IL GENOMA UMANO

Ogni cellula contiene nel nucleo una molecola chiamata DNA (acido desossiribonucleico)

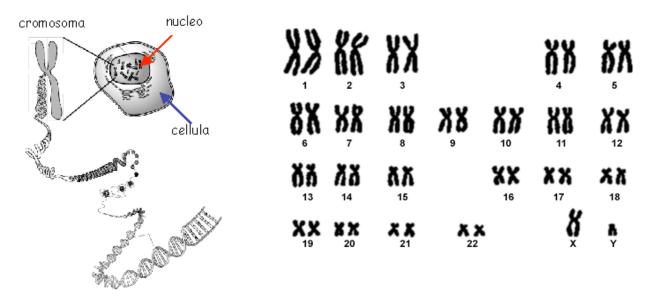
Tale molecola ha la forma di una lunghissima scala a chiocciola. I gradini che compongono la scala prendono il nome di NUCLEOTIDI. La sequenza con cui sono posizionati tali nucleotidi, è uno schema di lettura, chiamato CODICE GENETICO.

Quello che si trova scritto nel DNA è l'informazione per costruire un essere vivente, il comando da dare a ogni cellula in modo che si accresca nella forma programmata, dando al corpo la sua forma prestabilita.

Ad esempio nel DNA umano si troverà scritta l'informazione su come dovranno accrescersi gambe, braccia e tronco, fino al colore dei capelli e degli occhi, al tipo di orecchie e pelle, ecc.

<u>Il DNA quindi è unico da individuo a individuo</u>, poiché non esiste nessun individuo identico a un altro (ad eccezione dei gemelli monozigoti).

Poiché tale informazione è molto importante, ogni cellula custodisce la molecola di DNA avvolta su se stessa a formare delle strutture a croce dette Cromosomi.



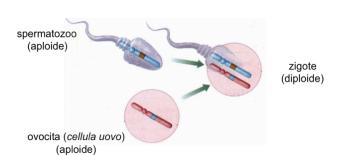
Nel genoma dell'uomo i cromosomi sono 46 a due a due uguali a formare 23 coppie. I cromosomi di una stessa coppia sono identici e prendono il nome di OMOLOGHI.

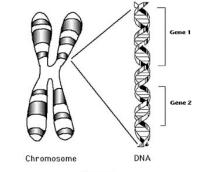
La classificazione numerica è fatta in base alla dimensione dei cromosomi, ordinati dal più grande al più piccolo. L'insieme dei cromosomi di un individuo prende il nome di CARIOTIPO.

Le cellule con cromosomi a coppie sono chiamate DIPLOIDI, poiché custodiscono una doppia informazione genetica di ogni cromosoma.

LO ZIGOTE è' la prima cellula diploide da cui si origina un individuo. Essa si forma dall'unione di due cellule APLOIDI (il gamete maschile, cioè lo spermatozoo, e quello femminile, cioè l'ovocita), in cui i cromosomi sono solo 23 e non sono a coppie.

In tal modo si ripristina la condizione diploide: infatti la cellula uovo materna contenente 23 cromosomi si unirà con la cellula spermatozoo paterna contenente i 23 cromosomi omologhi a quelli materni e la cellula che si verrà a formare avrà ereditato metà dei geni materni e metà paterni formando un nuovo individuo.





Genes

In ogni cellula solo uno dei due cromosomi di ogni coppia sarà utilizzato per la trascrizione dell'informazione; l'altro viene conservato e utilizzato solo nel caso in cui il primo si degeneri o contenga parti malate.

I cromosomi delle prime 22 coppie sono detti AUTOSOMI, mentre quelli della 23° coppia sono detti SESSUALI.

E' importante notare che la forma della 23° coppia cambia in base al sesso: omologa nelle femmine (XX)

eterologa nei maschi (XY)

Ogni cromosoma è suddiviso in regioni d'informazione dette GENI. L'informazione espressa da ciascun gene è detta CARATTERE.

Ad esempio la coppia di cromosomi omologhi 1 potrebbe essere soprannominata "forma del corpo e della testa" e su di essi ci sono più di un migliaio di geni ciascuno dei quali ha differenti informazioni a cui potremmo attribuire i seguenti titoli: "forma viso, tipo capelli, numero dita, numero gambe, numero braccia, colore pelle, colore occhi, forma della bocca, forma del mento, forma del naso..."

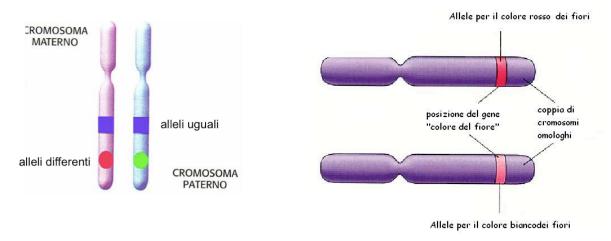
alleli c c D E e

La copia di ciascun gene sul cromosoma omologo è detto ALLELE. Gli alleli di uno stesso gene possono anche essere differenti tra loro poiché un cromosoma è di origine paterna e l'altro è di origine materna.

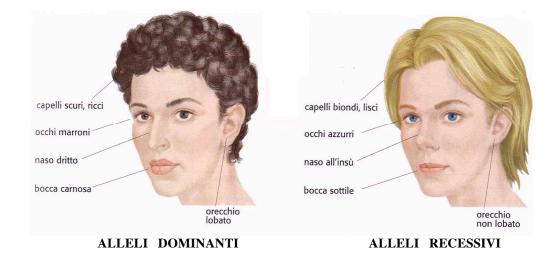
Infatti un gene ha solitamente più di due alleli differenti per un dato carattere: in tal caso si parla di ALLELI MULTIPLI.

Ad esempio il gene "colore occhi" ha vari tipi di alleli multipli (marrone, nero, blu e verde).

Ogni cromosoma ha però un solo allele, allora nella coppia di cromosomi omologhi "forma della faccia e del corpo", avremo solo due dei quattro alleli possibili. Poiché un cromosoma è dato dalla madre e uno dal padre potremmo avere due alleli uguali, se il padre e la madre hanno trasmesso lo stesso allele, o due alleli differenti, se il padre e la madre hanno trasmesso due alleli diversi.



Gli alleli si dividono poi in **DOMINANTI** e **RECESSIVI**, cioè presentano caratteri più forti o meno forti:



Ad esempio il gene "colore occhi" ha due alleli dominanti (marrone e nero) e due alleli recessivi (blu e verde).

Se in una coppia di cromosomi omologhi, gli alleli di un gene sono <u>uguali</u>, l'individuo è detto <u>OMOZIGOTE</u> (o <u>LINEA PURA</u>) per quel tipo di gene.

Se in una coppia di cromosomi omologhi, gli alleli di un gene sono <u>differenti</u>, l'individui è detto <u>ETEROZIGOTE</u> (O <u>IBRIDO</u>) per quel tipo di gene.

Ogni persona può essere omozigote per alcuni geni ed eterozigote per altri.

LEGGI GENETICHE DI TRASMISSIONE DEI CARATTERI

Gli alleli dei geni presenti in ciascun individuo costituiscono il GENOTIPO dell'individuo.

Dei due alleli presenti di ogni gene sulla coppia di cromosomi omologhi però, ciascun individuo manifesterà una solo allele, determinando così il **FENOTIPO**, cioè il carattere che possiamo vedere.

Negli omoziogoti il genotipo corrisponde sempre al fenotipo, poiché hanno su entrambe i cromosomi lo stesso allele; ma negli eterozigoti il genotipo <u>non</u> corrisponde al fenotipo, poiché a volte esiste un allele che non si manifesta (il recessivo)

Ad esempio il gene "colore occhi":

Un individuo omozigote dominante (2 alleli marroni) avrà gli occhi marroni (fenotipo marrone uguale al genotipo)

Un individuo eterozigote (1 allele marrone dominante e 1 allele blu recessivo) avrà gli occhi marroni (fenotipo differente dal genotipo poiché nel genotipo esiste anche l'allele blu che però non si manifesta)

Il primo studioso ad interessarsi alla trasmissione dei caratteri genetici fu **Gregor Johann Mendel**, biologo, matematico e frate di origine ceca, considerato il precursore della moderna genetica per le sue osservazioni.

Egli formulò 3 leggi semplicemente osservando il colore dei fiori ottenuto incrociando tra loro piantine di pisello coltivate nel suo monastero:

1. LEGGE DEI CARATTERI DOMINANTI (O LEGGE DELL'OMOGENEITÀ DEL FENOTIPO IN F₁)

Gli individui nati dall'incrocio di due linee pure (una omozigote dominante e una omozigote recessiva) denominato incrocio E_0 , sono detti generazione F_1 e sono tutti ibridi con genotipo eterozigote e fenotipo dell'allele dominante.

Abbiamo 3 casi possibili del gene "colore occhi" nello zigote:

1 cromosoma con allele chiaro e 1 cromosoma con allele chiaro - figlio omozigote nel colore occhi (recessivi entrambi)

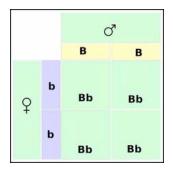
1 cromosoma con allele chiaro e 1 cromosoma con allele scuro - figlio eterozigote nel colore occhi (1 dominante e 1 recessivo)

1 cromosoma con allele scuro e 1 cromosoma con allele scuro - figlio omozigote (dominanti entrambi)

La tabella a fianco prende il nome di:

QUADRATO DI PUNNET

(indica tutte le possibili associazione genomiche)



ECCEZIONI:

I° Caso Particolare (Omozigoti) - quando i due alleli sono entrambi dominanti, ma sono differenti. I caratteri che si manifestano hanno uguale forza e si ha il caso della CODOMINANZA.

Nel caso dei <u>GRUPPI SANGUINEI</u> si genera un tipo di sangue differente dagli alleli di partenza.

Gli alleli sono 3:

allele 0 (globuli rossi senza proteine sulla superficie esterna) - recessivo allele A (globuli rossi con la proteina A sulla superficie esterna) - dominante allele B (globuli rossi con la proteina B sulla superficie esterna) - dominante

Si formano 4 gruppi sanguinei:

	Α	В	0
Α	AA	AB	Α0
В	AB	BB	B0
0	AO	В0	00

Individui con gruppo A - omozigoti dominanti AA oppure eterozigoti AO

Individui con gruppo B - omozigoti dominanti BB o eterozigoti BO

Individui con gruppo O - omozigoti recessivi OO

Individui con gruppo AB - omozigoti codominanti AB (i globuli rossi presentano entrambe le proteine A e B sulla superficie esterna)

II° Caso Particolare (Eterozigoti) - quando l'allele dominante non esercita totalmente la propria supremazia sull'allele recessivo si ha il caso della DOMINANZA INCOMPLETA.

In alcune varietà di piante come la <u>MIRABILIS JALAPA (BELLA DI NOTTE)</u> hanno fiori rossi, fiori bianchi e fiori rosa. I fiori rosa si ottengono nell'eterozigote, quando l'allele rosso non è completamente dominante sul recessivo bianco e si manifesta il fenotipo intermedio dei due alleli.

2. LEGGE DELLA SEGREGAZIONE (O LEGGE DELLA DISGIUNZIONE IN F₂)

Ciascun allele, durante la meiosi, segrega (cioè si separa) indipendentemente dall'altro allele del cromosoma omologo, formando gameti ciascuno con un allele diverso.

Incrociando quindi due individui eterozigorti di una generazione F_1 si ottiene una generazione F_2 con la manifestazione del carattere recessivo dell'omozigote della generazione parentale F_0 .

Ad esempio nel gene "colore occhi": B (allele marrone dominante) - b (allele blu recessivo)

 $generazione\ F0:\ \ Nonno\ omozigote\ dominante\ -fenotipo\ marrone$

Nonna omozigote recessivo - fenotipo azzurro

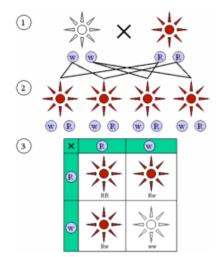
generazione F1: Padre eterozigote - fenotipo marrone

Madre eterozigote - fenotipo marrone

generazione F2: 1 individuo omozigote dominante (come il nonno)

2 individui eterozigoti (come i genitori)

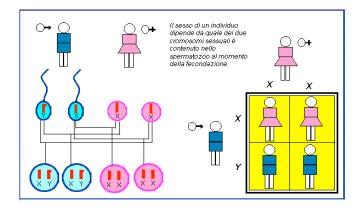
1 individuo omozigote recessivo (come la nonna)



ES: DETERMINAZIONE DEL SESSO

Il sesso del nascituro viene definito dal padre. Infatti le cellule uovo posseggono solo cromosomi sessuali X poiché si generano dalla meiosi di cellule diploidi XX.

Invece gli spermatozoi si generano da cellule diploidi XY per cui metà avranno il cromosoma X e l'altra metà quello Y. Durante la fecondazione, al ricongiungimento con la cellula uovo e alla successiva formazione dello zigote diploide, se lo spermatozoo ha il cromosoma X si formerà la coppia XX e quindi nascerà una femmina; se invece lo spermatozoo ha il cromosoma Y si formerà la coppia XY e nascerà un maschio.



3. LEGGE DELL'ASSORTIMENTO INDIPENDENTE (O LEGGE DELL'INDIPENDENZA DEI CARATTERI)

I diversi alleli di ciascun gene, si trasmettono indipendentemente l'uno dall'altro, benché si trovino su uno stesso cromosoma.

Ciascun gamete infatti eredita tutti i geni presenti su un cromosoma, i quali però quando ricomporranno lo stato di diploidia nello zigote e si accoppieranno con i loro alleli sui cromosomi omologhi, si manifesteranno indipendentemente l'uno dall'altro.

Ad esempio si trasmettono 2 geni che possono i cui alleli possono manifestarsi combinati differentemente tra loro:

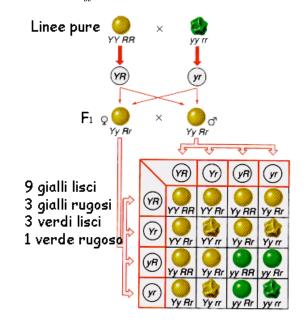
1 gene "colore occhi" - allele dominante marrone (YY -giallo) allele recessivo verde (yy - verde)

1 gene "struttura capelli" - allele dominante liscio (RR - liscio) allele recessivo riccio (rr -rugoso)

> generazione F0 - padre riccio con occhio marrone madre liscia con occhi verde

generazione F1 - tutti figli ricci con occhi marroni

generazione F2 - 9 figli con occhi marroni (gialli) e capelli lisci 3 figli con occhi marroni (gialli) e capelli ricci 3 figli con occhi verdi e capelli lisci 1 figlio con occhi verdi e capelli ricci



MALATTIE A CARATTERE EREDITARIO

Sono malattie causate da **un'alterazione del genotipo** quali mutazioni dei geni o alterazioni dei cromosomi, le quali sono in grado di dare origine a una o più patologie. Possono essere raggruppate in due grandi tipologie:

MALATTIE GENETICHE (O CONGENITE)

Gli alleli dei geni presenti in ciascun individuo possono essere malati, tutti o in parte. Le malattie genetiche possono essere presenti sia sui cromosomi non sessuali (autosomi) sia sui cromosomi sessuali (23° coppia).

Un individuo può trovarsi in quattro condizioni alleliche:

- 2 alleli sani individuo SANO (senza malattia)
- 1 allele sano e 1 malato individuo PORTATORE SANO (allele recessivo malato)
- 1 allele sano e 1 malato individuo MALATO (allele dominante malato)
- 2 alleli malati individuo MALATO (con malattia poiché ciascuno dei due alleli è malato)

1. MALATTIA AUTOSOMICA DOMINANTE

L'allele malato è dominante.

La malattia si manifesta sia nel caso di due alleli malati oppure anche se solo uno dei due è malato, ma è dominante rispetto all'allele sano.

Es: Nanismo (o Acondroplasia) - allele N (dominante) malato allele n (recessivo) sano

Individui NN - omozigoti dominanti (mortale)

Individui Nn - eterozigoti portatori malati della malattia (fenotipo Nano)

Individui nn - omozigoti recessivi sani (fenotipo normale)

E' una malattia che causa insufficiente sviluppo corporeo. E' presente fin dalla nascita ma si manifesta in pubertà durante le fasi di accrescimento. Esistono varie forme di nanismo dovute ad ambienti esterni, ma la forma che ha una derivazione genetica colpisce solo gli arti, braccia e gambe che crescono notevolmente meno rispetto al resto del corpo.

Un'alta percentuale dei malati sopravvive solo pochi giorni o nasce già deceduta. L'aspettativa di vita di chi supera i primi giorni è piuttosto lunga, l'altezza da adulti raggiunge i 140 cm.

Tale condizione può portare anche all'ernia del disco e successiva paraplegia acuta (infermità).

2. MALATTIA AUTOSOMICA RECESSIVA

L'allele malato è recessivo.

La malattia si manifesta solo nel caso di due alleli malati recessivi, poiché nell'eterozigote vince l'allele dominante sano e per tale motivo gli eterozigoti sono detti **PORTATORI SANI.**

Es: Talassemia Mediterranea - allele T (dominante) sano allele t (recessivo) malato

Individui TT - omozigoti dominanti (<u>fenotipo normale</u>)

Individui Nn - eterozigoti portatori sani della malattia (fenotipo con Talassemia Minor)

Individui nn - omozigoti recessivi malati (fenotipo con Talassemia Major o Morbo di Cooley)

E' una malattia che causa insufficiente apporto di ossigeno agli organi poiché il gene malato è incapace di produrre l'emoglobina, la proteina del sangue che trasporta l'ossigeno dai polmoni agli organi del corpo.

La <u>talassemia minor</u> è asintomatica, il soggetto si accorge di essere portatore sano solo con accertamenti ad hoc, molto spesso è presente una lievissima anemia e globuli rossi leggermente più piccoli.

La <u>talassemia major</u> si manifesta come una grave anemia nell'età pediatrica. Il bambino per sopravvivere deve essere sottoposto a continue trasfusioni che garantiscano la sopravvivenza (una ogni venti giorni). Purtroppo la terapia trasfusionale ha vari effetti collaterali come il rischio d'infezioni virali.

Da alcuni anni viene praticato il trapianto di midollo emopoietico. Il trapianto può avere controindicazioni e richiede un donatore compatibile. Per il futuro si stanno studiando il trapianto di midollo in utero (cioè il trattamento del feto durante la gravidanza) e farmaci che migliorerebbero la produzione di emoglobina.

Non sono rari esempi di atleti talassemici (ovviamente portatori sani) che arrivano a un buon livello; la ridotta dimensione dei globuli è spesso compensata dal loro numero piuttosto elevato ottenuto con l'allenamento.

3. MALATTIA DEI GENI PRESENTI SUL CROMOSOMA SESSUALE X

Gli alleli malati si trovano sul cromosoma X. La malattia si manifesta in base all'attivazione o meno degli alleli del cromosoma X malato, pertanto avremo tali situazioni:

cromosoma X sano cromosoma X° malato cromosoma Y sano

Individui XX - donne sane Individui XX° - donne portatrici sane Individui X°X° - donne malate Individui XY - uomini sani Individui X°Y - uomini malati

Sono malattie prettamente maschili poiché possiedono un unico cromosoma X e nel caso esso sia malato, manifestano la malattia. Le poche donne affette sono frutto di un padre emofilico e una madre portatrice, infatti per essere malate devono avere entrambi i cromosomi XX malati, altrimenti con un unico cromosoma X malato sono portatrici sane e non manifestano la malattia, ma possono trasmetterla ai figli inconsciamente. **Non esistono maschi portatori sani.**

Il cromosoma X maschile è ereditato dalla madre, quindi la malattia negli individui maschi è trasmessa dalla madre. Invece per gli individui femmina la malattia è trasmessa da entrambi i genitori poiché devono essere malati tutti e due i cromosomi omologhi.

Es: Emofilia - malattia che causa una grave insufficienza nella coagulazione del sangue dovuta alla mancanza, totale o parziale dei fattori di coagulazione che attivano le piastrine.

Es: **Daltonismo** - malattia che causa alterazione dei fotorecettori, i coni, impedendo la visione di alcuni colori primari (tutti o in parte in base all'estensione dell'anomalia).

MALATTIE CROMOSOMICHE

Sono causate dall'alterazione completa di un cromosoma o gruppo di cromosoma e di tutti i geni presenti su di esso.

1. ALTERAZIONE DEL NUMERO DEI CROMOSOMI

Una coppia di cromosomi può avere un numero ridotto o eccessivo di cromosomi, e quindi non formare una vera coppia. La malattia dipende dalla coppia colpita, se autosomica o sessuale.

Es: **Sindrome di Down** - (o *Trisomia* 21) Nella posizione 21 in realtà non vi è una coppia ma tre cromosomi che comportano tratti corporei caratteristici: occhio a mandorla, viso schiacciato e ritardo cognitivo.

Es: **Sindrome di Edwards** - (o *Trisomia 18*) Nella posizione 18 in realtà non vi è una coppia ma tre cromosomi che comportano tratti corporei caratteristici: ciclopia, ritardo generale di sviluppo e se sopravvivono, ritardo dello sviluppo psico-motorio; ipotonia muscolare, pugno chiuso con indice sovrapposto al medio (a uncino), mento piccolo, piede equino.

Es: **Sindrome di Patau** - (o *Trisomia 13*) Nella posizione 13 in realtà non vi è una coppia ma tre cromosomi che comportano tratti corporei caratteristici: labioschisi e palatoschisi, polidattilia (dita delle mani e dei piedi in soprannumero), occhi piccoli, ritardo psico-motorio, ciclopia. La maggior parte degli individui muore entro i primi tre mesi di vita

Es: **Sindrome di Turner** - (o *Monosomia X*) - Sono Femmine. Hanno un solo cromosoma sessuale X di origine paterna, le cui caratteristiche femminili sono presenti ma poco sviluppate. Sono anche generalmente sterili.

Un individuo affetto dalla sindrome non manifesta evidenti difetti sino alla pubertà, momento in cui si sviluppano le caratteristiche sessuali secondarie. I tratti corporei caratteristici sono: bassa statura, mani e piedi gonfi, attaccatura dei capelli bassa, torace piatto, viso invecchiato fin da giovane, unghie fragili, ecc..

Es: **Sindrome di Klinefelter** - (o *Trisomia XXY*) Sono Maschi. Alta statura ma con collo corto. Selettivi disturbi cognitivi e comportamentali. Difficoltà di espressione verbale.

2. ABERRAZIONE DI UNO O PIÙ CROMOSOMI

Una coppia o alcune coppie di cromosomi possono avere un'alterazione della struttura della coppia.

La malattia dipende dalla coppia di cromosomi colpita, se autosomica o sessuale.

Es: **Sindrome del grido di gatto** - (*o del braccio corto del cromosoma* 5) In una parte del cromosoma 5 mancano dei geni. tale mancanza causa pianto simile a quello di un gatto e ritardo mentale, la testa di piccole dimensioni (microcefalia) e caratteristici lineamenti facciali.

Es: **Sindrome di Angelman** - (o *sindrome uniparentale del cromosoma 15*) La coppia cromosoma 15 viene ereditata o completamente dalla madre o dal padre, invece che un cromosoma da ciascuno. Questo difetto è presente nei gameti materni o paterni e causa: epilessia, ritardo mentale, ipotonia, difficoltà nel linguaggio, capelli biondi e occhi azzurri con anomalie fisiche del viso.