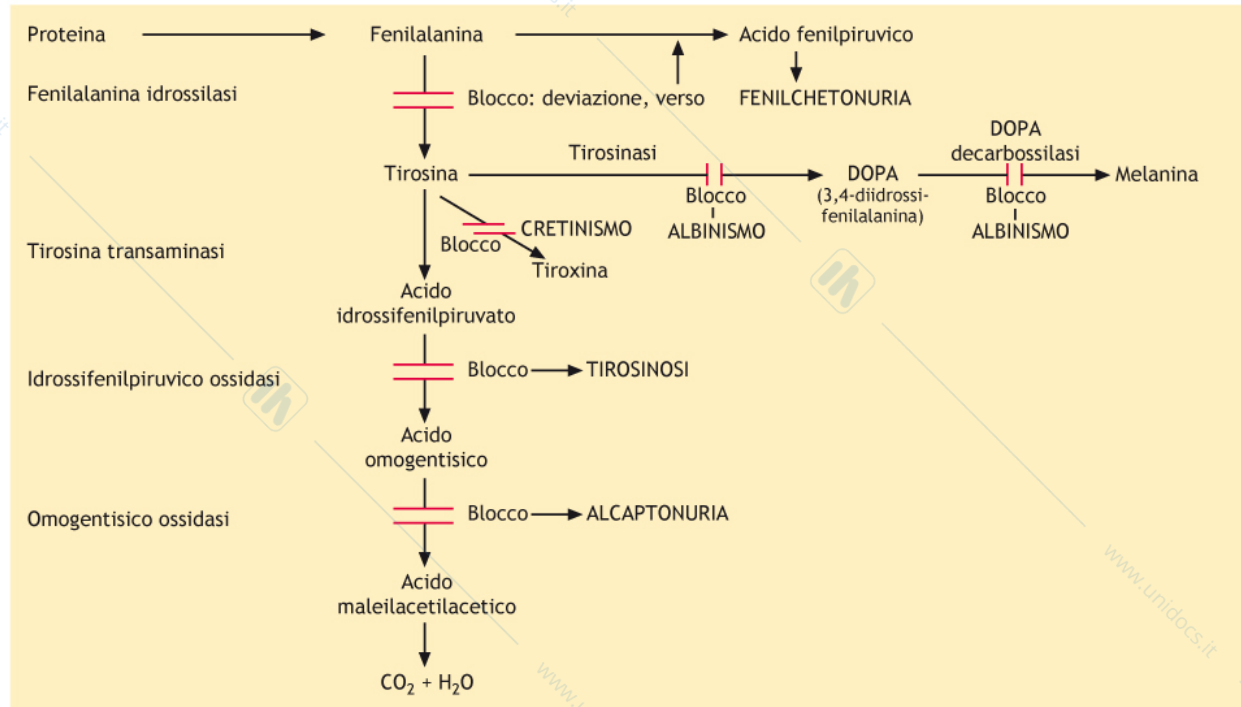
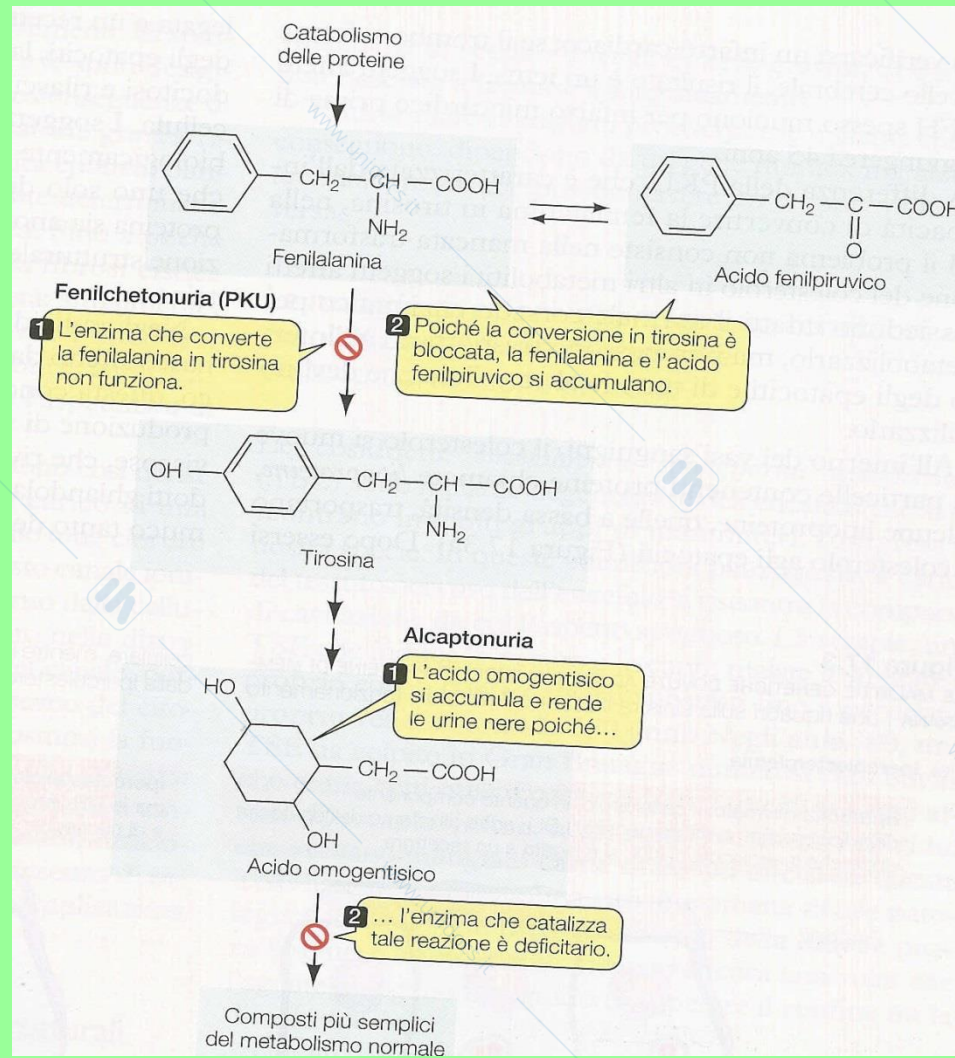


Figura 12.36 Difetti del metabolismo degli aminoacidi. Rappresentazione semplificata delle interruzioni nella catena metabolica della fenilalanina e possibili effetti patologici.



Difetti del metabolismo degli aminoacidi



Figura 13.12 Alcaptonuria.

L'alcaptonuria è causata dall'incapacità di metabolizzare un composto chiamato acido omogentisico. L'eccesso di acido omogentisico si accumula nelle urine che diventano nere quando sono esposte all'aria.

Denominazione	Sigla	N.ro OMIM	Note
Albinismo oculocutaneo			
Albinismo oculocutaneo di tipo 1	OCA1 (A e B)	203100	Mutazioni del gene della tirosinasi. 1/40.000 nati (AR)
Albinismo oculocutaneo di tipo 2	OCA2	203200	Mutazioni del gene <i>P</i> (Pigment). 1/15.000 nati (AR)
Albinismo oculocutaneo di tipo 3	OCA3	203290	Mutazioni del gene tyrosinase-related protein-1 (<i>Tyrp1</i>) (AR)
Albinismo oculocutaneo di tipo 4	OCA4	606574	Mutazioni del gene <i>MATP</i> (<i>membrane-associated transporter protein</i>), prevalente nella popolazione giapponese (AR)
Sindrome di Hermansky-Pudlak	HPS (1-7)	203300	Fenotipo molto simile a OCA1A. Prevalente nella popolazione portoricana. Mutazione gene <i>HPS</i> , molto rara (AR)
Sindrome di Chediak-Higashi	CHS	214500	Mutazioni del gene <i>LYST</i> . Rara (AR)
Sindrome di Griscelli	GS (1-3)	214450 607624 609227	Tre differenti tipologie ascrivibili a 3 geni autosomici. Sindrome rara (AR)
Albinismo oculare			
Albinismo oculare di tipo 1	OA1	300500	Forma comune, mutazioni a carico del gene <i>GPR143</i> (X-linked). 1:50.000 nati
Albinismo oculare di tipo 2	OA2	300600	Mutazioni a carico gene <i>AIED</i> (X-linked). Prevalente nell'isola di Aland
Albinismo oculare di tipo 3	OA3	203310	Mutazione prevalente nella popolazione Amish (AR)
Albinismo oculare con sordità sensoriale	OASD	300650	Associato alla perdita dell'udito. Mutazione rara
Sindrome di Waardenburg di tipo 2 con albinismo oculare	WS2-OA	103470	Mutazione rara (AR)

Tabella 12.11 Principali forme di albinismo oculocutaneo (OCA) e oculare (OA) a trasmissione autosomica recessiva (AR) ed associata al sesso (X-linked).



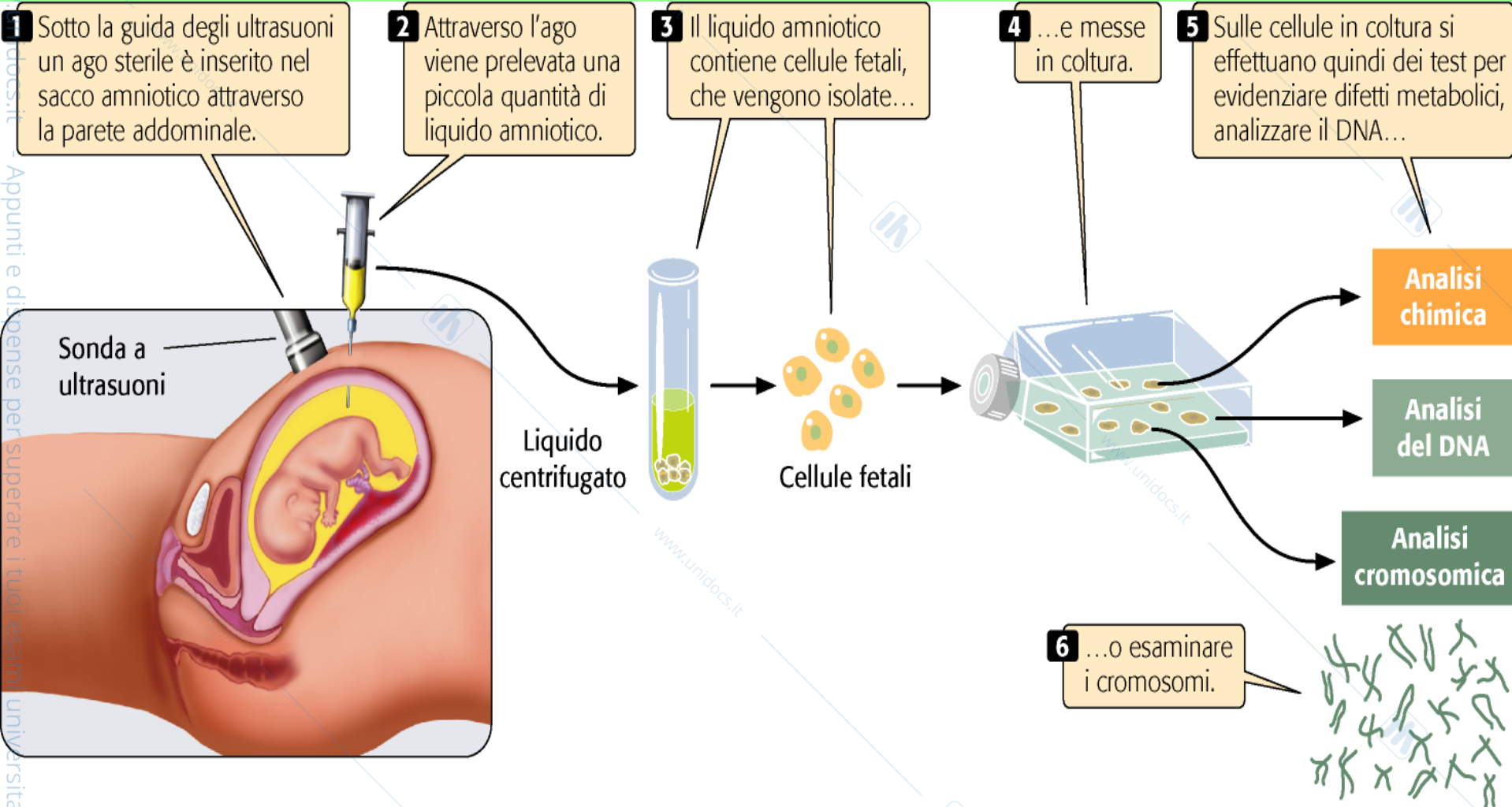
G. De Leo, S. Fasano, E. Ginelli
Biologia e Genetica III Ed.
EdiSES



Difetto genetico	Locus	Deficienza enzimatica	N.ro MIM/OMIM
Alcaptonuria	3q21-q23	Acido omogentisico ossidasi	203500
Anemia emolitica	3p21.1, 8p21.1, 20q11.2, 1q21	Glutazione perossidasi o glutazione riduttasi o glutazione sintetasi o esochinasi o piruvato chinasi	138320, 138300 231900, 266200
Cataratta	17q24	Galattochinasi	230200
Deficienza della G6PD (favismo)	Xq28	Glucosio-6-fosfato-deidrogenasi	305900
Distrofia muscolare, tipi di Duchenne e Becker	Xp21.2	Distrofina assente o difettiva, nel siero acetilcolinesterasi o acetilcolina transferasi o creatinina fosfochinasi elevate	310200
Enfisema polmonare	14q32.1	α -1-anti tripsina	107400
Fenilchetonuria	12q24.1	Fenilalanina idrossilasi	261600
Fibrosi cistica	7q31.2	Regolatore del trasporto transmembrana della fibrosi cistica (CFTR)	602421
Galattosemia	9p13	Galattosio-1-fosfato uridil transferasi	230400
Immunodeficienza	1p32	Uridina monofosfato chinasi	191710
Intolleranza al fruttosio	9q22.3	Fruttosio-1-fosfato aldolasi	229600
Ipoglicemia e acidosi	9q22.2-q22.3	Fruttosio-1,6-difosfatasi	229700
Malattia di Gaucher	1q21	Glucocerebrosidasi	230800
Rachitismo, dipendente da vitamina D		25-idrossicolecalciferolo 1-idrossilasi	277420
Sindrome di Lesch-Nyhan	Xq26-q27.2	Ipoxantina guanina fosforibosil transferasi	308000
Sindrome di Tay-Sachs	15q23-q24	Esosaminidasi A	272800

Tabella 12.10 Alcune patologie genetiche umane da deficienza enzimatica.

Amniocentesi



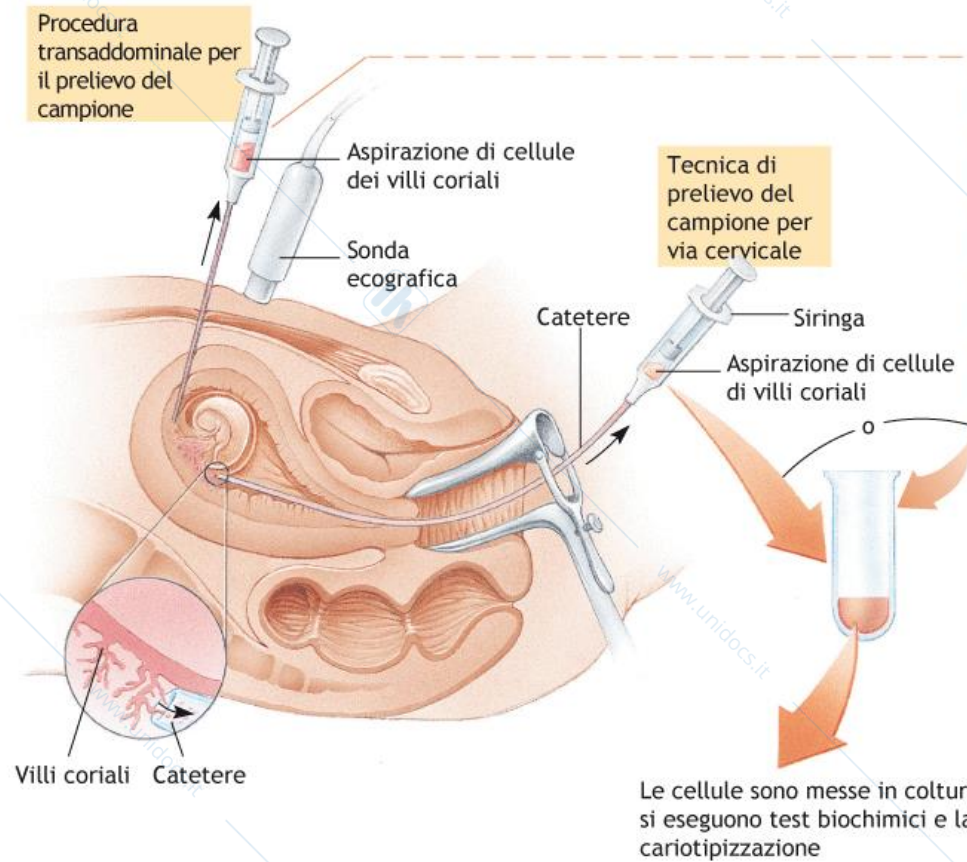


Figura 12.2 **Tecnica di prelievo dei villi coriali.** Attraverso la vagina viene introdotto in utero un catetere con il quale è possibile prelevare un campione di cellule fetali dal corion.



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

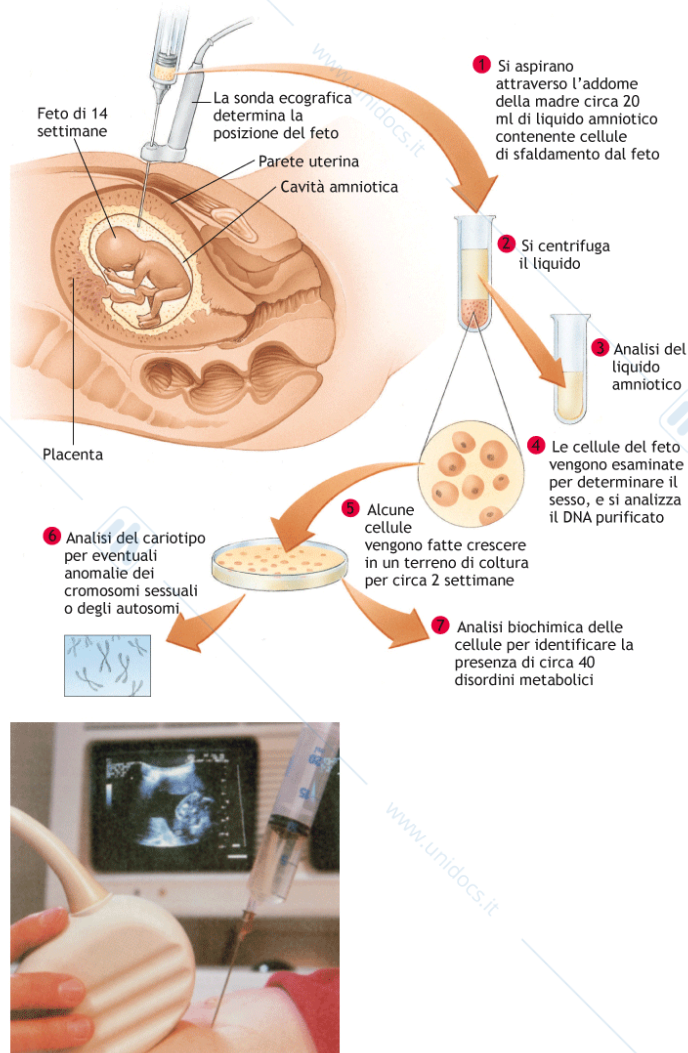


Figura 12.3 Amniocentesi. La procedura prevede l'inserimento di un ago, attraverso le pareti addominale ed uterina, con il quale è possibile aspirare un campione di liquido amniotico da cui si possono selezionare cellule fetali che, coltivate ed espese opportunamente, consentiranno le analisi programmate.