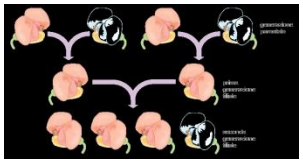
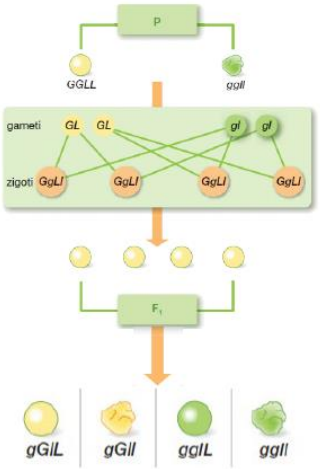
4. Estensioni e deviazioni dai principi della genetica mendeliana

Eredità mendeliana

- descrive modelli di eredità che sono in accordo con due leggi
  - legge della segregazione



  - legge dell'assortimento indipendente o dell'indipendenza dei caratteri



- Un semplice modello di eredità mendeliana coinvolge
  - Un gene singolo con due alleli differenti
  - Alleli manifestano una semplice relazione dominante/recessivo

Mendel è stato fortunato

PERCHE'

Ha fatto esperimenti con geni che si trovano su cromosomi diversi

Ha scelto caratteri con un rapporto di dominanza

Le sue leggi valgono per tutti i casi di trasmissione di caratteri ereditari?

Domande

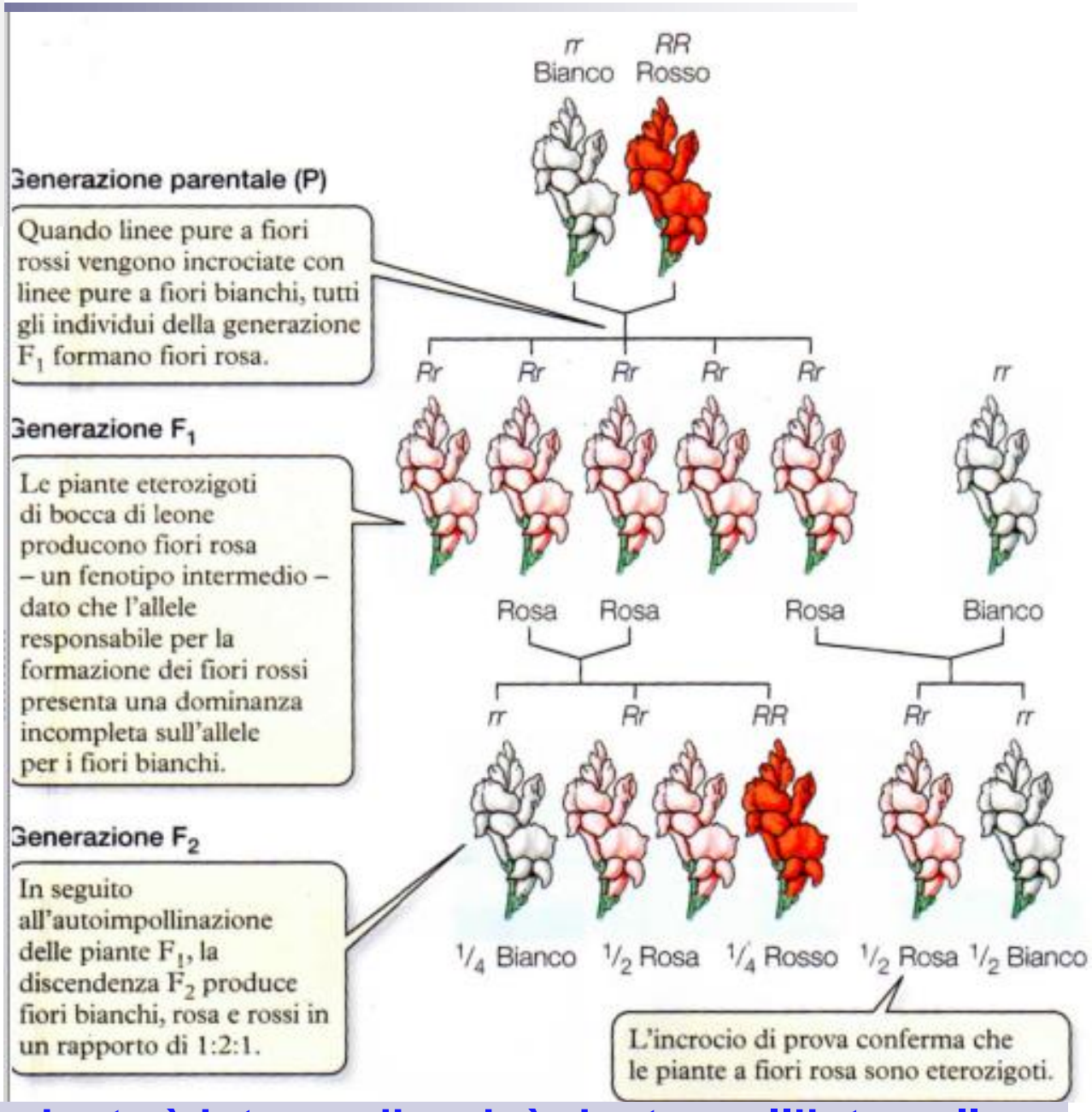
- **Quanti alleli diversi può avere un gene?**
- Ci sono solo alleli dominanti e recessivi, o sono possibili altre relazioni fra gli alleli dello stesso gene?
- **Cosa succede nella meiosi e nella mitosi, ai geni e ai cromosomi?**
- Qual è l'effetto di una mutazione in un gene essenziale per una funzione della cellula o dell'organismo?
- **In che modo gli alleli di un locus possono modificare l'espressione fenotipica degli alleli di altri loci**?

Oltre le leggi di Mendel

- **Dominanza incompleta**
  Gli eterozigoti danno un fenotipo intermedio
- **Codominanza**
  Gli eterozigoti esprimono entrambi i caratteri
- **Epistasi**
  Un gene interferisce con l'espressione di un altro gene
- **Effetti ambientali**
  Il grado di espressione dell'allele può dipendere dall'ambiente

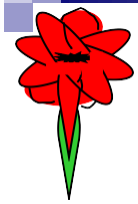
1. La dominanza incompleta è in accordo con le leggi di Mendel

- Quando nessuno dei 2 alleli per un carattere è dominante sull'altro, negli eterozigoti può manifestarsi **un fenotipo intermedio rispetto a quello dei due genitori.**
- Il fenotipo eterozigote (in questo caso fiori rosa) può dare l'impressione che si tratti di un carattere a eredità intermedia,
- ma nelle generazioni successive i **caratteri della generazione parentale** ricompaiono nelle loro forme originarie, come previsto dalle leggi mendeliane dell'eredità.



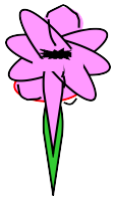
Il fenotipo dell'eterozigote è intermedio, cioè rientra nell'intervallo definito dai due omozigoti

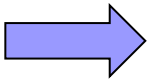
DOMINANZA INCOMPLETA nel fiore della bocca di leone



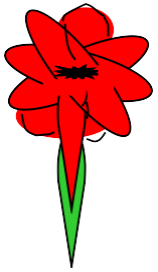
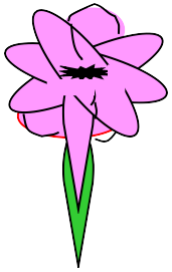
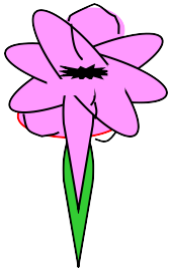
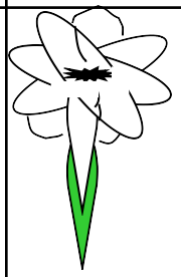
RR x  *rr* P

R *r* Gameti



Rr F_1 

In F1 gli eterozigoti mostrano un fenotipo intermedio

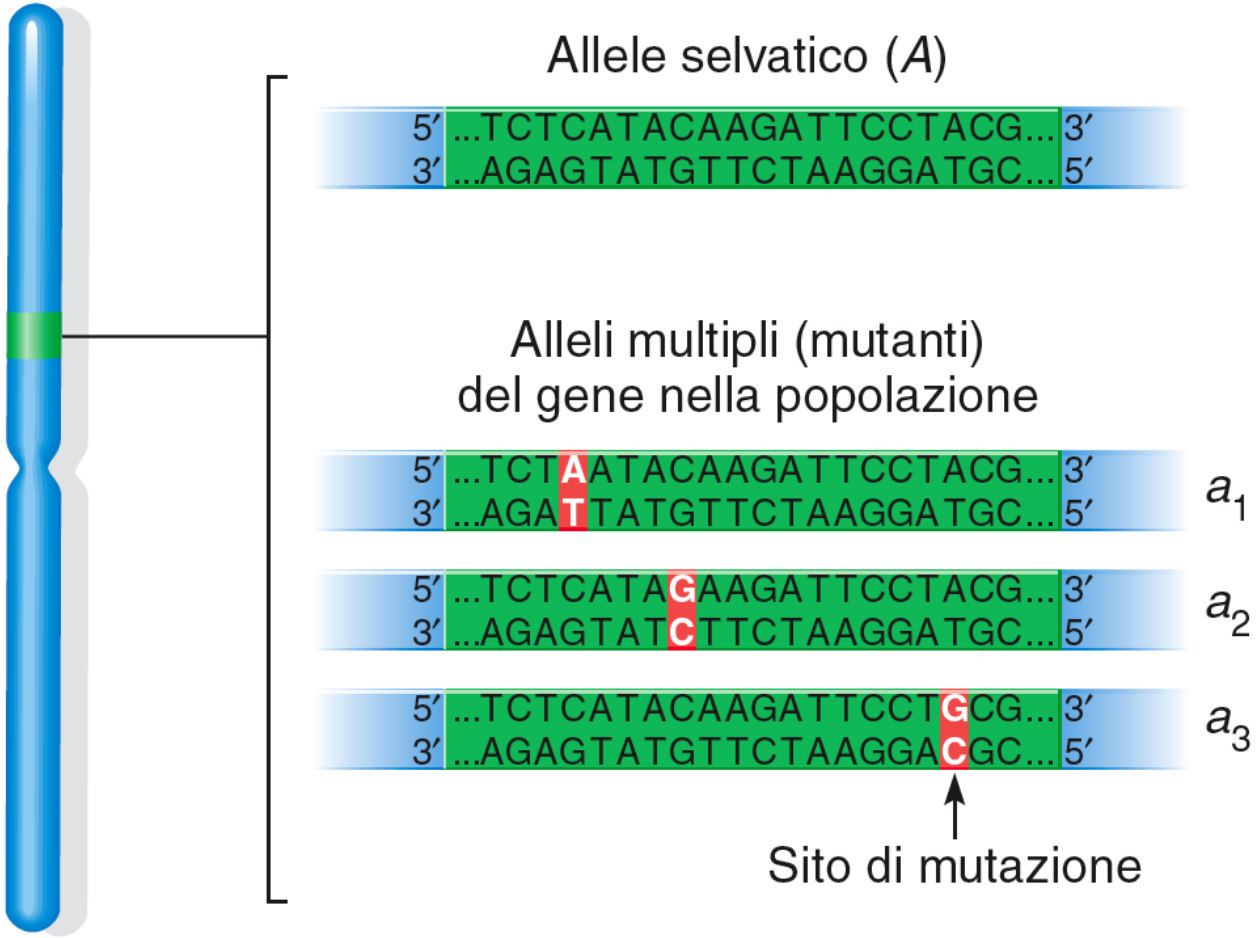
Gameti	***R*** **1/2**	***r*** **1/2**
R **1/2**	 ***RR*** **1/4**	 ***Rr*** **1/4**
r **1/2**	 ***Rr*** **1/4**	 ***rr*** **1/4**

Gli incroci successivi rispettano tuttavia i principi mendeliani

F_2 1:2:1

2. Alleli multipli

- Gli alleli dello stesso gene differiscono per le mutazioni che portano.
- Possono essere molti, **ma ogni diploide ne porta solo due nel proprio corredo genetico**



- Per **i diplodi**: **NESSUNO PUO' AVERE PIU' DI DUE ALLELI DI UN GENE:** **due sono i cromosomi omologhi**

Un esempio di sistema con alleli multipli:

il colore del pelo del coniglio.

Sono presenti 4 fenotipi diversi:

- **grigio scuro,**
- **chinchilla,**
- **himalayano**
- **albino.**

- Alleli multipli mostrano spesso gerarchia di dominanza

  $C > c^{ch} > c^{h} > c$

	Genotipo	Fenotipo
 Selvatico	CC, Cc^{ch}, Cc^{h}, Cc	Peli scuri su tutto il corpo
 Chinchilla	$c^{ch}c^{ch}$, $c^{ch}c^{h}$, $c^{ch}c$	Peli bianchi con punte nere su tutto il corpo
 Himalayano	$c^{h}c^{h}$, $c^{h}c$	Peli neri sulle estremità e peli bianchi sul resto del corpo
 Albino	cc	Peli bianchi su tutto il corpo

Allelia multipla: colore dell'occhio in *Drosophila*

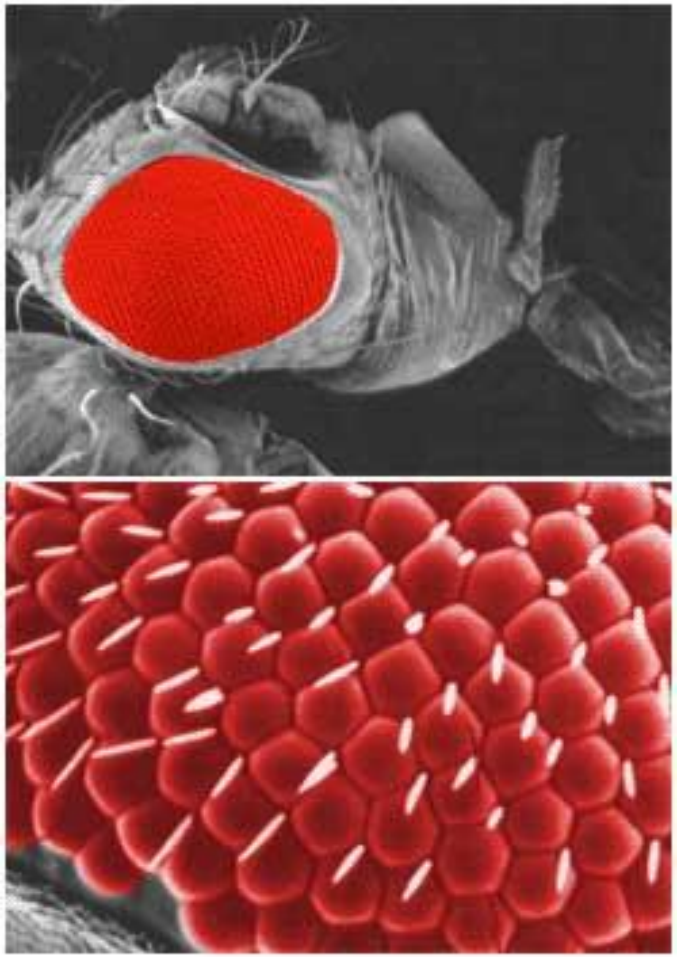


Tabella 12.2 Determinazione quantitativa del pigmento dell'occhio per gli alleli white della *Drosophila*

Genotipi	Quantità relativa di pigmento totale
w^+/w^+ (selvatico)	1,0000
w/w (white)	0,0044
w^t/w^t (tinged)	0,0062
w^a/w^a (apricot)	0,0197
w^{bl}/w^{bl} (blood)	0,0310
w^e/w^e (eosin)	0,0324
w^{ch}/w^{ch} (cherry)	0,0410
w^{a3}/w^{a3} (apricot–3)	0,0632
w^w/w^w (wine)	0,0650
w^{co}/w^{co} (coral)	0,0798
w^{sat}/w^{sat} (satsuma)	0,1404
w^{col}/w^{col} (colored)	0,1636

3. Codominanza

- In alcuni casi le due forme alleliche di un gene **codificano entrambe prodotti funzionali**, ciascuno dei quali ha un effetto differente sulla manifestazione del fenotipo,
  - ma che non hanno una relazione di dominanza/recessività né di dominanza incompleta.

E' questo il caso della **codominanza:**

- **Il fenotipo dell'eterozigote include quello di entrambi gli omozigoti**

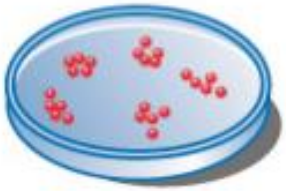
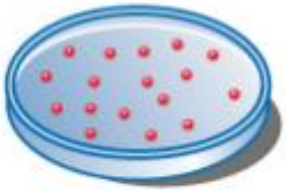
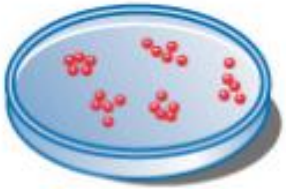
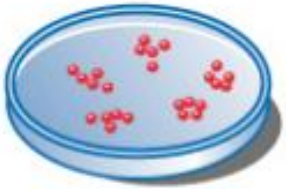
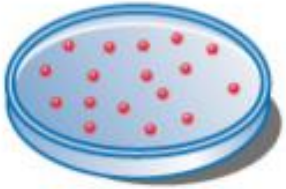
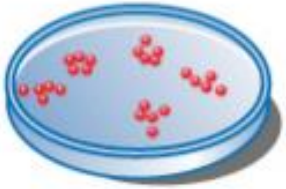
- **Locus MN codifica per antigeni presenti sui globuli rossi**

  2 alleli: L^M e L^N

  - $L^N L^N$: presentano antigene N
  - $L^M L^M$: presentano antigene M
  - $L^M L^N$: presentano sia l'antigene M sia l'antigene N

- Gli antigeni incompatibili rispetto a MN danno una reazione immunologica molto lieve;
- pertanto il gruppo sanguigno MN di solito non viene preso in considerazione nelle trasfusioni di sangue

Quando il fenotipo degli eterozigoti è la SOMMA di quello degli omozigoti, si parla di CODOMINANZA.

Genotype	Blood type (antigen present)	Reactions with anti-sera	
		Anti-M serum	Anti-N serum
$L^M L^M$	M		
$L^M L^N$	M N		
$L^N L^N$	N		

Copyright 2000 John Wiley and Sons, Inc.

Gruppi sanguigni: sistema ABO

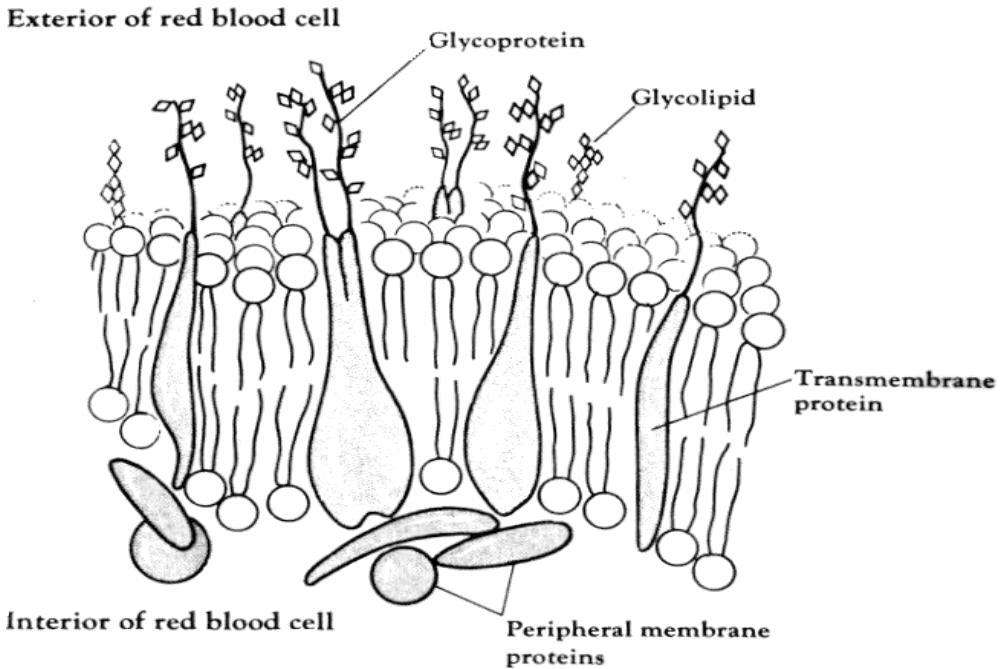
- Gruppi sanguigni: sistema ABO

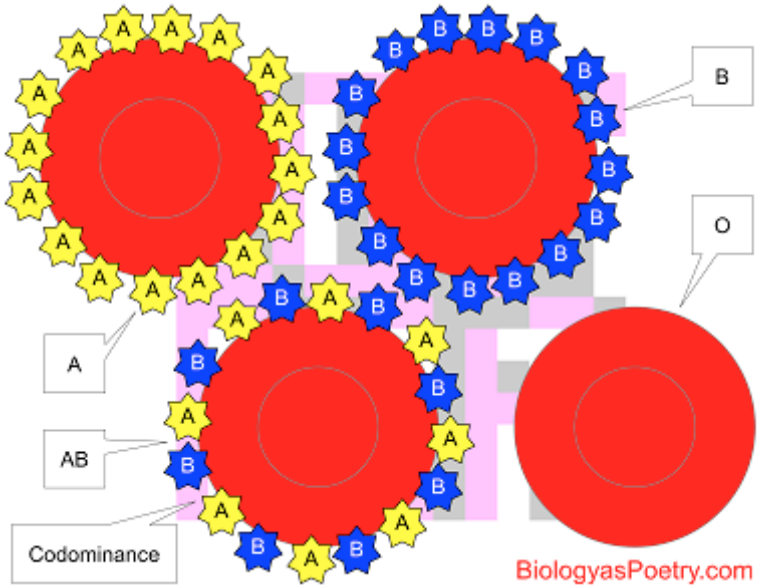
- Scoperto da Carlo Landsteiner (premio Nobel)
- I globuli rossi umani possono essere **suddivisi in quattro gruppi** in base alla **presenza di allo-antigeni** (A, B, 0 o AB) **sulla loro membrana plasmatica**

- Gli individui vengono classificati in quattro gruppi:
  - gruppo 0 (> 40% degli Europei),
  - gruppo A (circa 40% degli Europei),
  - gruppo B (circa 10-15% degli Europei)
  - gruppo AB (< 5% degli Europei)

BIOCHIMICA DEL SISTEMA AB0

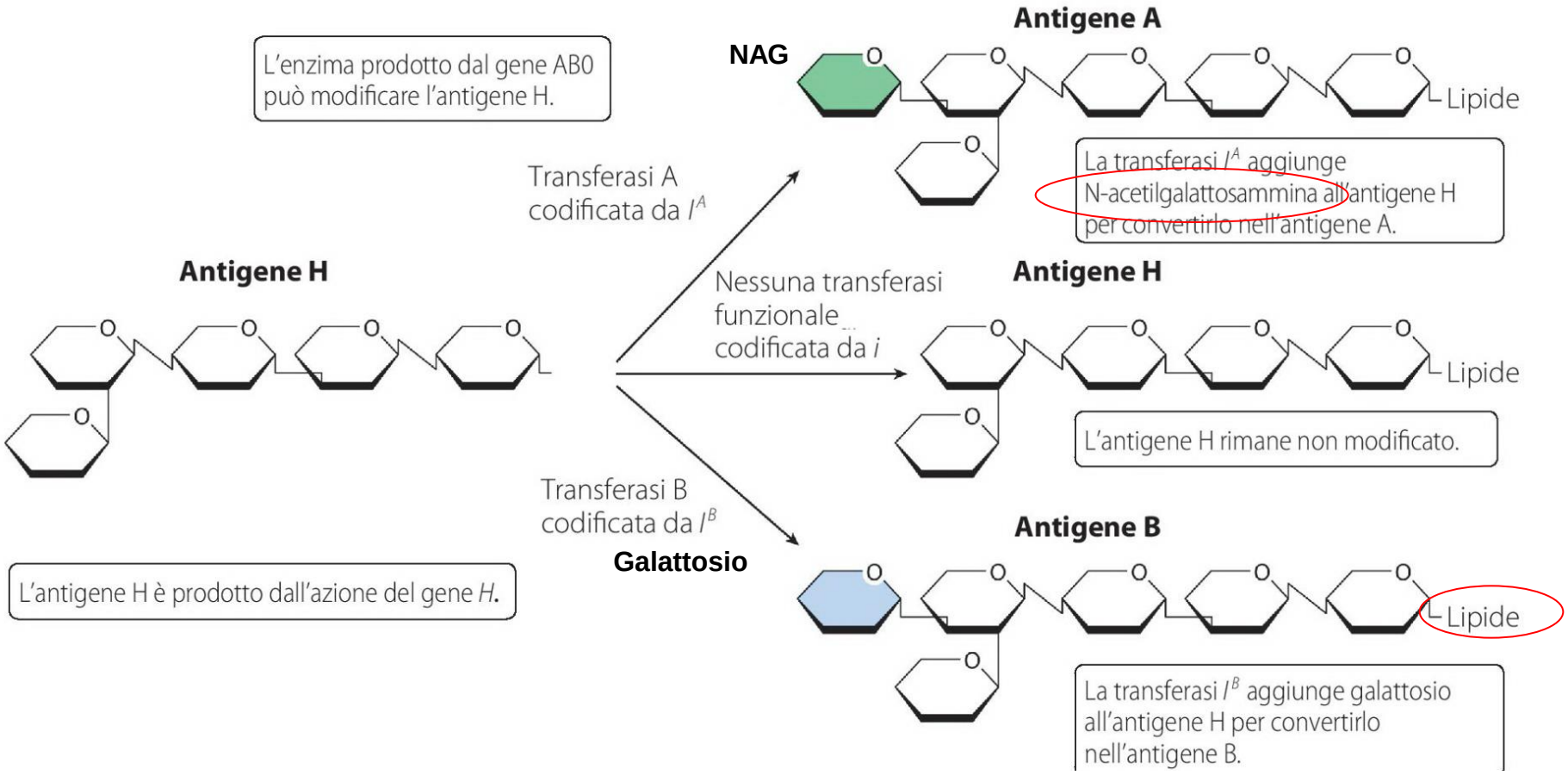
- **Gli antigeni AB0 sono zuccheri presenti alla fine di catene di saccaridi (oligosaccaridi) attaccate a lipidi (a. grassi) che sporgono dalle membrane dei globuli rossi.**
- La **specificità degli antigen**i A e B è basata sullo **zucchero terminale** del gruppo di carboidrati
  - Gli antigeni A e B sono gli ultimi zuccheri che sono addizionati alla catena di oligosaccaridi.
  - Gli antigeni "0" è la mancanza di antigeni A o B ma hanno la maggior parte dell'ultimo zucchero terminale denominato antigene H.





Produzione antigeni AB0

- La presenza degli antigeni ABO è dovuto alla **presenza di tre alleli diversi** chiamati **A, B e 0, localizzati sul cromosoma 9 umano**.
- A e B sono dominanti su 0 e codominanti tra loro.
- AB0 codifica per **enzimi ad attività transferasica (glicosil-transferasi)**, che **aggiungono residui glucidici all'estremità** di una struttura-base.



Gruppi sanguigni: sistema AB0

GRUPPI SANGUIGNI: SISTEMA ABO

FENOTIPI: A B AB O

3 tipi di ALLELI I^A I^B i

I^A e I^B sono CODOMINANTI tra loro e DOMINANTI su i

Sangue di tipo A
I^AI^A o I^Ai



Acetil-galattosamina

Sangue di tipo B
I^BI^B o I^Bi



α-D-galattosio

Sangue di tipo AB
I^AI^B



Acetil-galattosamina

α-D-galattosio

Sangue di tipo 0
ii



ALLELI MULTIPLI

Sistema di gruppo sanguigno AB0 nell'uomo

Gruppo Sanguigno	Genotipi
0	*i i*
A	$I^A I^A$ *oppure* $I^A i$
B	$I^B I^B$ *oppure* $I^B i$
AB	$I^A I^B$

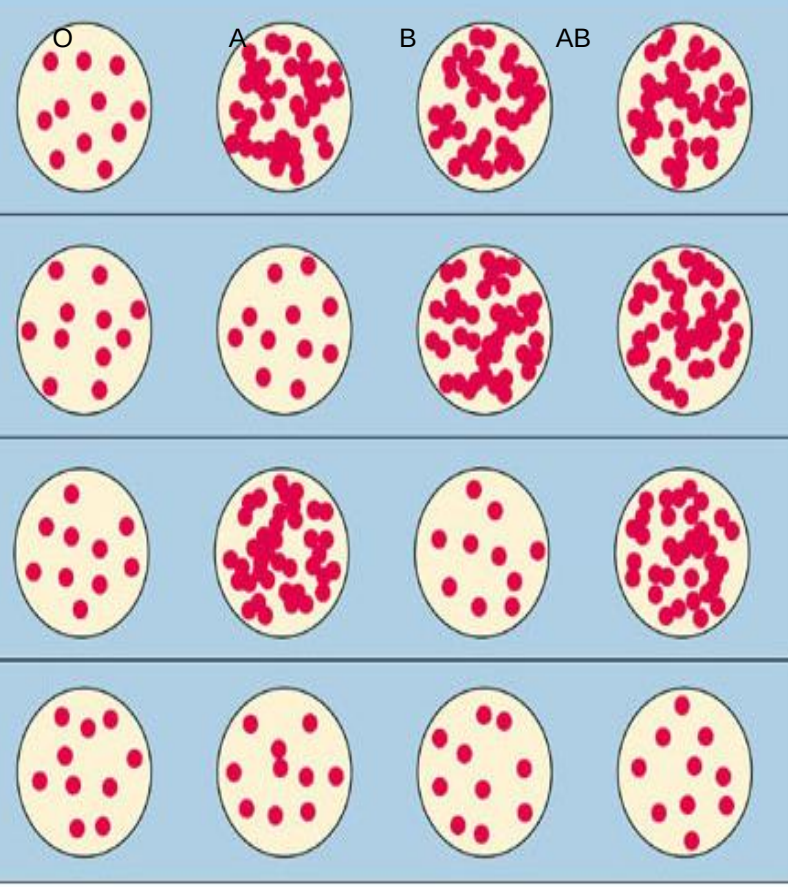
Relazioni di dominanza:

- I^A dominante rispetto a *i*
- I^B dominante rispetto a *i*
- I^A e I^B codominanti fra loro

Allelia multipla

- I **gruppi sanguigni umani ABO** sono un **esempio di alleli multipli**.
- I 4 gruppi sanguigni sono il risultato di diverse combinazione di tre differenti alleli.
- Gli alleli I^A e I^B sono **codominanti** e sono espressi entrambi nel fenotipo.

Fenotipi dei gruppi sanguigni	Genotipi	Anticorpi presenti nel sangue	Reazione tra il sangue dei gruppi sottostanti e gli anticorpi provenienti dai gruppi sanguigni delle colonne a sinistra (O, A, B, AB)
O	*ii*	Anti-A Anti-B	
A	I^AI^A o I^Ai	Anti-B	
B	I^BI^B o I^Bi	Anti-A	
AB	I^AI^B	—	

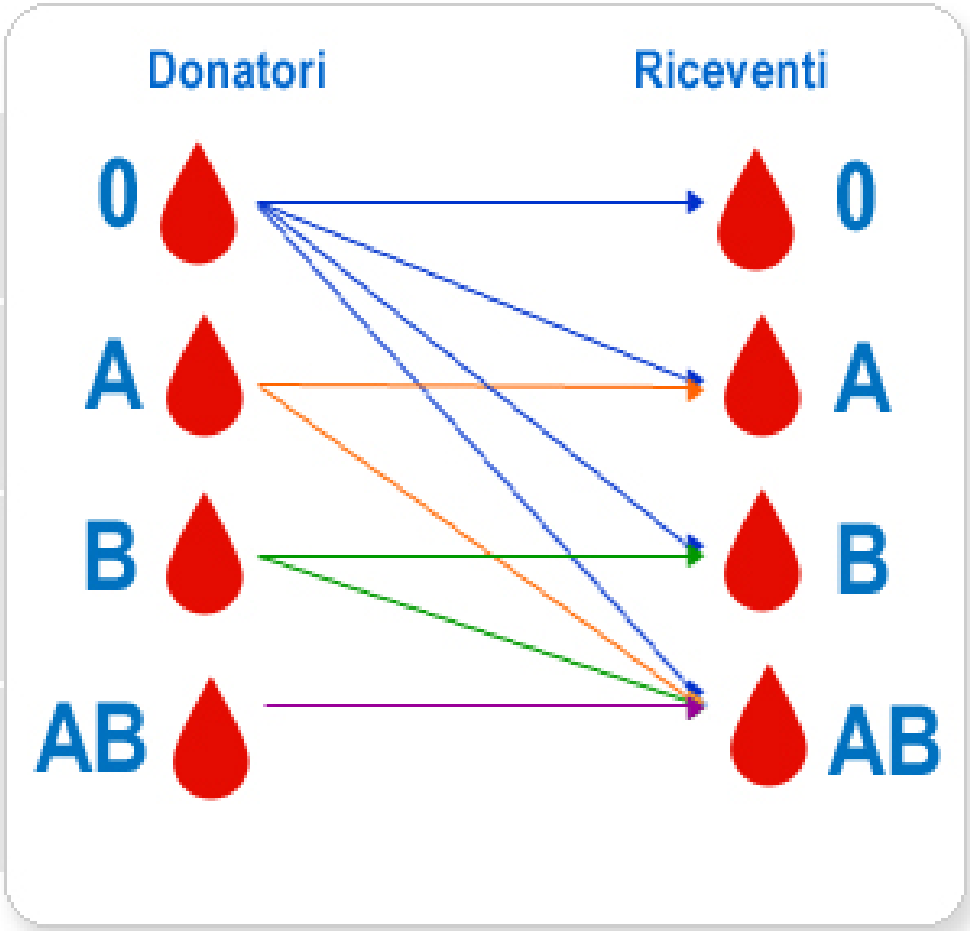


Gruppo **0** può donare sangue a tutti.
E' donatore universale.

Gruppo **A** può donare sangue al gruppo **A** e **AB**

Gruppo **B** può donare sangue al gruppo **B** e **AB**

Gruppo **AB** può donare sangue al gruppo **AB**



- Il gruppo 0 viene definito **DONATORE UNIVERSALE**, perché può donare il sangue a tutti i gruppi;
- il gruppo AB viene detto **RICEVENTE UNIVERSALE**, perché può ricevere il sangue da tutti i gruppi.

Fattore Rh

- Nel 1940 è stato scoperto da Landsteiner e Wiener un **nuovo antigene presente sui globuli rossi chiamato "D"** che è stato denominato **fattore Rh**.
- In seguito sono stati scoperti altri antigeni denominati C (C grande), c (c piccolo), E (E grande), e (e piccolo) che insieme all'antigene D (D grande) formano il sistema Rh.
- L'antigene più importante è il D ed è presente in circa l'85% dei soggetti.

- I **soggetti che presentano l'antigene D sui globuli rossi sono definiti Rh+** (Rh positivi), **mentre i soggetti che non presentano l'antigene D sono definiti Rh- (Rh negativi).**

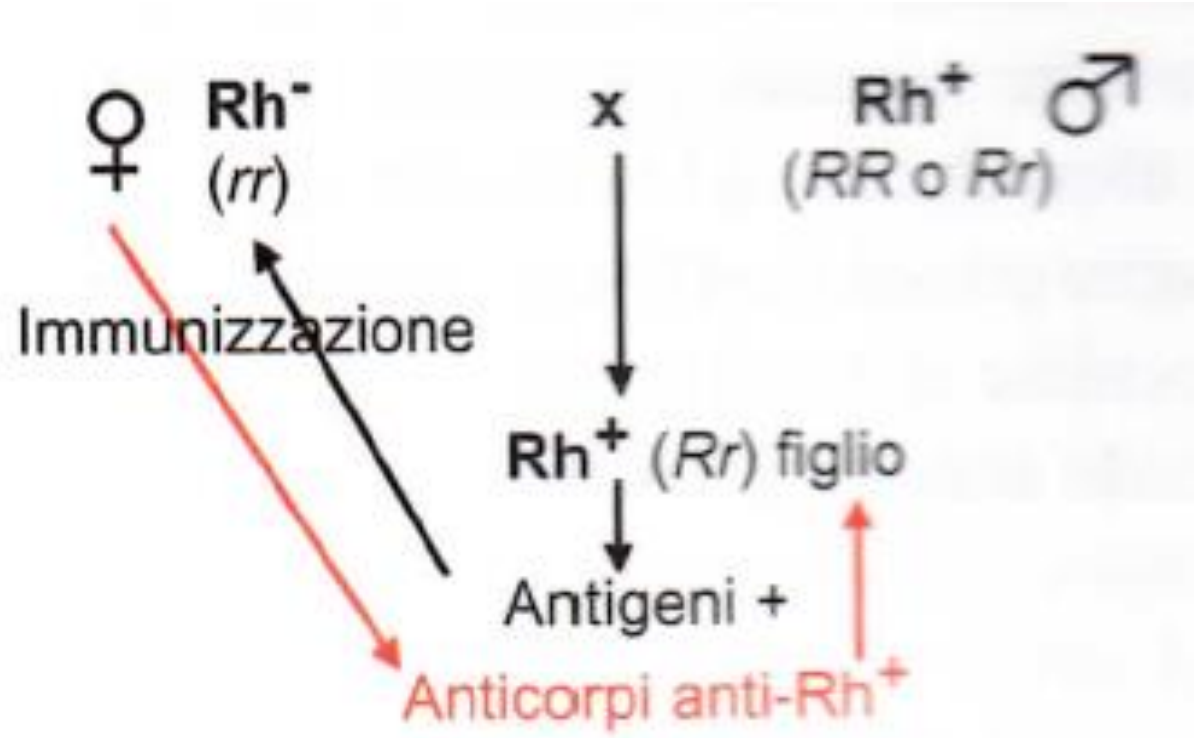
- **Gli anticorpi del sistema Rh sono anticorpi immuni** (si formano in un individuo solo in seguito al contatto con un antigene), per cui se un soggetto Rh negativo riceve sangue Rh positivo (attraverso trasfusione di sangue o passaggio dei globuli rossi dal neonato alla madre) si ha produzione di anticorpi diretti contro i globuli rossi che possiedono antigene D.

I glob

Relazione tra genotipo,fenotipo e tipizzazione del sangue

Tipizzazione	*Genotipo*	*Fenotipo*	
		Antigeni cellulari	*Anticorpi* nel siero
Rh⁺	RR, Rr	+	nessuno
Rh⁻	rr	nessuno	anti−Rh⁺ (lisine)

Eritroblastosi fetale (o *anemia emolitica del neonato*)

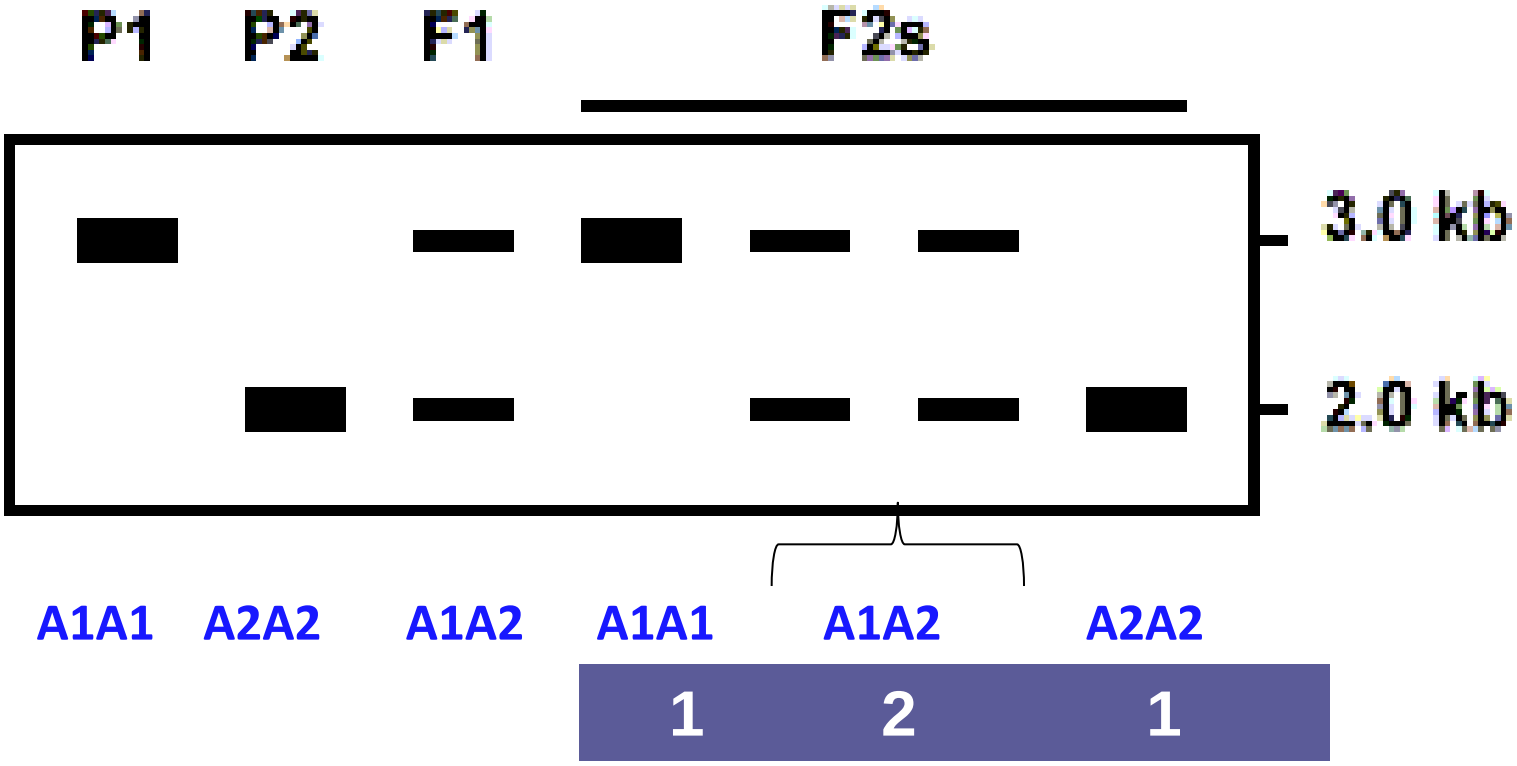


- **Il feto originato dall'incrocio tra una donna *Rh-* e un uomo *Rh+/r* produce naturalmente antigeni cellulari;**
- **se questi arrivano al sangue della madre, ne inducono** la produzione di **anti- corpi anti-Rh**, che determinano la lisi dei globuli rossi fetali (*anemia emolitica del neonato*).

Codominanza

Fenotipi biochimici:

i.e marcatori DNA(RFLPs); dimensione proteine (isozimi); quantità di un metabolita, reazione immunologica

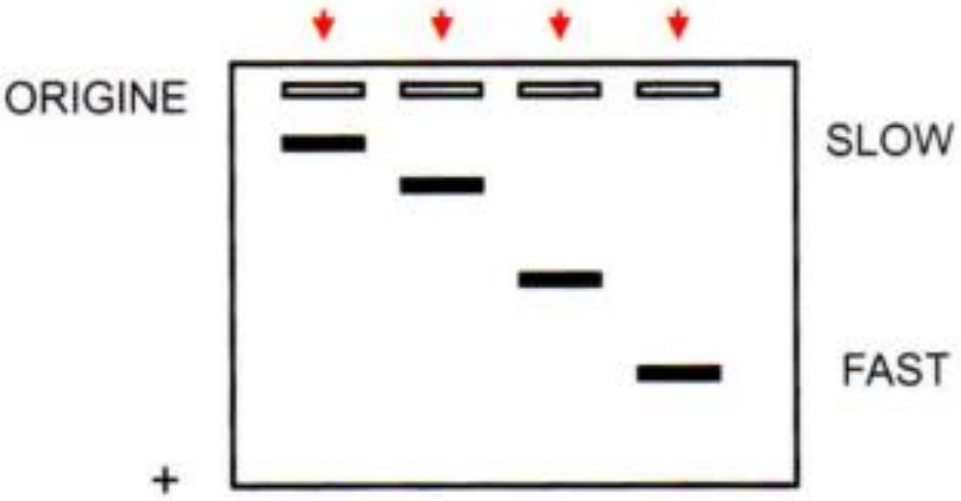


Isozimi visualizzati mediante elettroforesi su gel

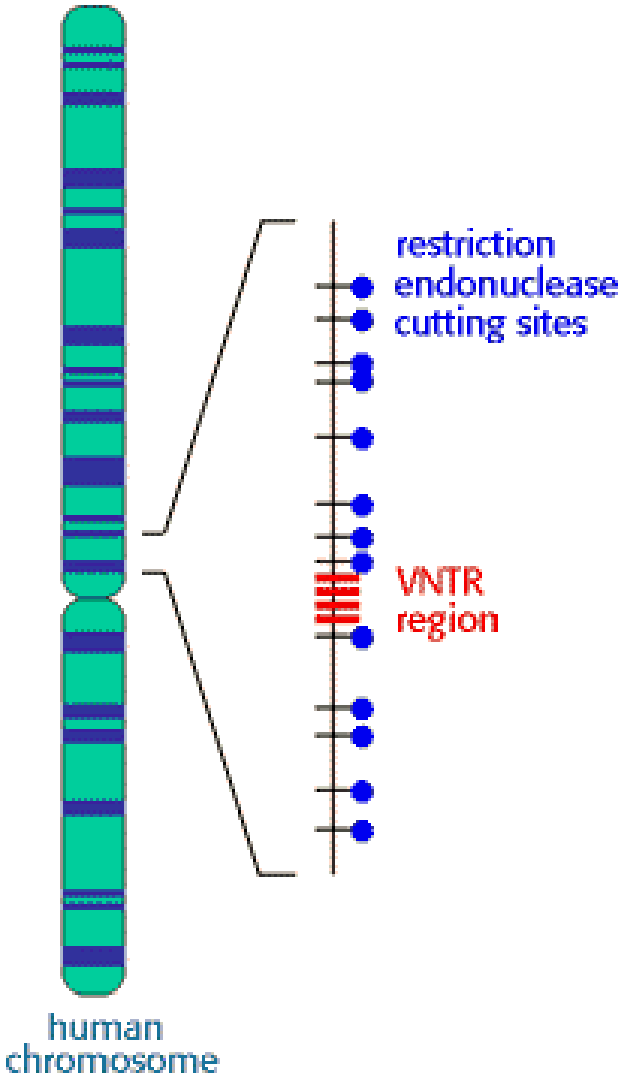
ISOZIMI: forme dello stesso enzima che differiscono per carica elettrica e PM

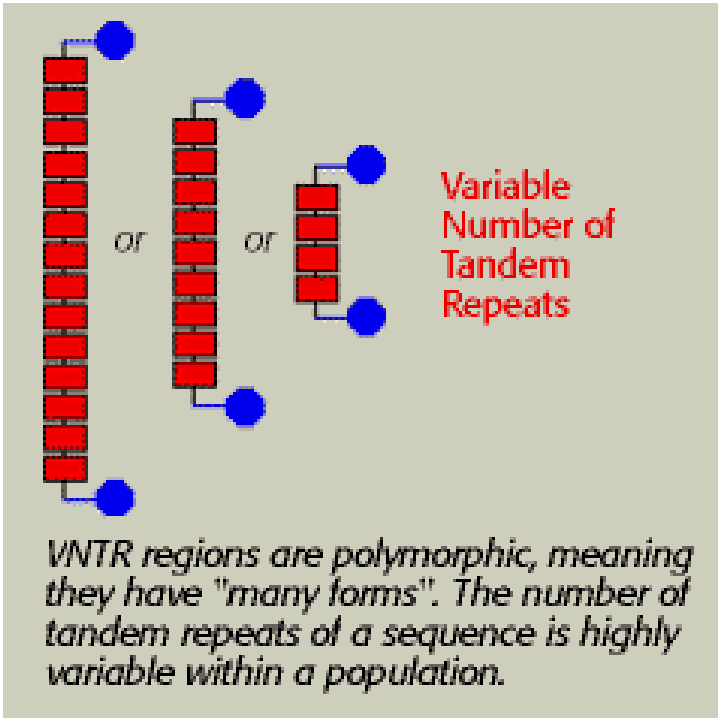
Caricate nei pozzetti (origine) di un gel di amido, agarosio o acrilammide, che viene posto in un campo elettrico, le isoforme migrano entro il gel con diversa velocità

Sul gel, immerso in una miscela di reazione adatta ad evidenziare l'attività dell'enzima in studio, si colorano bande specifiche nella posizione in cui è migrata la proteina: a seconda della carica e del peso molecolare, si possono distinguere le varianti "slow" (che migrano lentamente) e "fast" (migrano più velocemente):



Loci microsatellite o STR (Short Tandem Repeats)





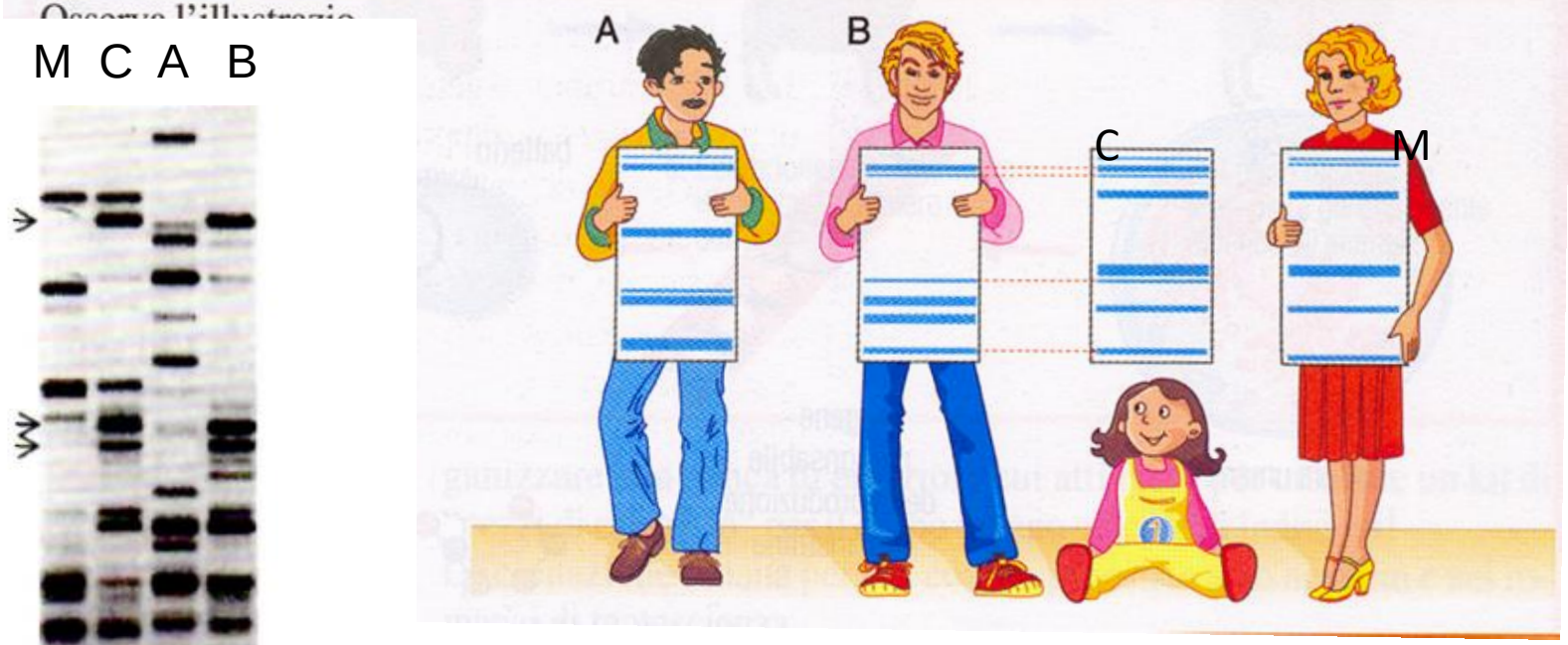
L'alto numero di alleli li rende utili per l'identificazione personale

Chi è il vero padre? Lo scopre il DNA

Le caratteristiche del DNA sono identiche per tutta la specie umana, ma esistono alcune sequenze molto variabili e uniche per ogni individuo. Grazie a ciò si può risalire all'identità di qualcuno analizzando il suo DNA oppure stabilire chi sono i genitori, i fratelli e i parenti prossimi di una persona.

Chi è… ▶ **adesso si sa**

Osserva l'illustrazio



Fingerprinting per attribuzione paternità

Interazione genica: Epistasi

- L'espressione fenotipica di un gene può dipendere dalla presenza di altri geni.
- L'interazione tra effetti di geni differenti viene definita **interazione genica**:

i prodotti genici si combinano dando origini a nuovi fenotipi non prevedibili considerando gli effetti legati ad un singolo gene

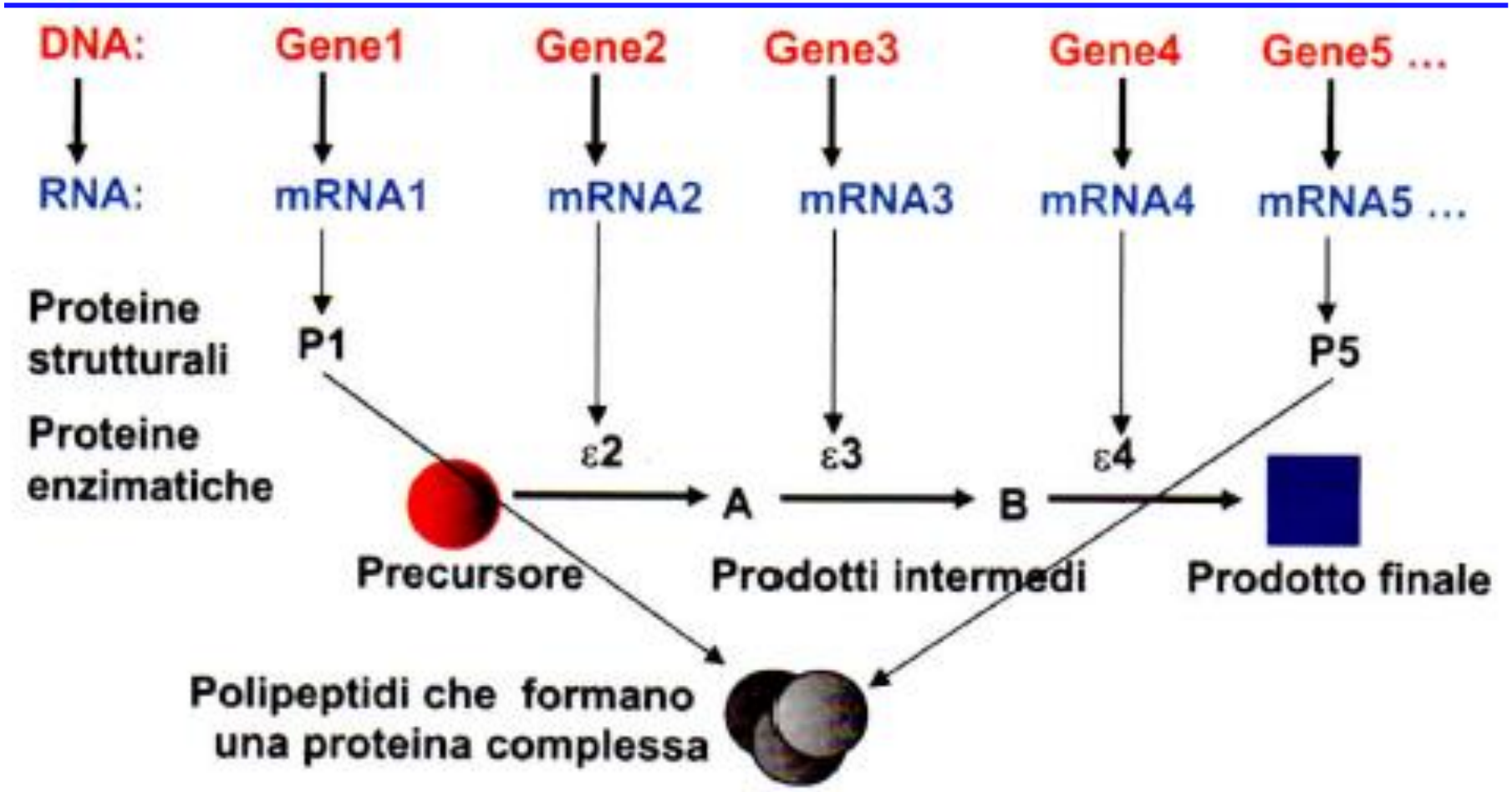
Interazione tra alleli di uno stesso locus

Rapporti di dominanza

- **DOMINANZA**
  - Il fenotipo dell'eterozigote è uguale a quello di uno degli omozigoti
- **DOMINANZA INCOMPLETA o EREDITA' INTERMEDIA**
  - Il fenotipo dell'eterozigote è intermedio, cioè **rientra nell'intervallo** definito dai due omozigoti
- **CODOMINANZA**
  - Il fenotipo dell'eterozigote include quello di entrambi gli omozigoti

Interazioni tra alleli di geni diversi

- L'indipendenza della trasmissione dei geni non implica indipendenza dell'azione dei geni
- Quello che si esprime nel fenotipo è infatti il risultato dell'azione del gene



Interazioni geniche

Ratios based on cross: Aa Bb x Aa Bb (complete dominance)

	Genotype classes			
Epistasis type	A- B-	A- bb	aa B-	aa bb
None	9	3	3	1
Recessive epistasis	9	3	4	
Dominant epistasis	12		3	1
Complimentary	9	7		
Duplicate	15			1

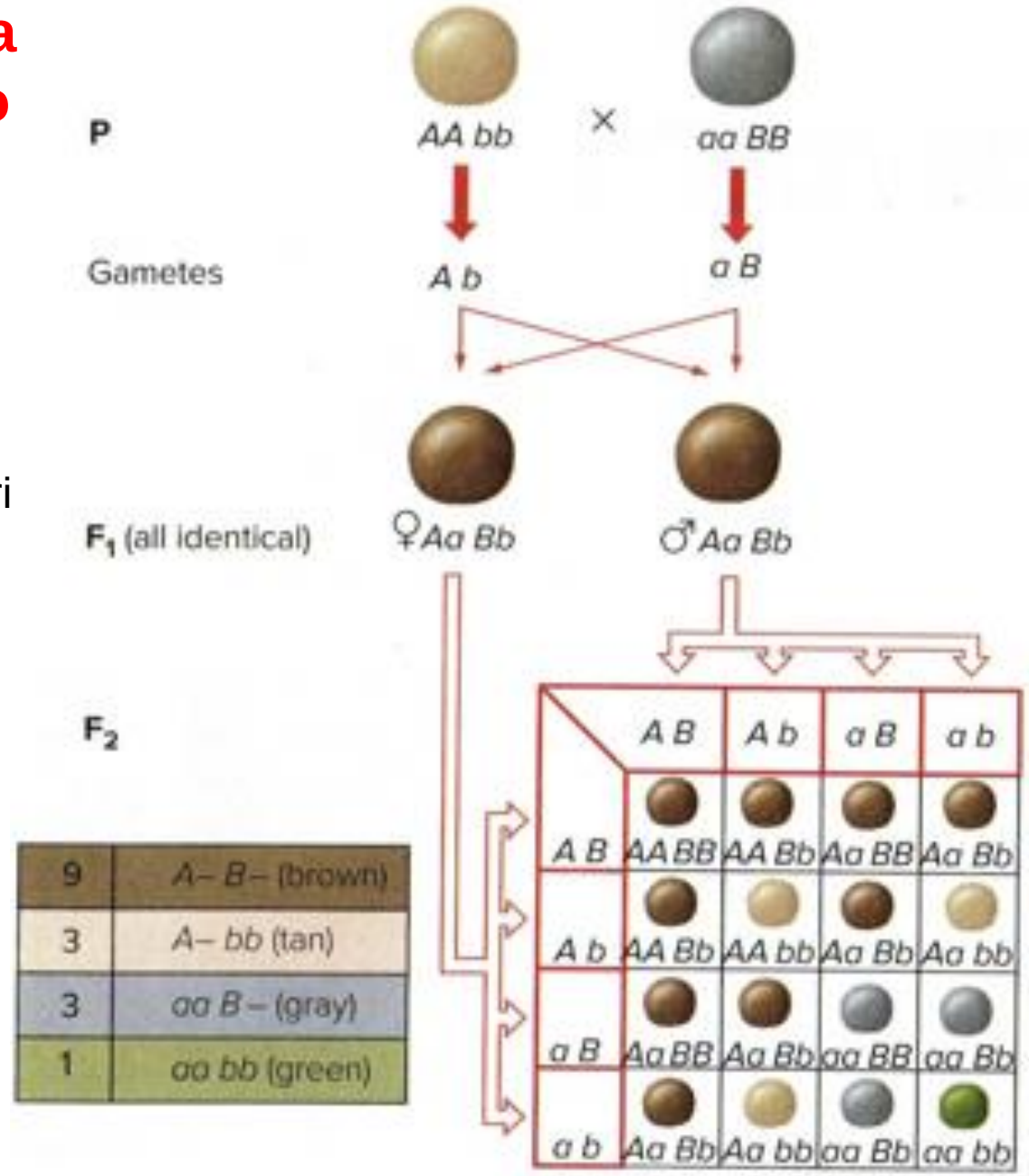
- **La segregazione genotipica è sempre la stessa ma…**
  - **i rapporti fenotipici cui da origine possono essere diversi**
  - **questo a secondo dei rapporti che intercorrono tra gli alleli dello stesso gene e tra geni diversi**

Le interazioni additive tra due geni che controllano un singolo carattere possono produrre nuovi fenotipi

- Ad esem pio due geni interagiscono per produrre i colori dei semi nelle lenticchiie

a) In un incrocio di lenticchie marroni e grigie di linee pure, **tutti gli ibridi F, sono marroni**, - ma tra la progenie F2 compaiono quattro diversi fenotipi.

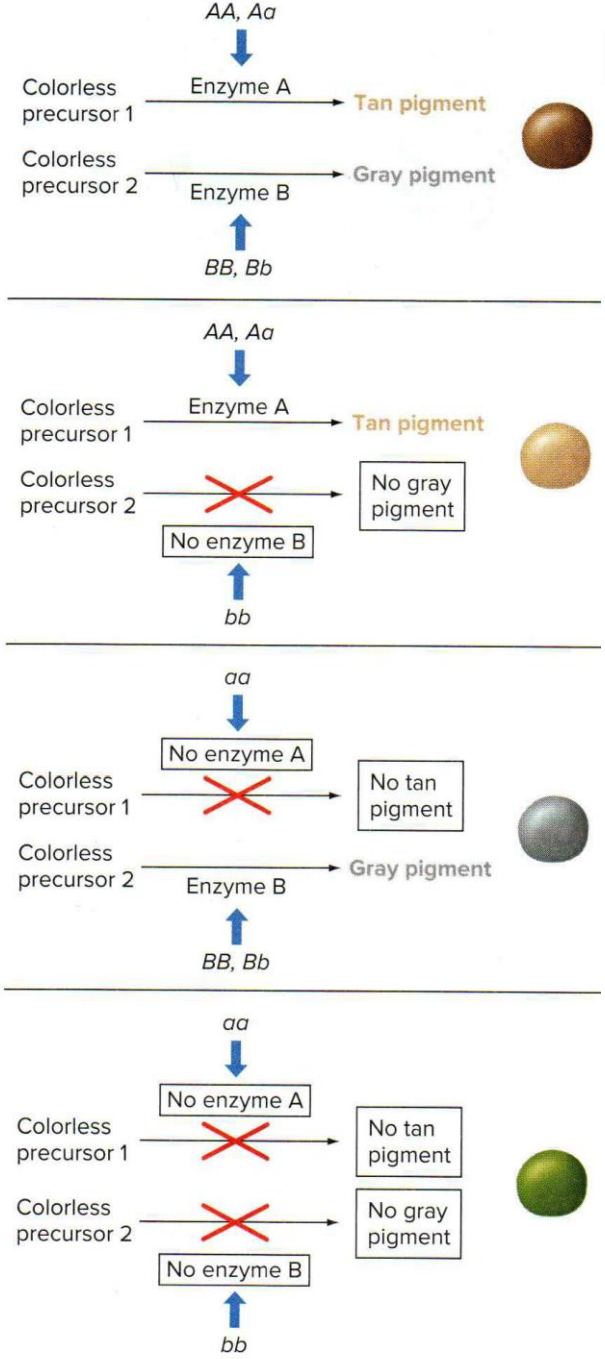
b) Il rapporto 9:3:3:1 dei fenotipi F2 suggerisce che il colore del tegumento del seme è determinato da due geni che assortiscono indipendentemente,



9	A– B– (brown)
3	A– bb (tan)
3	aa B– (gray)
1	aa bb (green)

Modello biochimico per l'ereditarietà di colori dei semi di lenticchie.

- Il seme ha
- uno **strato esterno opaco** (il rivestimento del seme) e
- - **uno strato interno** (il cotiledone).
- La clorofilla verde nel cotiledone non è visibile se il **tegumento è colorato.**
- L'allele *A* codifica l'enzima A.
- L'allele *a* non produce questo enzima.
- L'allele *B* di un secondo gene codifica per un enzima diverso*; b* non produce nessuno di questi enzimi.
- I **semi appaiono marroni se sono presenti entrambi i pigmenti marrone chiaro e grigio.**
- In assenza di entrambi gli enzimi (*aa bb),*
- il rivestimento del seme non è pigmentato, quindi la **clorofilla verde nel cotiledone sarà visibile.**
- Il rapporto 9:3:3:1 implica che i geni *A* e *B* operano in percorsi biochimici indipendenti.

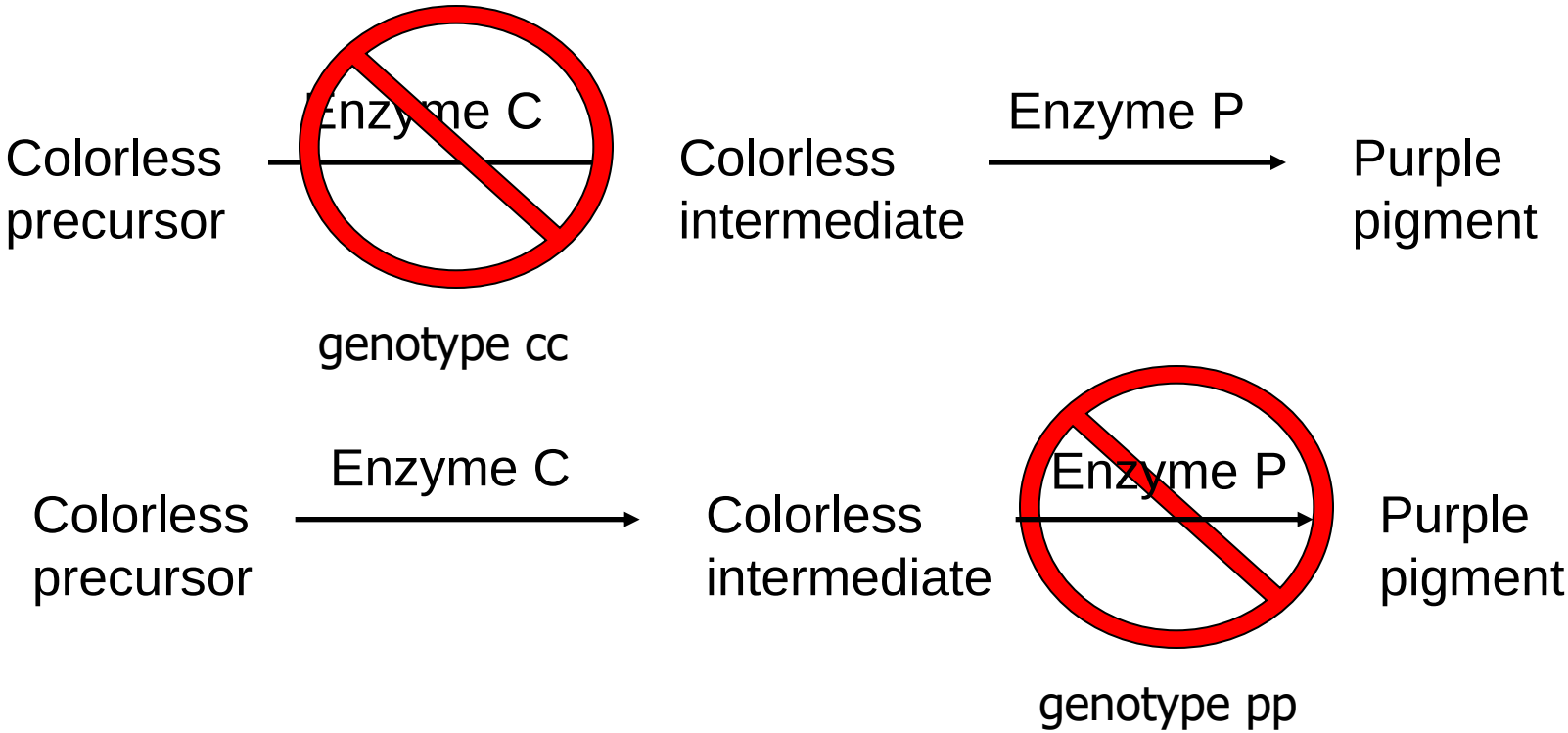


EPISTASI

- **Quando un gene maschera (nasconde) un altro gene**
- **Nella dominanza un allele domina sull'altro,**
- **nell'epistasi un gene domina sull'altro**.
- Il gene dominante è **epistatico**,
- il gene dominato (nascosto) è **ipostatico**

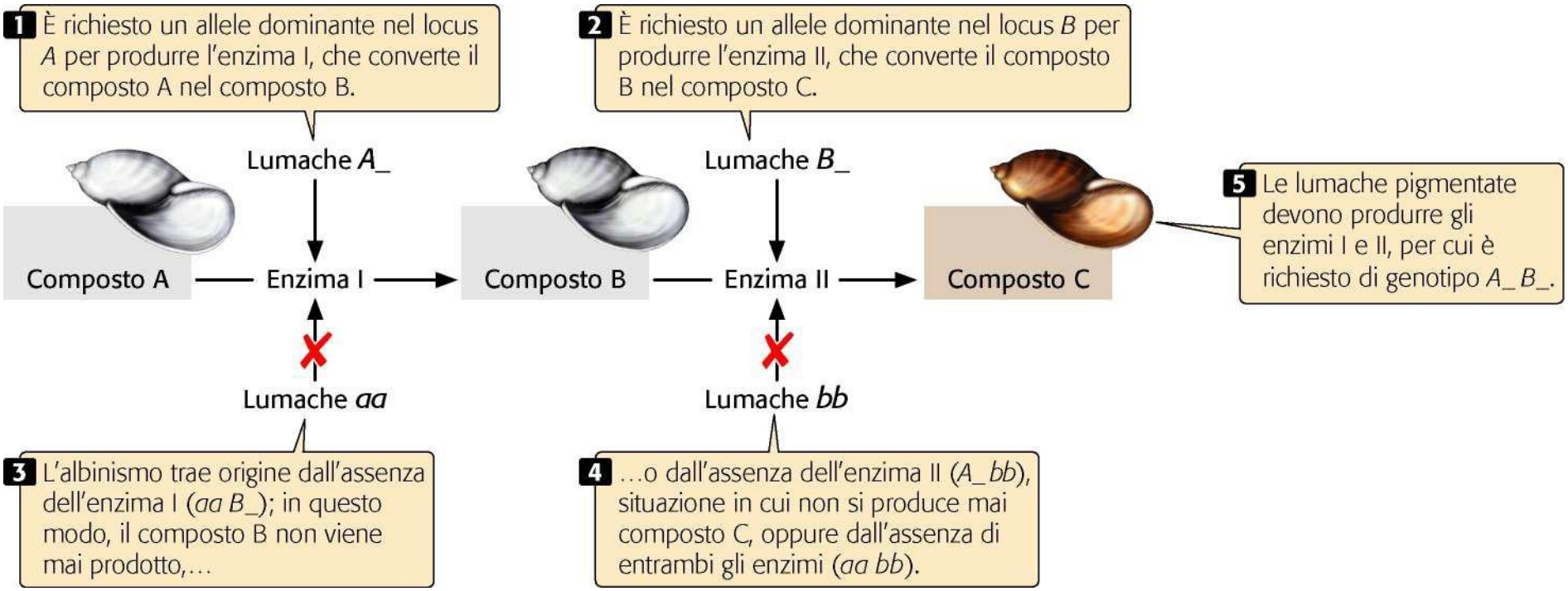
Interazione genica : epistasi

- descrive la situazione in cui un **gene maschera gli effetti fenotipici di un altro gene**
- Le interazioni epistatiche sorgono perché i due geni codificano proteine che partecipano in sequenza a un percorso biochimico
- Se uno dei due loci **è omozigote per una mutazione nulla**, nessuno di **quell'enzima sarà prodotto e il percorso sarà bloccato**



EPISTASI RECESSIVA DOPPIA (9:7)

- Lumache albine incrociate fra di loro danno lumache tutte pigmentate: com'e' possibile?
- la progenie è eterozigote per i due loci. Generazione successiva rapporto 9:7

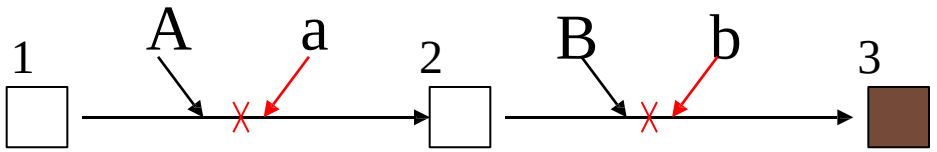


*A_B_*	pigmentato
*aaB_*	albino
A_bb	albino
aabb	albino

- Abbiamo un rapporto di 9:7.
  Una o entrambe le forme doppie recessive bloccano la via.
- Sono **necessari almeno un allele dominante *A* e uno *B*.**

Epistasi recessiva doppia (9:7)

AaBb x AaBb



gameti	**AB ¼**	**Ab ¼**	**aB ¼**	**ab ¼**
AB ¼	AABB 1/16	AABb 1/16	AaBB 1/16	AaBb 1/16
Ab ¼	AABb 1/16	AAbb 1/16	AaBb 1/16	Aabb 1/16
aB ¼	AaBB 1/16	AaBb 1/16	aaBB 1/16	aaBb 1/16
ab ¼	AaBb 1/16	Aabb 1/16	aaBb 1/16	aabb 1/16

9:7

F_2

Produzione di HCN in trifoglio

P	Varietà A (basso contenuto di HCN)	×	Varietà B (basso contenuto di HCN)
F_1	alto contenuto di HCN		
F_2	9/16 ad alto contenuto: 7/16 a basso contenuto		

Come si possono interpretare questi dati?

9 → ogni volta che è presente almeno un allele dominante per gene (*A*– *B*–) si osserva un certo fenotipo;

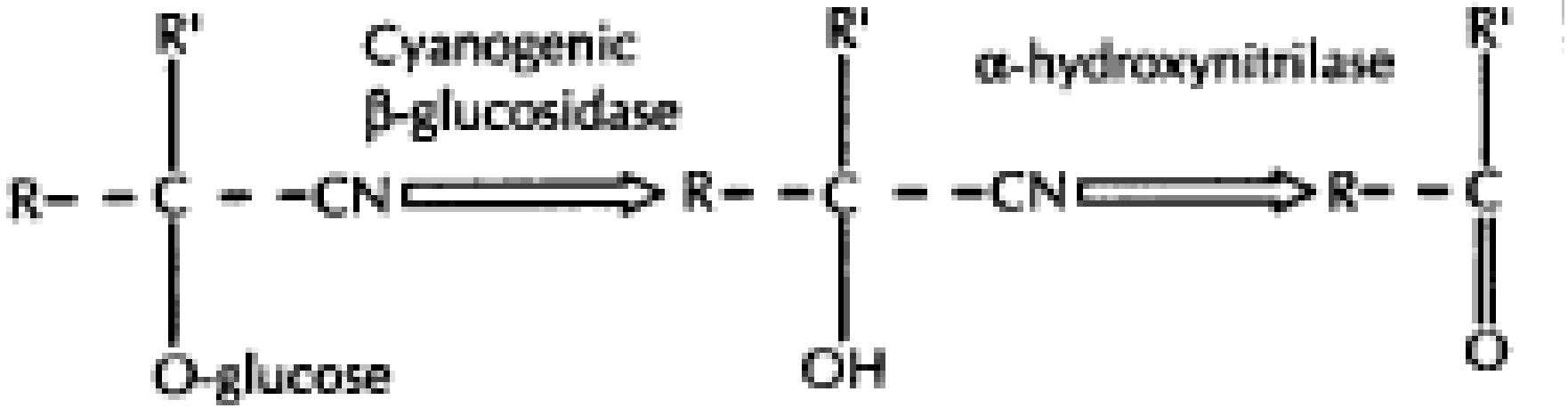
7 → ogni volta che NON è presente almeno un allele dominante per gene si osserva un fenotipo diverso.

I genotipi dovrebbero allora essere:

P	AAbb Basso contenuto	×	aaBB Basso contenuto
F_1	AaBb Alto contenuto		

F_2	A–B–	9		Alto contenuto
	A–bb	3	7	Basso contenuto
	aaB–	3		
	aabb	1		

La reazione catalizzata dalla β-glucosidase cianogenica in trifoglio



cyanoglucoside

Linamarin:
R=CH_3
R'=CH_3

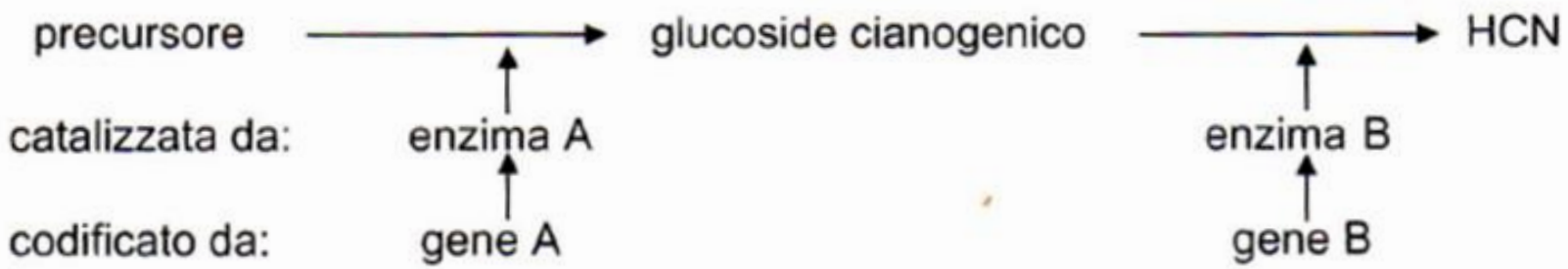
Lotaustralin:
R=CH_3
R'=C_2H_5

hydroxynitrile
+
glucose

ketone
+
HCN

Produzione di HCN in trifoglio

Base funzionale



Verifica sperimentale

fenotipo e frequenza		*estratto foglie*	*+ glucoside*	*+ enzima B*	*genotipo*
Presenza HCN	9	+			A–B–
Assenza HCN	3	–	–	+	A–bb
	3	–	+	–	aaB–
	1	–	–	–	aabb

Epistasi dominante e recessiva e soppressione (13:3)

- **La soppressione genica è un fenomeno di interazione fra geni diversi in cui**
  - **un gene in forma dominante (A-), detto gene soppressore,**
  - **inattiva un altro gene dominante (B-)**
  - **ciò permette al suo eventuale allele recessivo** (nel caso sia presente in forma eterozigote Bb) **di esprimersi.**

Si noti la differenza rispetto ad una epistasi dominante in cui il gene epistatico non permette alla forma recessiva dell'altro gene di esprimersi, ma si esprime al suo posto.

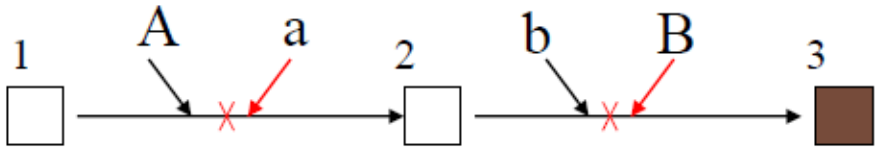
- Il rapporto fenotipico caratteristico incrociando i di-ibridi è 13:3.

- Il **rapporto fenotipico 13:3 può essere interpretato come una epistasi doppia dominante-recessiva, con**

- il gene dominante A- ,del primo locus (epistatico su B- e bb) genera lo stesso fenotipo del gene recessivo bb del secondo locus (epistatico su aa) e viceversa

Epistasi dominante e recessiva (13:3)

AaBb x AaBb



B : **Soppres -ore**

gameti	**AB ¼**	**Ab ¼**	**aB ¼**	**ab ¼**
AB ¼	AABB □ 1/16	AABb □ 1/16	AaBB □ 1/16	AaBb □ 1/16
Ab ¼	AABb □ 1/16	AAbb ■ 1/16	AaBb □ 1/16	Aabb ■ 1/16
aB ¼	AaBB □ 1/16	AaBb □ 1/16	aaBB □ 1/16	aaBb □ 1/16
ab ¼	AaBb □ 1/16	Aabb ■ 1/16	aaBb □ 1/16	aabb □ 1/16

□ ■

13:3

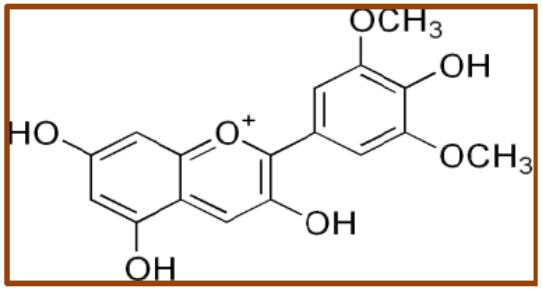
F_2

Epistasi dominante e recessiva (13:3) o Soppressione genica

- La sintesi della malvidina nella Primula, ad esempio, è controllata da due geni:
  - **un gene dominante *K-*** che codifica per la sintesi della malvidina
  - **il gene soppressore dominante *D-*** che sopprime *K* e permette, se presente, la manifestazione del suo allele recessivo *k* (nessuna sintesi di malvidina).

Example:

- Interaction involves an inhibitory factor which by itself has no phenotypic effect
- But, when present in the dominant form prevents or inhibits the expression of another dominant gene
- eg :.Malvidin in primula flowers
  - Malvidin is a O-Methylated anthocyanin responsible for the blue pigments in *Primula polyanthus* plant



- Sintesi di malvidina **(blu)** è controllata dal gene ***K***
- Nello stato recessivo *(k)*, malvidina non è sintetizzata
- **Produzione è soppressa dal gene *D***, presente a un altro locus
- L'allele *D* è dominante sull'allele *K*

Genotipo	Fenotipo	Interazione genica
9 *K-D-*	Malvidina non sintetizzata	L'allele *D* è presente e l'allele *k* recessivo può esprimersi
3 *K- dd*	Malvidina sintetizzata	L'allele *D* è assente e l'allele *K* dominante può esprimersi
3 *kkD-*	Malvidina non sintetizzata	L'allele *D* è presente e l'allele *k* recessivo può esprimersi
1 *kkdd*	Malvidina non sintetizzata	L'allele *D* è assente e l'allele *K* dominante potrebbe esprimersi ma non è presente

KKdd x kkDD

(blue) (white)

↓

KkDd

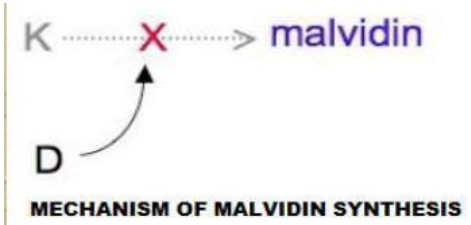
(selfed)

(white)

↓

♂/♀	KD	Kd	kD	kd
KD	KKD D	KKD d	KkD D	KkDd
Kd	KKD d	KKdd	KkDd	Kkdd
kD	KkD D	KkDd	kkDD	kkDd
kd	KkDd	Kkdd	kkDd	kkdd

13:3



MECHANISM OF MALVIDIN SYNTHESIS





- **I genotipi *KkDd*** non producono malvidina per la presenza dell'allele *D.*
- Quindi, piante che portano fiori colorati in blu

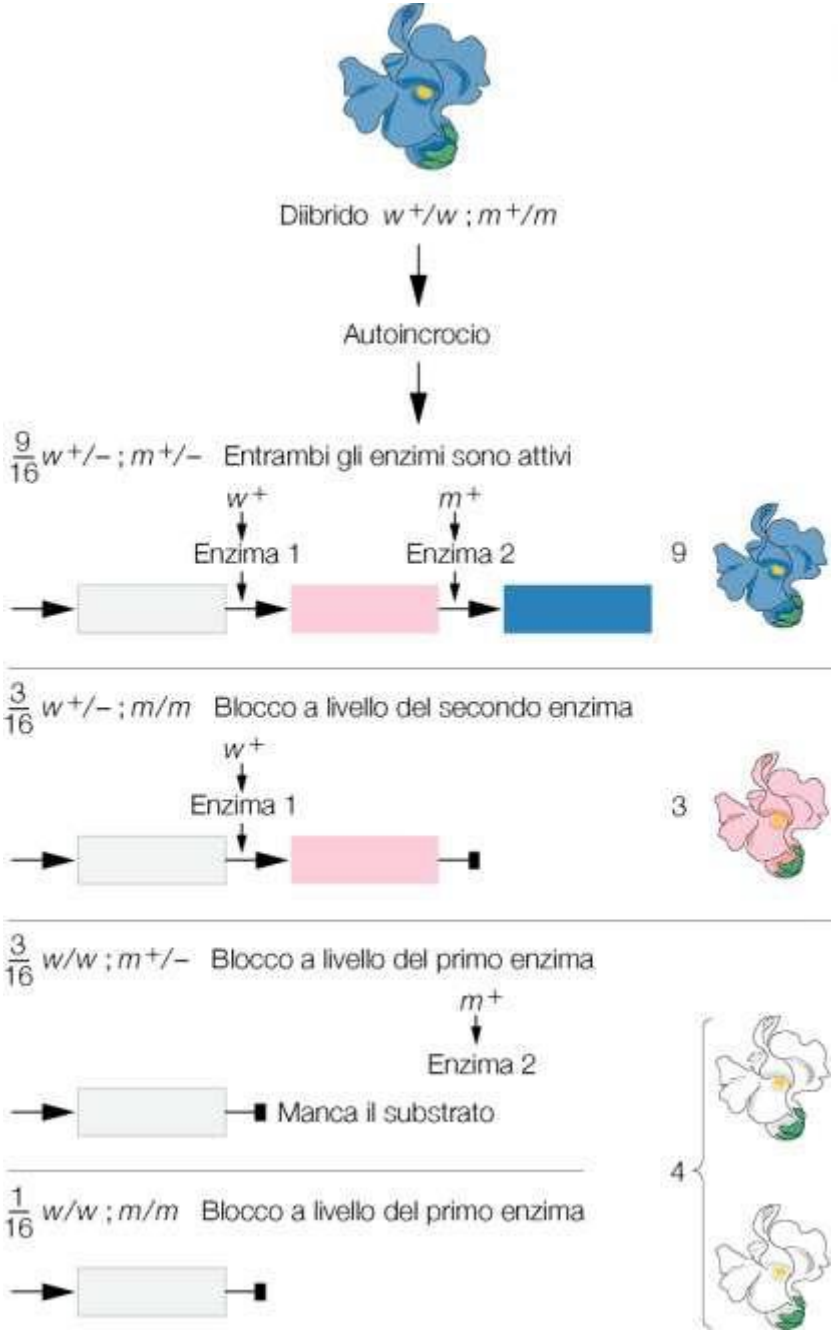
si ottengono con un **rapporto di 13:3.**

Pure nota come dominante

Epistasi recessiva (9:3:4)

- Negli **individui omozigoti recessivi per il gene *A*** (aa) si manifesta il fenotipo "incolore" senza che il genotipo per *B* (BB, Bb oppure bb) abbia alcuna influenza; si dice che
- **il gene *A* manifesta un'epistasi recessiva sul gene *B*, cioè ne blocca l'effetto fenotipico**;
- questo avviene perché occorre che l'individuo della F_2 possegga almeno un allele dominante A perché si manifesti l'effetto del gene *B* sul fenotipo; in questo caso, se l'individuo presenta i genotipi BB o Bb, si manifesta il fenotipo "pigmento verde", se l'individuo presenta il genotipo bb, si manifesta il fenotipo "pigmento rosso"; infatti il precursore 1, non colorato, viene trasformato nel pigmento rosso 2 per l'azione del gene *A*; l'allele dominante A è in grado di effettuare questa trasformazione; l'allele recessivo a "non funziona", e non ne è capace, ma non interferisce con l'azione di A; a sua volta il pigmento rosso 2 viene trasformato nel pigmento verde 3, per l'azione del gene *B*; l'allele dominante B è in grado di effettuare questa trasformazione; l'allele recessivo b "non funziona", e non ne è capace, ma non interferisce con l'azione di B.

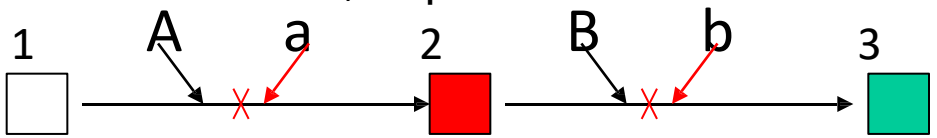
- L'allele ***A* è epistatico sull'allele *B*.**
- Se è presente come *aa* blocca la via metabolica, e
- qualsiasi **sia la forma di *B* la via** è bloccata.



Epistasi recessiva di *a* su *B* e *b*

- L'allele ***A* è epistatico** sull'allele *B.*
- Se è presente come *aa* blocca la via metabolica, e qualsiasi sia la forma di *B* la via è bloccata.

AaBb x AaBb



Precursore non colorato | Pigmento rosso | Pigmento verde

gameti	**AB ¼**	**Ab ¼**	**aB ¼**	**ab ¼**
AB¼	AABB 1/16	AABb 1/16	AaBB 1/16	AaBb 1/16
Ab¼	AABb 1/16	AAbb 1/16	AaBb 1/16	Aabb 1/16
aB ¼	AaBB 1/16	AaBb 1/16	aaBB 1/16	aaBb 1/16
ab ¼	AaBb 1/16	Aabb 1/16	aaBb 1/16	aabb 1/16

9:3:4

F_2

Geni duplicati dominanti con effetto additivo:

Segregazione 9:6:1 in F2 forma frutto zucca

Forma

-Disco 9  A- B-

- Sfera 6  A- bb
aa B-

- Allungata 1  aa bb

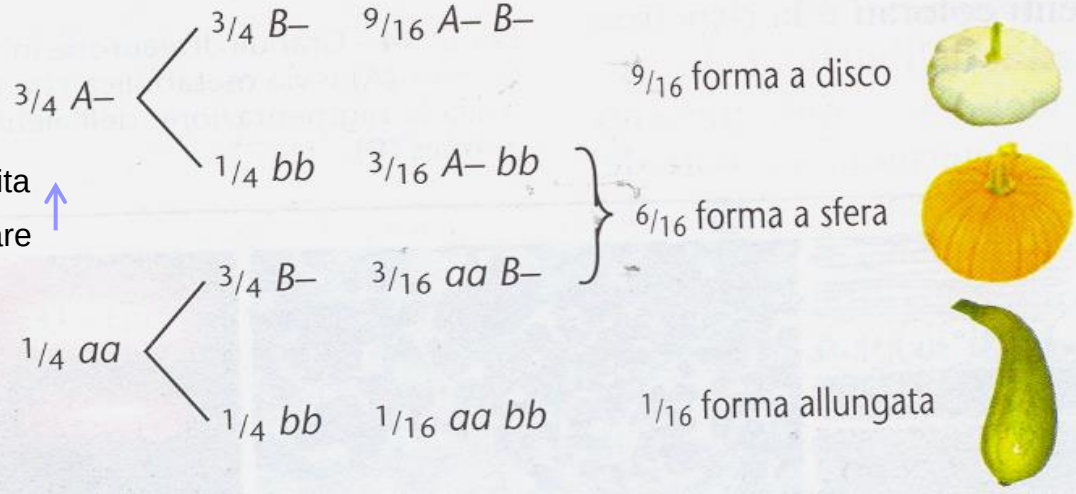
Crescita cellulare →

Crescita cellulare ↑



♀ \ ♂	AB	Ab	aB	ab
AB	AA BB (a disco)	AA Bb (a disco)	Aa BB (a disco)	Aa Bb (a disco)
Ab	AA Bb (a disco)	AA bb (a sfera)	Aa Bb (a disco)	Aa bb (a sfera)
aB	Aa BB (a disco)	Aa Bb (a disco)	aa BB (a sfera)	aa Bb (a sfera)
ab	Aa Bb (a disco)	Aa bb (a sfera)	aa Bb (a sfera)	aa bb (allungata)

Rapporti fenotipici in F_2



Epistasi dominante: ipotetico modello funzionale per una segregazione **12.3.1.**

Colore del frutto in varietà di zucca:

allele *A*	impedisce la colorazione
allele a	non interferisce con la colorazione
allele B	colore giallo
allele b	colore verde

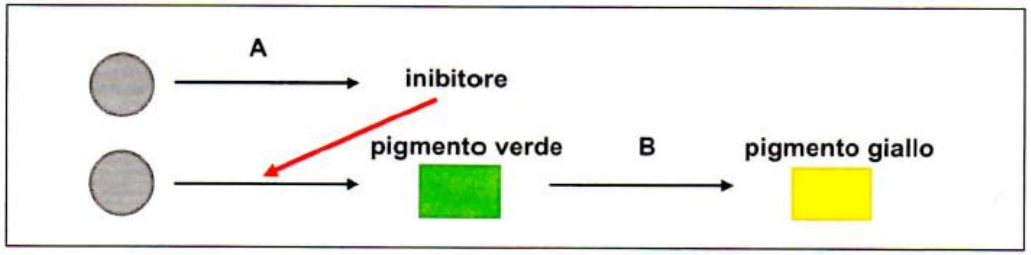
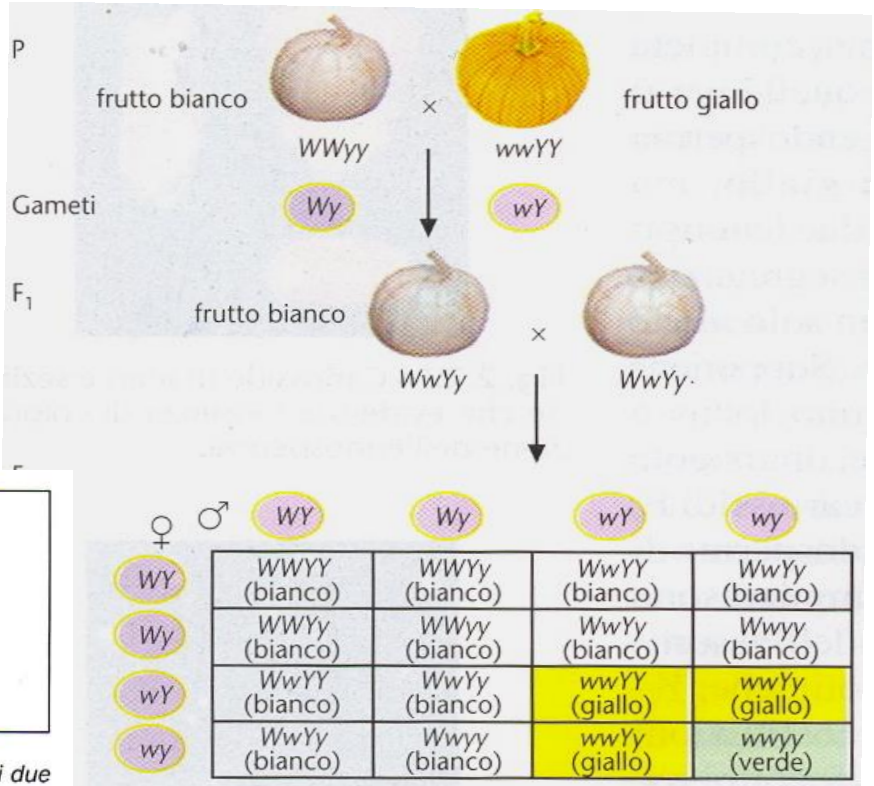
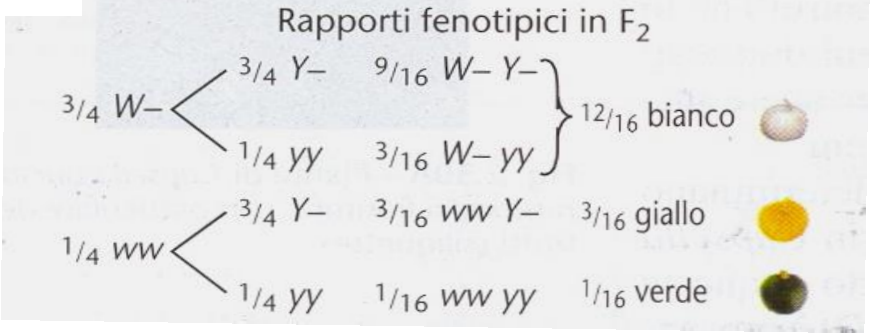


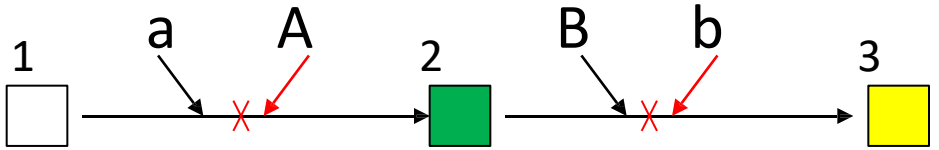
Fig. 6.3 *Ipotetico modello funzionale per una segregazione 12 : 3 : 1. A, B: prodotti dei due geni in segregazione*





Epistasi dominante

AaBb x AaBb

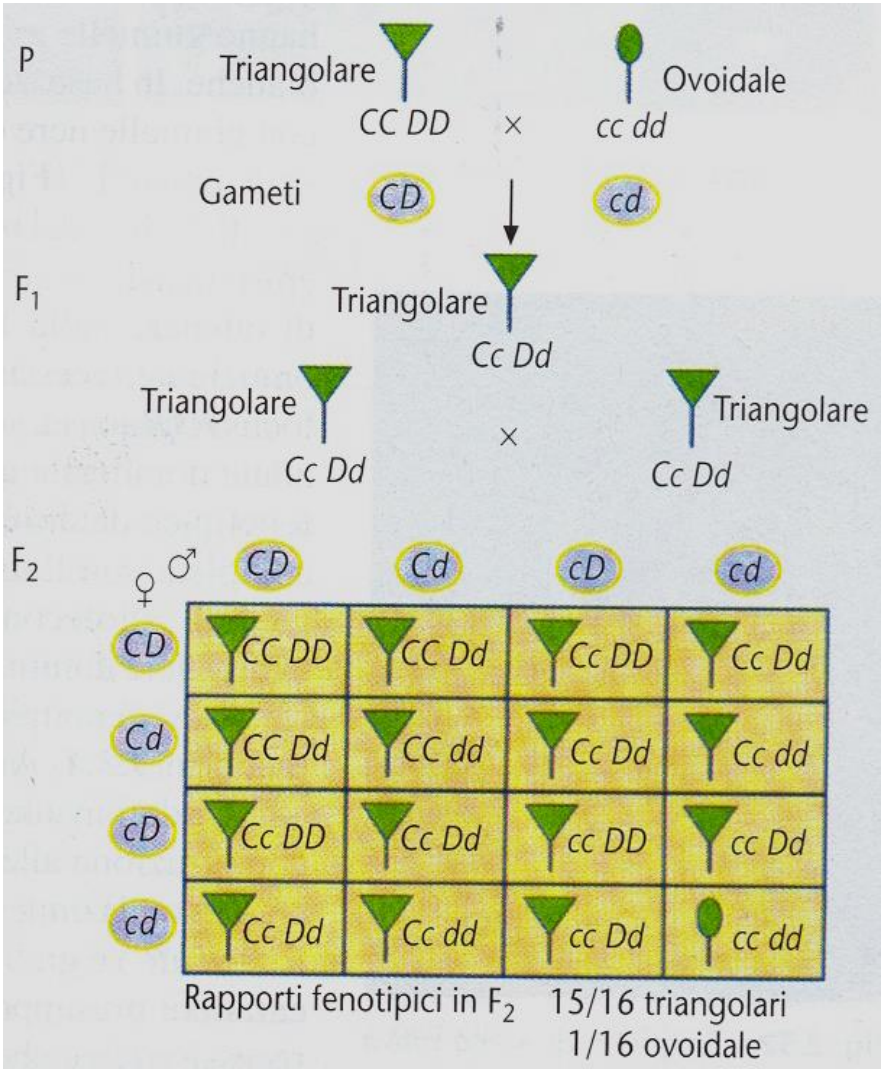


gameti	**AB ¼**	**Ab ¼**	**aB ¼**	**ab ¼**
AB¼	AABB 1/16	AABb 1/16	AaBB 1/16	AaBb 1/16
Ab¼	AABb 1/16	AAbb 1/16	AaBb 1/16	Aabb 1/16
aB ¼	AaBB 1/16	AaBb 1/16	aaBB 1/16	aaBb 1/16
ab ¼	AaBb 1/16	Aabb 1/16	aaBb 1/16	aabb 1/16

12:3:1

F_2

Epistasi doppia dominante



Forma del frutto di Capsella bursa pastoris: triangolare o allungata

(P) frutto triangolare x frutto allungato

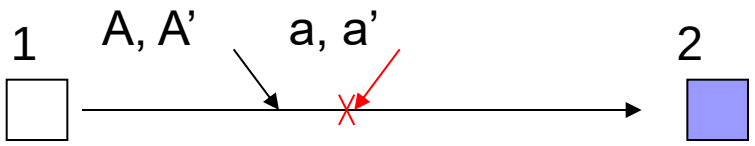
(F1) frutto triangolare

(F2) 15 frutto triangolare
1 frutto allungato

15:1

Interazioni fra geni e alterazione dei rapporti mendeliani: geni duplicati

AaA'a' x AaA'a'



Precursore non colorato

Pigmento verde

gameti	AA' ¼	Aa' ¼	aA' ¼	aa' ¼
AA' ¼	AAA'A' 1/16	AAA'a' 1/16	AaA'A' 1/16	AaA'a' 1/16
Aa' ¼	AAA'a' 1/16	AAa'a' 1/16	AaA'a' 1/16	Aaa'a' 1/16
aA' ¼	AaA'A' 1/16	AaA'a' 1/16	aaA'A' 1/16	aaA'a' 1/16
aa' ¼	AaA'a' 1/16	Aaa'a' 1/16	aaA'a' 1/16	aaa'a' 1/16

:

15:1

F_2

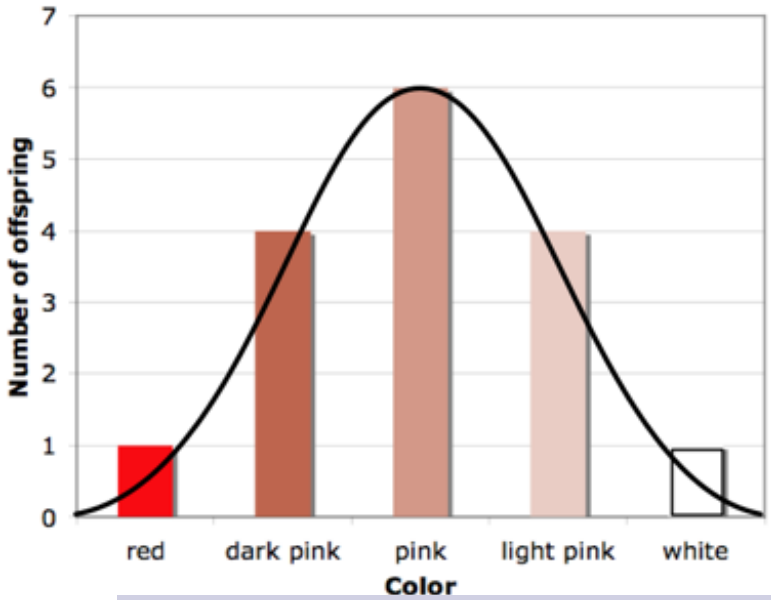
Geni duplicati ad eredità intermedia

P $A_1A_1B_1B_1$ X $A_2A_2B_2B_2$

F1 $A_1A_2B_1B_2$

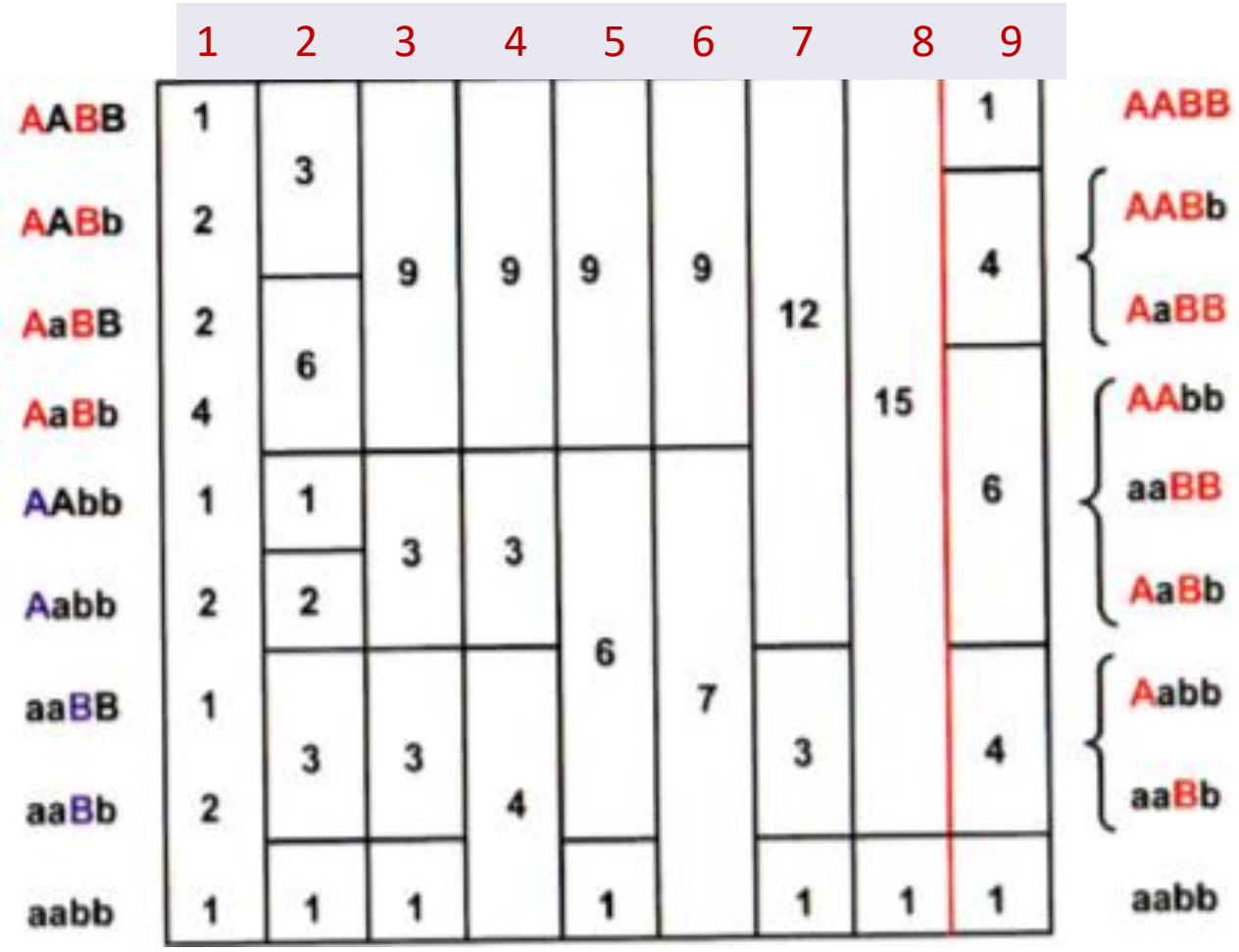
$A_1A_2B_1B_2$ X $A_1A_2B_1B_2$ (Crossing 2 F_1s)

F_2	A_1B_1	A_1B_2	A_2B_1	A_2B_2
A_1B_1	$A_1A_1B_1B_1$	$A_1A_1B_1B_2$	$A_1A_2B_1B_1$	$A_1A_2B_1B_2$
A_1B_2	$A_1A_1B_1B_2$	$A_1A_1B_2B_2$	$A_1A_2B_1B_2$	$A_1A_2B_2B_2$
A_2B_1	$A_1A_2B_1B_1$	$A_1A_2B_1B_2$	$A_2A_2B_1B_1$	$A_2A_2B_1B_2$
A_2B_2	$A_1A_2B_1B_2$	$A_1A_2B_2B_2$	$A_2A_2B_1B_2$	$A_2A_2B_2B_2$



1 : 4 : 6 : 4 : 1

Esempi di segregazione fenotipica, in relazione al tipo di espressione dei due geni considerati, nella generazione F2



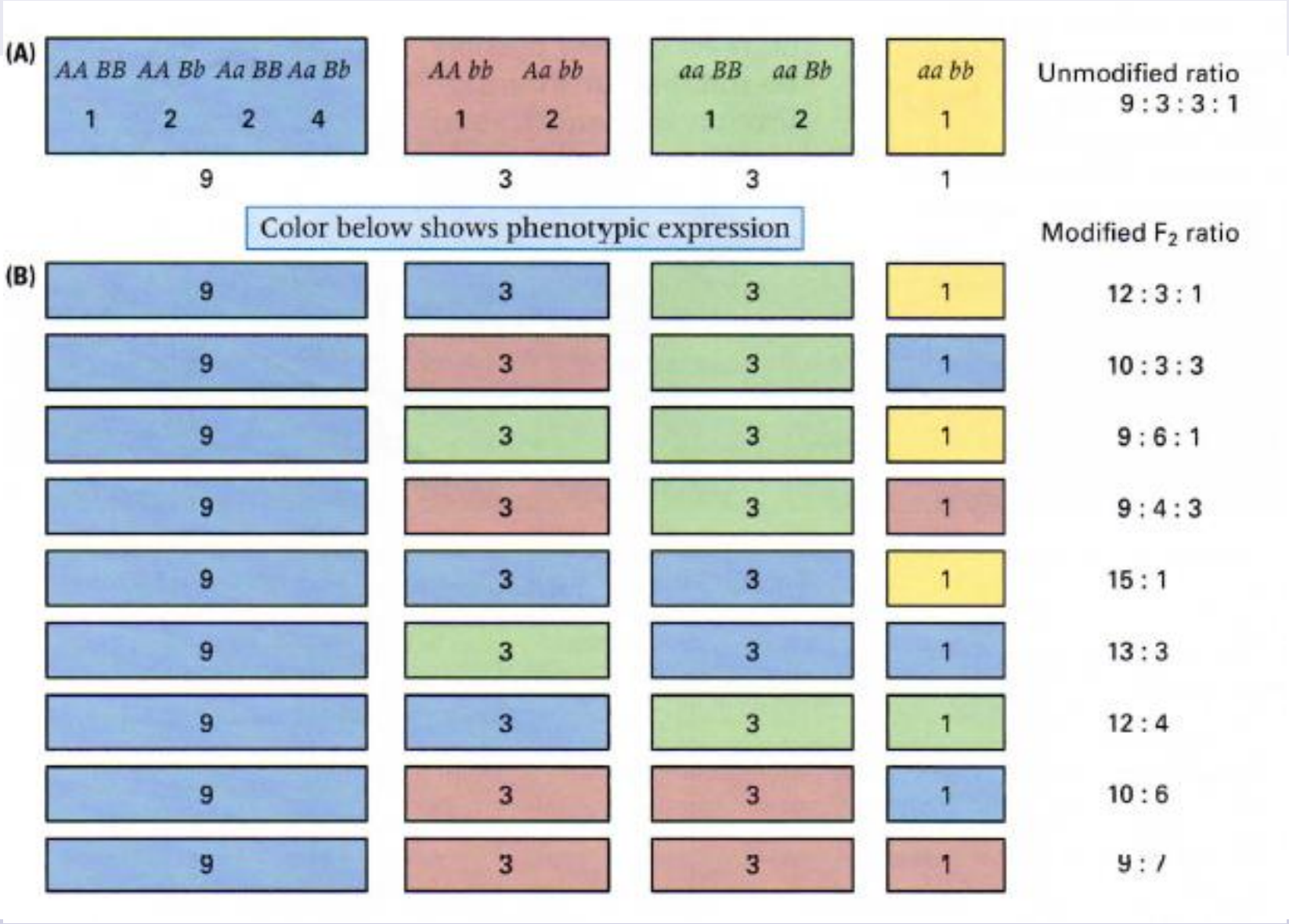
1) 9 fenotipi= genotipi: dominanza incompleta per tutte e 2

2) B dom su b, dom. incompleta per A

3) Dominanti tutte e 2

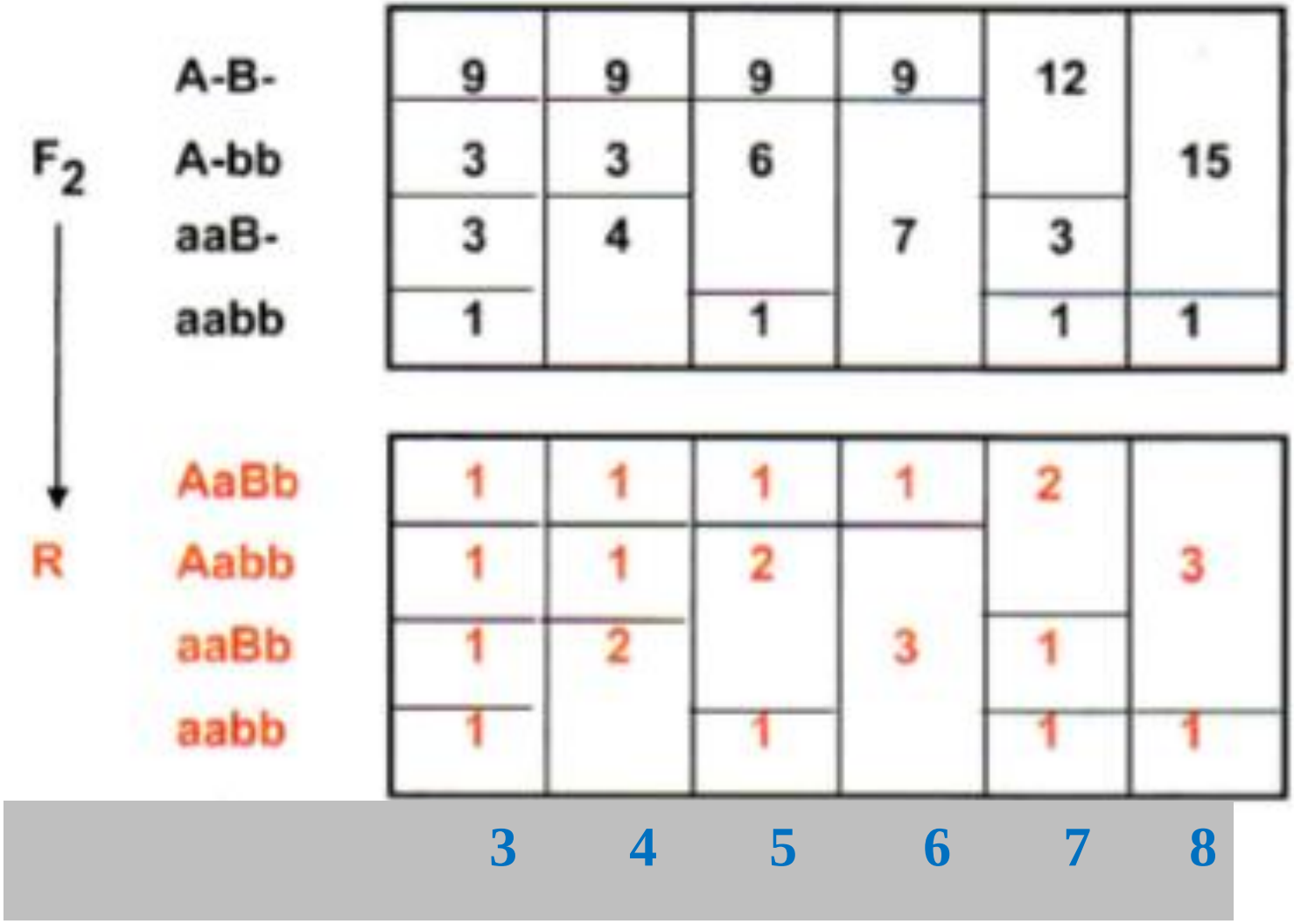
4-8) Epistasi

Rapporti fenotipici relativi a diibridi, modificati a causa di interazioni geniche



Modified dihybrid ratios. In each row, different colors indicate different phenotypes.

Relazione tra rapporti fenotipici in F2 e reincrocio



Per lo studio delle interazioni tra geni è meglio usare la F2 rispetto al reincrocio

Effetto delle interazioni tra geni sulla segregazione in F_2

Organismo	*Carattere*	*Tipo di interazione*	*F_2*				*Rapporti modificati in F_2*	*Rapporti modificati nel test-cross*
			9	**3**	**3**	**1**		
Topo	Colore mantello	Epistasi recessiva	Agouti	Albino	Nero	Albino	9 : 3 : 4	3 : 1
Zucca	Colore frutto	Epistasi dominante	Bianco	Bianco	Giallo	Verde	12 : 3 : 1	2 : 1 : 1
Pisello	Colore fiore	Geni complementari (doppia epistasi recessiva)	Porpora	Bianco	Bianco	Bianco	9 : 7	3 : 1
Zucca	Forma frutto	Geni duplicati con effetto additivo	A disco	A sfera	A sfera	Allungata	9 : 6 : 1	2 : 1 : 1
Pollo	Colore	Gene inibitore	Bianco	Bianco	Colorato	Bianco	13 : 3	3 : 1
Capsella bursa-pastoris	Forma siliqua	Geni duplicati con epistasi dominante (doppia epistasi dominante)	Triangolare	Triangolare	Triangolare	Oblunga	15 : 1	3 : 1

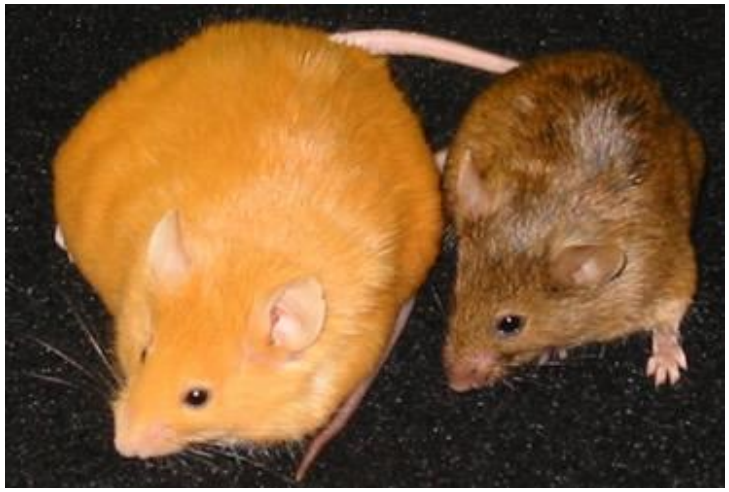
Ciò è dovuto al fatto che

- **a parità di presenza di interazione, le frequenze attese in una F2 si presentano molto varie, mentre nel reincrocio di prova, tutte le classi fenotipiche sono attese con la stessa frequenza.**
- Di conseguenza, nei risultati di una **F2 è più facile capire quali sono le classi fenotipiche che vengono raggruppat**e, rispetto a quanto accade in un reincrocio di prova.

Alleli letali: sono geni essenziali

- Sono alleli di geni la cui manifestazione fenotipica è **la morte dell'individuo**
- Portano al decesso in una fase precoce dello sviluppo, sovente prima della nascita
- Se l'allele letale è dominante, i portatori muoiono prima di riprodursi ⇒ rimosso.
- Se invece **l'allele è recessivo** può essere letale allo stato omozigote, ma non a quello eterozigote.

Alleli letali: Pelliccia gialla nel topo



Non si riesce a ottenere linee pure a pelliccia gialla

giallo X selvatico	giallo X giallo
1 giallo : 1 selvatico	2 giallo : 1 selvatico

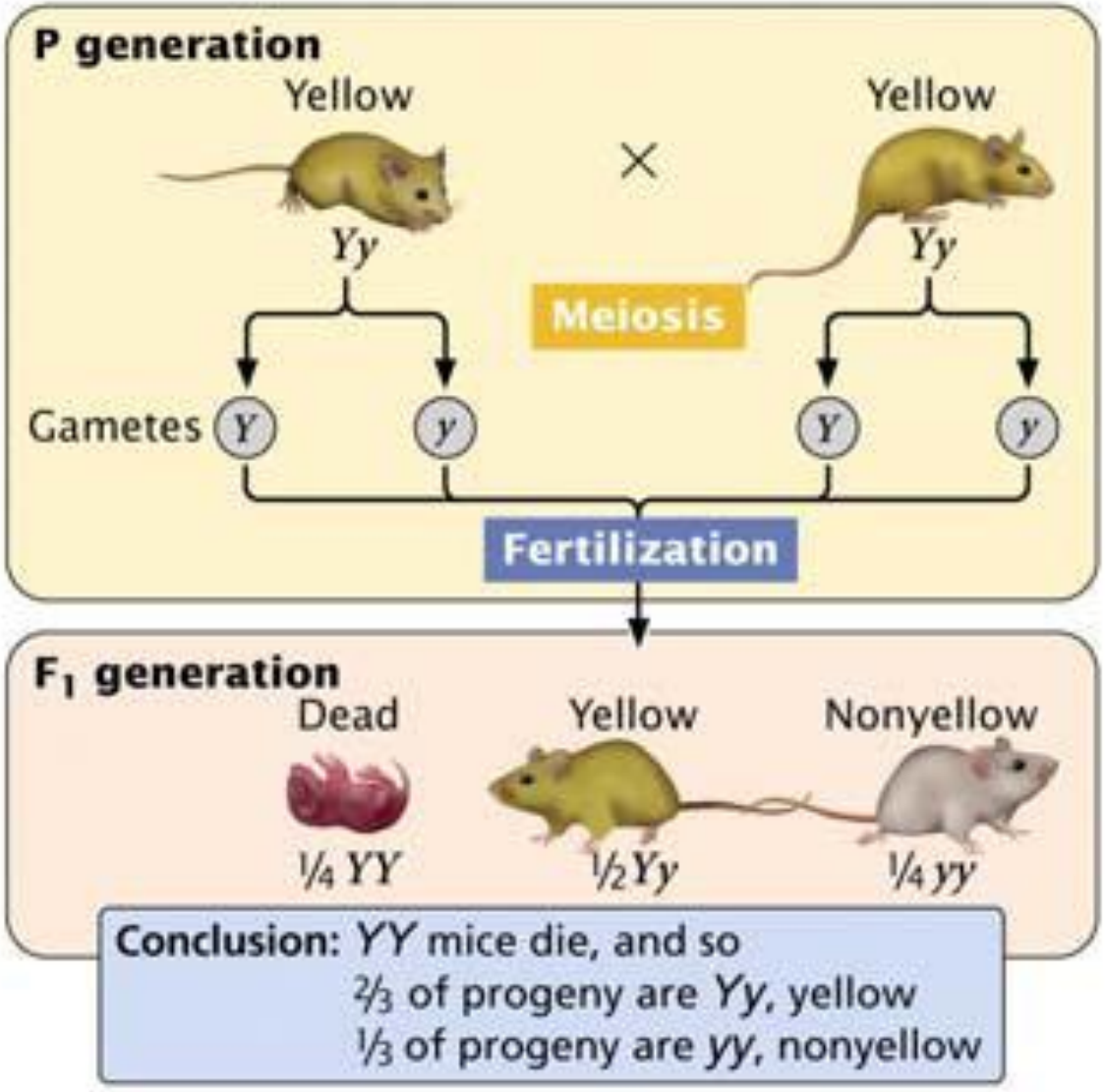
Come mai?

Alleli Letali

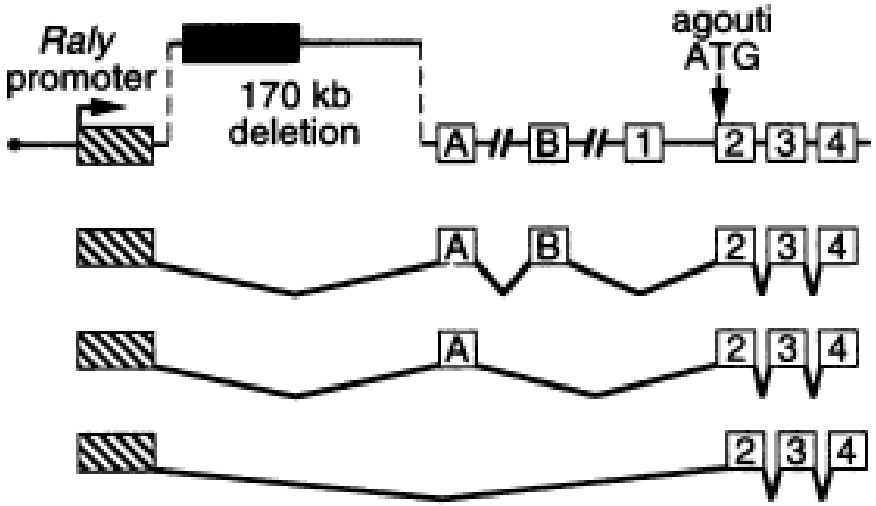
- **Alleli letali risultano in una classe assente in un incrocio genetico**

Eg. 2:1 rapporto fenotipico in un incrocio monoibrido

- Omozigosi per l'allele Y provoca la perdita precoce del feto: **allele letale**



Modello per produzione di un trascritto chimerico Raly/agouti da allele A^y



- Il **gene *agouti*** produce un mRNA di ~0,8 b.
- È stato anche dimostrato che **A^y** è davvero un allele di agouti e che dà tre distinti mRNA con dimensioni alterate, ciascuno di ~1,1 kb di lunghezza
- ***Raly*** è strettamente legato ad *agouti* nel cromosoma distale 2.
- **Raly è** normalmente espresso in modo ubiquitario e codifica per un membro di una famiglia di proteine leganti l'RNA.

***Raly*: critico per sviluppo embrione; se perde funzione in omoz. A^YA^Y causa letalità**

- questa **proteina è implicata nella elaborazione pre-mRNA e nella regolazione dello sviluppo**

- A causa della delezione di 170 kb nell'allele A^y, si prevede che l'inizio trascrizionale al promotore *di Raly* porti alla trascrizione del primo esone non codificante di Raly (riquadro tratteggiato), della sequenza intergenica e del gene *agouti* a valle.
- L'elaborazione di questo nuovo trascritto primario comporterebbe l'unione del donatore di giunzione del primo esone di R*aly* ai siti accettori a valle di agouti. Il risultato sarebbe trascritti di A^y costituite dal primo esone non codificante di *Raly* e dai tre esoni codificanti del gene *agouti* (esoni 2-4), con splicing alternativo degli esoni agouti A e B,

Pleiotropic effects of the mouse lethal yellow (A^y) mutation

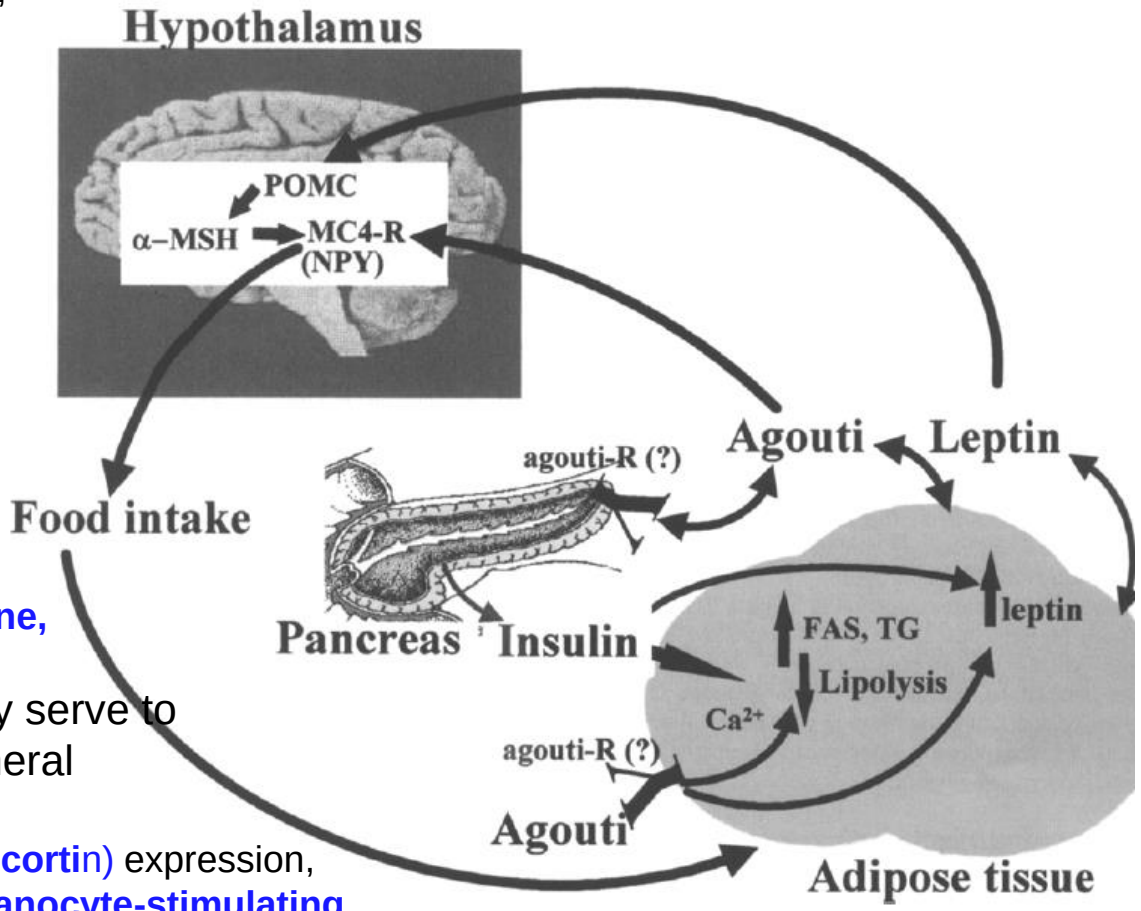
- Agouti action on several tissues **contributes to its effects on energy balance**.
- Centrally, **agouti antagonizes the melanocortin 4 receptor** (MC4-R), leading to **hyperphagia**, in part via NPY-mediated effects.

- Agouti is **expressed in the pancreas where it increases insulin secretion via a $Ca2^+$-dependent mechanism.**
  - Agouti is produced by adipocytes, where it acts like insulin to increase fatty acid synthase (FAS) gene transcription and triglyceride (TG) stores in a Ca^2+ -dependent manner, leading to increased leptin synthesis and secretion.
  - In addition to its lipogenic effects, agouti also **acts as an antilipolytic hormone, to further increase adiposity**.

Agouti-induced leptin secretion may serve to limit agouti-induced obesity via peripheral **or** central effects of leptin.

Leptin increases **POMC** (**pro-opio-melanocorti**n) expression, thus increasing synthesis **of α-MSH (α-melanocyte-stimulating hormone)**

While α**-MSH decreases food intake, agouti via its** antagonism of a-MSH at the **MCCR (melanocortin 4 receptor)** may contribute to increased food intake.



OBESITY RESEARCH 7, No. 5 Sept. 1999

Penetranza ed Espressività

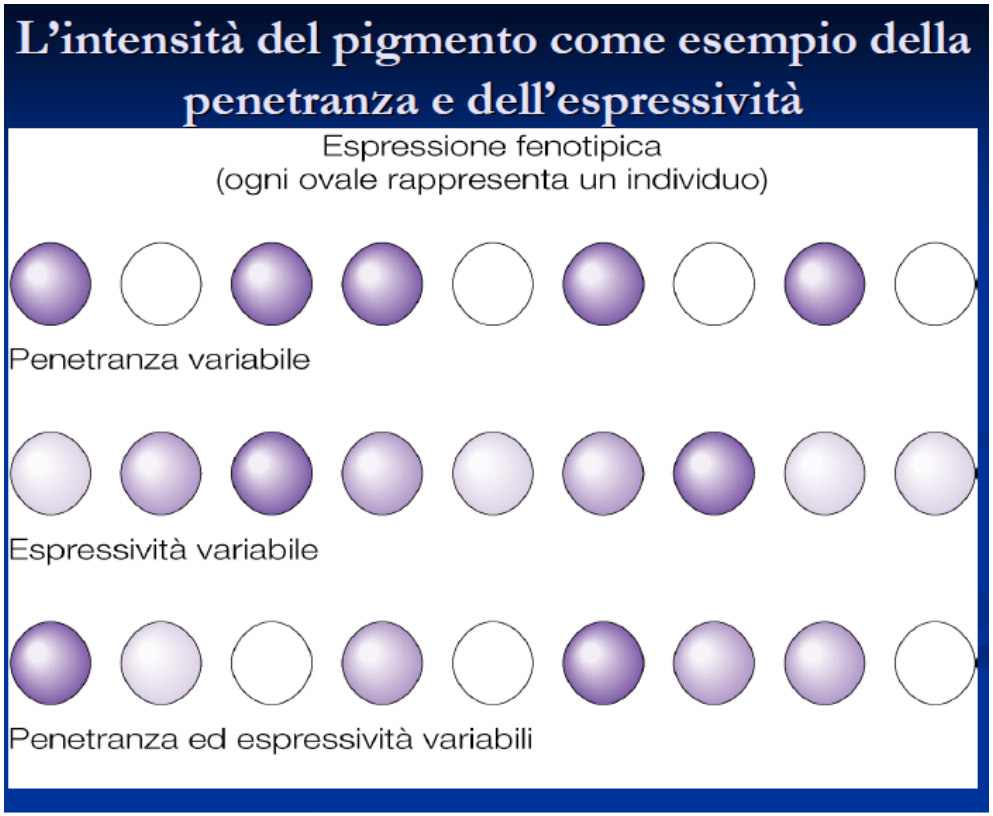
❑ Penetranza:

- **percentuale di individui con un certo allele che esibisce il fenotipo associato specificamente a quell'allele**.
- Può capitare che un organismo abbia un certo genotipo ma non manifesta il corrispondente fenotipo

(influenza dell'ambiente e/o di altri geni)

- Espressività:

- **grado con cui un certo allele è espresso a livello fenotipico:**
- **l'espressività è una misura dell'intensità del fenotipo**



Penetranza

% di individui che sulla base dello stesso genotipo mostrano il fenotipo atteso

Penentranza incompleta: polidattilia

- Nell'uomo il numero di dita soprannumerario è prodotto dall'allele dominante ***P.***
- Invece le 5 dita sono date dall'omozigote recessivo ***pp.***



- Però **alcuni individui *Pp* non sono polidattil**i, quindi l'allele ***P*** ha una **penetranza inferiore al 100%.**

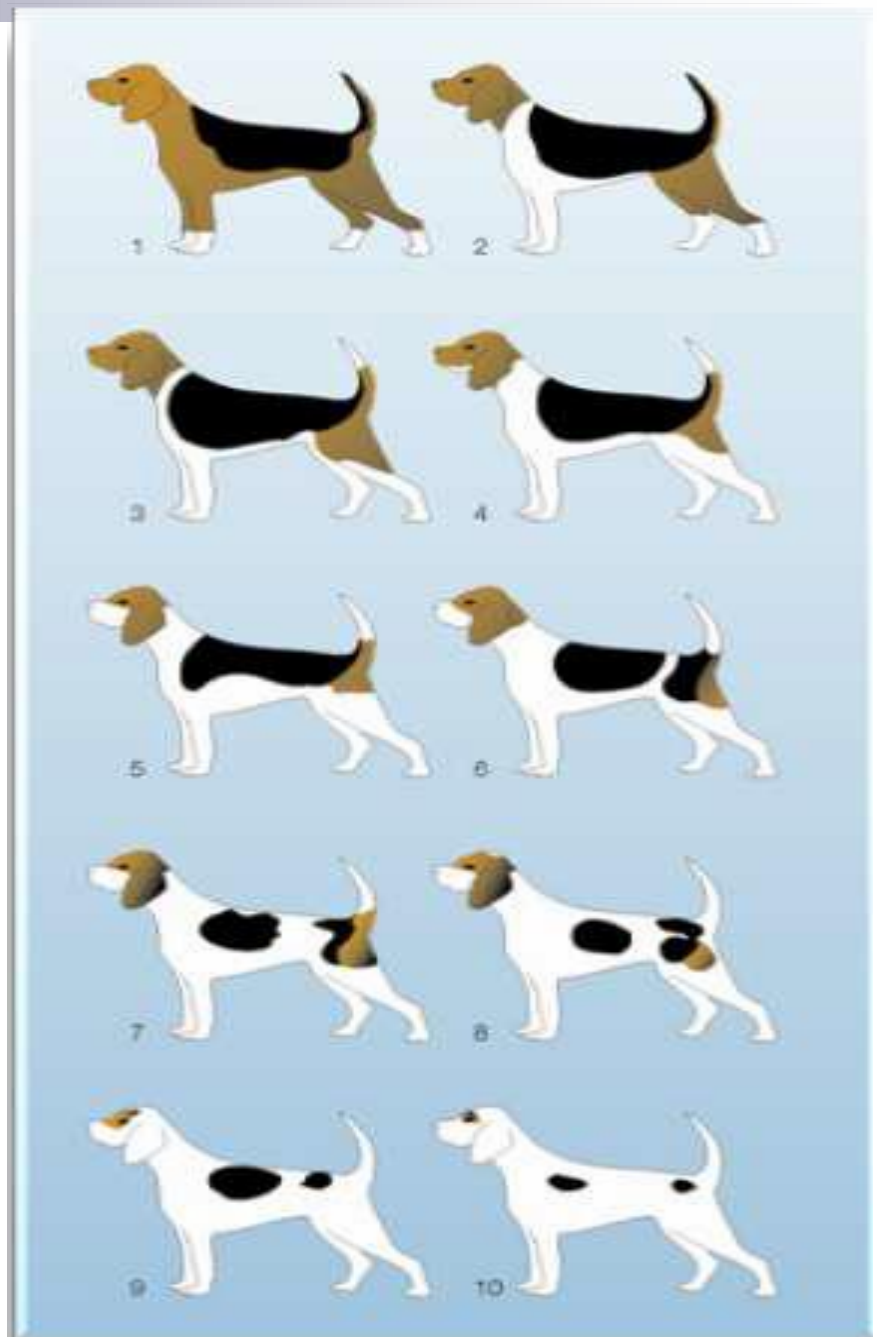
Espressività

- **Misura il grado con cui un certo allele è espresso a livello fenotipico.**

In **altri termini, l'espressività è la misura dell'intensità del fenotipo**

- **Espressività variabile**

10 diverse gradazioni di pezzatura del mantello nel bracco date dall'allele S^p, responsabile del fenotipo pezzato

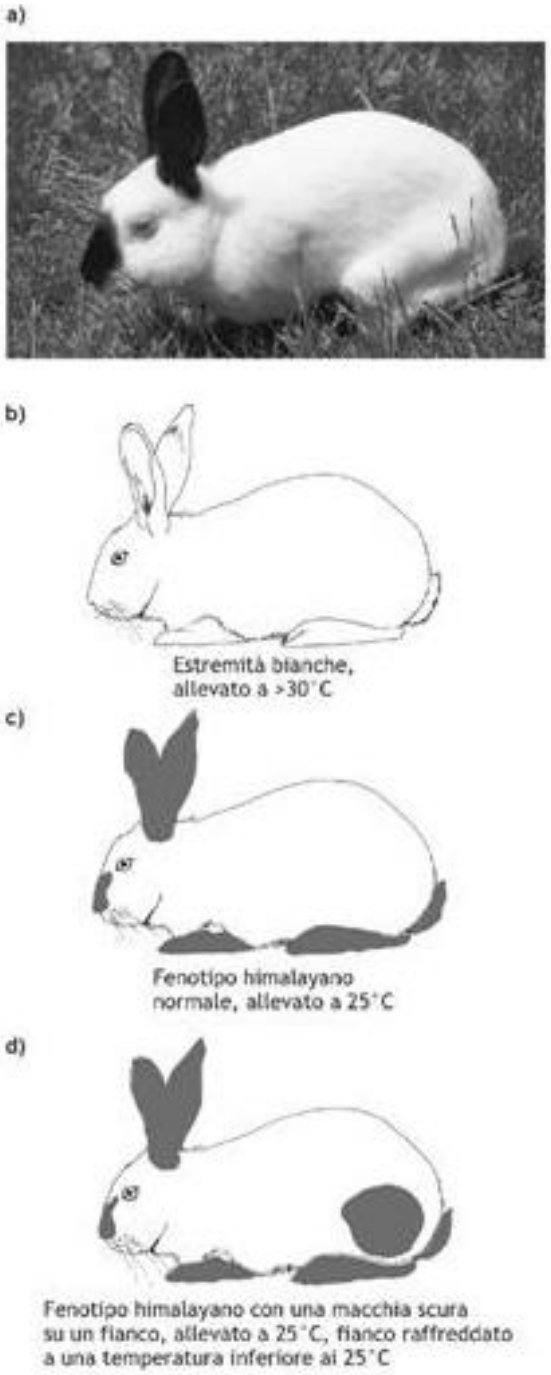


Effetto interazione geni-ambiente

- L'interazione geni ambiente determina fenotipo colorazione del pelo nel coniglio Himalaiano

- **nelle appendici corporee più fredde opera** (prodotto genico specifico) **tirosinasi:**
  enzima che produce melanina → pigmento scuro nel pelo
- **Nelle zone corporee più calde, tirosinasi non funziona→ pelo chiaro**

- **-→ La Temp, cioè l'ambiente, modula l' espressione del genotipo**



Il fenomeno della pleiotropia



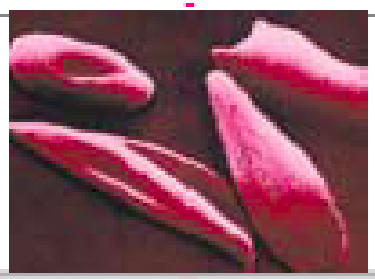
- Si parla di **pleiotropia** quando **un singolo allele controlla più di un fenotipo.**
- Un esempio è l'allele che determina il colore del pelo e degli occhi nei gatti siamesi.

Nell'uomo ne è un esempio **l'anemia falciforme**

ANEMIA FALCIFORME



cellule falciformi



L'emoglobina anomala cristallizza e fa assumere ai globuli rossi la forma di falce.

demolizione dei globuli rossi

le cellule falciformi si accumulano ostruendo i vasi sanguigni più piccoli

accumulo di cellule falciformi nella milza

debolezza

anemia

danni al cuore

dolori e febbre

danni al cervello

danni ad altri organi

danni alla milza

calo delle funzioni mentali

paralisi

polmonite e altre infezioni

reumatismi

insufficienza renale

Test di complementazione

- per capire se due mutazioni interessano lo stesso gene oppure due geni diversi

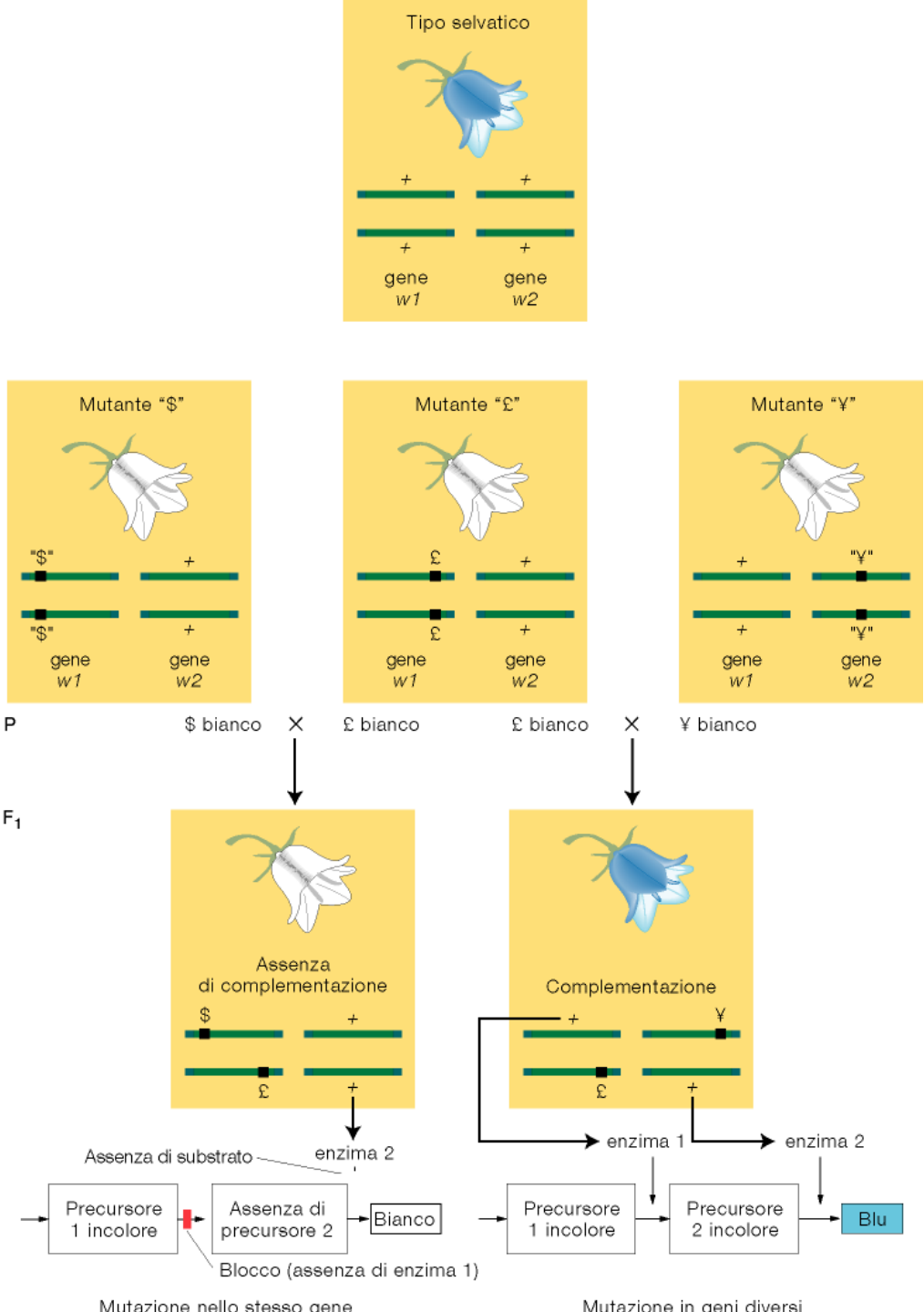
- **Si incrociano due individui omozigoti per mutazioni con la stessa espressione fenotipica**,

e

- si verifica se la progenie eterozigote manifesta oppure no il fenotipo mutante

Complementazione

- Si incrociano 3 mutanti bianchi fenotipicamente identici, $, £ e Y.
- Le mutazioni nello stesso gene ($ e £) non si possono complementare



In sintesi

- I geni sono unità discrete che controllano il fenotipo degli organismi.
- L'ereditarietà segue le regole della segregazione e dell'assortimento indipendente
- La dominanza è una funzione di interazione tra alleli.
- I geni controllano la produzione di enzimi e quindi le funzioni biochimiche.
- Epistasi è una funzione di interazione tra geni.