

# Meiosi Genetica

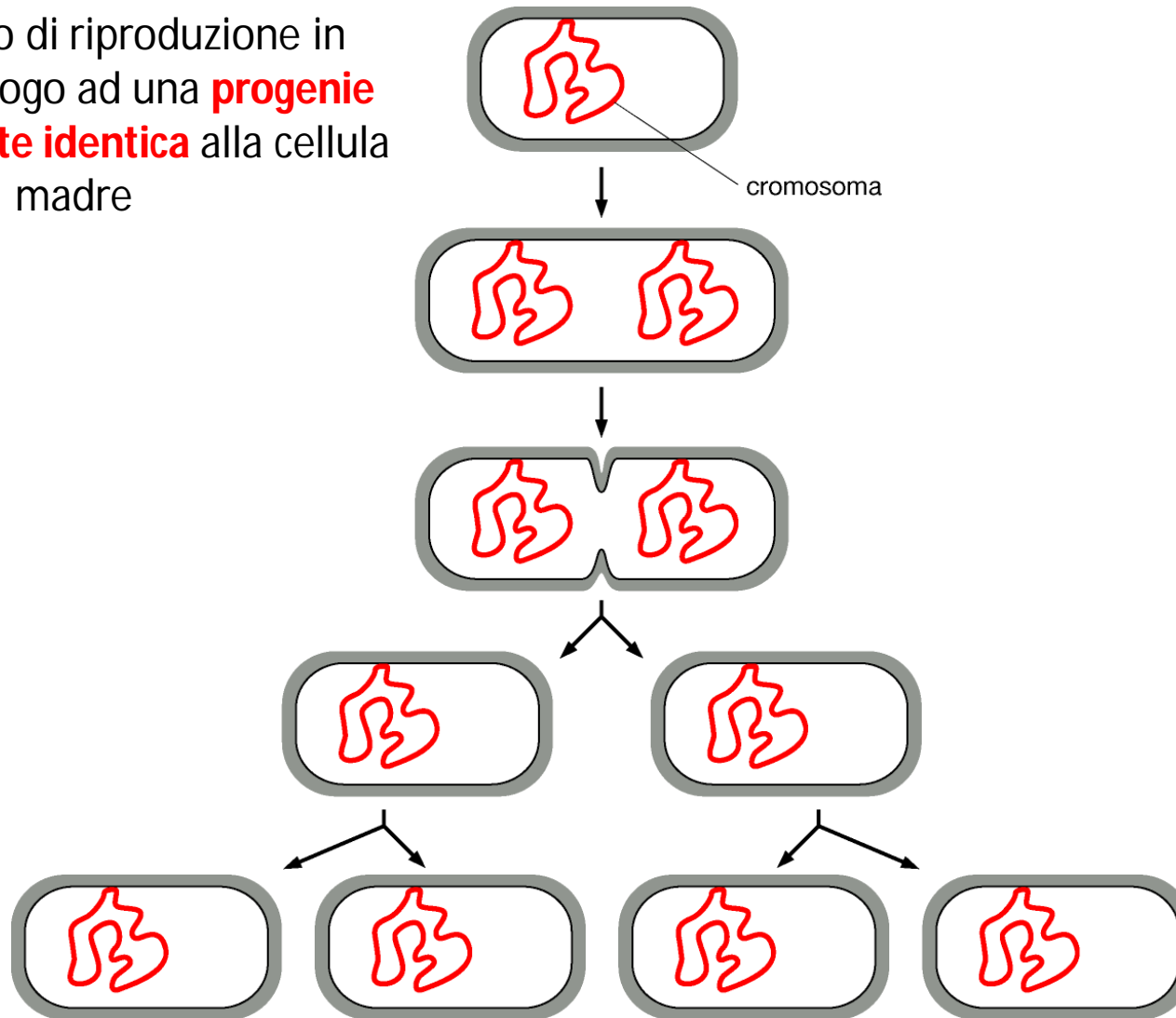
Riproduzione sessuale

Basi molecolari dell'ereditarietà dei caratteri

Variabilità genetica

# Batteri e altri organismi unicellulari si riproducono mediante divisione cellulare (**riproduzione asexuale**)

Questo tipo di riproduzione in genere dà luogo ad una **progenie geneticamente identica** alla cellula madre



# Assetto cromosomico degli eucarioti

Molti eucarioti hanno 2 copie di ciascun tipo di cromosoma, per questo vengono detti **DIPLOIDI (2N)**

Gli eucarioti diploidi vengono prodotti in seguito alla fusione di 2 **GAMETI, APLOIDI (N)**, paterno e materno

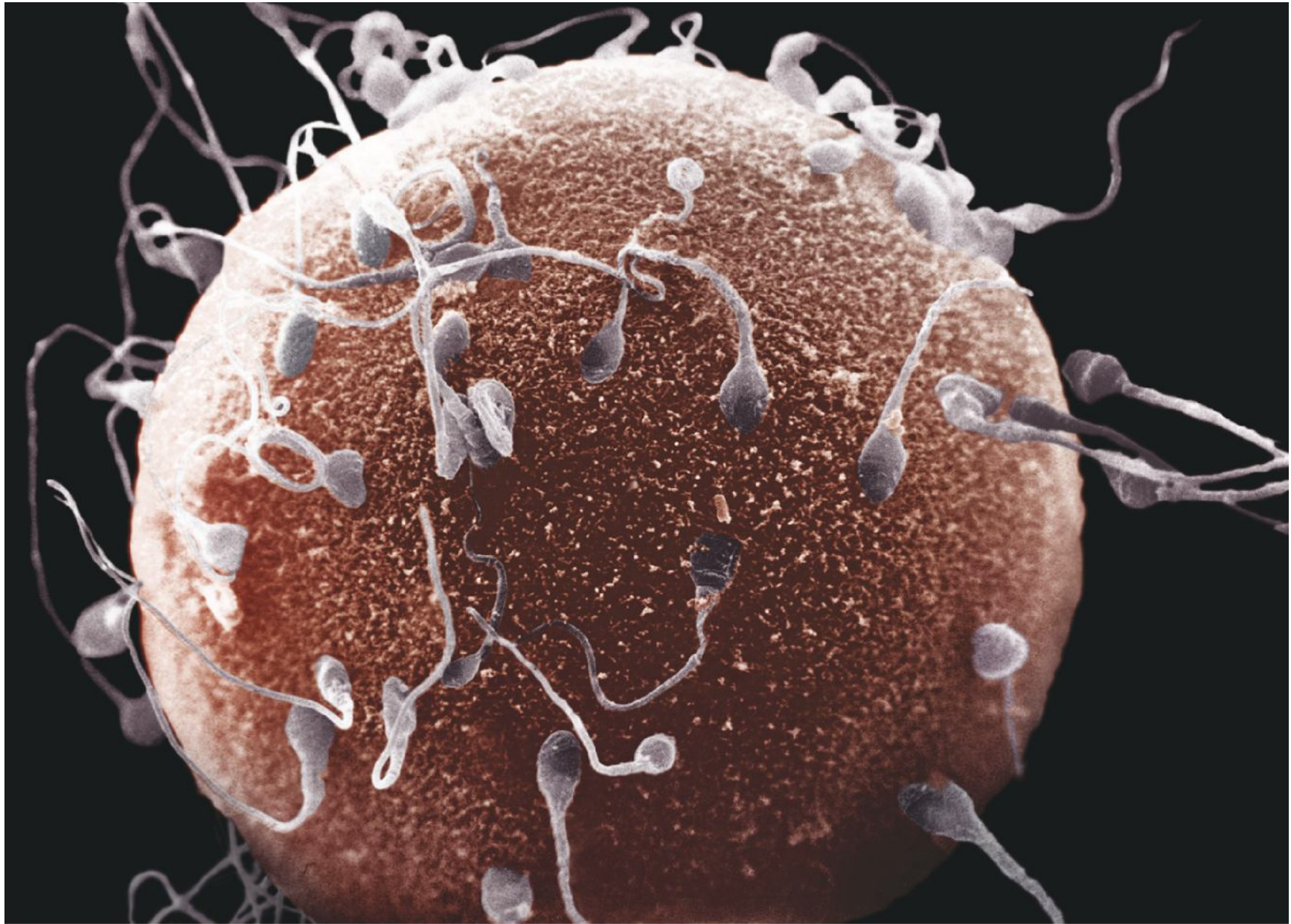
Questa fusione produce uno **ZIGOTE**, diploide

I componenti di ciascuna coppia cromosomica sono detti **CROMOSOMI OMOLOGHI**

Il **CROMOSOMA DEL SESSO** è un cromosoma presente in forma diversa nei due sessi (due cromosomi X nella femmina, un cromosoma X ed un cromosoma Y nel maschio).

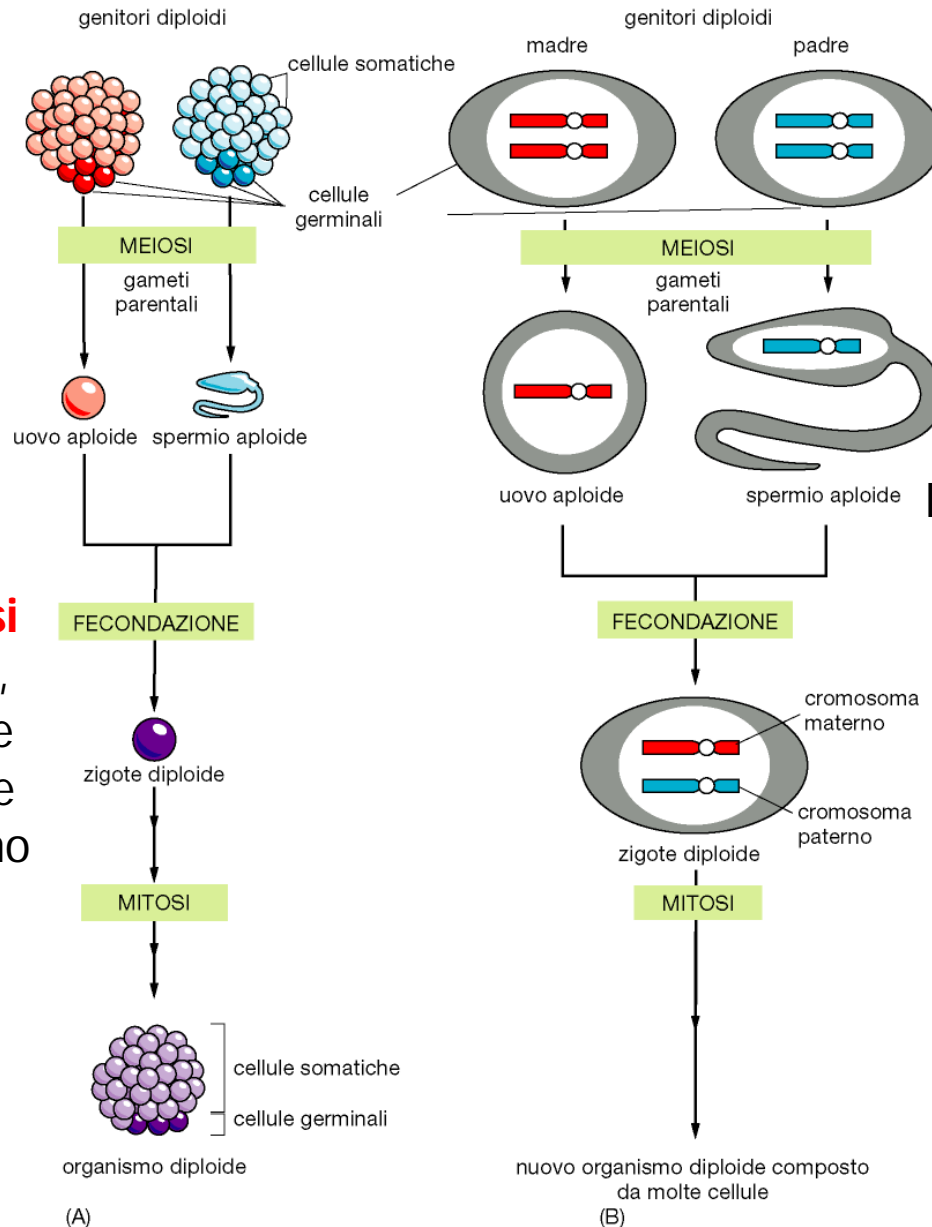
I due cromosomi omologhi non sono identici ma presentano diverse varianti per molti geni che portano, dette **ALLELI**; per questo i due cromosomi sono detti omologhi

Si parla quindi di varianti alleliche ad un determinato **LOCUS**



25  $\mu\text{m}$

# Riproduzione sessuale

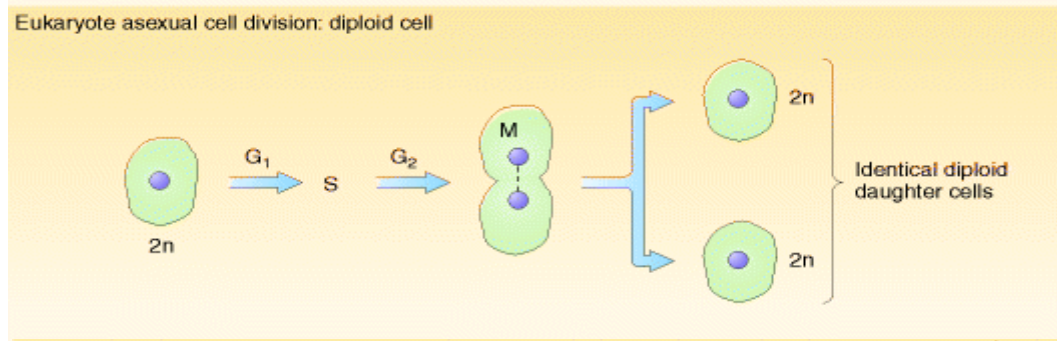
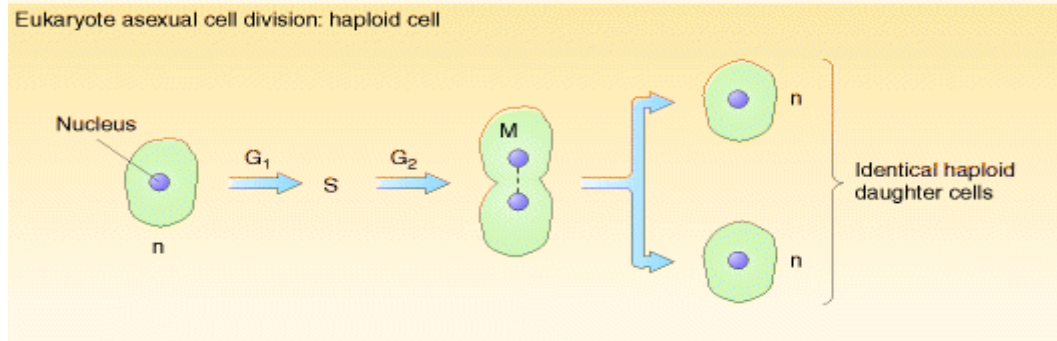
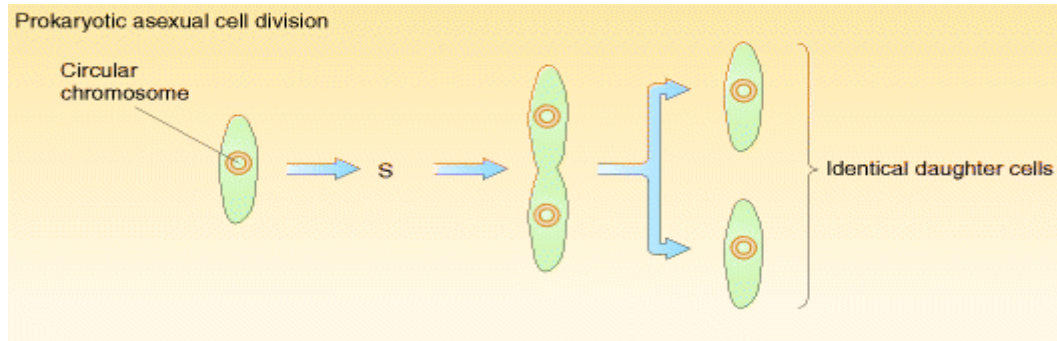


Gli individui della **progenie** sono **geneticamente diversi** fra loro e dai genitori, pur contenendo parte del genoma paterno e parte di quello materno

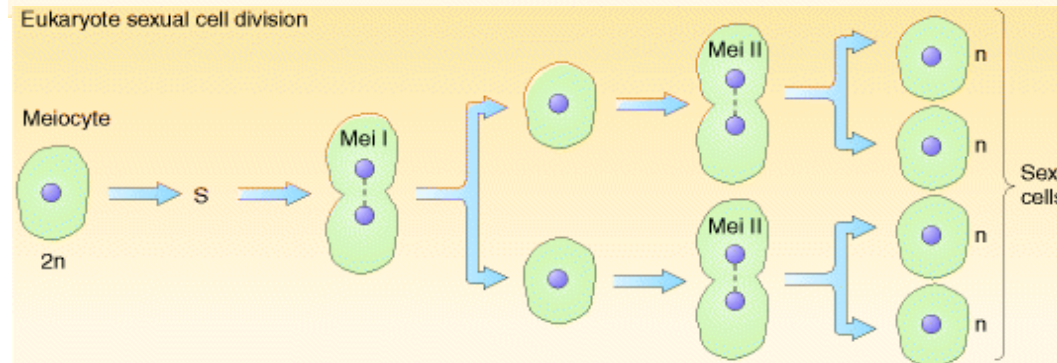
La riproduzione sessuale ha portato enormi vantaggi tramite il **rimescolamento di genomi** e la conseguente **variabilità**

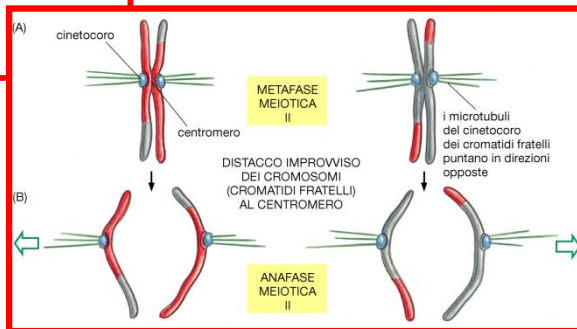
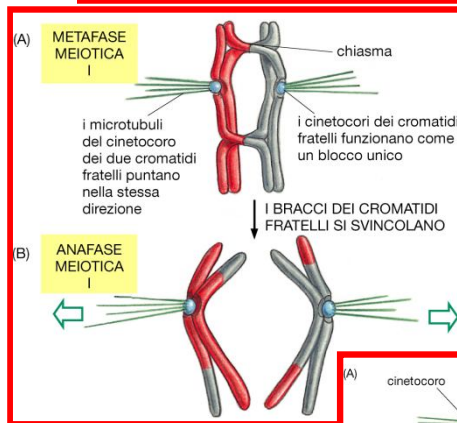
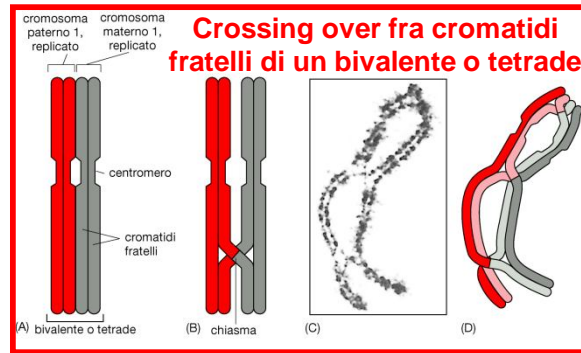
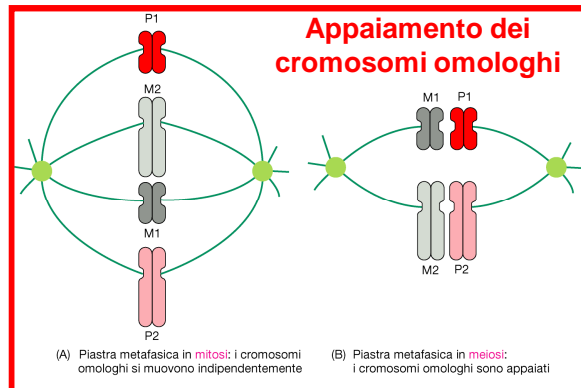
# La meiosi

# Riproduzione asexuale



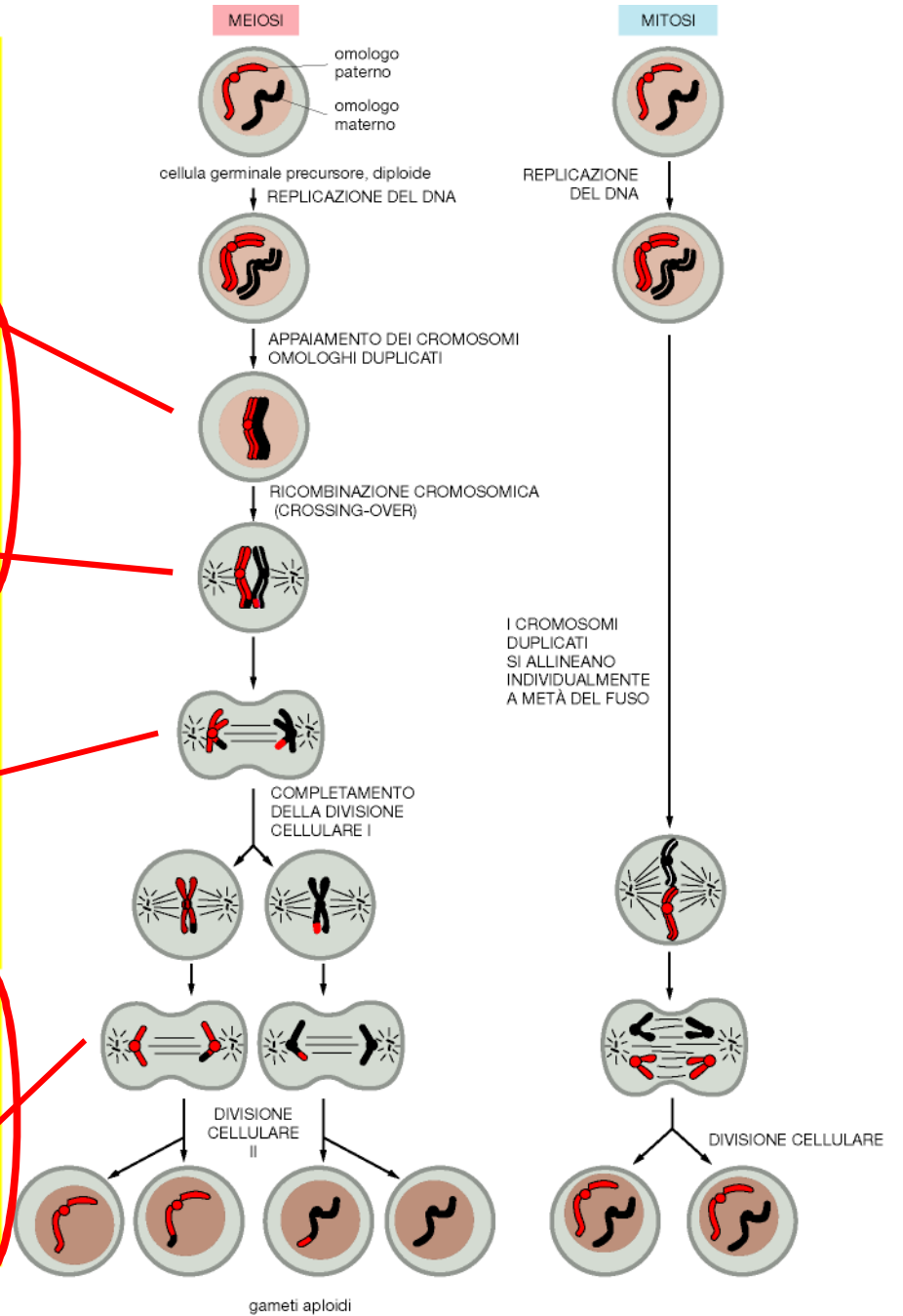
# Riproduzione sessuale





DIVISIONE MEIOTICA PRIMA

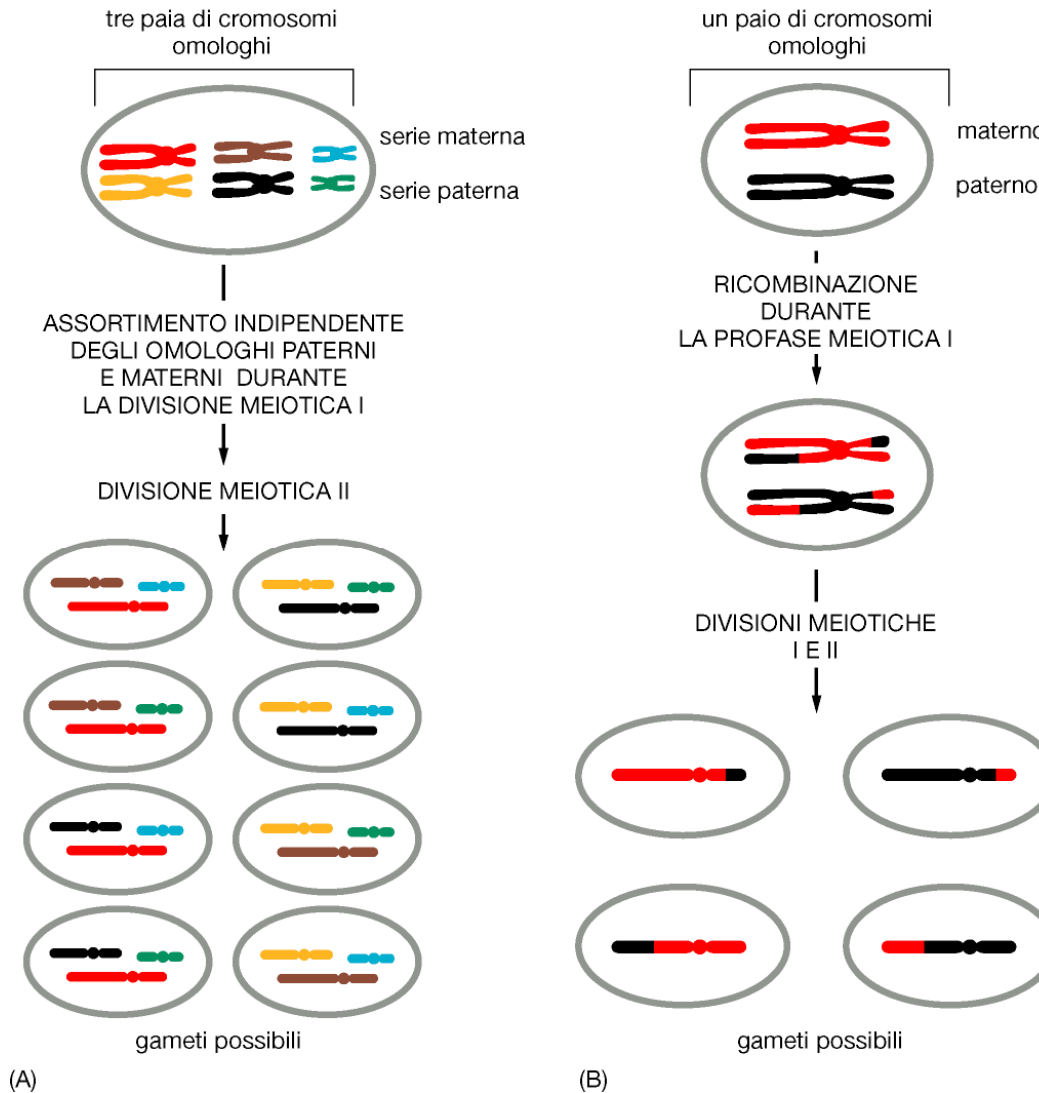
DIVISIONE MEIOTICA SECONDA





L'**ampia variabilità** garantita nei gameti dalla **meiosi** è data da due tipi di "rimescolamento" durante la prima divisione meiotica:

- **distribuzione casuale degli omologhi paterni e materni**
- **ricombinazione fra cromatidi fratelli**



La meiosi porta a **tre risultati significativi**:

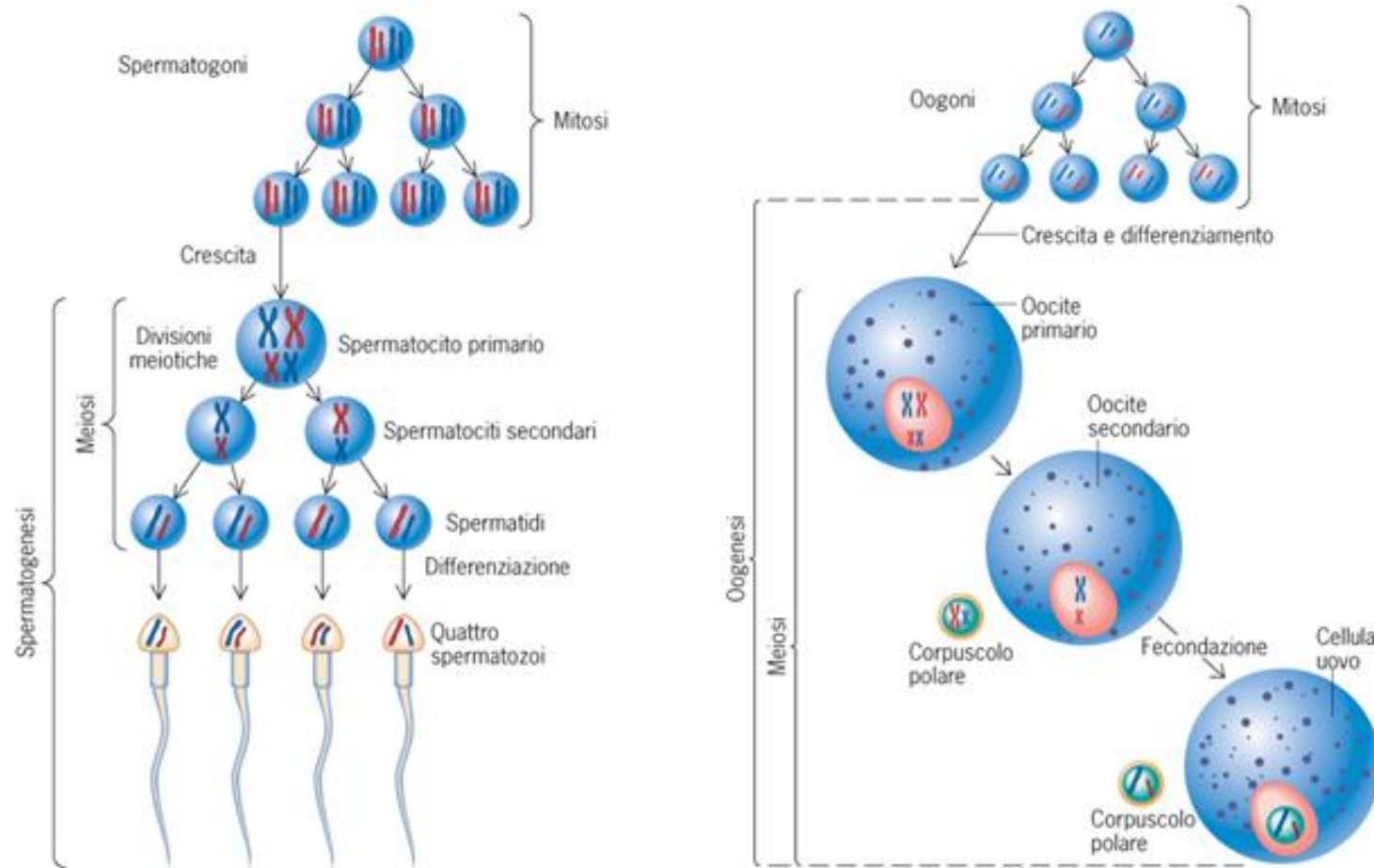
La meiosi **produce cellule aploidi**. La fusione dei nuclei aploidi (fecondazione) ristabilisce il numero diploide

Durante la metafase I i cromosomi materni e paterni hanno la stessa probabilità di allinearsi da una parte o dall' altra  
quindi

**possibilità di "rimescolamento"**

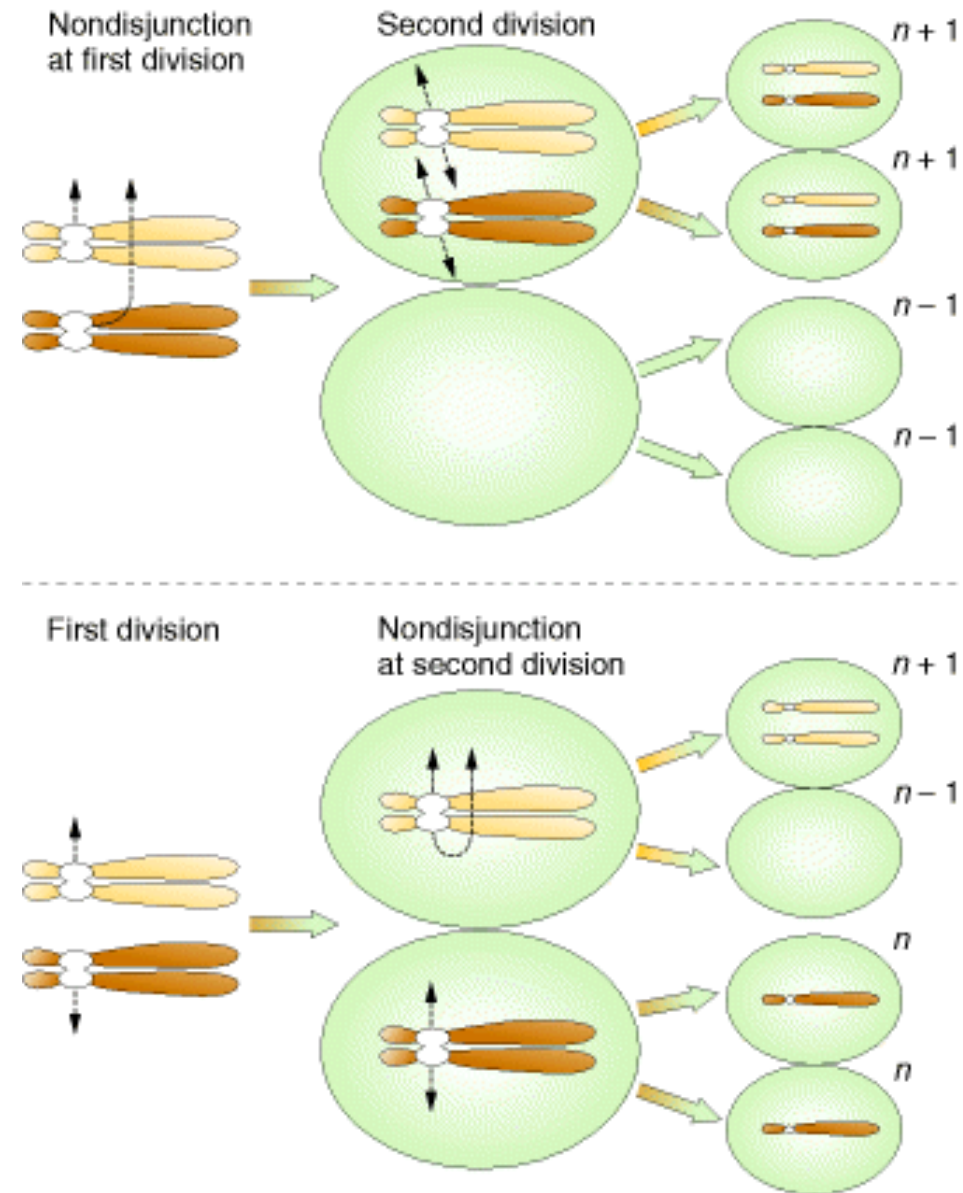
Il ***crossing-over*** tra coppie di cromatidi materni e paterni produce  
**ulteriore variabilità**

# Posizione della meiosi nel ciclo vitale



Nella specie umana tutti gli oociti si formano nella vita fetale e un solo oocita al mese completa la meiosi I nella cellula adulta, ma non procede ulteriormente nella meiosi se non a seguito della fecondazione da parte dello spermatozoo

# Durante la meiosi può verificarsi il fenomeno della **non disgiunzione**



# Variazioni nel numero dei cromosomi:

Una cellula che presenti un assetto completo di cromosomi viene definita **EUPLOIDE**

**ANEUPLOIDIA**: mutazioni cromosomiche che portano a variazioni del numero di singoli cromosomi; uno o più cromosomi vengono persi o aggiunti rispetto all'assetto cromosomico normale

Tale situazione può essere dovuta alla **non disgiunzione** di uno o più cromosomi durante la meiosi o alla **perdita di singoli cromosomi** durante la mitosi o meiosi

Categorie principali di organismi aneuploidi:

**nullisomia** ( $2N-2$ ); **monosomia** ( $2N-1$ ); **trisomia** ( $2N+1$ ); **tetrasomia** ( $2N+2$ )

La **monosomia di autosomi** nell'uomo è molto rara, probabilmente perché gli **embrioni** non possono avere un normale sviluppo e vengono **perduti precocemente in gravidanza**

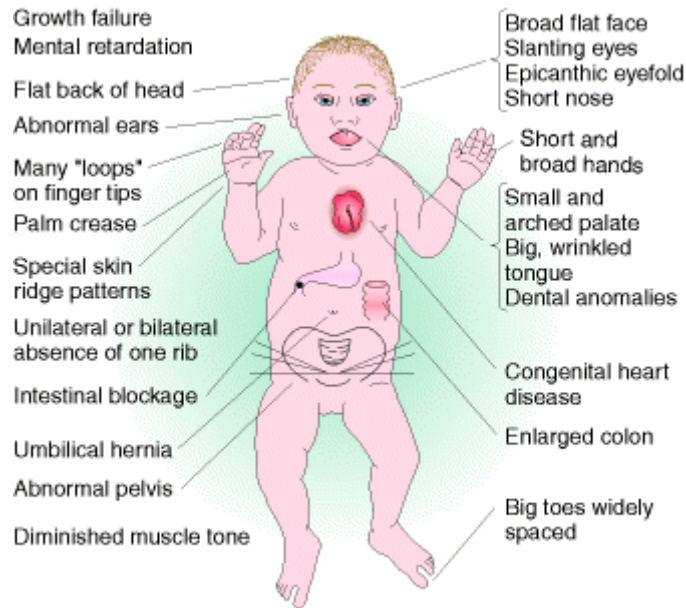
Le **trisomie di autosomi** sono responsabili di circa metà delle anomalie cromosomiche che causano **morte fetale**. Solo poche trisomie autosomiche sono presenti nei bambini

**Trisomia-13 (Sindrome di Patau):** 2/10000 nati vivi. Oltre altre anomalie, presentano: labioschisi, palatoschisi, occhi piccoli, polidattilia, ritardo mentale e dello sviluppo, anomalie cardiache. La **maggior parte muore entro i 3 mesi di vita**

**Trisomia-18 (Sindrome di Edwards):** 2,5/10000 nati vivi. Oltre altre anomalie, presentano: malformazioni congenite multiple che interessano quasi tutti gli organi, dita flesse, cranio allungato, orecchie con impianto basso, ritardo mentale e dello sviluppo. Il **90% muore entro 6 mesi**, spesso per problemi cardiaci

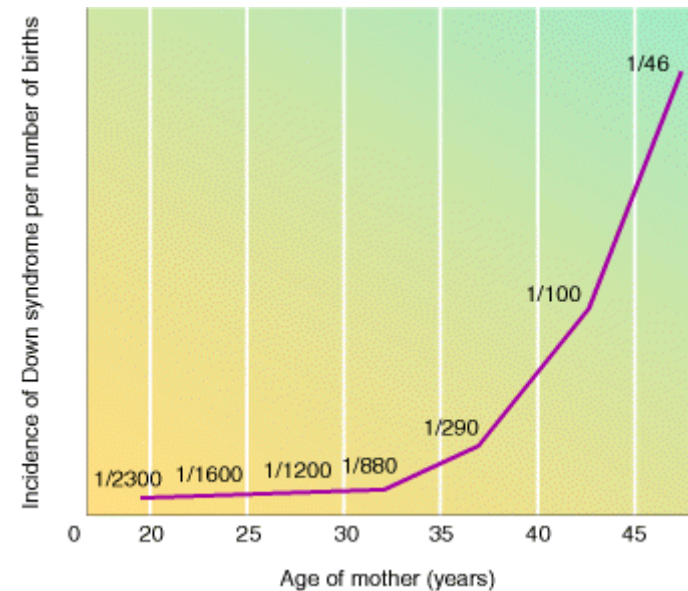
# Trisomia-21 (Sindrome di Down)

Incidenza: 3510 su 1 milione di concepimenti e circa 1430 su un milione di nati vivi



- basso Q.I.
- pieghe epicantiche sopra gli occhi
- mani corte e tozze
- statura al di sotto della media

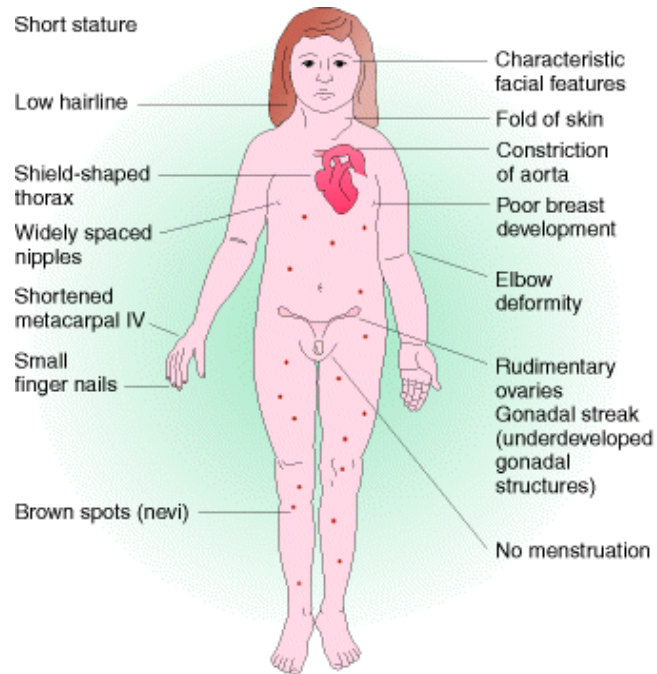
Le probabilità di non disgiunzione dell'oocita secondario aumenta con l'aumentare del tempo durante il quale la cellula uovo è rimasta nell'ovaio



# Non disgiunzione dei cromosomi X

## Sindrome di Turner

(individui 45,X)



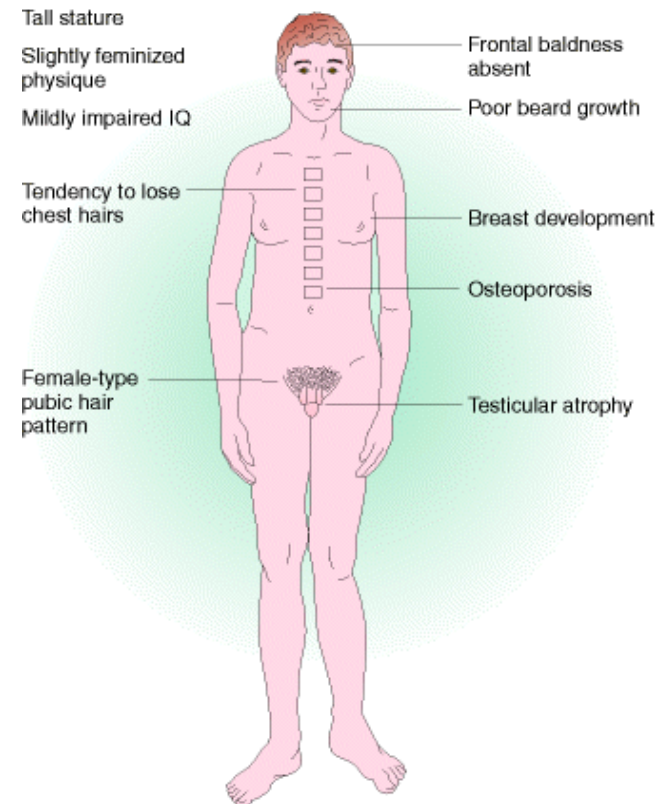
Se sopravvivono presentano alla pubertà:

- statura inferiore alla media
- pterigio del collo
- mammelle poco sviluppate
- organi sessuali interni immaturi

## Sindrome di Klinefelter

(individui 47,XXY)

(individui 48,XXXY)



- testicoli sottosviluppati
- spesso più alti della media
- parziale sviluppo delle mammelle
- a volte intelligenza inferiore alla media





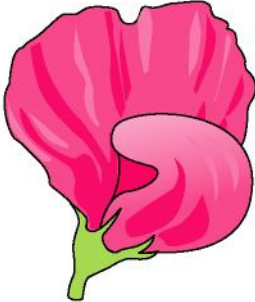

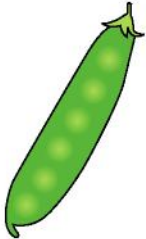
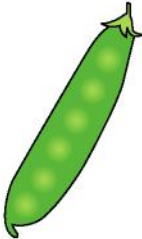



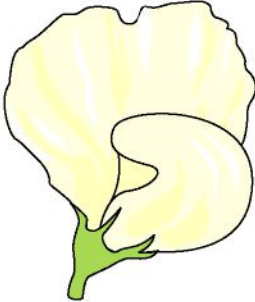

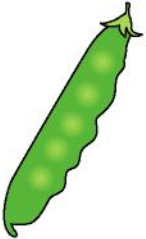
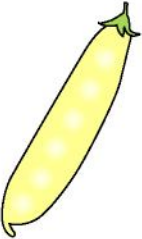

# Mendel e le leggi dell'eredità

Alla fine del XVII secolo si ipotizzava che i caratteri ereditari venissero trasmessi solo da un genitore  
(**ereditarietà uniparentale**)

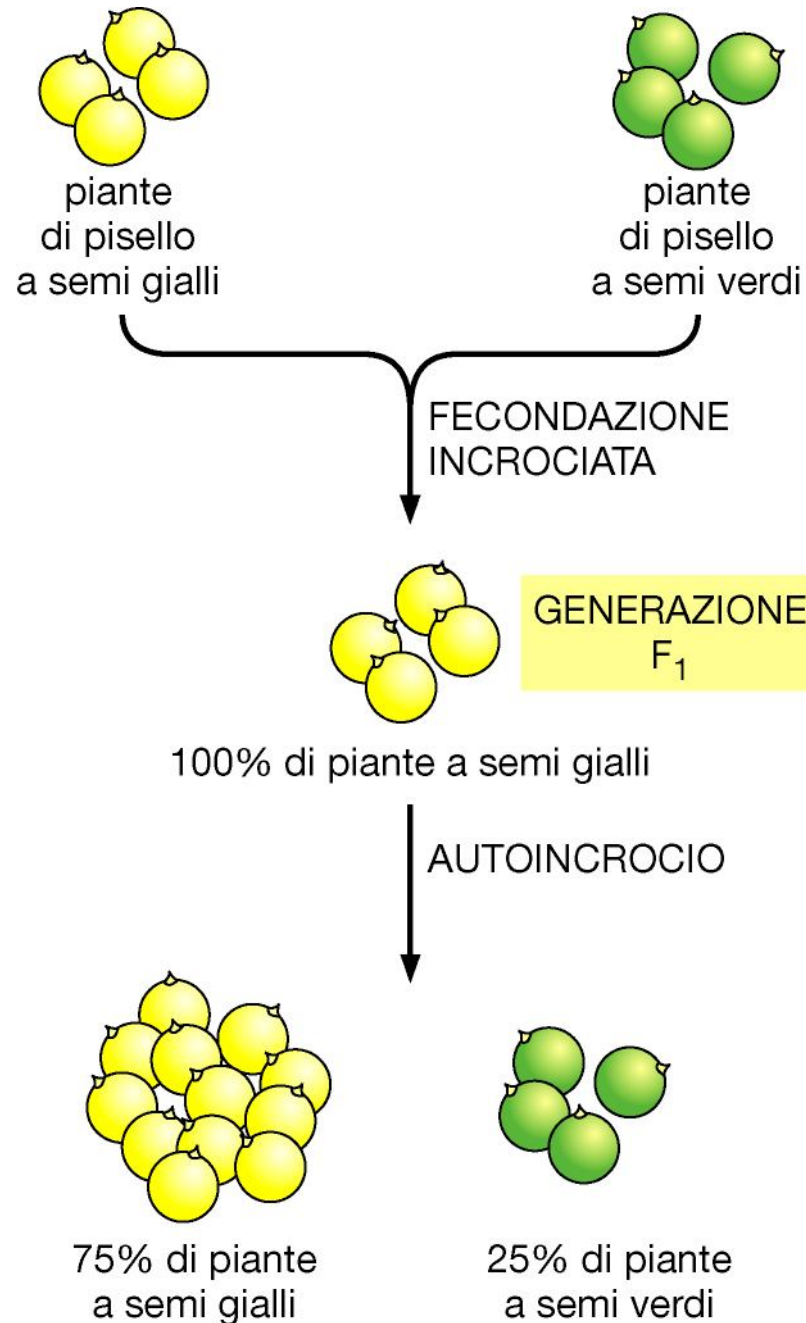
A metà del XIX secolo si riconosceva che dovessero provenire da entrambi i genitori ma come un sorta di **miscela di sostanze** che dà luogo a caratteristiche intermedie fra quelle dei due genitori

Oggi sappiamo bene che i “fattori ereditari” sono rappresentati da **geni**, veicolati su cromosomi che si trasmettono dai genitori ai figli ripartendosi nelle cellule deputate alla riproduzione, ovvero i gameti

# Mendel studiò caratteri che si trasmettono come **categorie discrete**

	Forma del seme	Colore del seme	Colore del fiore	Posizione del fiore	Forma del baccello	Colore del baccello	Altezza della pianta
Prima variante del carattere (dominante)	 rotondo (R)	 giallo (Y)	 rosso violetto	 fiori assiali	 turgido	 verde	 alta
Seconda variante del carattere (recessiva)	 rugoso (r)	 verde (y)	 bianco	 fiori terminali	 raggrinzito	 giallo	 bassa

Mendel cominciò i suoi esperimenti con **piante geneticamente pure**, ovvero che per generazioni avevano mantenuto costanti le loro caratteristiche



Mendel ipotizzò che l'eredità si trasmettesse tramite **fattori ereditari** (= **geni**) in grado di trasmettersi separatamente e non mescolandosi. Ipotizzò anche che questi fattori esistessero in varie versioni (= **alleli**) Dunque era abbastanza evidente che l'aspetto di una pianta (= **fenotipo**) dipendesse dalla versione del carattere genetico (= **genotipo**) ereditata

# Nomenclatura utilizzata in genetica

## GENI E FENOTIPI

**Gene:** unità ereditaria, che generalmente corrisponde a un segmento di DNA codificante una proteina unica.  
**Genoma:** corredo di geni posseduto da un organismo.

**locus:** sito del genoma in cui si trova un gene

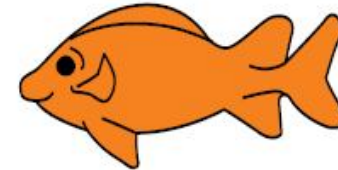


**alleli:** forme alternative di un gene



**GENOTIPO:** specifica serie allelica presente nel genoma di un individuo

**FENOTIPO:** carattere visibile di un individuo

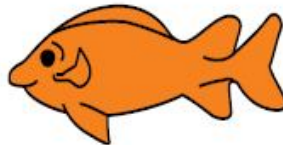


**Tipo selvatico:** tipo normalmente presente in natura

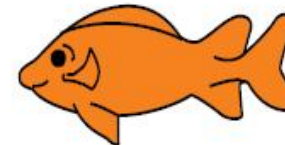
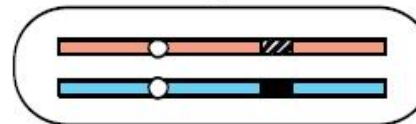


**Mutante:** che differisce dal tipo selvatico a causa di un cambiamento a livello genetico (mutazione)

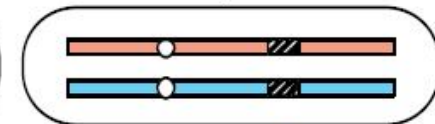
omozigote A/A



eterozigote a/A



omozigote a/a

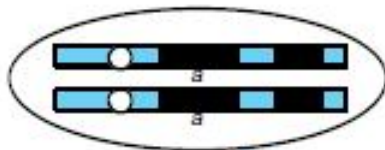


l'allele A è **dominante** (relativamente ad a); l'allele a è **recessivo** (rispetto ad A)

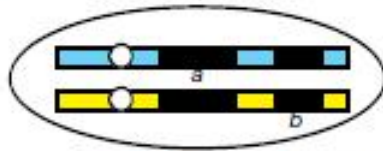
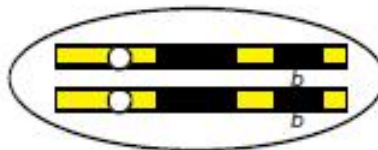
Nell'esempio qui sopra il fenotipo dell'eterozigote è lo stesso di uno degli omozigoti; nei casi in cui il fenotipo dell'eterozigote differisca da entrambi i fenotipi degli omozigoti, i due alleli si dicono **codominanti**.

COMPLEMENTAZIONE:  
MUTAZIONI IN DUE GENI DIVERSI

madre omozigote mutante



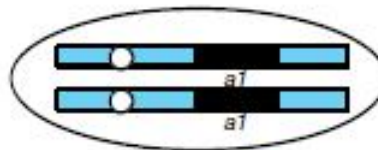
padre omozigote mutante



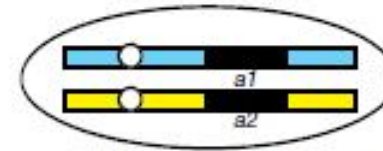
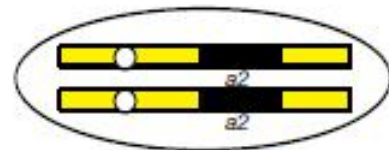
la progenie ibrida  
manifesta il fenotipo  
normale: è presente  
una copia di ognuno  
dei due geni normali

NON COMPLEMENTAZIONE:  
DUE MUTAZIONI INDIPENDENTI ALLO STESSO GENE

madre omozigote mutante



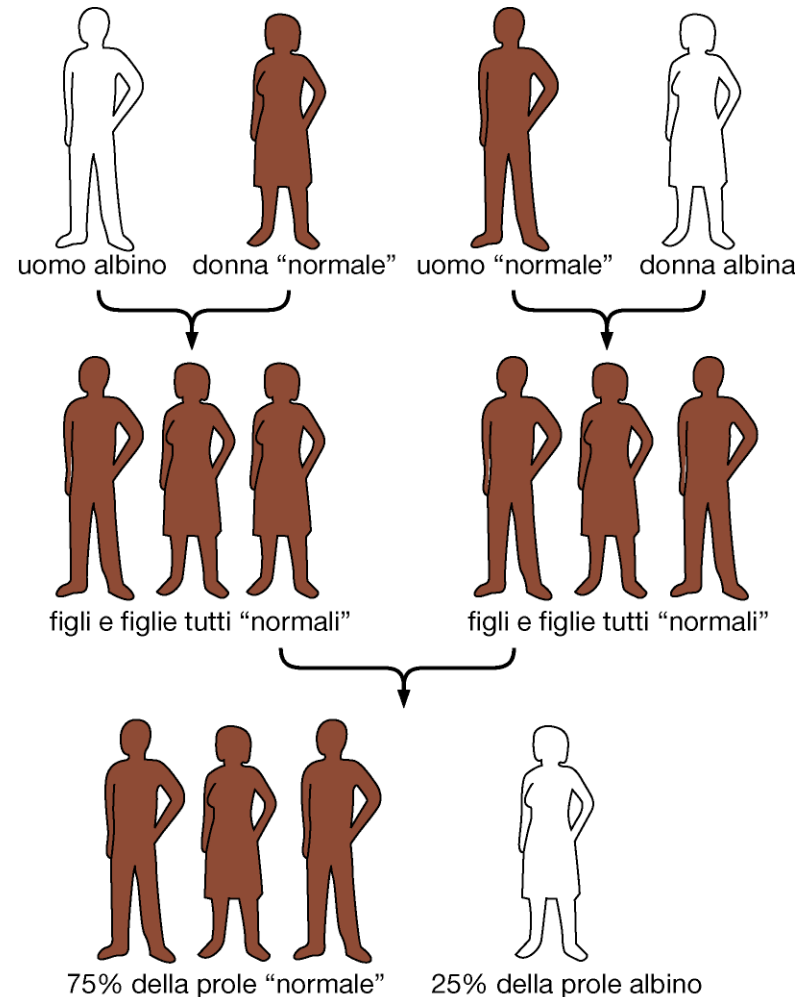
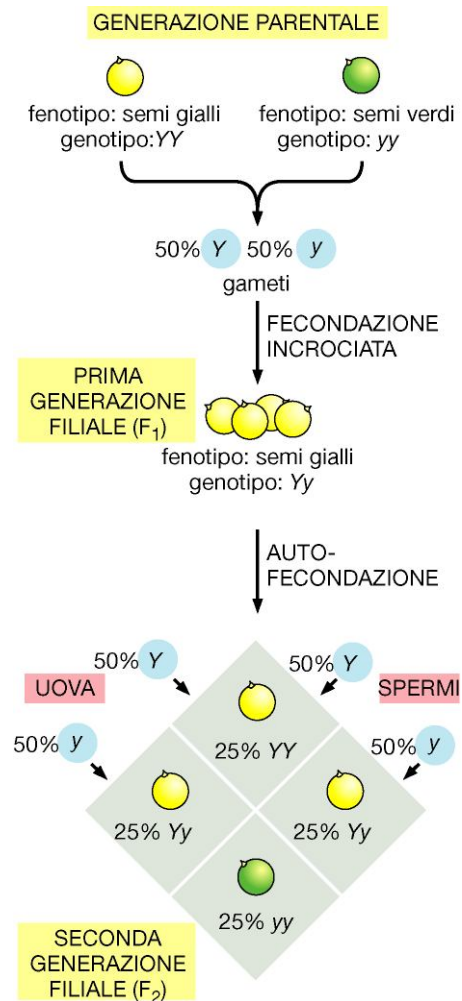
padre omozigote mutante



la progenie ibrida  
manifesta il fenotipo  
mutante: non è  
presente alcuna copia  
normale del gene mutato

# Legge della segregazione - prima legge di Mendel

Gli alleli paterni e materni di ogni carattere si separano durante la formazione dei gameti e si riuniscono a caso durante la fecondazione



### Ereditarietà autosomica dominante:

Almeno un genitore affetto, colpiti entrambi i sessi, trasmessa da entrambi i sessi, il figlio di un incrocio tra un affetto e un non-affetto ha in genere il 50% di probabilità di essere affetto

### Ereditarietà autosomica recessiva:

Gli affetti di solito sono figli di non affetti, i genitori di affetti di solito sono portatori asintomatici, aumentata incidenza di consanguineità fra genitori, colpiti entrambi i sessi, dopo la nascita di un affetto ciascun figlio ha il 25% di probabilità di essere affetto

### Ereditarietà dominante legata all'X:

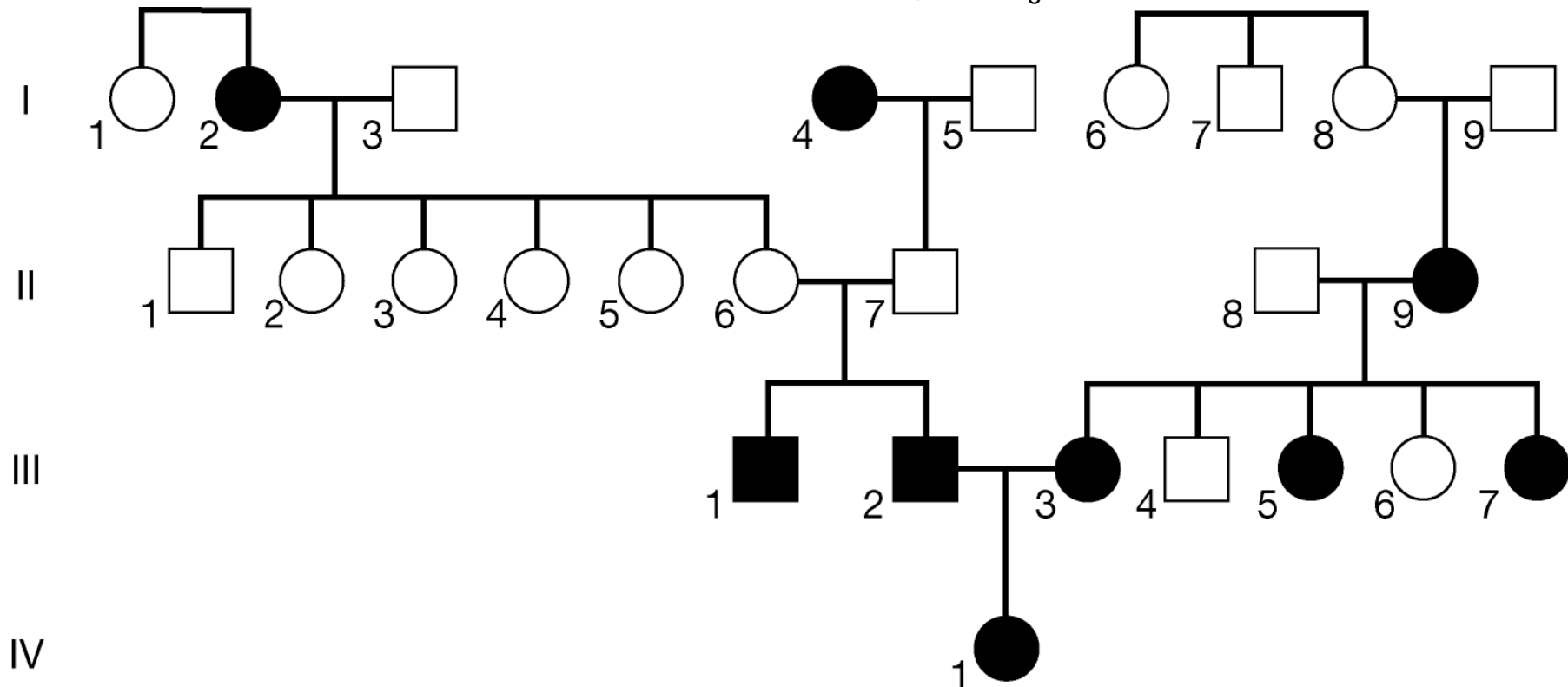
Colpisce entrambi i sessi ma più le femmine, spesso le femmine sono affette in maniera più lieve, il figlio di una femmina affetta ha il 50% di probabilità di essere affetto, un maschio affetto avrà solo figlie affette e figli sani

### Ereditarietà recessiva legata all'X:

Colpisce quasi esclusivamente maschi, in genere genitori sani ma la madre con parenti maschi affetti, femmine affette se padre affetto e madre eterozigote, non vi è mai trasmissione della malattia da maschio a maschio

### Ereditarietà legata all'Y:

Colpisce solo i maschi, maschi affetti hanno sempre padre affetto, tutti i figli maschi di un uomo affetto sono affetti

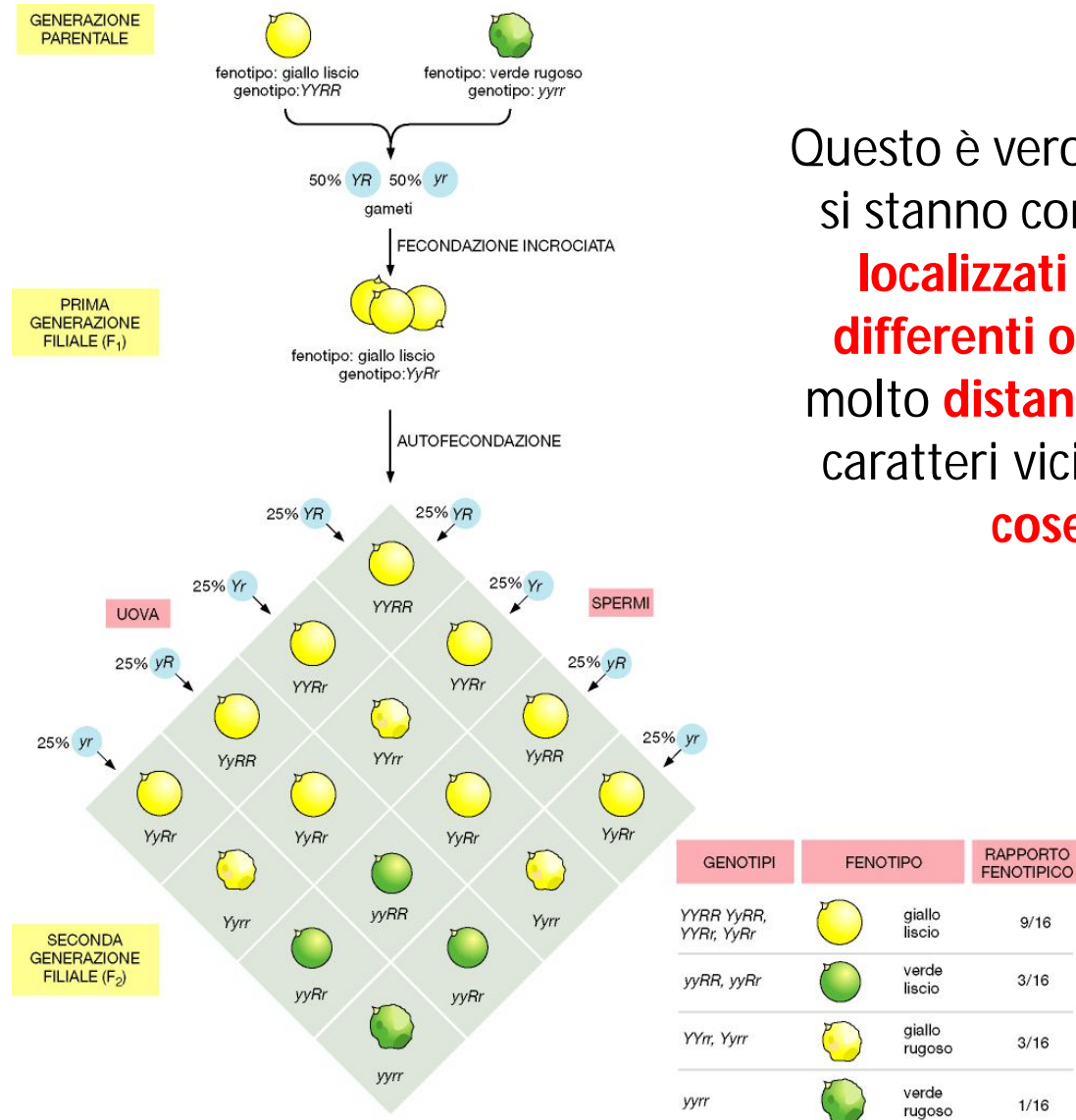




# Legge dell'assortimento indipendente

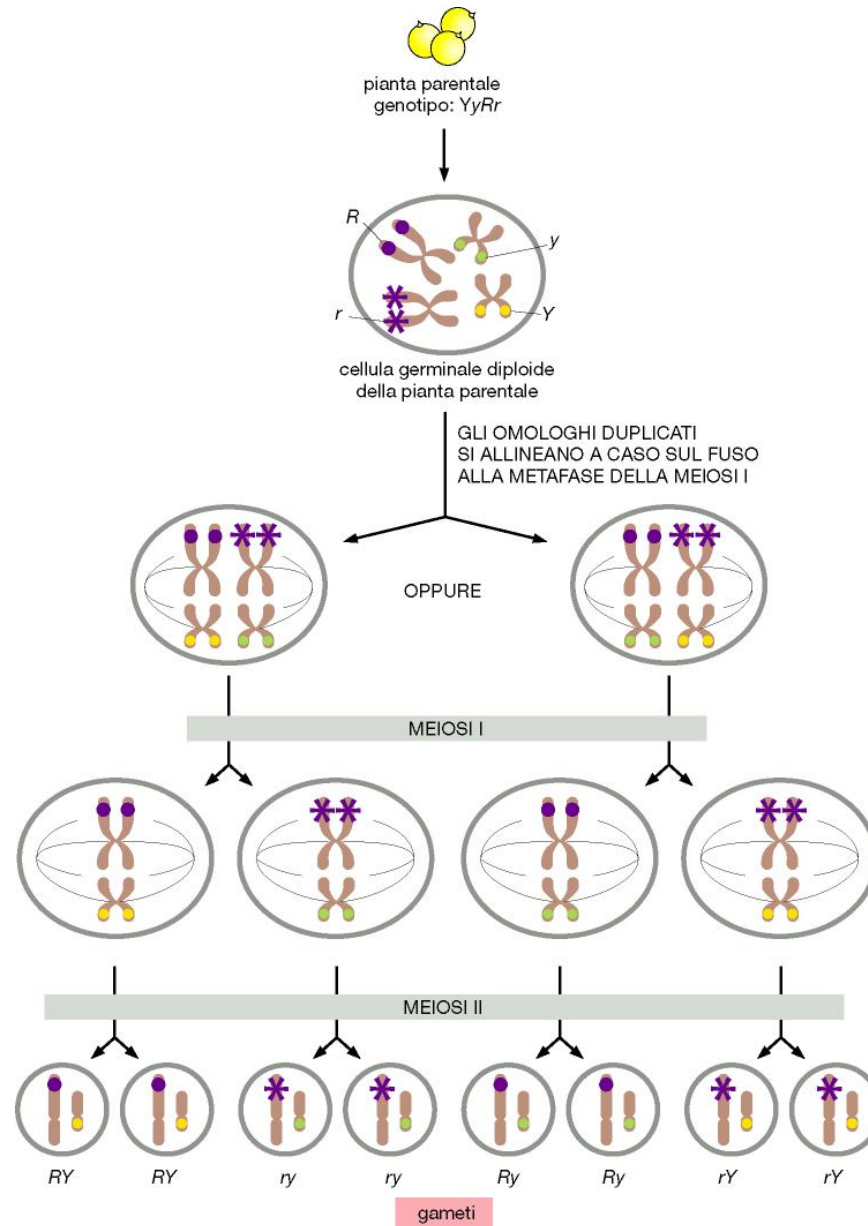
## - seconda legge di Mendel

Gli alleli di caratteri diversi segregano indipendentemente tra loro

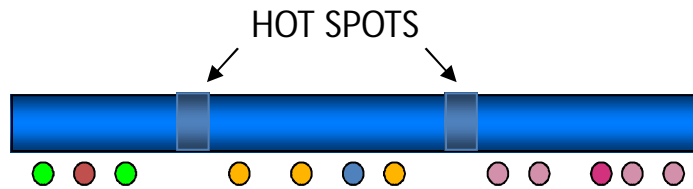


Questo è vero **se i caratteri** che si stanno considerando sono **localizzati su cromosomi differenti o** sullo stesso ma molto **distanti**, **altrimenti** due caratteri vicini tenderanno a **cosegregare**

# Le due leggi di Mendel correlano perfettamente con la separazione dei cromosomi alla meiosi



**Alleli a loci** localizzati sullo stesso cromosoma ma parecchio **distanti** tra loro si distribuiranno nei gameti secondo la legge dell'**assortimento casuale** mentre quelli a **loci localizzati vicini** tenderanno a **cosegregare**, perché ereditati in blocco



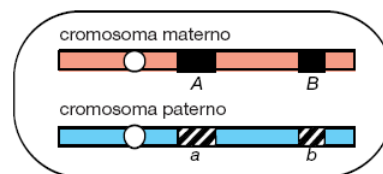
La struttura a blocchi del **Linkage Disequilibrium** (associazione non casuale di alleli a loci differenti) Gran parte del genoma cade in segmenti di forte LD noti come **blocchi di aptotipi** (combinazioni alleliche distinte)

La **frequenza di ricombinazione** fra due loci consente quindi di stimarne la distanza genetica e di costruire una cosiddetta **mappa genetica**



## genetica

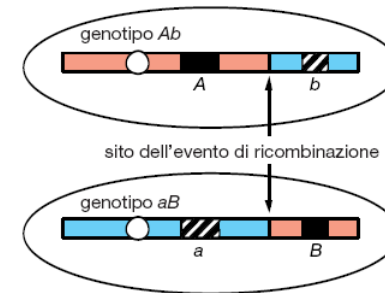
### MAPPE GENETICHE



cellula germinale diploide

genotipo  $\frac{AB}{ab}$

MEIOSI E  
RICOMBINAZIONE



gameti aploidi (uova o sperm)

Quanto maggiore è la distanza tra due loci sullo stesso cromosoma, tanto più alta sarà la probabilità che si separino perché si interpone un evento di ricombinazione. Quindi se due geni (con due varianti alleliche diverse ciascuno) si riassortiscono in una percentuale "x" dei gameti, si dice che sono separati sul cromosoma da una **distanza di mappa genetica** pari a "x" **unità di mappa** (ovvero "x" centimorgan).

# Variabilità genetica

# Variazioni nel Genoma

Ogni persona presenta il 99.9% di identità genetica rispetto ad una qualsiasi altra, pertanto le caratteristiche proprie di ciascun individuo sono dovute al restante 0.1% che costituisce la cosiddetta “variabilità interindividuale”.

**SNP**

**Single Nucleotide Polymorphism**

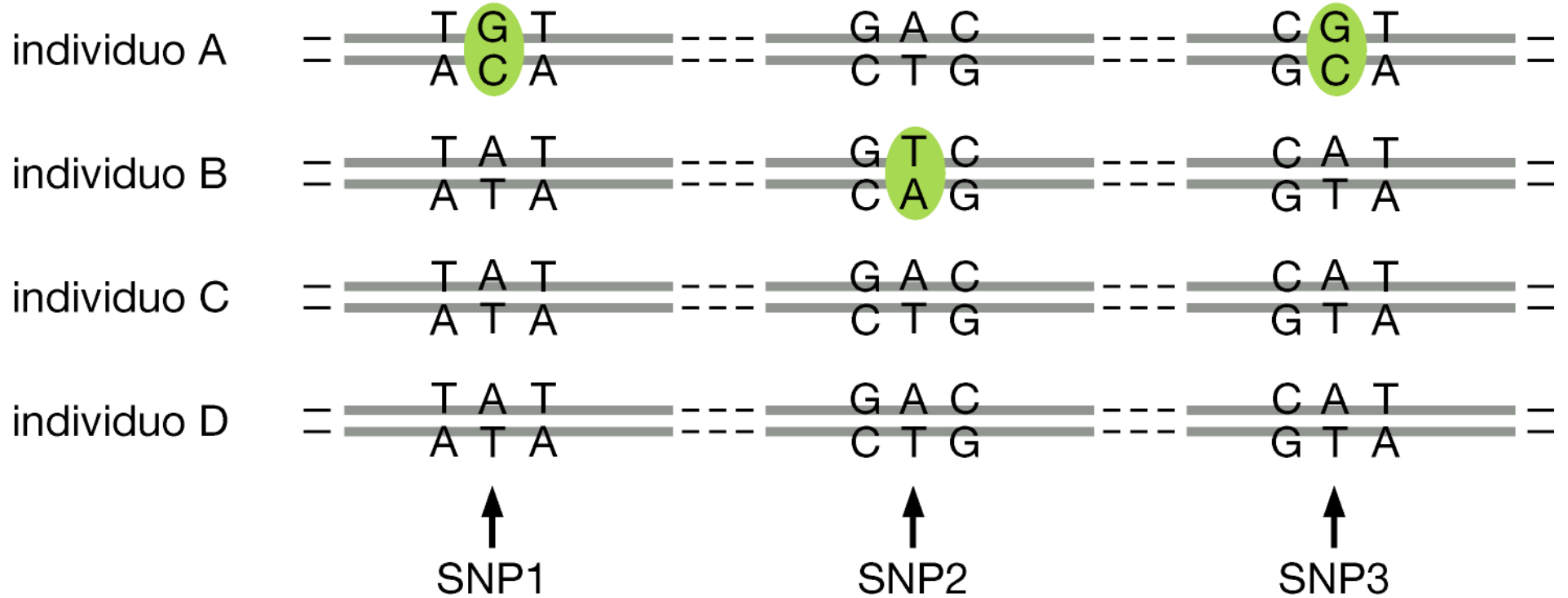
ACCGCTCGAGACCTGACCTGACACGTGCTAGCTAGCTCCTCTCGAGACGTAGGGCTCTCGATATAGCTCGCGACACACAGATATATAGCGCTCCCTGAAACAGCTCCGACACAGCTCGCACACCGCTCGAGACCTGACCTGACACGTGCTAGCTAGC  
TCCTCTCGAGACGTAGGGCTCTCGATATAGCTCGCGACACACAGATATATAGCGCTCCCTGAAACAGCTCCGACACAGCTCGCACACCGCTCGAGACCTGACCTGACACGTGCTAGCTAGCTCCTCTCGAGACGTAGGGCTCTCGATATAGCTCGCG  
ACACACACAGATATATAGCGCTCCCTGAAACAGCTCCGACACAGCTCGCACACCGCTCGAGACCTGACCTGACACGTGCTAGCTAGCTCCTCTCGAGACGTAGGGCTCTCGATATAGCTCGCGACACACAGATATATAGCGCTCCCTGAAACAGCTC  
CGACACAGCTCGCACACCGCTCGAGACCTGACCTGACACGTGCTAGCTAGCTCCTCTCGAGACGTAGGGCTCTCGATATAGCTCGCGACACACAGATATATAGCGCTCCCTGAAACAGCTCCGACACAGCTCGCACACCGCTCGAGACCTGAC  
CTGACACGTGCTAGCTAGCTCCTCTCGAGACGTAGGGCTCTCGATATAGCTCGCGACACACAGATATATAGCGCTCCCTGAAACAGCTCCGACACAGCTCGCACAC C GCTCGAGACCTGACCTGACACGTGCTAGCTAGCTCCTCTCGAGACGTAG  
GGCTCTCGATATAGCTCGCGACACACAGATATATAGCGCTCCCTGAAACAGCTCCGACACAGCTCGCACACCGCTCGAGACCTGACCTGACACGTGCTAGCTAGCTCCTCTCGAGACGTAGGGCTCTCGATATAGCTCGCGACACACACA  
GATATATAGCGCTCCCTGAAACAGCTCCGACACAGCTCGCACACCGCTCGAGACCTGACCTGACACGTGCTAGCTAGCTCCTCTCGAGACGTAGGGCTCTCGATATAGCTCGCGACACACACAGATATATAGCGCTCCCTGAAACAGCTCCGACACAGCT  
CGCACACCGCTCGAGACCTGACCTGACACGTGCTAGCTAGCTCCTCTCGAGACGTAGGGCTCTCGATATAGCTCGCGACACACAGATATATAGCGCTCCCTGAAACAGCTCCGACACAGCTCGCACACCGCTCGAGACCTGACCTGACACGTGCTAG  
CTAGCTCCTCTCGAGACGTAGGGCTCTCGATATAGCTCGCGACACACAGATATA

**Allele 1**

ACCGCTCGAGACCTGACCTGACACGTGCTAGCTAGCTCCTCTCGAGACGTAGGGCTCTCGATATAGCTCGCGACACACAGATATATAGCGCTCCCTGAAACAGCTCCGACACAGCTCGCACACCGCTCGAGACCTGACCTGACACGTGCTAGCTAGC  
TCCTCTCGAGACGTAGGGCTCTCGATATAGCTCGCGACACACAGATATATAGCGCTCCCTGAAACAGCTCCGACACAGCTCGCACACCGCTCGAGACCTGACCTGACACGTGCTAGCTAGCTCCTCTCGAGACGTAGGGCTCTCGATATAGCTCGCG  
ACACACACAGATATATAGCGCTCCCTGAAACAGCTCCGACACAGCTCGCACACCGCTCGAGACCTGACCTGACACGTGCTAGCTAGCTCCTCTCGAGACGTAGGGCTCTCGATATAGCTCGCGACACACAGATATATAGCGCTCCCTGAAACAGCTC  
CGACACAGCTCGCACACCGCTCGAGACCTGACCTGACACGTGCTAGCTAGCTCCTCTCGAGACGTAGGGCTCTCGATATAGCTCGCGACACACAGATATATAGCGCTCCCTGAAACAGCTCCGACACAGCTCGCACACCGCTCGAGACCTGAC  
CTGACACGTGCTAGCTAGCTCCTCTCGAGACGTAGGGCTCTCGATATAGCTCGCGACACACAGATATATAGCGCTCCCTGAAACAGCTCCGACACAGCTCGCACAC T GCTCGAGACCTGACCTGACACGTGCTAGCTAGCTCCTCTCGAGACGTAG  
GGCTCTCGATATAGCTCGCGACACACAGATATATAGCGCTCCCTGAAACAGCTCCGACACAGCTCGCACACCGCTCGAGACCTGACCTGACACGTGCTAGCTAGCTCCTCTCGAGACGTAGGGCTCTCGATATAGCTCGCGACACACACA  
GATATATAGCGCTCCCTGAAACAGCTCCGACACAGCTCGCACACCGCTCGAGACCTGACCTGACACGTGCTAGCTAGCTCCTCTCGAGACGTAGGGCTCTCGATATAGCTCGCGACACACACAGATATATAGCGCTCCCTGAAACAGCTCCGACACAGC  
TCGCACACCGCTCGAGACCTGACCTGACACGTGCTAGCTAGCTCCTCTCGAGACGTAGGGCTCTCGATATAGCTCGCGACACACAGATATATAGCGCTCCCTGAAACAGCTCCGACACAGCTCGCACACCGCTCGAGACCTGACCTGACACGTGCTAG  
GCTAGCTCCTCTCGAGACGTAGGGCTCTCGATATAGCTCGCGACACACAGATATA

**Allele 2**

~1000 coppie di nucleotidi

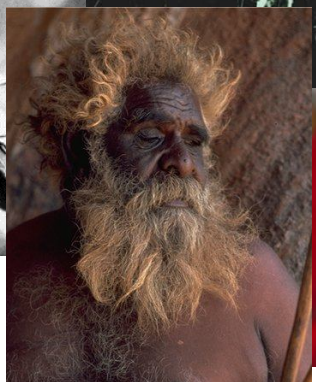
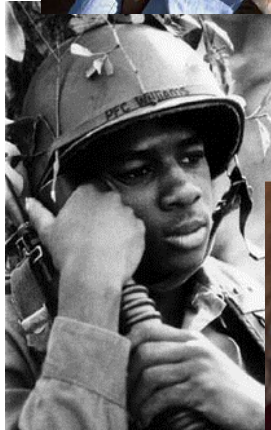
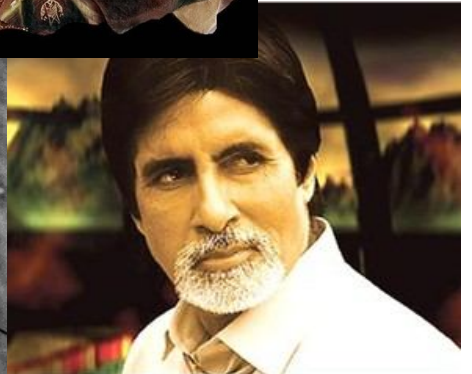
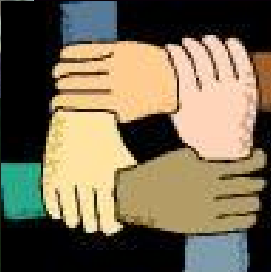
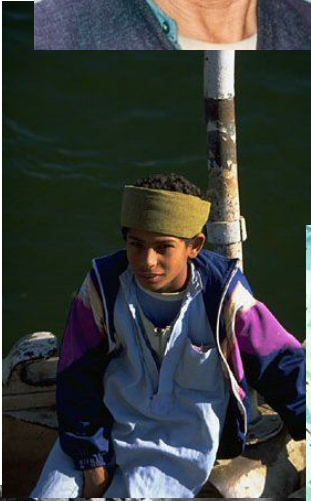


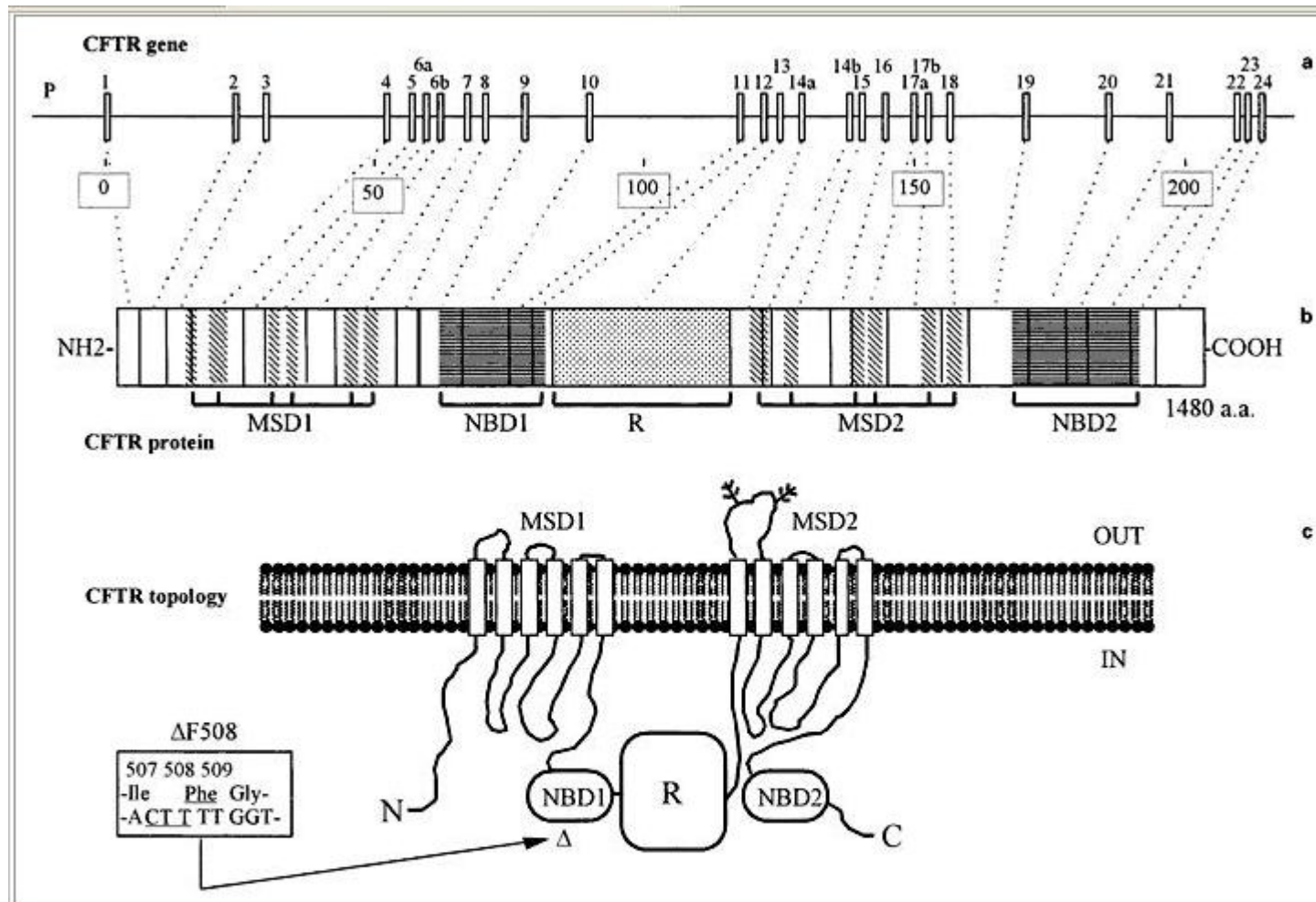




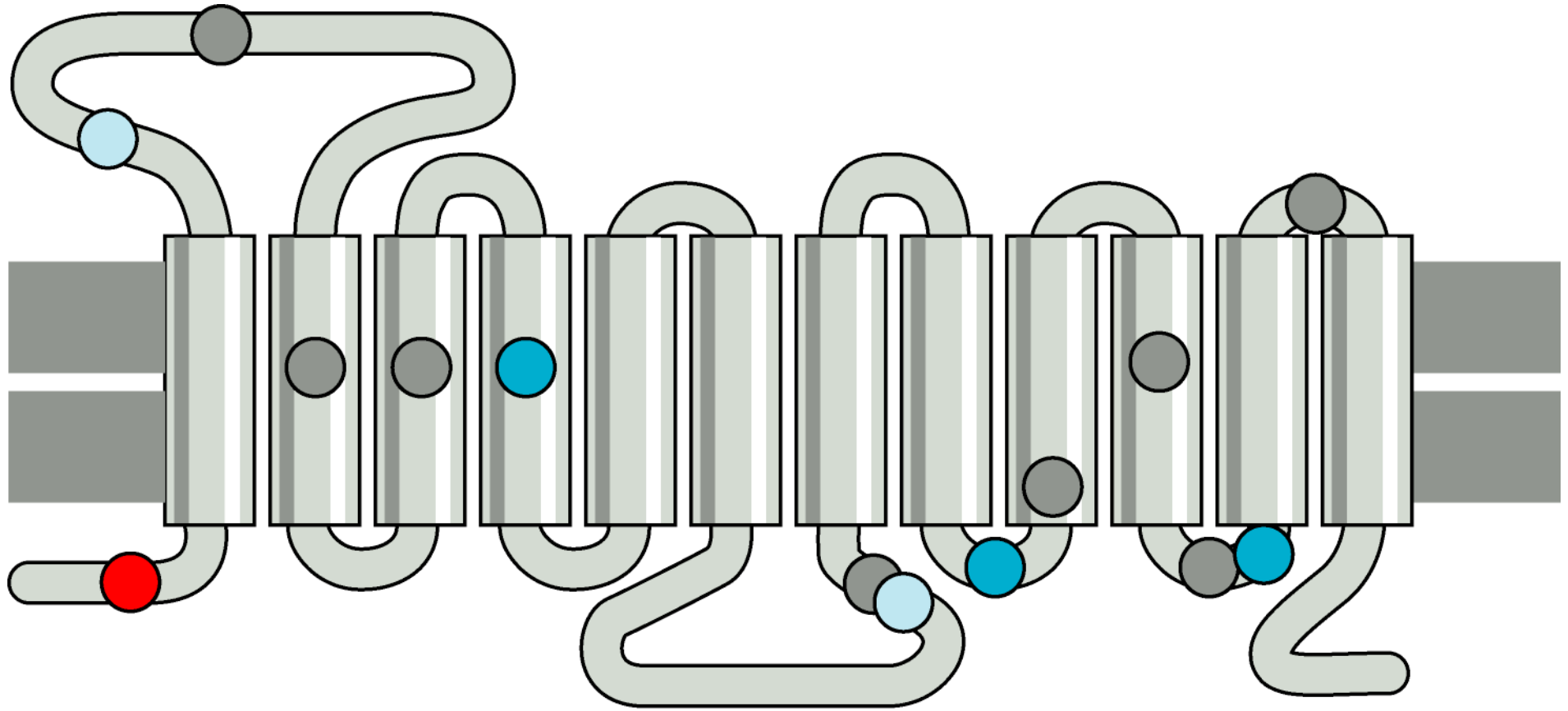




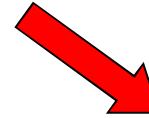
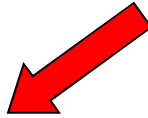




**Fig. 2.** Schematic diagram of the CFTR gene. **a** Structure of the CFTR gene consisting of promoter region (P) and 27 exons. The size of the introns is based on the sequences of genomic BAC clones 068P20 and 133K23 (submitted to GenBank by Washington University). **b** CFTR polypeptide with predicted domains (highlighted). **c** Topology of the CFTR protein relative to the cytoplasmic membrane and position of the most common mutation,  $\Delta F508$ . MSD1 and MSD2 = Membrane spanning domains 1 and 2; NBD1 and NBD2 = nucleotide-binding domains 1 and 2; R = regulatory domain. Box: Deletion of 3 nucleotides, CTT (underlined), and subsequent loss of phenylalanine (underlined) at position 508 of the CFTR protein.



# Malattie genetiche



Monogeniche  
o mendeliane semplici

un gene mutato  
>  
malattia

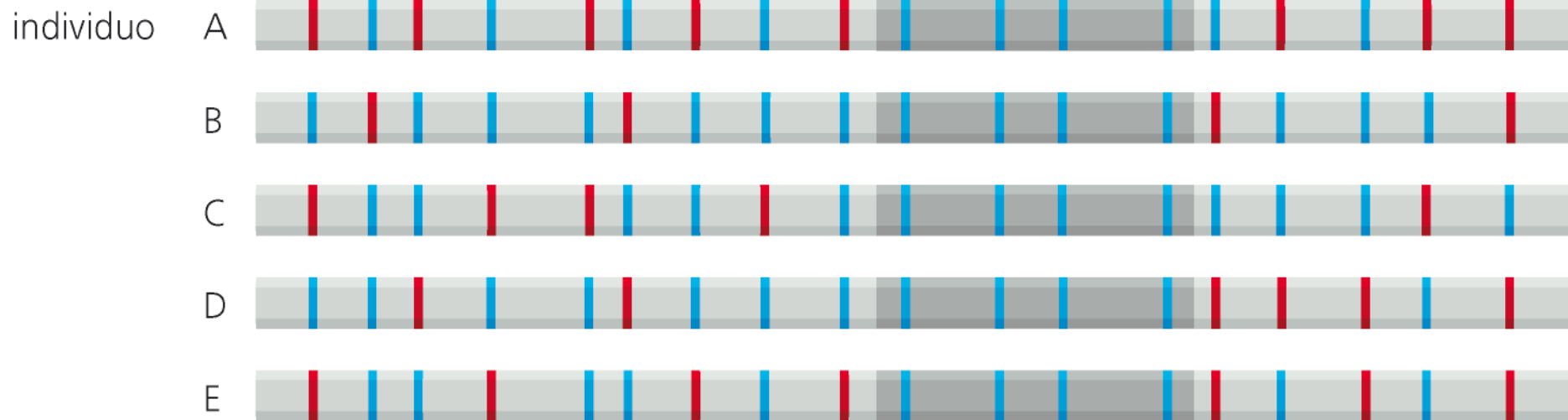
- Beta talassemia
- Fibrosi cistica
- Wilson

Complesse  
o multifattoriali

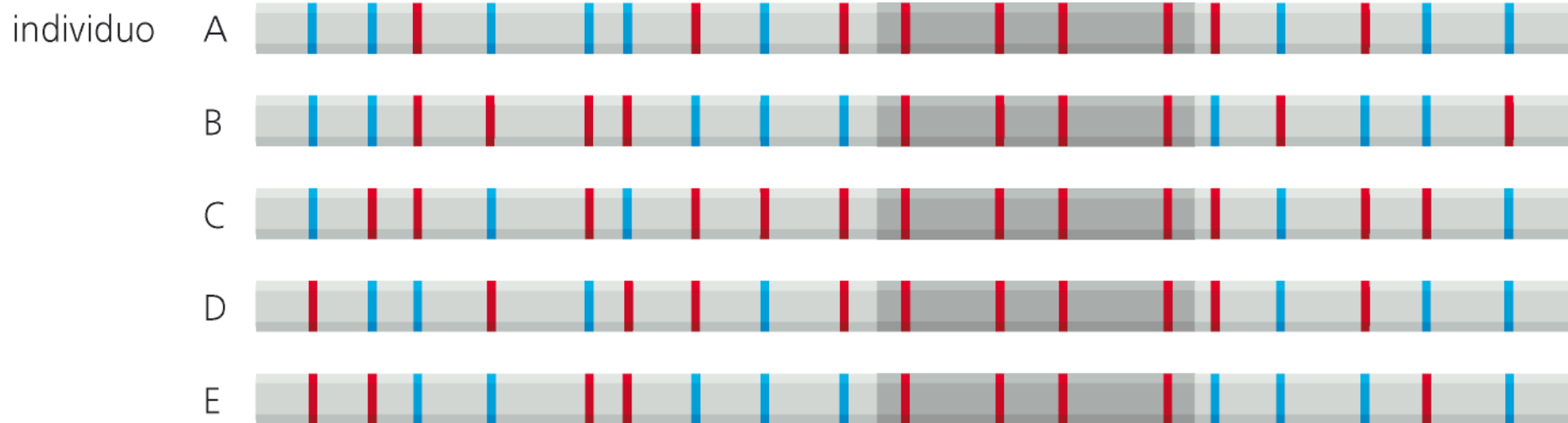
forme geniche predisponenti  
+ fattori ambientali  
>  
susceptibilità alla malattia

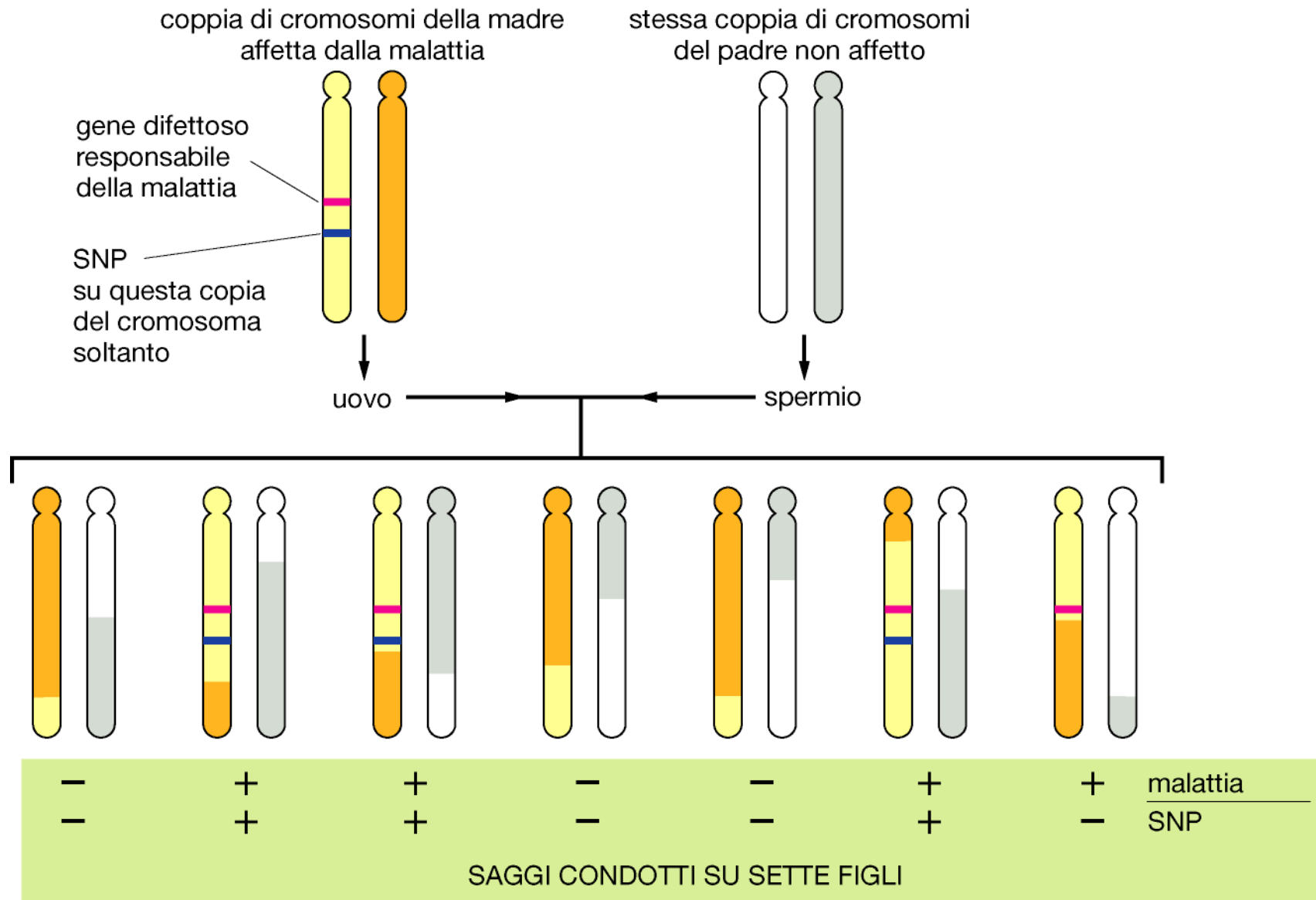
- Diabete di tipo 1
- Sclerosi multipla
- Obesità

individui sani (controllo)

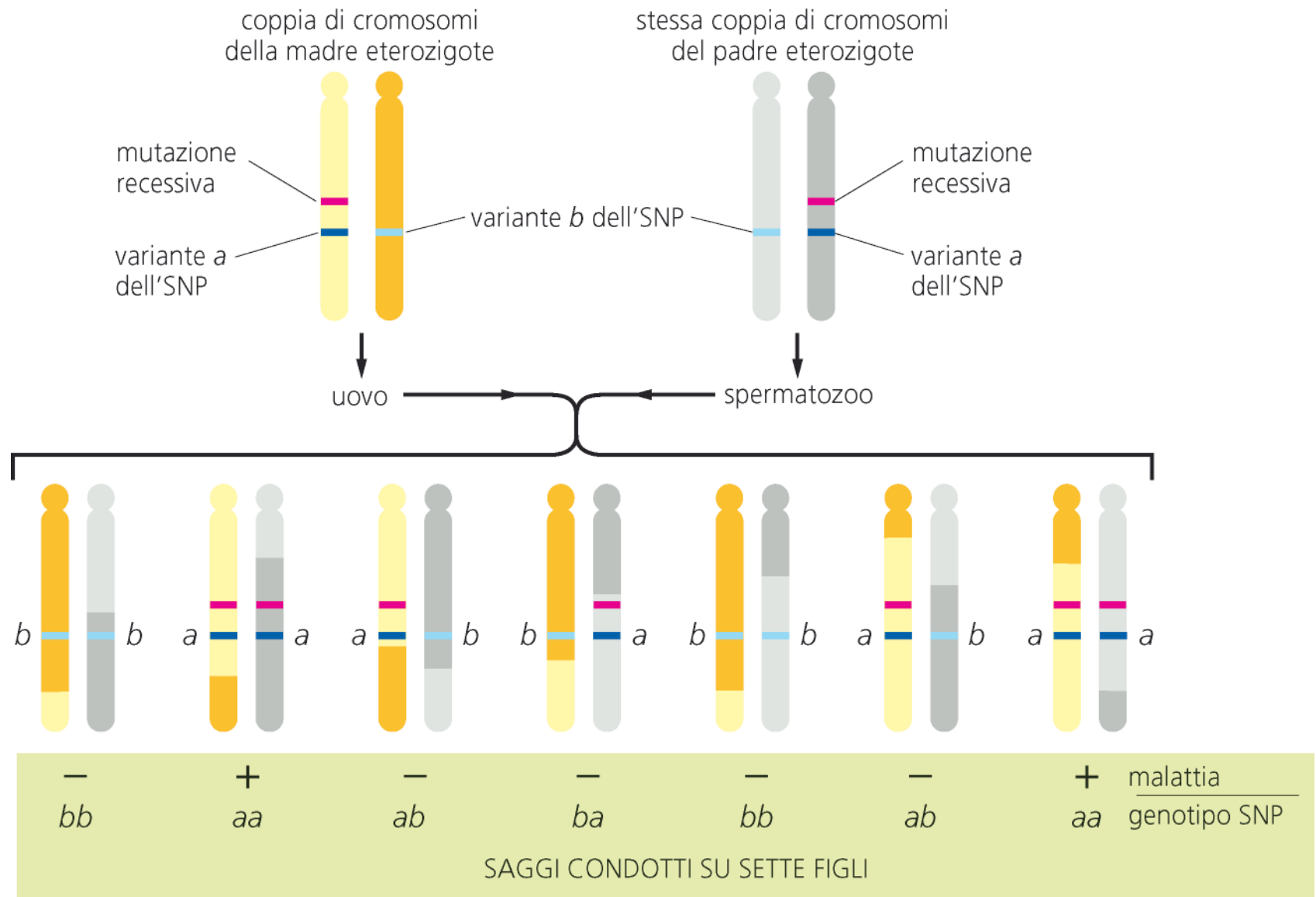


individui affetti





**CONCLUSIONE:** il gene responsabile della malattia viene coereditato con l'SNP della madre affetta nel 75% dei figli affetti. Se si osserva la stessa correlazione in altre famiglie esaminate, il gene si può attribuire allo stesso cromosoma dell'SNP e deve trovarsi piuttosto vicino.



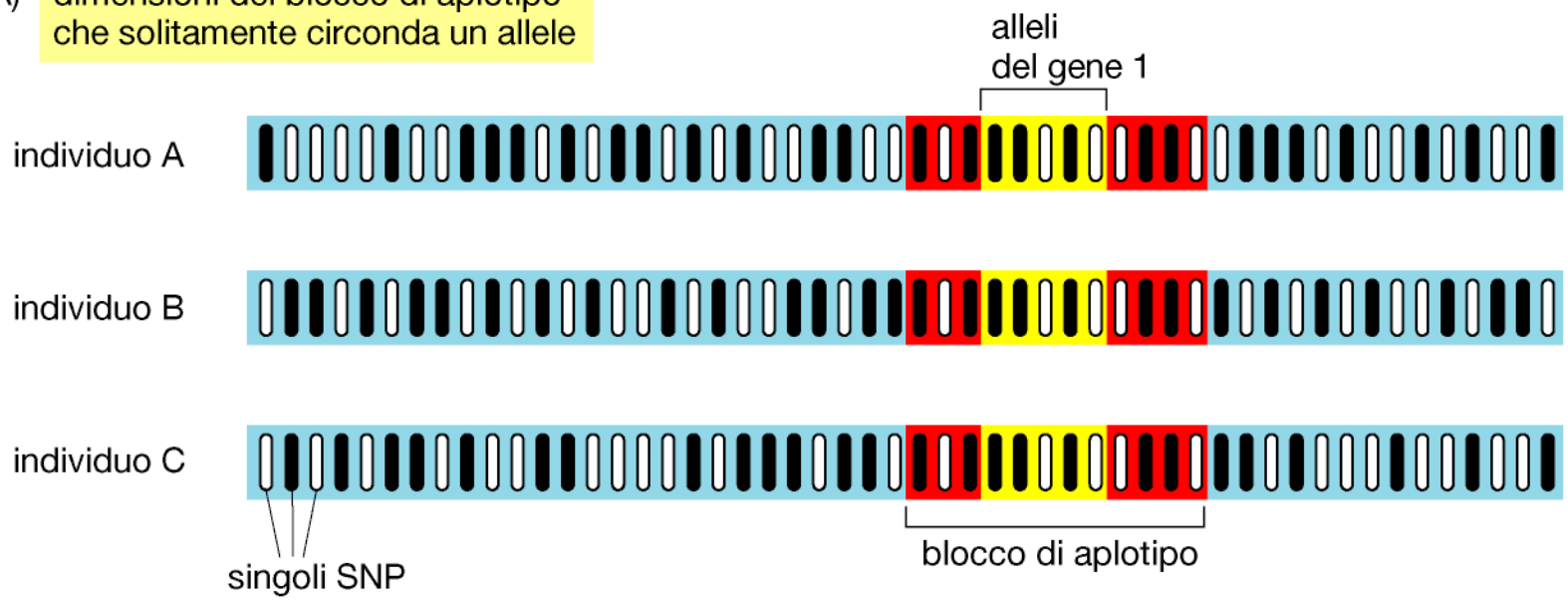
La malattia si manifesta soltanto nei figli con genotipo *aa* per l'SNP.

**CONCLUSIONE:** la mutazione recessiva che causa la malattia è coereditata con la variante *a* dell'SNP.

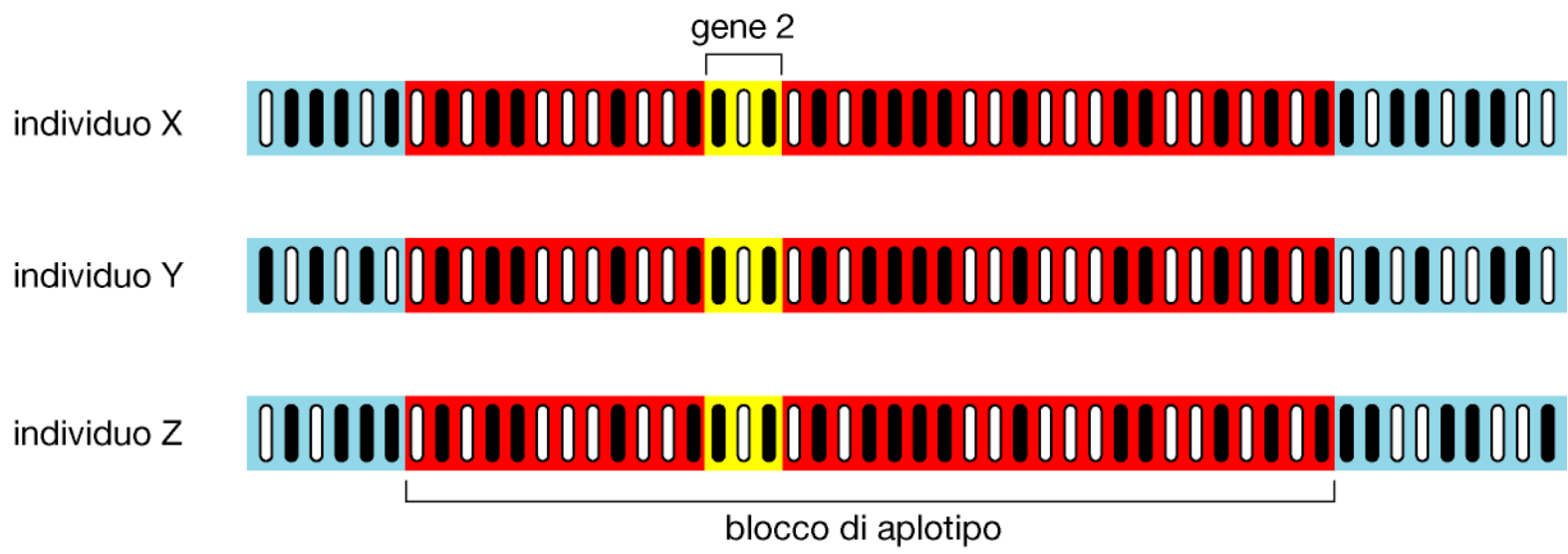
Se si osserva la stessa correlazione anche in altre famiglie esaminate, è possibile dire che la mutazione si trova sullo stesso cromosoma dell'SNP e deve trovarsi piuttosto vicino al polimorfismo.



(A) dimensioni del blocco di aplotipo che solitamente circonda un allele

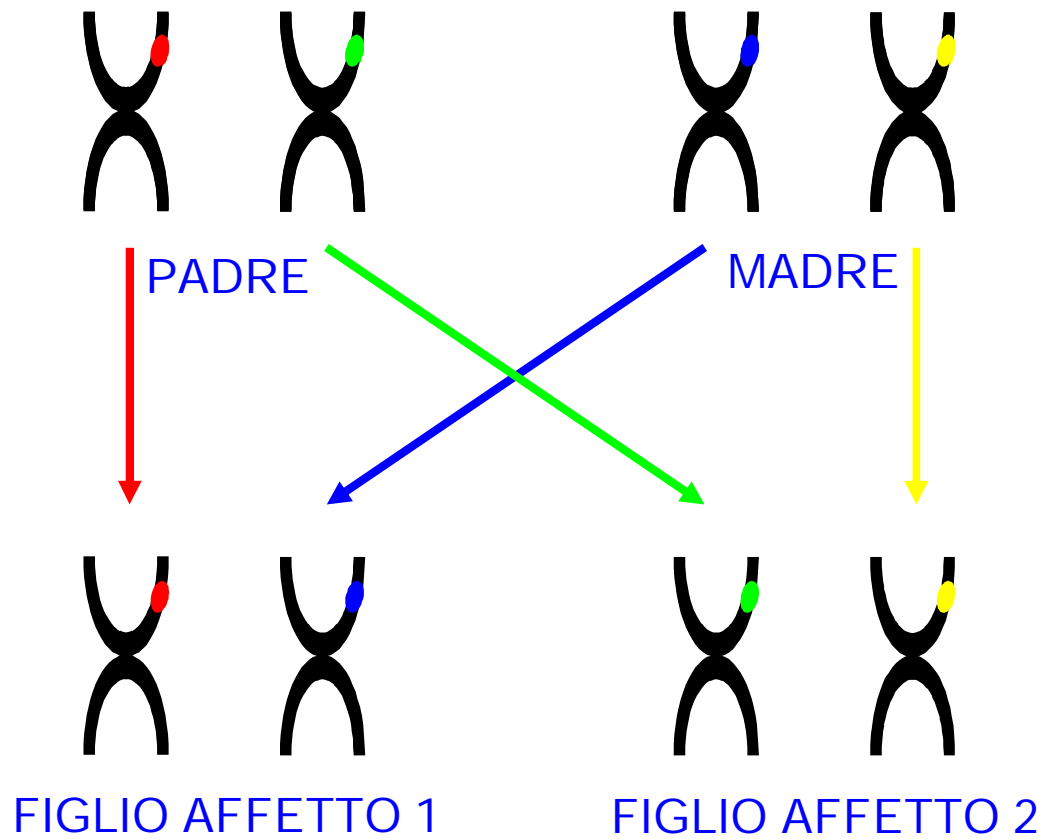


(B) un blocco di aplotipo di dimensioni assai maggiori del solito circonda un particolare allele del gene 2



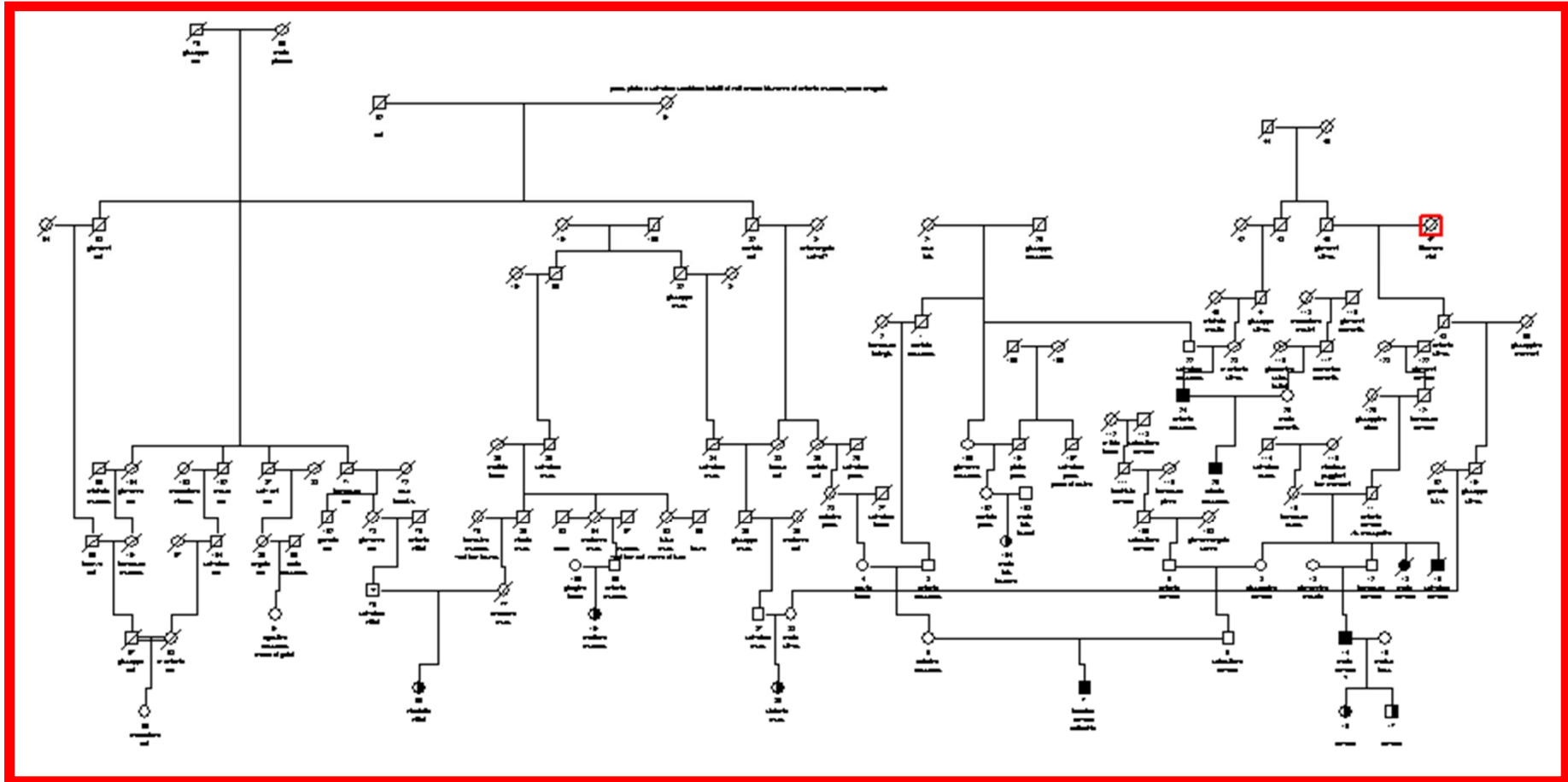


# Analisi genetiche

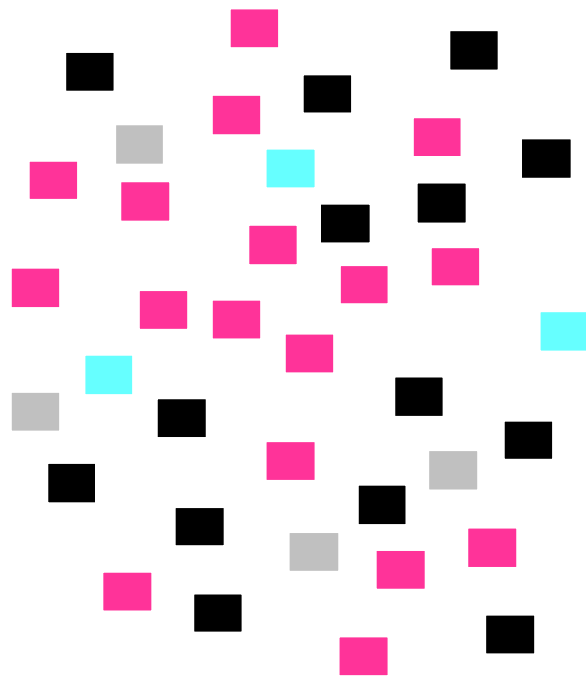


# Studi familiari

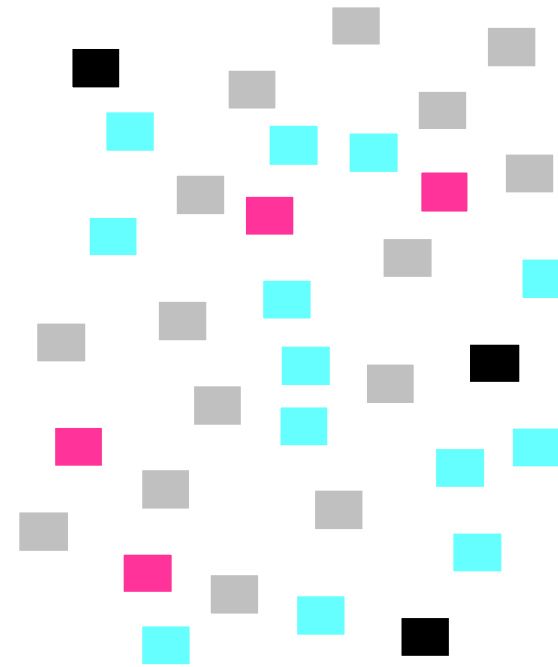
## Pedigree molto estesi



# Studio caso controllo



Pazienti



Controlli

Le malattie genetiche multifattoriali possono insorgere come risultato di una **predisposizione genetica** conferita da alleli a diversi loci, in presenza di **fattori ambientali permissivi**

