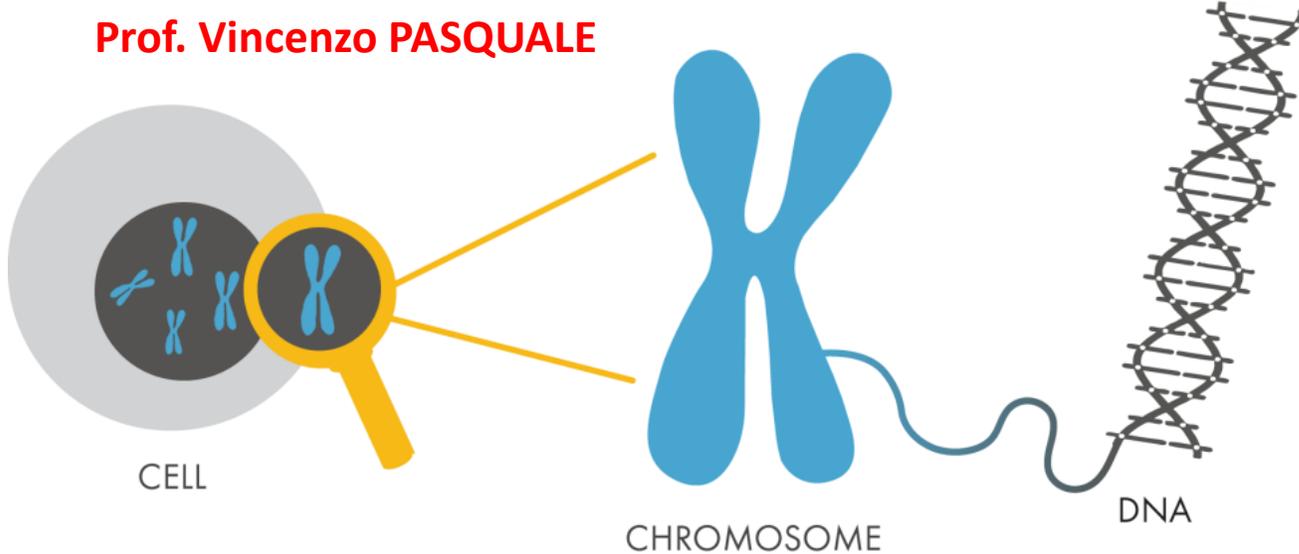


GENETICA (9 CFU)

Prof. Vincenzo PASQUALE



Per conseguire una preparazione idonea a sostenere l'esame di **GENETICA** è assolutamente necessario integrare le slide messe a disposizione su E-learning con testi o altre fonti che trattino in maniera esauriente gli argomenti affrontati durante il corso.

Testi consigliati

Snustad, Simmons - Principi di Genetica - Ed. Edises

Griffiths, Doebley, Peichel, Wasserman – Genetica, principi di analisi formale – VIII ed., Zanichelli

Russel, Hertz, McMillan - Genetica - Ed. Edises

Binelli, Ghisotti - Genetica - Ed. Edises

...

Contatti docente:
vincenzo.pasquale@uniparthenope.it

GENETICA

(dal greco antico γενετικός, *ghenetikós*, «relativo alla nascita», da γένεσις *ghénesis*, «genesì, origine»)

Branca della biologia che studia i **geni**, l'**ereditarietà** e la **variabilità genetica** negli organismi viventi.

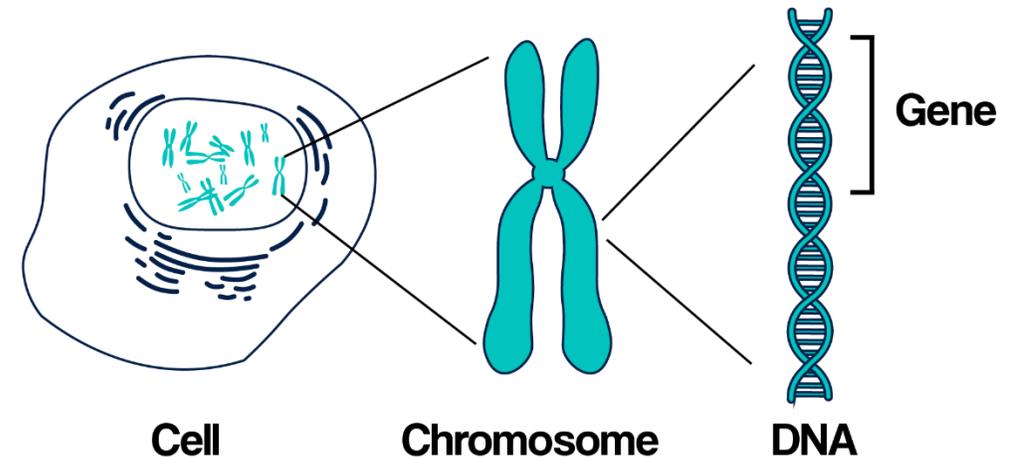
Nell'ottocento l'**ereditarietà** si basava, comunemente, sulla **teoria della mescolanza**



elementi ereditari (fluidi), una volta fusi, non si sarebbero più potuti separare, come due inchiostri di colore diverso.

La teoria della mescolanza si basava su due presupposti:

- i due genitori danno un uguale contributo alle caratteristiche della prole (presupposto corretto);
- nella prole i fattori ereditari si mescolano (presupposto errato, smentito dagli studi di Mendel).



La GENETICA nasce, come scienza, con le scoperte di **Gregor Mendel** (1865)



trasmissione dei caratteri ereditari

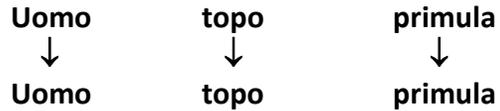
Genetica → trasmissione dei caratteri ereditari



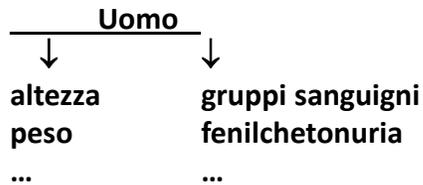
Il **materiale genetico** deve essere in grado di

- **Replicarsi e trasmettersi fedelmente** agli organismi discendenti;
- **Contenere l'informazione** per il funzionamento degli organismi;
- **Variare** nel corso delle generazioni.

Trasmissione fedele (una specie genera sempre una progenie della stessa specie)



Nel corso della trasmissione del materiale genetico avvengono **variazioni** (continue o discontinue) dei caratteri



Tappe della Genetica

- Definizione dei principi che sono alla base dell'ereditarietà → Scoperte di **Gregor Mendel** (1865)
- Riscoperta degli studi di Mendel e introduzione del termine **Genetica** → Studi di **Bateson** (1905)
- Individuazione del materiale su cui si basa l'ereditarietà → Studi di **Watson e Crick** (1953)
- Analisi a livello molecolare del materiale ereditario → Progetto genoma umano (2001)

MENDEL
1865 Leggi ereditarietà

Alfred Hershey e Martha Chase
1952 L'informazione genetica è contenuta in DNA

Frederick Sanger
1975 Sequenziamento del DNA

1927 Applicazione delle leggi di Mendel

1953 Modello del DNA

2001 Progetto genoma umano

Thomas Hunt Morgan
Hermann Joseph Muller
Alfred Henry Sturtevant
Watson & Crick

Science THE HUMAN GENOME
nature the human genome

Domande a cui ha dovuto rispondere la genetica nel corso degli anni

Nell'ottocento, per spiegare l'ereditarietà dei caratteri si faceva riferimento alla **teoria della mescolanza**.

Verso metà dell'ottocento, **Mendel**, ipotizzando l'esistenza di «**fattori ereditari**» discreti, avviò la demolizione della teoria della mescolanza

Dai principi di Mendel scaturirono numerosi studi per stabilire le leggi basilari dell'ereditarietà

- Dove sono localizzati i fattori ereditari (geni) di Mendel?
- Come spiegare l'ereditarietà dei caratteri continui secondo i geni mendeliani?
- Come i geni controllano i diversi caratteri di un organismo?
- Qual è la natura fisica dei geni?
- Come viene archiviata l'informazione genetica?
- Come vengono regolati i geni?
- Come viene decodificata l'informazione genetica?
- ...

Leggi basilari dell'ereditarietà

Dagli anni 70'

La genetica, oltre che progredire come **scienza di base**,
avvia il filone delle **scienze applicate**



MEDICINA
AGRICOLTURA
SOCIETA'

Nascita della **GENETICA** come scienza

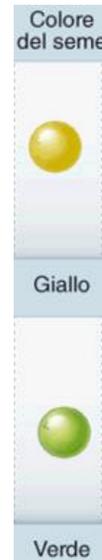
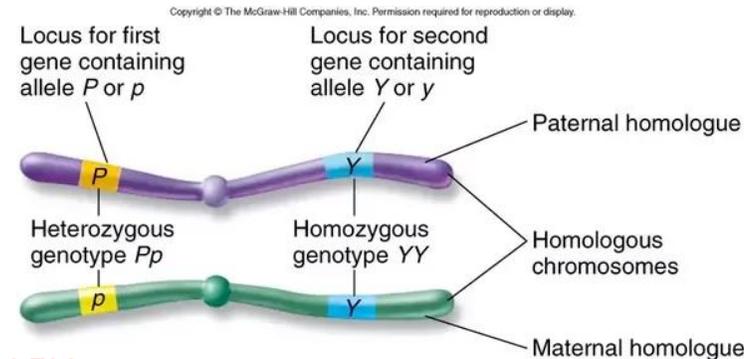


Gregor Mendel (1865)

- Ipotezzò l'esistenza di «**fattori ereditari**» → **GENI**
- Formulò i principi alla base dell'ereditarietà

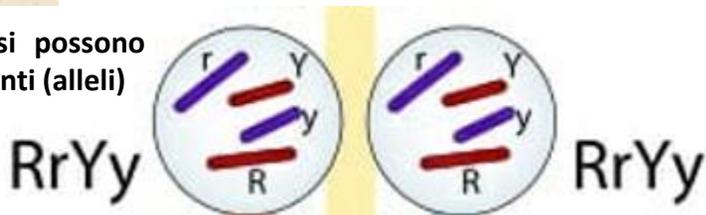
Fattori ereditari

- I fattori ereditari presentano diverse varianti. → **ALLELI**
- Le cellule portano 2 copie (uguali o diverse) di ogni fattore ereditario.



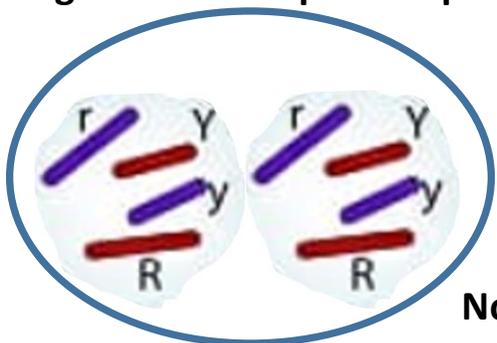
Di uno stesso gene si possono osservare diverse varianti (alleli)

R, r
Y, y
...

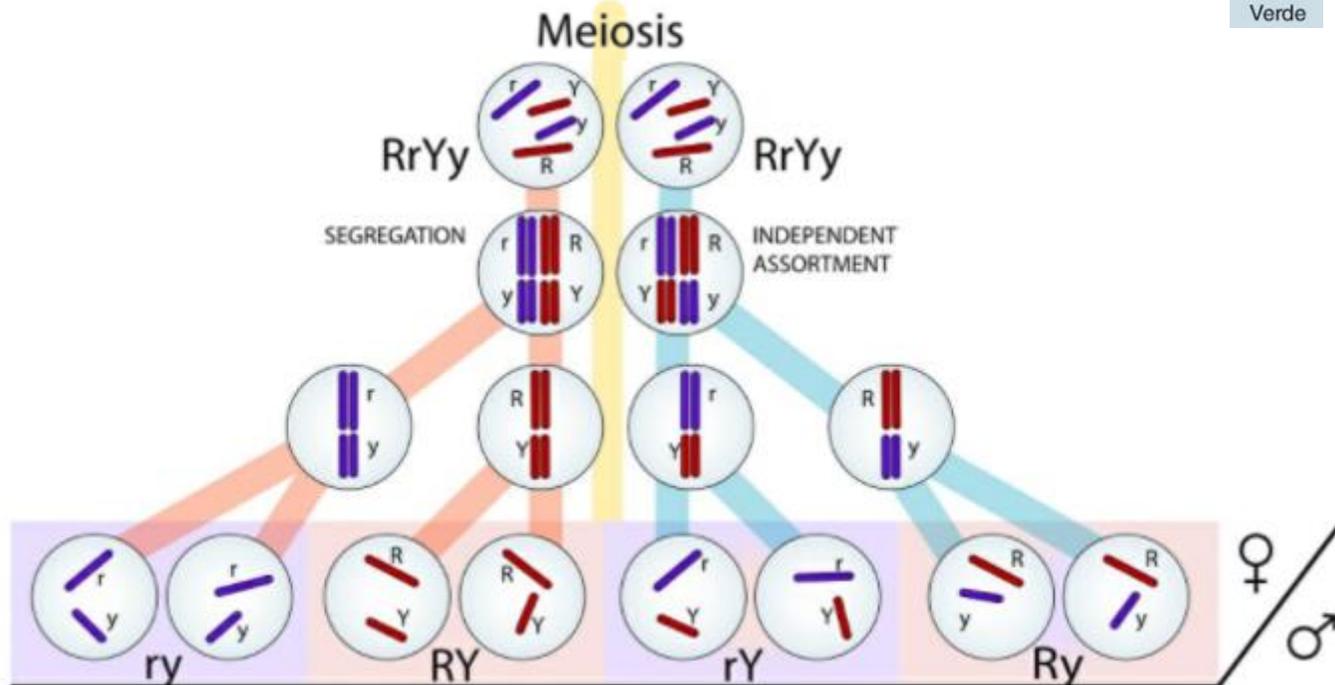


Cosa succedrebbe se incrociassimo individui che possiedono queste cellule?

Potremmo avere un organismo con questo tipo di cellule?



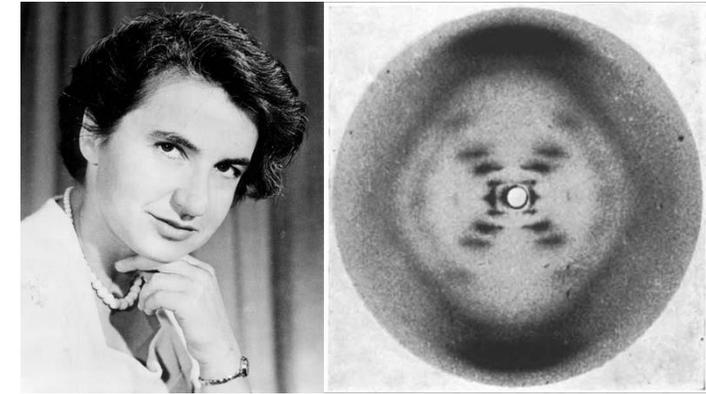
No, perché prima dell'incrocio avviene un processo definito **meiosi**!



NUCLEIC ACIDS

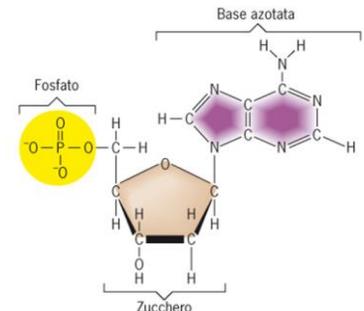
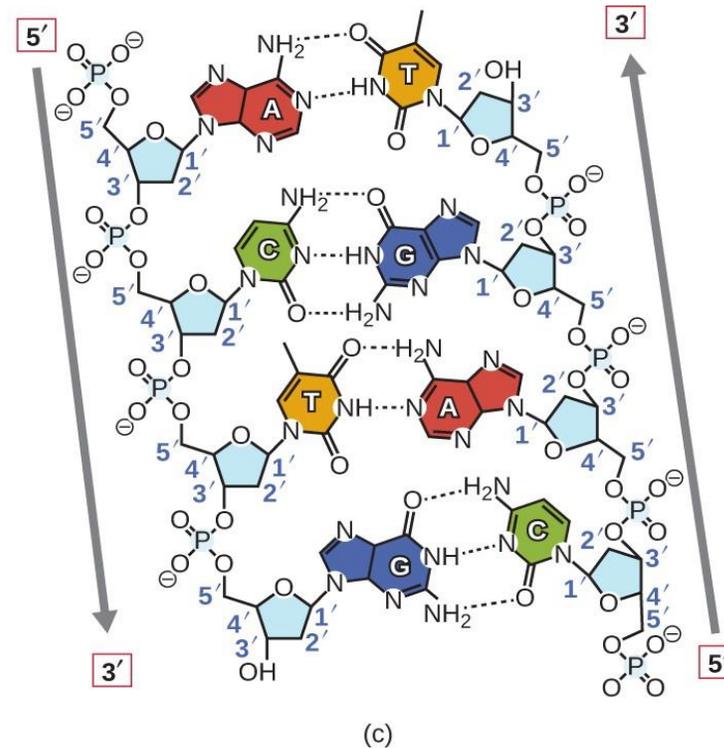
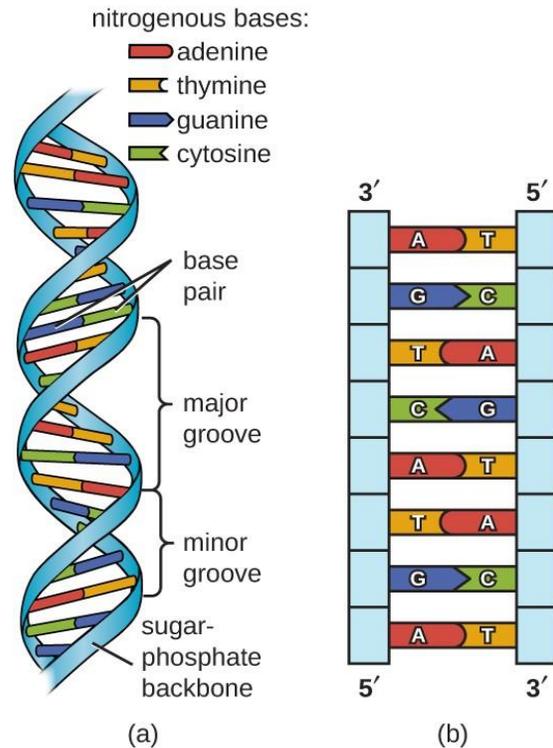
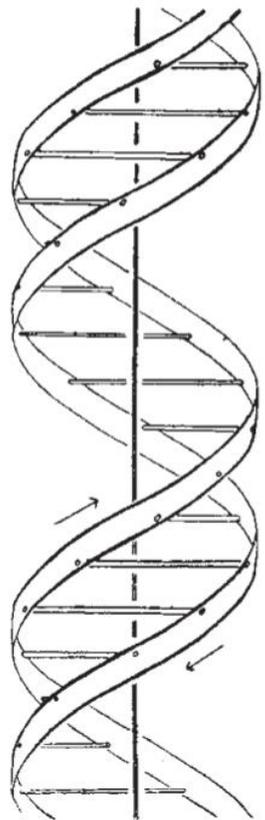
A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid

WE wish to suggest a structure for the salt of deoxyribose nucleic acid (D.N.A.). This structure has novel features which are of considerable biological interest.



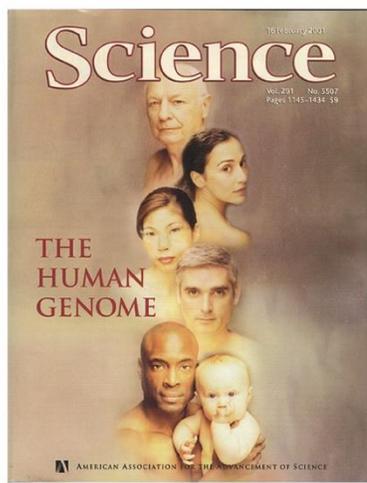
Rosalind Franklin (1920-1958)

Basi molecolari dell'ereditarietà





1



2

PROGETTO GENOMA UMANO



Determinazione sequenza nucleotidi (~3.000.000.000 pb) nel DNA del genoma dell'uomo



Identificazione dei geni di un organismo

Nel 2001, con due numeri speciali di *Nature* e *Science*, sono stati divulgati i risultati del sequenziamento del genoma umano. È stata resa nota la sequenza 2,7.000.000.000 di pb.

Genoma umano → ~40.000 geni

Identificate:
Localizzazione
Struttura
Funzione

Non tutto il DNA ha funzione codificante



La maggior parte del DNA non è costituita da geni.

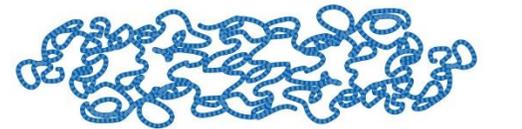
Genomica



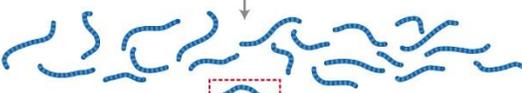
Studio dei geni a livello molecolare, basato sull'analisi delle sequenze del DNA.

I risultati ottenuti hanno consentito la creazione di banche dati (*NCBI, ...*) che hanno reso pubbliche informazioni sulle sequenze di DNA identificate.

DNA genomico



genoteca di frammenti di DNA clonati in BAC



organizzazione di un contiguo di cloni



singolo clone da sequenziare

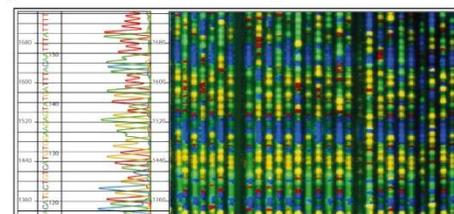


frammentazione del clone

sequenziamento automatico



grafico dell'elettroforesi radiogramma automatizzato



sequenziamento automatico del DNA

sequenza decifrata

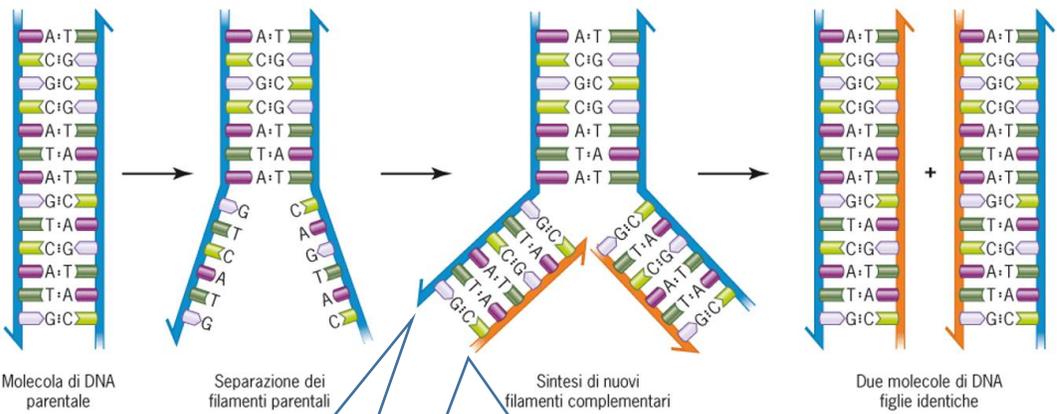
... ACCGTAAATGGGCTGATCATGCTTAAACCCTGTGCATCCTACTG...

3

DNA

Struttura, replicazione e funzione (espressione genica)

Espressione di un gene (β -globina)



DNA duplex (doppio filamento) identici



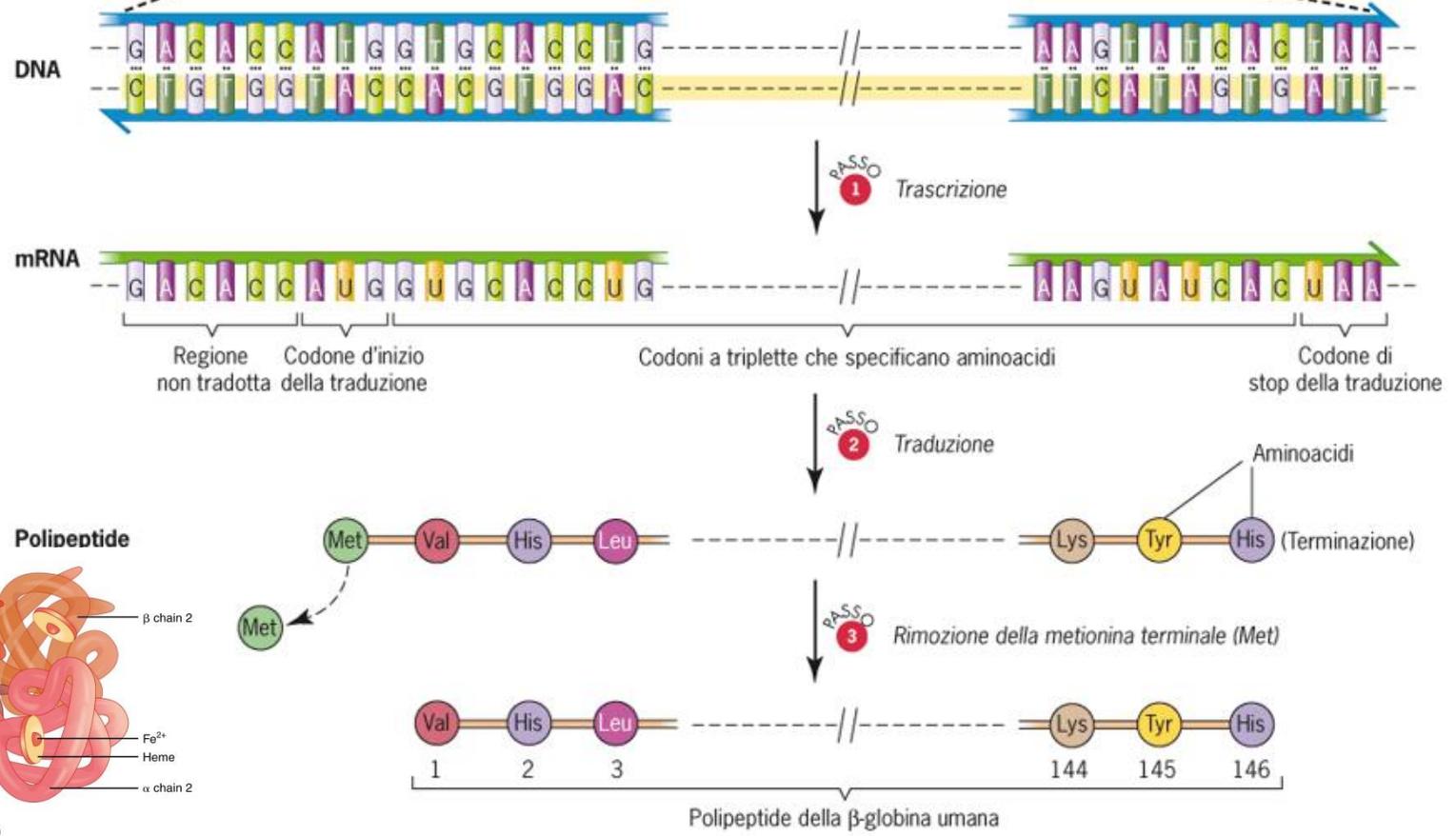
Necessario assicurare un fedele trasferimento dell'informazione da cellula madre a cellula figlia.

L'informazione contenuta nel DNA è organizzata sotto forma di geni.

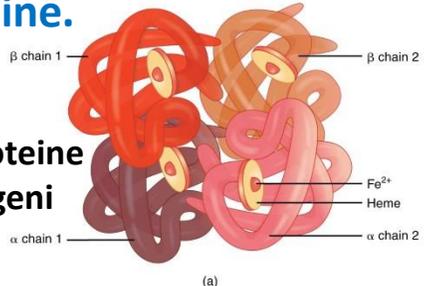
La maggior parte dei geni codifica proteine.

Il proteoma rappresenta l'insieme delle diverse proteine di un organismo.

La proteomica è lo studio delle proteine.



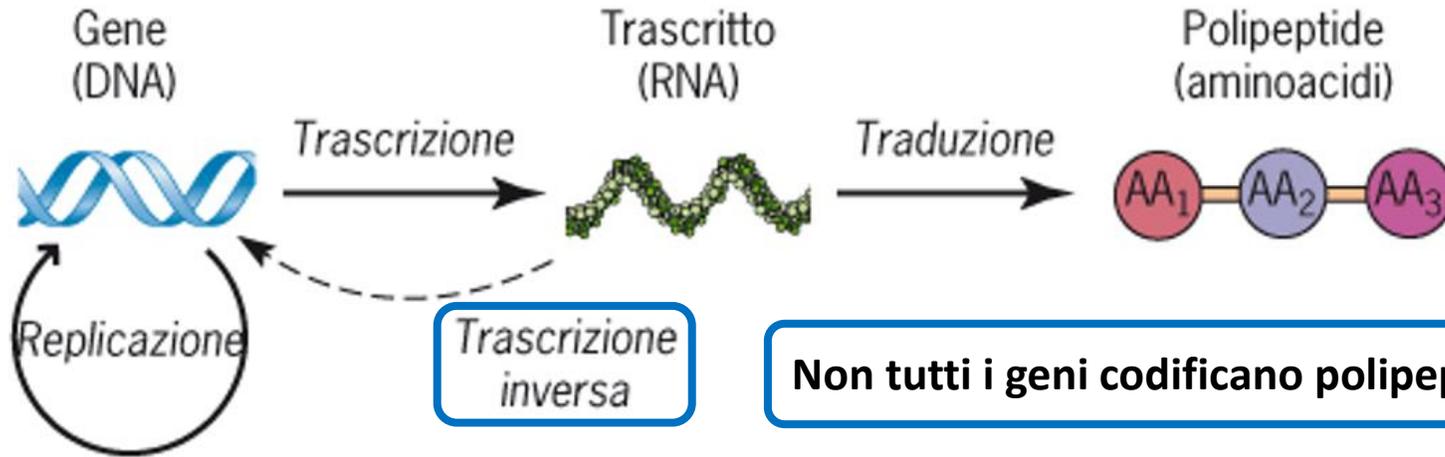
Emoglobina \rightarrow combinazione di proteine (α , β) codificate da geni diversi.



DOGMA CENTRALE DELLA BIOLOGIA MOLECOLARE

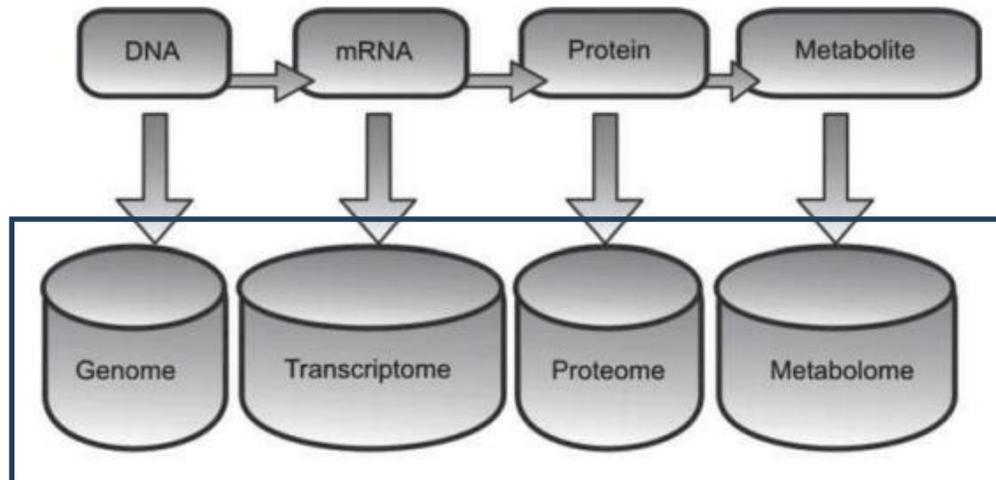
1958 Francis Crick

L'informazione fluisce dal DNA ai polipeptidi



Non tutti i geni codificano polipeptidi.

Molti geni codificano molecole di RNA con specifiche funzioni biologiche (**tRNA**, **rRNA**, **snRNA**, **miRNA**).



Le **tecnologie omiche** consentono la comprensione dell'espressione genica attraverso il monitoraggio di trascritti genici, proteine e metaboliti intermedi.

Le tecnologie omiche permettono il monitoraggio simultaneo di un gran numero di percorsi cellulari chiave, fornendo dati utili per la **comprensione dei processi cellulari**.

Oltre alla fedeltà, viene garantita la **variabilità dell'informazione genetica**

Mutazioni

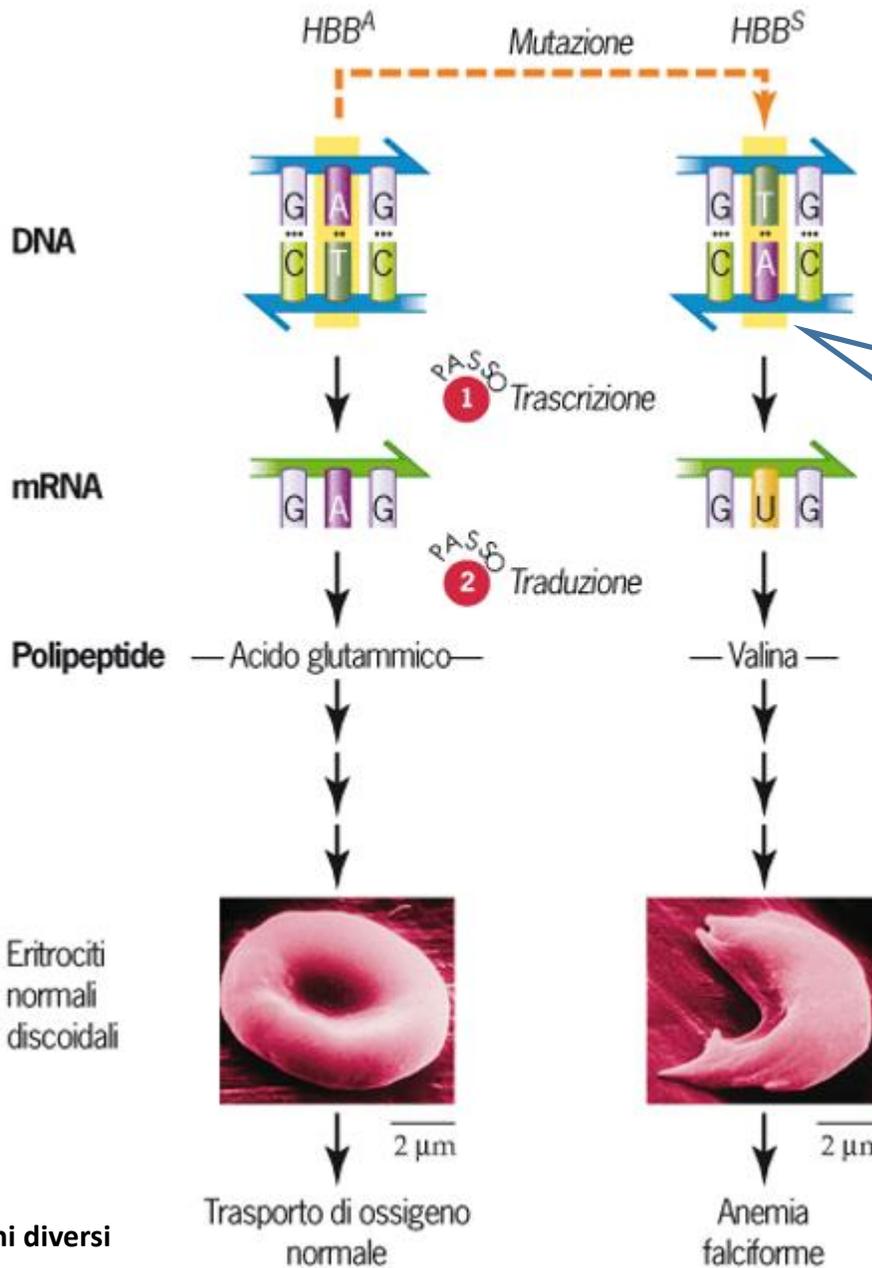
Nel corso della replicazione del DNA possono intervenire degli **errori (casuali)**.

Anche alcuni agenti chimici o fisici possono indurre **alterazioni (mutazioni) nelle sequenze nucleotidiche del DNA**.

La cellula, pur possedendo sistemi in grado di riparare i danni, non sempre riesce ad eliminarne le tracce.

Gene normale della β -globina dell'adulto

Gene mutante della β -globina falciforme

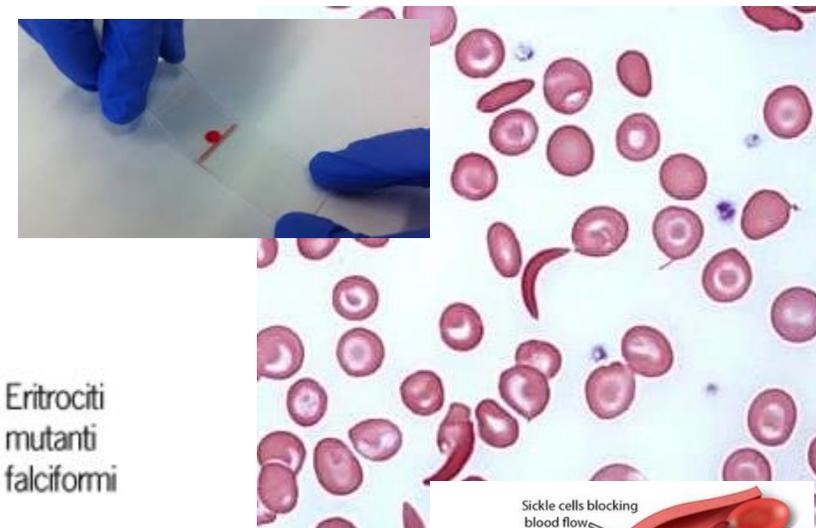


Anemia: diminuzione di emoglobina nel sangue.

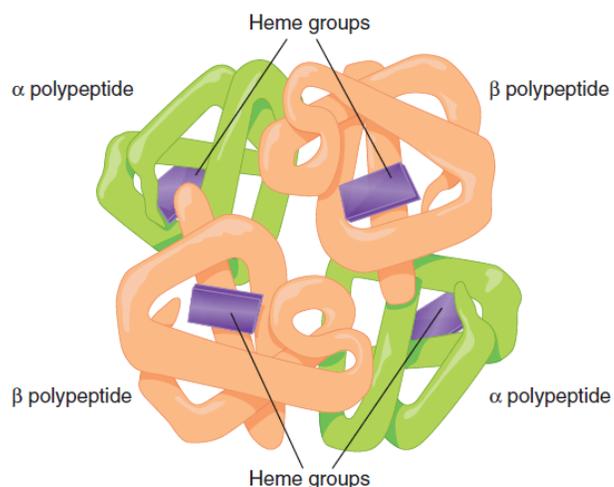
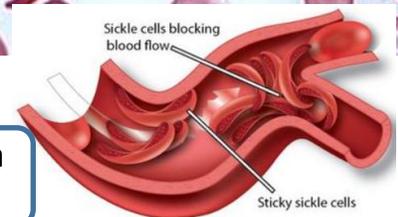
Anemia falciforme (anemia drepanocitica):

malattia del sangue su base genetica/ereditaria, in cui i globuli rossi assumono una forma irregolare che, allo striscio di sangue periferico, assomiglia a una falce.

Sostituzione di una singola coppia di basi nel sesto codone (alterazione **genotipo!**)



Alterazione forma eritrocita (alterazione **fenotipo!**)



Emoglobina → combinazione di proteine codificate da geni diversi

Mutazioni



Cambiamento dell'informazione genetica



variabilità genetica (evoluzione)

La comparsa e la trasmissione di geni mutanti negli organismi viventi sono alla base dei processi evolutivi.

Filogenesi

Confrontando le sequenze del DNA è stato possibile ricostruire le relazioni evolutive tra i diversi organismi viventi.



Considerando la storia ed i progressi maturati negli anni, l'**analisi genetica** può essere condotta a livelli differenti

Genetica classica (di trasmissione)	Genetica molecolare e dello sviluppo	Genetica di popolazioni ed evolutiva
<p>Approccio di tipo mendeliano I geni vengono studiati osservando l'ereditarietà dei caratteri incrociando ceppi differenti di un organismo. È possibile, inoltre, definire la mappatura cromosomica e come il materiale genetico controlla i caratteri.</p>	<p>Approccio secondo Watson e Crick I geni vengono studiati determinandone la sequenza nucleotidica, manipolando il DNA (DNA ricombinante) ed esaminando i prodotti dell'espressione genica. Dei geni vengono individuate sequenze codificanti, regolative e non codificanti ed anche i potenziali polipeptidi.</p>	<p>Approccio secondo Darwin e Wollace I geni e l'informazione genetica vengono studiati stimandone la variabilità tra gli individui di una popolazione. Vengono studiate le frequenze di specifici alleli in una popolazione. Studi di genetica di popolazioni sono fondamentali per comprendere i processi evolutivi e l'ereditarietà di caratteri complessi (dimensioni del corpo, suscettibilità alle malattie, ...).</p>



6,5 cm



IMPATTO DELLA GENETICA SULLE ATTIVITA' UMANE

Agricoltura

Incroci selettivi e tecniche di genetica molecolare →

- Selezione di piante coltivate (uso alimentare, ornamentale, ...)
- Selezione di animali domestici
- ...



Angus



Beefmaster



Simmental



Charolais

Medicina

Diagnosi e predizione dei rischi di ereditare **patologie legate ad alleli mutanti**:

- Acondroplasia
- brachidattilia
- cecità notturna congenita
- albinismo
- fibrosi cistica
- Fenilchetonuria
- tumore al seno (gene *BRCA1*)
- ...

Società

Biologia forense

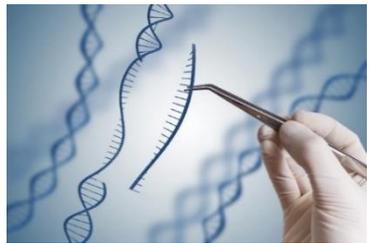
- Determinazione paternità
- Prova innocenza/colpevolezza
- Identificazione individui
- ...

Industria biotecnologica

- Produzione insulina
- Ormone della crescita
- Idrossimorfina
- ...

Terapia genica

Introduzione di copie di geni funzionali in individui con geni mutati non funzionanti.



CONSULENTE GENETICO

Professionista che informa le persone sui rischi di ereditare o trasmettere malattie ereditarie.