

Genetica

Genotipo: il genoma di un animale

Fenotipo: ciò che si osserva dall'esterno, ovvero la manifestazione esteriore dei geni e delle loro interazioni.

Epistasi: quando un gene nasconde l'espressione di un altro gene

Introduzione

Il compito della genetica è chiarire le regole e i meccanismi dell'eredità biologica.

La genetica studia la variabilità dei caratteri e la loro capacità di essere trasmessi alla prole (*ereditabilità*).

La trasmissione e l'espressione dei caratteri sono controllate dai geni, cioè da parti del DNA.

Genetica classica: dal fenotipo al genotipo

Genetica molecolare: dal DNA (studio della sequenza delle basi nucleotidiche) al genotipo

La genetica oggi: uno degli obiettivi prioritari è la comprensione dei meccanismi mediante i quali le informazioni contenute nel materiale genetico portano, partendo da una singola cellula, ad originare un organismo altamente differenziato da un punto di vista morfologico e fisiologico.

DNA

20.000-100.000 geni, a seconda della specie

Nel DNA ci sono scritte tutte le istruzioni per tenere in vita un organismo:

- crescita e sviluppo
- malattie
- vita e morte
- comportamento
- storia della specie

Spesso le specie più evolute hanno meno geni, ma più interazioni geniche.

Ogni cellula contiene lo stesso DNA, ma a seconda della cellula c'è una diversa espressione genica (sintesi di proteine differenti): alcuni geni agiscono da attivatori/regolatori di altri geni.

Lungo la molecola di DNA abbiamo delle parti che codificano per le proteine (esoni) e delle parti che invece non si esprimono (introni).

L'RNAm già manca delle parti introniche, che vengono perse durante lo splicing, passando attraverso la membrana nucleare.

Il DNA si avvolge su delle proteine istoniche, che danno peso e stabilità alla molecola e formano al 60% i cromosomi.

Il DNA ha una replicazione semi-conservativa: c'è sempre una catena di DNA che funge da stampo per quella nuova.

Replicazione vs Trascrizione: la replicazione porta alla duplicazione del DNA, la trascrizione porta alla sintesi proteica, attraverso la traduzione.

Sintesi Proteica

Ci sono delle zone specifiche per la produzione di determinate proteine.

Un gene può essere dislocato anche su più parti di DNA.

L'mRNA trascrittore ha ancora le parti istoniche.

Traduzione:

- una lingua di 4 lettere (nucleotidi) in una di 20 lettere (amminoacidi)
- codice a 3 simboli (64 combinazioni): 64 codoni, ma solo 61 codificano per degli amminoacidi, gli altri sono segnali di arresto
- il DNA è un codice degenerato, poiché lo stesso amminoacido può essere codificato anche da 6 triplette

Geni: tratti di DNA che contengono l'informazione necessaria per codificare una proteina

In media i geni sono costituiti da 30.000 paia di basi.

Se la mutazione genetica avviene a livello di una cellula somatica, colpisce il singolo individuo, ma non viene trasmessa alla prole.

Se invece la mutazione avviene nelle cellule germinali (precursori delle cellule uovo e degli spermatozoi), dà origine a gameti mutati. L'individuo trasmette la mutazione alla prole, che la presenta sia nelle cellule somatiche che in quelle germinali.

Che cos'è un gene?

- Secondo la genetica classica il gene è un'entità fissa sul cromosoma e ad un gene corrisponde un determinato fenotipo.

- Secondo la genetica molecolare il gene è un'entità dinamica, ovvero un insieme di più sequenze nucleotidiche che concorrono a codificare un fenotipo; un gene non funziona sempre da solo, il suo effetto dipende in alcuni casi anche dall'azione di altri geni e dall'ambiente.

Caratteri qualitativi: esprimono una qualità, ad esempio il colore di capelli, e sono in genere pochi, geni più semplici, no influenza ambientale

Caratteri quantitativi: esprimono caratteristiche come l'altezza, il peso, la produzione di latte, sono più difficili da studiare, perché non sono determinati da una sola variante allelica, ma dall'interazione di vari geni, a volte dislocati su più cromosomi, e dall'influenza ambientale

Geni strutturali: codificano le proteine

Geni regolatori: possono essere attivatori, promotori, etc...

Malattie monogeniche: è determinata da una mutazione nucleotidica molto semplice, se

muta anche una sola base, cambia la proteina codificata (mutazione puntiforme a livello del DNA). Queste malattie non dipendono dall'ambiente e sono quindi assimilabili ai caratteri qualitativi. Tipicamente la malattia o c'è o non c'è, non può essere graduale.

Malattie poligeniche: determinate da tanti geni che interagiscono tra di loro e influenzate dall'ambiente, es. displasia dell'anca, assimilabili quindi ai caratteri quantitativi. Possono manifestarsi in forma graduale (effetto additivo).

A livello del DNA “silenzioso” (parte intronica) troviamo delle differenze tra un animale e l'altro nelle sequenze di DNA, che prendono il nome di **marcatori genetici**; vengono usati per identificare gli animali da tracce biologiche o per fare le diagnosi di parentela.

Ci sono delle sequenze che si ripetono “in tandem”, sequenze di adenina seguita da guanina ripetute per 50 volte, sono marcatori molecolari che prendono il nome di micro-satelliti e vengono utilizzati per fare le diagnosi di parentela.

Vantaggi della genetica molecolare rispetto alla genetica classica:

Studio diretto a livello del DNA

- **Indipendenza dalle interazioni geniche:** se studio il DNA non devo guardare il risultato delle possibili interazioni geniche, ma studio direttamente il gene
- **Indipendenza dall'ambiente:** osservando un carattere esteriore influenzato dall'ambiente, non è possibile identificare con chiarezza la condizione dei geni
- **Indipendenza dal sesso e dall'età dell'animale:** certe caratteristiche esteriori o produttive sono particolari o del maschio o nella femmina, ma entrambi posseggono i geni corrispondenti a questi caratteri
- **Studio di un numero infinito di regioni del DNA:** si possono studiare anche i marcatori
- **Studio del DNA che non si esprime:** maggior numero di informazioni

Il DNA può essere ottenuto da qualsiasi tessuto, ma il sangue è il sistema migliore perché contiene molto DNA (DNA a livello dei globuli bianchi, i globuli rossi non hanno nucleo).

Cromosoma

“I cromosomi omologhi sono le due copie rispettivamente di derivazione materna e paterna, di ogni cromosoma, recanti gli stessi geni ma differenti alleli.

I cromatidi fratelli sono le due copie identiche che formano ogni cromosoma per effetto della replicazione del DNA in Profase1. Ogni coppia di cromatidi (detti “fratelli”) nella fase G2 è definita cromosoma. In sostanza, il termine “cromosoma” indica un singolo cromatidio se la cellula è in fase G1 o una coppia di cromatidi fratelli, se si tratta della fase G2.”

Cromosoma: una molecola di DNA lineare ininterrotta a doppia elica che si estende per

tutta la lunghezza del cromosoma e che è avvolta e ripiegata.

Gli avvolgimenti del DNA sono fondamentalmente 4:

- 1) La doppia elica si avvolge su sé stessa
- 2) Nucleosoma: la doppia elica si avvolge attorno ad un polimero di 8 istoni
- 3) Solenoide: 6 nucleosomi si ripiegano circolarmente, seguendo gli istoni H1 tra i nucleosomi
- 4) Cromatina: i solenoidi si avvolgono seguendo proteine non istoniche

Esistono anche **malattie cromosomiche**: malattie per cui abbiamo un'alterazione del numero o della forma dei cromosomi

Es. trisomia 21, Sindrome di Down

In alcuni casi il DNA non è così arrotolato, gli avvolgimenti si "srotolano" (eucromatina).

"Srotolato" > eucromatina > trascrizione

"Arrotolato" > eterocromatina > divisione cellulare

Il grado di condensazione è estremamente importante: il DNA è "srotolato" (eucromatina) quando trascrive il suo codice, quindi nell'espressione genica, regolazione genica, differenziazione cellulare (interfase).

Il DNA è "arrotolato" (eterocromatina) quando la cellula si divide (mitosi e meiosi): già all'inizio della divisione (profase) è tanto arrotolato che si distinguono i cromosomi.

Cariotipo: assetto cromosomico di un individuo o di una specie (in metafase mitotica); posso dire che il cariotipo è alterato se il numero o la forma dei cromosomi è alterata.

I cromosomi si presentano a **coppie di omologhi**, ogni cromosoma ha il suo omologo, poiché un gene di solito può avere due alleli, ciascuno presente su uno dei due cromosomi omologhi.

I cromosomi possono avere forme differenti in base alla specie di appartenenza.

Il centromero divide il cromosoma in due braccia di diversa lunghezza in relazione alla sua minore o maggiore centralità:

- Acrocentrici
- Submetacentrici
- Metacentrici

I cromosomi possono essere **autosomi** (tutti i cromosomi tranne quelli sessuali) o **eterocromosomi** (cromosomi sessuali).

Una cellula di mammifero ha corredo diploide, ovvero ogni cromosoma ha un suo omologo, che contiene lo stesso tipo di geni, con eventuali varianti alleliche, nello stesso ordine.

Il **corredo diploide** si indica con $2n$, dove $n = n^\circ$ di coppie di cromosomi omologhi +

cromosomi sessuali.

Locus: posizione che un gene occupa sul cromosoma, può essere polimorfico o monomorfo, a seconda che ci siano forme alleliche o no

Allele: forma alternativa di un gene, prodotta da una mutazione

Esistono geni **poliallelici**: più alleli concorrono alla definizione di quel carattere

In tutti i tessuti le cellule vecchie vengono rimpiazzate da cellule nuove >> **mitosi**: le cellule figlie devono essere uguali alle cellule da cui hanno origine.

Nella **meiosi** si passa da una situazione diploide ad una situazione aploide >> ricombinazione/crossing over >> garantire la maggiore variabilità genetica

Crossing over: scambio di materiale genetico tra i cromosomi (cromosoma ricombinante)

Se non c'è stata ricombinazione si parla di cromosoma parentale.

Nella **spermatogenesi** si passa da uno stato diploide ad uno stato aploide.

Fecondazione: il gamete femminile (uovo) deve incontrare un gamete maschile (spermatozoo); i nuclei dei due gameti, che sono aploidi, si fonderanno a ricostituire il corredo diploide tipico della specie; da una cellula germinale si formano 4 gameti. Se il numero o la forma dei cromosomi cambia, l'appaiamento può risultare difficoltoso.

Tanto più due geni sono lontani tanto più andranno incontro a ricombinazione, tanto più due geni sono vicini tanto meno andranno incontro a ricombinazione.

Genotipo

Il genotipo è l'insieme dei geni che l'individuo ha ereditato, è tutto ciò che c'è scritto a livello del DNA.

Il fenotipo è tutto ciò che appare, ma riguarda anche tutti gli aspetti biochimici e metabolici dell'individuo. Esso è rappresentato sia da caratteri qualitativi che da caratteri quantitativi ed è quindi in parte influenzato dall'ambiente.

I geni determinano le norme di reazione; la realizzazione di queste dipende dall'interazione con l'ambiente in cui i geni svolgono le loro funzioni.

RNA Interference (RNAi)

Come può essere usato in ricerca l'RNAi: va a legarsi a livelli dell'RNAm e blocca la sintesi di una determinata proteina.

Per esempio, si è dimostrato efficace nel silenziamento dei geni di HIV in un modello della malattia in un topo.

Prima legge di Mendel

Procedimento sperimentale di Mendel

- 1) Le piante di pisello (*Pisum sativum*) sono facilmente reperibili, coltivabili e si

- riproducono velocemente più volte l'anno
- 2) Focalizzò la sua attenzione su sette caratteri alternativi, indipendenti l'uno dall'altro (probabilmente presenti su cromosomi diversi), e facilmente distinguibili
- 3) Selezione linee pure, cioè piante che per autofecondazione davano sempre piante con lo stesso carattere dei genitori
- 4) Effettuò un'analisi numerica dei risultati ottenuti dai suoi incroci

I sette caratteri

- Seme maturo: liscio o rugoso
- Parti interne del seme: giallo o verde
- Baccello acerbo: giallo o verde
- Forma del baccello: semplice o concamerato
- Petali: bianchi o purpurei
- Fiori: assiali o terminali
- Steli: lunghi o corti

Primo incrocio di linee pure: fiori bianchi con fiori rossi >> il carattere bianco non si manifesta nella prima generazione (F1)

Nella seconda generazione (F2) rispunta fuori il carattere bianco

Osservò che il rapporto che veniva fuori in F2 era sempre un rapporto 3:1

Il rapporto fenotipico (3:1) è diverso da quello genotipico (1:2:1).

Enunciato della Prima Legge:

I due membri di una coppia di alleli segregano (si separano) durante la formazione dei gameti, in modo che metà di questi porti un membro della coppia e l'altra metà porti l'altro.

Rapporti fenotipici nella progenie F1: **reincrocio o test cross** >> incrocio di un possibile eterozigote con un omozigote recessivo >> rapporto atteso nella progenie 1:1

(1 eterozigote : 1 omozigote recessivo)

Dominanza completa vs Dominanza incompleta/intermedia

Es. colore del piumaggio nei polli andalusi

G nero x bianco

F1 blu x blu >>>> un colore a metà tra quelli dei due genitori

F2 1 nero : 2 blu : 1 bianco

La **dominanza completa** si ha quando c'è assolutamente la dominanza di un carattere su un altro, la **dominanza incompleta** si ha quando i caratteri dominanti e quelli recessivi coesistono in un individuo creando un altro carattere diverso da entrambi.

Codominanza: quando i due caratteri sono presenti visibilmente entrambi nell'individuo (es. fiori striati, gruppi sanguigni).

Se c'è un allele letale il rapporto diventa 2:1 (esempio del cavallo bianco W che è sempre eterozigote, gli individui omozigoti WW muoiono).

Altre ipotesi di Mendel:

- Versioni alternative di un gene (alleli) determinano variazioni del carattere codificato da quel gene
- Se due alleli sono diversi, uno (quello dominante) è completamente espresso nel fenotipo, l'altro (il recessivo) non è visibile nel fenotipo

Mendel non aveva preso in considerazione le eccezioni alla sua legge, come la dominanza incompleta.

Laddove bisogna fare delle ipotesi su un fenotipo dominante e non si è a conoscenza del genotipo, si ipotizza l'omozigosi dominante, o meglio non si dà peso al possibile allele recessivo (ma si scrive A-; nel caso di AA Aa...).

Per ciascun carattere è vero che:

- In F1 tutta la progenie è simile a una delle due linee parentali (se il carattere è dominante)
- In F2 ricompare il carattere scomparso in F1 (recessivo) e la proporzione tra il carattere che compare in F1 (dominante) e quello che ricompare in F2 (recessivo) è 3:1

Linea pura: gruppo di individui (popolazione) omozigote per un particolare o più caratteri, che quindi si comporta in modo costante per quel carattere

Ibrido: progenie di un incrocio tra linee pure

Monoibrido: ibrido per un carattere

Diibrido: ibrido per due caratteri

Seconda legge di Mendel: Incrocio tra diibridi

Osservazione dell'incrocio di linee pure per due caratteri (es. semi di piselli lisci e gialli con rugosi e gialli).

Risultati possibili:

- Rapporto fenotipico 3:1 (i due caratteri segregano sempre insieme: *linkage assoluto*)
- Rapporto fenotipico diverso (i due caratteri sono indipendenti)

Dall'autoimpollinazione di F1 esce un rapporto fenotipico 9:3:3:1 (tot 16)

Legge dell'assortimento indipendente (II legge di Mendel):

“Durante la formazione dei gameti, la segregazione di una coppia di alleli di un locus è indipendente dalla segregazione degli alleli di un altro locus.”

Non è sempre così per tutti i caratteri però, alcuni caratteri, i cui geni si trovano in loci vicini sui cromosomi, segregano insieme (linkage assoluto).

Cavallo palomino > dominanza incompleta tra sauro e cremello

Test Cross

Il test cross è un incrocio di prova che serve a verificare se un maschio è omozigote o eterozigote. Si applica solo alle forme autosomiche recessive.

Casi:

- A) Incrocio con una femmina omozigote recessiva. Il risultato in F1 sarà 1:1 (metà eterozigote e metà omozigote recessivi)
- B) Accoppio il maschio con delle femmine eterozigote ($P = \frac{3}{4}$)
- C) Accoppio il maschio con delle femmine sicuramente figlie di un maschio portatore: il 50% delle femmine sarà Aa e il 50% sarà AA ($P = \frac{7}{8}$)

Mantelli dei cavalli

Eccezioni alle Leggi di Mendel

Penetranza Incompleta: nonostante il soggetto abbia il gene malato a volte la malattia non si manifesta.

In realtà le leggi di Mendel sono la vera eccezione: Mendel utilizzò caratteri semplici e molto definiti nelle loro manifestazioni. Ben presto, allargando lo studio ad altri caratteri e aumentando le osservazioni su altri organismi, comparvero fenomeni che sembravano contraddire la linearità dell'ipotesi mendeliana. In realtà le interazioni tra ogni singolo locus e il background genetico di ogni individuo sono molto più complesse di come le aveva ipotizzate Mendel: non è vero che ad ogni espressione genica corrisponde sempre un solo gene facilmente distinguibile dagli altri.

Ci sono geni regolatori, geni che nascondono altri geni e molte interazioni geniche.

Eccezioni alla prima legge:

Certi geni non segregano durante la formazione dei gameti

La relazione diretta *presenza di un certo gene > fenotipo* non è sempre rispettata.

Principali eccezioni alle Leggi di Mendel:

- Codominanza (1:2:1 in F2)

- Dominanza intermedia/incompleta (1:2:1 in F2)
- Gene Letale (2:1 invece che 3:1 in F2)
- Linkage disequilibrium
- Eredità legata, influenzata, limitata dal sesso
- Epistasi e Interazione

Livelli di dominanza

- Completa: il carattere recessivo scompare in F1
- Incompleta: AA x aa in F1 da un carattere intermedio tra quelli dei genitori
Es. Sauro x Cremello che danno Palomino in F1
- Codominanza: i due caratteri sono entrambi visibili in tutti i soggetti di F1
Es. fiori a strisce bianchi e rossi

Codominanza nei gruppi sanguigni umani:

Fenotipi: gruppo A – gruppo B – gruppo AB – gruppo O

Dove A e B sono entrambi dominanti su O.

Geni letali

Allo stato omozigote dominante l'individuo non si sviluppa, spesso si ha un riassorbimento in utero.

Es. topo giallo (AyAy letale, AAy), dominante su agouti (AA)

AAy x AAy

AyAy AAy

AAy AA

Alleli Multipli e Polimorfismo

Un polimorfismo è una caratteristica poliallelica, ovvero con numerose varianti alleliche, però l'individuo ne eredita sempre solo uno dalla madre e uno dal padre.

La poliallelia permette un'ampia variabilità genetica.

Gli alleli sono cambiamenti del gene, originati per mutazione.

Linkage: l'associazione che c'è tra alcuni geni

Eccezione alla seconda legge di Mendel: alcuni geni vicini tra loro segregano insieme e non si separano durante il crossing over. A seconda della distanza tra i geni, si hanno diversi livelli di segregazione, che variano dalla segregazione indipendente al linkage assoluto; i livelli intermedi prendono il nome di linkage disequilibrium.

Linkage Assoluto: quando due alleli sono così vicini tra loro sul cromosoma, che durante la segregazione degli omologhi, il crossing over, non si separano. In questo caso alcuni caratteri si trasmettono insieme alla discendenza. Rapporto 3:1 se gli omozigoti e i recessivi segregano rispettivamente insieme (AB ab x AB ab).

Linkage Disequilibrium: condizione intermedia tra il linkage assoluto e l'assortimento indipendente, si ha una deviazione dai rapporti attesi di segregazione.

Crossing over: quel processo con cui cromosomi omologhi si scambiano parti dei loro cromatidi durante la profase 1 della meiosi (lo scambio avviene quindi tra cromatidi non fratelli = non appartenenti allo stesso omologo). È il meccanismo che permette l'incremento della diversità genetica negli animali. I gameti che ne risultano si chiamano *ricombinanti*.

La **frequenza** con cui si verifica il crossing over è proporzionale alla loro distanza, all'aumentare della distanza tra due geni aumenta la probabilità che si verifichi tra loro un crossing over.

Due geni in linkage assoluto sono così vicini sul cromosoma che tra loro non si verifica crossing over, quindi non ci saranno ricombinanti per quei due geni.

Al contrario, tanto più sono distanti due geni tanto più sarà alta la percentuale dei ricombinanti.

La percentuale dei ricombinanti tra due geni in linkage è la **distanza genetica**. L'unità della distanza genetica è il **centiMorgan [cM]** o **unità di mappa**.

Frequenza di ricombinazione t

$t = \text{Gameti ricombinanti} \div \text{Gameti totali}$

Epistasi e Interazione

Quando si ha **epistasi** c'è un gene epistatico e un gene ipostatico: il gene epistatico nasconde il gene ipostatico, un gene nasconde l'espressione di un altro gene.

Nell'**interazione vera e propria** si ha sempre un rapporto 9:3:3:1 ma con la comparsa di un nuovo carattere.

Epistasi dominante	12:3:1
Epistasi recessiva	9:3:4
Doppia epistasi dominante	15:1
Doppia epistasi recessiva	9:7
Epistasi recessiva e dominante	13:3
Interazione vera e propria	9:3:3:1

Le principali interazioni geniche avvengono tra alleli allo stesso locus: dominanza, recessività, codominanza.

Se si considerano due loci diversi può essere che ci sia un'interazione genica: quando due o più geni codificano enzimi che catalizzano tappe in una biosintetica comune.

Un tipo importante di interazione genica tra geni diversi è l'epistasi, ovvero quando un gene, detto epistatico, maschera l'espressione fenotipica di un altro gene sito in un locus differente.

Epistasi recessiva: es. dei topi bianchi x topi neri: tutte le volte che io ho una coppia di alleli omozigote recessiva, essa maschera l'espressione dell'altro gene. Rapporto 9:3:4.

Esempio del labrador retriever: genotipo recessivo per il locus *estensione del colore* [ee], che maschera il genotipo B/b (black o chocolate) e dà la colorazione yellow.

Doppia epistasi recessiva: entrambi i loci, quando sono recessivi, esercitano l'effetto epistatico sull'altro locus. Rapporto 9:7.

Es. polli: aa > BB, Bb, bb

bb > AA, Aa, aa

Doppia epistasi dominante: rapporto 12:3:1. Esempio dei cavalli, dove l'allele dominante W (white) se presente nasconde tutti gli altri alleli del colore del mantello.

Esempio del terranova: può essere nero o pezzato (di solito), le punteggiature/macchiette (ticking) sono date da un altro gene.

Spotting locus e ticking locus

T_ ticking (macchioline)

tt no ticking

S_ solid

ss Piebald (pezzatura)

Eredità Patologica

Le malattie genetiche sono dovute alla perdita (delezione) o a variazioni (mutazioni) anche piccole della struttura di un gene, con ripercussioni spesso gravi sulla funzione delle cellule.

Le malattie possono essere **monogeniche**, se derivano da una sola mutazione, o **poligeniche**, date dalle interazioni di molti geni, che danno un determinato effetto fenotipico. Per queste malattie in particolare c'è una forte **influenza ambientale** che modula l'espressione dei geni.

Le malattie monogeniche possono essere autosomiche o relative ai **cromosomi sessuali**.

Esse si suddividono ulteriormente in dominanti (si manifestano con l'allele dominante) o recessive (si manifestano con l'omozigote recessivo).

La forma più critica e più diffusa è quella recessiva perché quella dominante è più facile da riconoscere: non esistono i portatori sani.

A volte le forme recessive si manifestano anche negli individui eterozigoti portatori, ma in forma debole.

Le forme dominanti sono ancora diffuse a causa dell'**insorgenza tardiva**: l'individuo viene fatto riprodurre numerose volte prima dell'insorgere della malattia. Un altro motivo è la **penetranza incompleta**: la malattia non sempre si manifesta nonostante il genotipo sia malato, si manifesta solo in percentuale. *Es. ipertrofia cardiaca nei Main Coon con penetranza al 70%.*

Spesso per gli omozigoti dominanti di malattie autosomiche dominanti c'è il riassorbimento in utero, l'individuo non si sviluppa.

Per ovviare a questo problema esistono i test genetici, che riescono ad individuare la malattia anche nei soggetti che ancora non la manifestano.

Malattie legate al sesso: derivano da geni che si trovano sugli eterocromosomi, presentano una chiara frequenza tra uno dei due sessi.

Malattie poligeniche o multifattoriali: es. patologie scheletriche o cardiache
Sono influenzate da fattori genetici, ambientali e comportamentali.

Malattia congenita: presente alla nascita.

Esistono **ipertipi** (caratteristiche estreme), **ipotipi** (caratteristiche meno sviluppate possibili) e **normotipi** (caratteristiche normali/salutari).

Gli allevatori spesso danno più importanza ai caratteri estetici rispetto alla salute dell'animale e, volendo fissare il più possibile dei caratteri particolari, incrociano individui consanguinei anche stretti. Questo determina come la selezione porta a spingere gli allevatori verso l'ipertipo: individuo caratteristiche più estreme.

Patologie ereditarie nel cane

- Attualmente identificate: 653 patologie ad accertata base genetica di cui 263 a trasmissione mendeliana semplice
- 5-10 nuove anomalie riportate ogni anno
- Test del Dna: identificazione della mutazione per 193 malattie
- In Italia è difficile trovare 20 soggetti per certe razze non imparentati tra loro

Quando si parla di malattie recessive, non andrebbero mai accoppiati due soggetti portatori, un portatore con uno malato o due malati. A volte bisogna usare dei riproduttori con caratteri "negativi" perché sono portatori di altri caratteri molto positivi, che l'allevatore non vuole perdere; la soluzione è accoppiarli con soggetti sani per il gene malato o

“negativo”.

Malattie cromosomiche: alterazioni o anomalie nella forma o nel numero dei cromosomi.

Es. nei bovini: traslocazione Robertsoniana del 29 > i cromosomi del 29 si scambiano delle parti.

Uno dei principali sintomi delle malattie cromosomiche sono i problemi a livello riproduttivo, nei soggetti compatibili con la vita. Più è grave l'anomalia cromosomica meno l'individuo è compatibile con la vita.

Alberi genealogici e la loro interpretazione

Penetranza, Espressività, Pleiotropia e Eterogeneità

Osservare e interpretare: come riconoscere le malattie

Malattia Autosomica Dominante

- 1) Un animale affetto ha almeno un genitore affetto: non ci sono soggetti malati con entrambi i genitori fenotipicamente sani
- 2) Se non ci sono salti generazionali della malattia
- 3) Sono colpiti entrambi i sessi
- 4) Il figlio di un soggetto malato ha il 50% di probabilità di essere malato

Malattia Autosomica Recessiva

- 1) Ci sono salti generazionali
- 2) Un soggetto malato può avere entrambi i genitori sani fenotipicamente
- 3) I genitori degli affetti di solito sono portatori non affetti
- 4) Sono colpiti entrambi i sessi
- 5) Ciascun figlio successivo all'affetto ha il 25% di probabilità di essere affetto

Malattia Recessiva x-linked

- 1) Sono colpiti quasi esclusivamente i maschi, anche se le femmine possono essere colpite se il padre è malato e la madre è portatrice
- 2) I genitori di solito sono sani, se la madre è portatrice è spesso asintomatica
- 3) Lo stato di portatrice della madre è certo se ha fratelli o parenti maschi affetti

Anche chiamata *eredità diaginica con andamento a zig-zag*.

Es. *emofilia, nell'uomo e in altri animali*.

Malattia Dominante x-linked

- 1) Un maschio affetto avrà tutte le figlie femmine affette e i figli maschi sani (se la madre è sana): nelle forme autosomiche dominanti un maschio affetto ha figli di entrambi i sessi affetti
- 2) Non ci sono salti generazionali
- 3) Sono colpiti entrambi i sessi

- 4) I figli di una femmina affetta hanno il 50% di probabilità di essere affetti, indipendentemente dal sesso

Malattie y-linked

- 1) Sono solo colpiti i maschi
- 2) I maschi malati hanno un padre malato, quindi non ci sono salti generazionali

Queste forme non si vedono quasi mai negli allevamenti perché gli individui non vengono fatti accoppiare.

Atrofia progressiva della retina: in diverse razze canine la stessa malattia, con stesso fenotipo, ha una base genetica e un tipo di trasmissione genetica differente (**eterogeneità genetica**).

Malattia mitocondriale

- 1) Non ci sono salti generazionali
- 2) Tutte le femmine malate hanno sempre tutti i figli malati, i maschi malati, se incrociati con femmine sane, non hanno mai figli malati

L'eredità del DNA mitocondriale è matrilineare, perché negli spermatozoi non ci sono mitocondri.

Espressività variabile

Tutte le volte i sintomi di una malattia, non si manifestano tutti nello stesso animale, ma tutti si manifestano nel complesso in individui diversi dell'albero genealogico, c'è **espressività variabile**.

Non ho una malattia ma ho una **sindrome**; una sindrome è data da vari sintomi e i vari individui malati possono presentarne di volta in volta diversi.

Es. malattia di Vrandenburg nell'uomo.

Cromosomi sessuali e determinazione del sesso

Nei mammiferi i maschi rappresentano il sesso eterogametico.

Negli uccelli è il contrario: le femmine rappresentano il sesso eterogametico (zw femmina; zz maschio). I caratteri legati al sesso si trasmettono più spesso attraverso il cromosoma z.

Eredità legata al sesso: l'allele trasmesso è presente sul cromosoma sessuale.

L'assetto cromosomico è una **barriera interspecifica**: due individui con numero di cromosomi diverso non si possono accoppiare.

Nel caso degli ibridi interspecifici si ha sterilità o ipofertilità.

Alterazione nel numero di cromosomi sessuali: può essere data da una **non disgiunzione**. La non disgiunzione può avvenire nella I o nella II fase meiotica.

Non disgiunzione: i due cromosomi omologhi non si separano, ma rimangono nella stessa cellula allo stato diploide; daranno quindi successivamente una trisomia o una quadrisomia.

Es. Sindrome di Klinefelter XXY.

Altre possibili mutazioni nell'uomo:

- 45x0: femmine con problemi di fertilità e leggere malformazioni, sindrome di Turner
- 47xxx: femmine normali
- 47xxy: maschi con problemi di fertilità
- 47xyy: maschi normali
- 48xxxx e 49xxxxx: femmine con gravi malformazioni
- 48xxyy e 48xyyy: maschi con gravi malformazioni

Il cromosoma y è necessario perché si sviluppi il sesso maschile, xyy non alterano il fenotipo.

La mancanza del cromosoma x non crea grossi problemi, la presenza di xyy alterano il fenotipo, ma lievemente.

Meccanismi di determinazione del sesso

Eredità legata, influenzata o limitata dal sesso

La determinazione del sesso è controllata geneticamente.

I cromosomi sessuali hanno una **regione omologa** e una **regione non omologa**, che è differente tra i due omologhi: i geni legati al sesso si trovano nella regione non omologa, mentre quelli parzialmente legati al sesso (influenzati o limitati) si trovano nella regione omologa.

Geni Olandrici: presenti sul cromosoma Y, nella regione non omologa.

Eredità legata al sesso

Qualsiasi gene si trovi nella regione non omologa del cromosoma sessuale X (o Z) si dice legato al sesso (sex linked).

Il cromosoma Y non porta alcun allele omologo al locus corrispondente del cromosoma X.

I maschi sono emizigoti per il carattere, ovvero hanno solo l'allele al locus del cromosoma X.

Es. i gatti calico o tartaruga che sono sempre femmine; uno dei loci del gene del mantello si trova sul cromosoma x: c'è una inattivazione di una x entro il 16° giorno.

Principali complicanze rispetto ai normali modelli di eredità mendeliana

Insorgenza tardiva, penetranza incompleta, espressività variabile, eterogeneità genetica.

Eredità influenzata dal sesso

I geni che determinano i caratteri influenzati dal sesso risiedono sugli autosomi e sulle

porzioni omologhe dei cromosomi sessuali. È l'ambiente ormonale che limita l'espressione completa di questi geni.

Es. calvizie nell'uomo: è una forma autosomica dominante nel maschio e recessiva nella femmina.

Es. 2 corna delle pecore.

Eredità limitata dal sesso

I geni risiedono sugli autosomi e sulle regioni omologhe dei cromosomi sessuali.

Sono caratteri sessuali secondari: c'è manifestazione in un sesso e non nell'altro, penetranza al 100% in un sesso e allo 0% nell'altro.

Es. criptorchidismo (testicolo che non scende), produzione del latte, piumaggio dei galli o delle galline.