

**LE LEGGI DI MENDEL**

Le piante con fiori possono riprodursi mediante:

1. **impollinazione crociata**
2. **autofecondazione**

Per effettuare incroci controllati, si rimuovono gli stami **prima** che producano il polline e si trasferisce nel pistillo il polline di un'altra pianta. Mendel utilizzò piante di **pisum sativum** (3 generazioni all'anno) con un approccio **quantitativo**: usò un gran numero di piante in modo da poter produrre un'analisi statistica.

Le linee pure (**giallo** o **verde**, **liscio** o **rugoso**, ecc.) per autofecondazione esprimono sempre lo stesso **fenotipo**. Mendel lavorò su 34 diverse varietà di piante di **pisum sativum**; le lasciò riprodurre per autofecondazione per molte generazioni e giunse a caratterizzare 7 coppie di linee pure che differivano solo per due forme alternative di un carattere:

1. seme **liscio/rugoso**
2. seme **giallo/verde**
3. baccelli **pieni/irregolari**
4. baccelli **verdi/gialli**
5. stelo **lungo/corto**
6. fiori **viola/bianchi**
7. fiori **assiali/apicali**

Esistono **ibridi**, nei cui baccelli è possibile rinvenire semi con 2 fenotipi diversi. I semi dell'ibrido, per autofecondazione, danno 2 tipi di piante.

Incrociando le 2 linee pure di ciascuna coppia, Mendel ottenne progenie di prima generazione in cui il 100% delle piante mostrava lo stesso carattere:

semi <b>lisci</b> x semi <b>rugosi</b>	→	semi <b>lisci</b>
semi <b>gialli</b> x semi <b>verdi</b>	→	semi <b>gialli</b>
baccelli <b>pieni</b> x baccelli <b>irregolari</b>	→	baccelli <b>pieni</b>
baccelli <b>verdi</b> x baccelli <b>gialli</b>	→	baccelli <b>verdi</b>
stelo <b>lungo</b> x stelo <b>corto</b>	→	stelo <b>lungo</b>
fiori <b>viola</b> x fiori <b>bianchi</b>	→	fiori <b>viola</b>
fiori <b>assiali</b> x fiori <b>terminali</b>	→	fiori <b>assiali</b>

Le due forme alternative vennero denominate **dominante** e **recessiva**.

Le piante **F1** non sono identiche ad una delle due linee parentali, ma sono **ibridi** che, per autofecondazione, danno una **F2** con fenotipi **dominanti** e **recessivi**.

Mendel osservò che nella **F2** i fenotipi dominanti e recessivi compaiono in un **rapporto 3:1**. Per poter spiegare questa osservazione, Mendel ipotizzò che:

1. i caratteri alternativi fossero determinati da fattori particolari, in seguito da altri autori chiamati **geni**;
2. questi fattori fossero presenti in due copie per ogni cellula, ma in un'unica copia nei **gameti**.

In seguito alla fecondazione, si forma lo **zigote**, nel quale viene quindi ripristinata la coppia di fattori.

Incrocio **AA** (**giallo**, dominante) X **aa** (**verde**, recessivo) → **F1**

	<b>A</b>	<b>A</b>
<b>a</b>	Aa	Aa
<b>a</b>	Aa	Aa

Tutti gli individui della **F1** presentano il fenotipo **dominante**

Incrocio tra due piante **F1** o autofecondazione

	<b>A</b>	<b>a</b>	3/4 → fenotipo <b>dominante</b>
<b>A</b>	Aa	Aa	1/4 → fenotipo <b>recessivo</b>
<b>a</b>	Aa	aa	1/4 → linea pura <b>gialla</b> (omozigote)
			1/4 → linea pura <b>verde</b> (omozigote)

Incrociando un soggetto **F1 eterozigote** con il genitore **recessivo (test-cross)**, ci si aspetta di ottenere una progenie con fenotipo dominante e recessivo, ma in **rapporto 1:1**.

	<b>A</b>	<b>a</b>	1/2 → fenotipo <b>dominante</b>
<b>a</b>	Aa	aa	1/2 → fenotipo <b>recessivo</b>
<b>a</b>	Aa	aa	

**PRIMA LEGGE: PRINCIPIO DI SEGREGAZIONE**

I due membri di una coppia di **geni (alleli)** segregano (cioè si separano) durante la formazione dei gameti.

Incrociando due linee pure che differiscono per due caratteri si genera un di-ibrido: **AABB** X **aabb** → **AaBb**  
Questo vale per caratteri localizzati su cromosomi **diversi**

Test-cross tra un diibrido (**AaBb**) ed il parentale doppio recessivo (**aabb**)

	<b>AB</b>	<b>Ab</b>	<b>aB</b>	<b>ab</b>	
<b>ab</b>	AbBb	Aabb	aaBb	aabb	<b>ZIGOTI</b>
	↓	↓	↓	↓	
	giallo liscio	giallo rugoso	verde liscio	verde rugoso	<b>FENOTIPI</b>

Incrocio tra due piante della **F1** o autoimpollinazione

	<b>AB</b>	<b>Ab</b>	<b>aB</b>	<b>ab</b>	<b>FENOTIPI</b>
<b>AB</b>	AABB	AABb	AaBB	AaBb	9/16 → gialli lisci
<b>Ab</b>	AABb	Aabb	AaBb	Aabb	3/16 → gialli rugosi
<b>aB</b>	AaBB	AaBb	aaBB	aaBb	3/16 → verdi lisci
<b>ab</b>	AaBb	Aabb	aaBb	aabb	1/16 → verde rugoso

**SECONDA LEGGE: PRINCIPIO DELL'ASSORTIMENTO INDIPENDENTE**

I geni che controllano caratteri diversi si distribuiscono nei gameti in modo indipendente gli uni dagli altri

Questo vale per geni posti su cromosomi diversi

**PROBABILITA'**

- La probabilità che due o più eventi indipendenti si verifichino simultaneamente è pari al **prodotto** delle probabilità di ciascun evento

Lanciando due dadi contemporaneamente, qual è la probabilità di ottenere due 3?

- Per ciascun dado la probabilità è **1/6**
- La probabilità di ottenere due 3 è di **1/6 x 1/6 = 1/36**

- La probabilità che si verifichino due o più eventi alternativi è pari alla **somma** delle probabilità di ciascun evento

Lanciando due dadi, qual è la probabilità di ottenere 4 punti?

Ci sono diversi modi alternativi di ottenere 4 punti:

- primo dado 1, secondo dado 3 (probabilità complessiva 1/36)
- primo dado 2, secondo dado 2 (probabilità complessiva 1/36)
- primo dado 3, secondo dado 1 (probabilità complessiva 1/36)

La probabilità di ottenere un punteggio di 4 è pari alla **somma** delle tre diverse possibilità di ottenere lo stesso risultato:

$$1/36 + 1/36 + 1/36 = 1/12$$

Si ha una scatola contenente 50 biglie **bianche** e 50 biglie **nera**. Se ne pescano 2: qual è la probabilità che siano dello stesso colore?

- La probabilità di pescare una biglia bianca o una biglia nera è 1/2. Pescando 2 biglie per volta, possono verificarsi 4 tipi di risultati:
  - prima biglia **nera**, seconda biglia **nera** (probabilità 1/4)
  - prima biglia **bianca**, seconda biglia **bianca** (probabilità 1/4)
  - prima biglia **nera**, seconda biglia **bianca** (probabilità 1/4)
  - prima biglia **bianca**, seconda biglia **nera** (probabilità 1/4)
- I primi due risultati, alternativi e ciascuno con probabilità 1/4, soddisfano la condizione. La probabilità è quindi: **1/4 + 1/4 = 1/2**

**TEST DI SIGNIFICATIVITA'**

I risultati grezzi degli esperimenti di Mendel per quanto riguarda un singolo carattere erano i seguenti:

**Rapporti fenotipici in seguito ad autofecondazione di F1**

semi <b>gialli</b>	6022	Totale 8023 (rapporto 2,96:1)
semi <b>verdi</b>	2001	
semi <b>lisci</b>	5474	Totale 7324 (rapporto 3,01:1)
semi <b>rugosi</b>	1850	

E' possibile verificare la **significatività** statistica di un risultato rispetto ad un'ipotesi (es.: il rapporto 3:1) mediante il **test del  $\chi^2$**  (chi quadro):

$$\chi^2 = \frac{(O - A)^2}{A}$$

**O:** risultato ottenuto  
**A:** risultato atteso

Nel caso di Mendel, secondo l'ipotesi di un rapporto 3:1, su 8023 semi ce ne aspettiamo 6017 gialli (8023/4x3) e 2006 verdi; su 7324, ce ne aspettiamo 5493 lisci (7324/4x3) e 1831 rugosi. Le differenze rispetto ai valori effettivamente osservati sono statisticamente significative o no?

$$\chi^2 = \frac{(O - A)^2}{A} = \frac{(6022-6017)^2}{6017} + \frac{(2001-2006)^2}{2006} = 0,0041 + 0,0079 = 0,012$$

Il valore che si ottiene è un indice della **significatività statistica** del risultato ottenuto. Per collegarlo alla probabilità, occorre verificare il valore ottenuto rispetto ad una tabella di valori di  $\chi^2$ .

### Gradi di libertà

In un test nel quale siano coinvolte **n** classi, il numero di **gradi di libertà** è uguale a **n-1**.

### Valori di $\chi^2$ a diversi gradi di libertà

gl	Probabilità								
	0,95	0,9	0,7	0,5	0,3	0,2	0,1	0,05	0,01
1	0,004	0,016	0,15	0,46	1,07	1,64	2,71	3,84	6,64
2	0,1	0,21	0,71	1,39	2,41	3,22	4,61	5,99	9,21
3	0,35	0,58	1,42	2,37	3,67	4,64	6,25	7,82	11,35
4	0,71	1,06	2,2	3,36	4,88	5,99	7,78	9,49	13,28
5	1,15	1,61	3	4,35	6,06	7,29	9,24	11,07	15,09

Tenendo conto del valore di  $\chi^2$  ottenuto e del numero di gradi di libertà, si può verificare qual è la probabilità che le deviazioni osservate rispetto ai valori attesi sulla base dell'ipotesi siano:

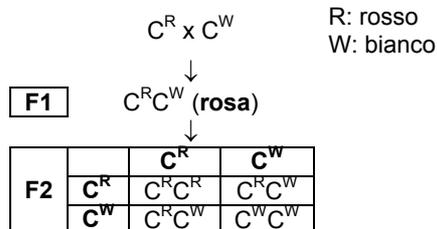
- semplicemente dovute al caso → si **accetta** l'ipotesi
- troppo grandi per essere casuali → si **rifiuta** l'ipotesi

### ESTENSIONI DELL'EREDITA' MENDELIANA

Nel 1904-1905 vennero descritte delle eccezioni alle leggi di Mendel:

1. dominanza incompleta
  - l'eterozigote è identificabile in base al fenotipo (es.: fiore **rosso** + fiore **bianco** → fiore **rosa**)
2. loci multiallelici
3. alleli condizionali
  - l'allele si esprime solo in determinate condizioni
4. alleli con effetto di dose
  - il carattere dipende dal **numero** di alleli
5. più geni che controllano un singolo carattere
6. fenomeni di penetranza incompleta e di espressività variabile
  - l'espressione di una mutazione dipende anche dal **background genetico**
7. caratteri influenzati dal sesso
8. geni associati
  - geni che non segregano perché sono localizzati vicini sullo stesso cromosoma

### DOMINANZA INCOMPLETA O CODOMINANZA



Anche nei gruppi sanguigni ci sono fenomeni di dominanza incompleta:

- MM → gruppo M
- NN → gruppo N
- MN → gruppo MN

### LOCUS MULTIALLELICO

Il gene che controlla il carattere è presenta in più forme

- Es.: allele del colore del mantello dei conigli:  $C > c^{ch} > c^h > c$

### ALLELI CONDIZIONALI

Il carattere si esprime a seconda delle condizioni (es.: temperatura)

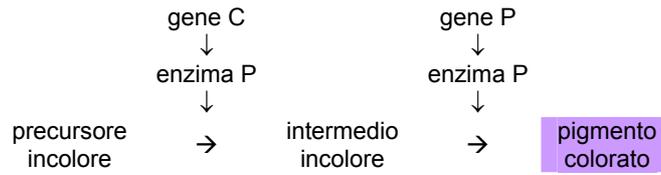
- Es. colore del pelo delle estremità del gatto siamese o del coniglio himalaiano: sono più scure perché le estremità sono più fredde del resto del corpo

Nella **drosophila melanogaster** (moscerino dell'uva):

- la riproduzione avviene in 20 giorni
- si hanno 3 stadi larvali
- ha caratteri con variazioni visibili, come il colore degli occhi
- due dosi dell'allele **w** danno all'occhio un colore più intenso

## PIU' GENI CONTROLLANO UN SINGOLO CARATTERE

CCpp x ccPP → **bianchi**  
 ↓  
**F1** CcPp → **viola**: la produzione del pigmento è sotto il controllo di 2 geni diversi



Perché il pigmento possa svilupparsi devono avvenire entrambi i passaggi

**CcPp X CcPp**

	<b>CP</b>	<b>Cp</b>	<b>cP</b>	<b>cp</b>
<b>CP</b>	CCPP	CCPp	CcPp	CcPP
<b>Cp</b>	CCPp	CCpp	CcPp	Ccpp
<b>cP</b>	CcPP	CcPp	ccPP	ccPp
<b>cp</b>	CcPp	Ccpp	ccPp	ccpp

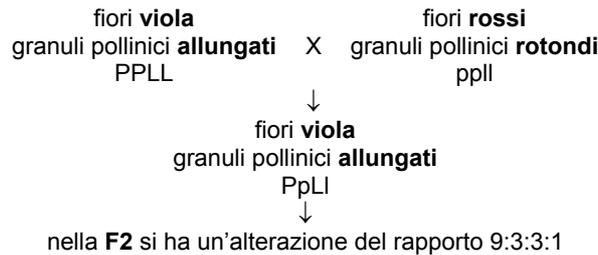
rapporti fenotipici attesi: 9:7

## CARATTERE INFLUENZATO DAL SESSO

Es.: calvizie

GENOTIPO	FENOTIPO	
	F	M
<b>BB</b>	calva	calvo
<b>Bb</b>	non calva	calvo
<b>bb</b>	non calva	non calvo

## GENI ASSOCIATI



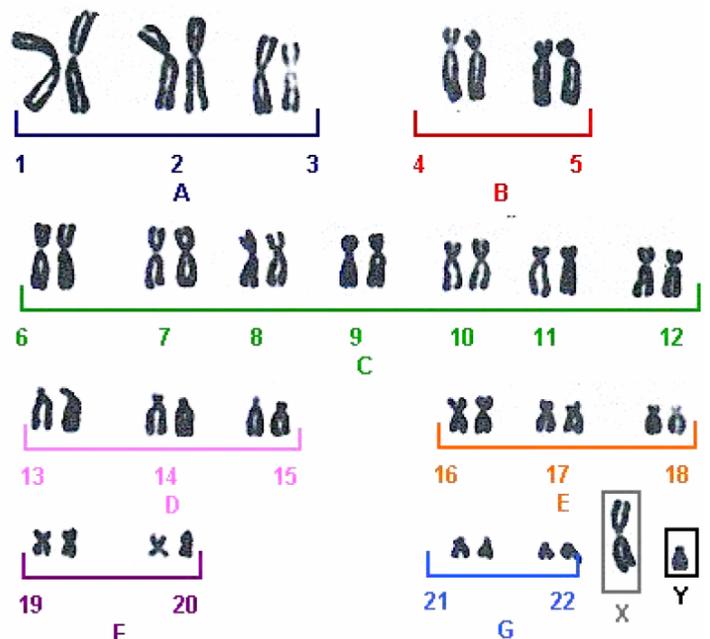
I geni sono situati **vicini** sullo **stesso** cromosoma. Il risultato dell'incrocio tra gli individui della **F1** si discosta in modo molto significativo dal rapporto atteso in base al principio dell'assortimento indipendente.

## DETERMINAZIONE GENETICA DEL SESSO E CARATTERI LEGATI AL SESSO

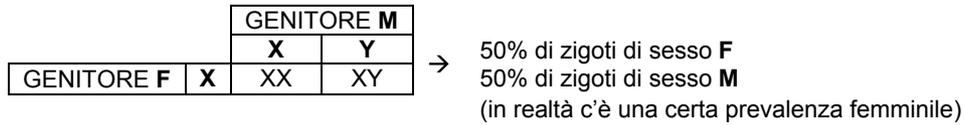
- I cromosomi sessuali sono detti **eterosomi**
- Il cromosoma **X** è di grosse dimensioni e contiene molti geni
- Il cromosoma **Y** contiene i geni che determinano i caratteri maschili
- Gli altri cromosomi, detti **autonomi**, sono presenti in una copia **materna** e una **paterna**
- Tutte le cellule somatiche hanno 46 cromosomi
- **Cariotipo**: insieme dei cromosomi
- Durante la **mitosi** l'involucro nucleare si rompe; rompendo la membrana cellulare si può ricostruire il cariotipo
- Il cromosoma **X**, pur essendo grande, non rientra nel primo gruppo, ma viene considerato a parte

Nei cromosomi si indica:

- **p** → braccio **corto**
- **q** → braccio **lungo**



Nei mammiferi, uomo compreso, la determinazione del sesso è dovuta alla presenza di **eterocromosomi**.

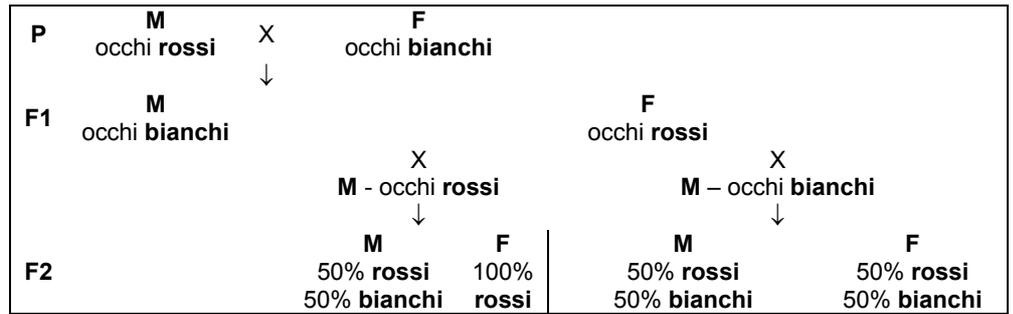


Sul cromosoma **Y** c'è il gene **SRY**, che determina il sesso maschile. Se il gene **SRY** viene traslocato su un'autosoma si ha un maschio anche se i suoi eterosomi sono **XX**.

I geni localizzati su cromosoma **X** sono quindi presenti in doppia copia nelle femmine, in singola copia nei maschi. I maschi sono **emizigoti** per il cromosoma X.

Per i geni localizzati sul cromosoma X, il fenotipo della progenie è diverso a seconda che il carattere sia espresso nel genitore di sesso maschile o in quello di sesso femminile

Nella **drosophila**:



### DALTONISMO

La capacità di distinguere i colori è determinata da un locus situato sul cromosoma X. Il **daltonismo** è l'incapacità di distinguere i colori ed è un carattere recessivo.

I **maschi**, che hanno un solo cromosoma X, possono essere:

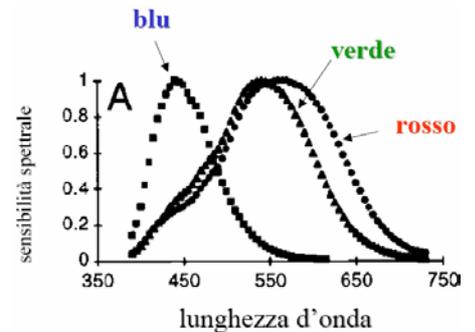
- daltonici
- normali

Le **femmine**, che hanno due cromosomi X, possono essere:

- daltoniche
- portatrici
- normali

Il daltonismo è un'anomalia della percezione visiva. Esistono diverse forme di daltonismo, correlate a difetti a carico dei pigmenti presenti nei **coni** della retina. I geni sono legati all'**X** (Xq28). Frequenza: 5-8% nei maschi.

1. **Tricromatici anomali**: hanno i 3 pigmenti, ma con anomalie
  - **protoanomali**: ridotta sensibilità per le sfumature del **rosso**
  - **deuteranomali**: ridotta sensibilità per le sfumature del **verde**
  - **tritanomali**: ridotta sensibilità per le sfumature del **blu**
2. **Dicromasie**: hanno solo 2 pigmenti
  - **protanopia**: incapacità totale di distinguere il **rosso**
  - **deuteranopia**: incapacità totale di distinguere il **verde**
  - **tritanopia**: incapacità totale di distinguere il **blu**
3. **Monocromasie**: hanno un solo pigmento (**acromatopsia**)
  - **monocromatico tipico**: visione priva di colori ma con tutte le sfumature del grigio
  - **monocromatico atipico**: scarsissimo riconoscimento dei colori

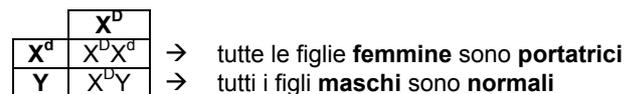


La sensibilità spettrale dei pigmenti retinici dell'uomo può essere misurata →

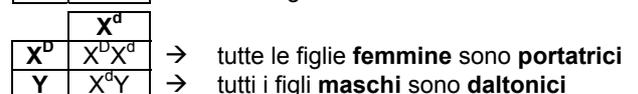
Nei pigmenti è presente una proteina della famiglia delle **rodopsina**, che hanno 7 famiglie transmembranalari. I pigmenti sono composti da diverse proteine di questo tipo che conferiscono ai coni della retina una sensibilità diversa.

Nel **maschio**, che ha un solo cromosoma X, la proteina può essere solo **normale** o **mutata**, nella **femmina** può esserci nella forma **normale** e nella forma **mutata** (visione normale; portatrice).

Incrocio tra una **donna normale** ( $X^D X^D$ ) e un **maschio daltonico** ( $X^d Y$ ):



Incrocio tra una **donna daltonica** ( $X^d X^d$ ) e un **maschio normale** ( $X^D Y$ ):



Incrocio tra una **donna portatrice** ( $X^D X^d$ ) e un **maschio normale** ( $X^D Y$ ):



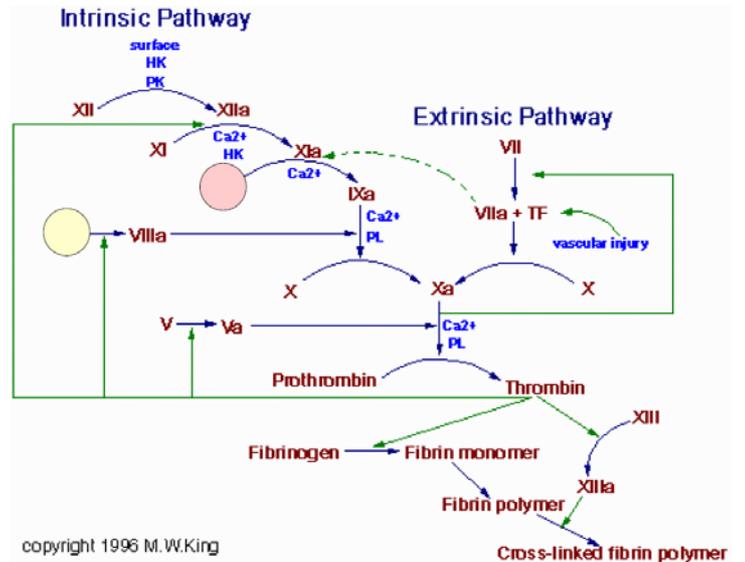
Incrocio tra una **donna portatrice** ( $X^D X^d$ ) e una **maschio daltonico** ( $X^d Y$ ):

	$X^D$	$X^d$
$X^d$	$X^D X^d$	$X^d X^d$
$Y$	$X^D Y$	$X^d Y$

FEMMINE →	50% <b>portatrici</b> 50% <b>daltoniche</b>
MASCHI →	50% <b>normali</b> 50% <b>daltonici</b>

## EMOFILIA

- Malattia recidiva legata al cromosoma **X**
- Incidenza: 20 maschi su 100.000
- 85% → emofilia **A**: deficit di **fattore VIII** ( $Xq28$ )
- 15% → emofilia **B**: deficit di **fattore IX** ( $Xq27.1 - 27.2$ )
- Clinicamente indistinguibili se non mediante analisi dei fattori della coagulazione
- Letale in assenza di **terapia sostitutiva**: somministrazione del fattore carente. Attualmente si utilizzano i fattori prodotti mediante la tecnologia del **DNA ricombinante**. In passato, per molti anni, sono stati utilizzati emoderivati, con la conseguenza dell'instaurarsi di infezioni trasmesse da virus (epatite C, HIV) per le quali non esistevano metodi di diagnosi.



## INATTIVAZIONE DEL CROMOSOMA X

- Per tutti i cromosomi la **monosomia** è letale → non vengono raggiunti neanche gli stadi precoci della vita embrionale.
- Inizialmente nell'embrione tutti e due i cromosomi X sono attivi
- Successivamente avviene l'inattivazione casuale di uno dei due cromosomi X, che viene condensato nel **corpo di Barr**
- Per questo, ad esempio, il colore del mantello di alcuni gatti e topi femmina risulta chiazziato
- L'inattivazione è **casuale** e avviene in momenti diversi per ciascun cromosoma:
  - precoce → chiazze più grandi
  - tardiva → chiazze più piccole

## Esperimento

- Femmina eterozigote che dà due forme all'eliche che producono due forme dell'**enzima G6PD** che hanno diversa velocità elettroforetica
- Si separano i cloni di cellule

Risultato:

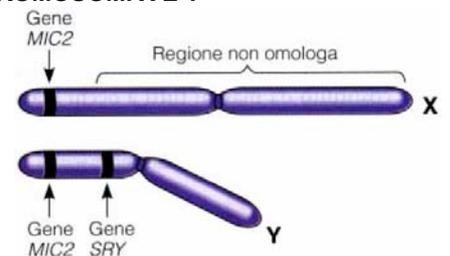
- si producono cloni diversi
- ciascun clone di cellule esprime uno solo dei due alleli per l'enzima G6PD

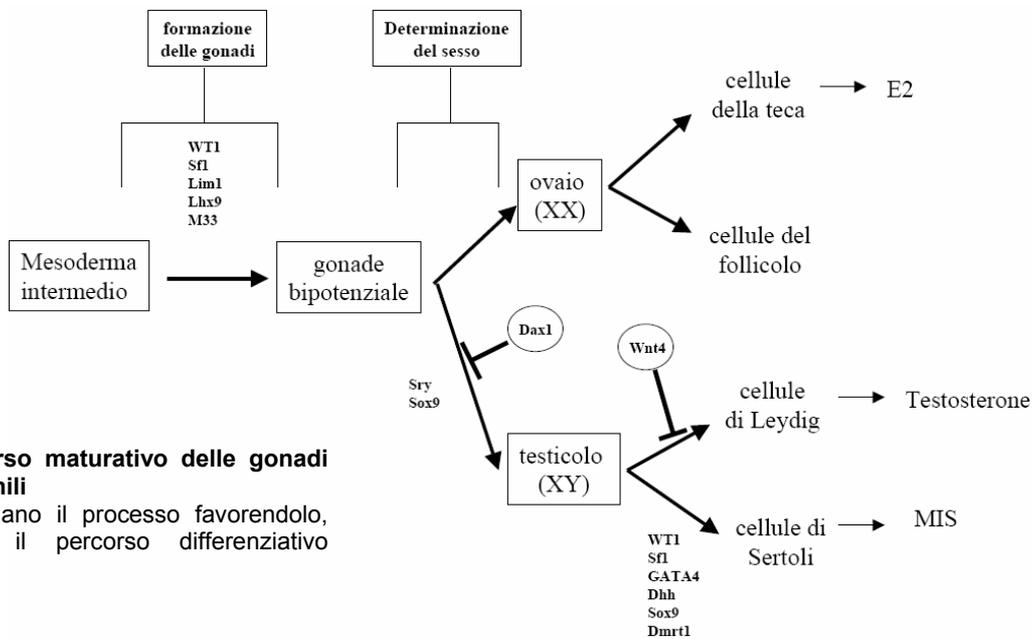
## Conclusione → IL FENOMENO DELL'INATTIVAZIONE DEL CROMOSOMA X E' STABILE

Esistono femmine con 3 o 4 cromosomi X. Negli autonomi, le trisomie danno patologie (es.: trisomie 21 → sindrome di Down) tanto più gravi quanto più grande è il cromosoma coinvolto. Trisomie o tetrasomie del cromosoma X invece non sono gravi per tutti i cromosomi X tranne uno vengono inattivati. Si ha sempre solo un cromosoma X attivo e un numero di corpi di Barr corrispondente al numero di cromosomi X restanti. Se un soggetto **maschile** ha un corpo di Barr ha un genotipo XXY.

## CONFRONTO DELLE REGIONI OMOLOGHE E DELLE REGIONI NON OMOLOGHE DEI CROMOSOMI X E Y

- Alcuni geni pseudoautosomici, come **MIC2**, sono presenti sia sul cromosoma X sia sul cromosoma Y nella regione omologa tra i due cromosomi.
- Nella regione non omologa del cromosoma X ci sono molti geni legati all'X.
- Nella regione non omologa del cromosoma Y ci sono alcuni geni legati all'Y, come l'**SRY**, che codifica per i caratteri sessuali maschili primari e secondari. Se è mutato il sesso maschile non si sviluppa. Se viene traslocato su un'autonoma si sviluppa il sesso maschile anche con background genetico XX.
- Se non è presente il gene **SRY** si sviluppa l'**ovaio**.





**Tappe del percorso maturativo delle gonadi maschili e femminili**

Molti geni controllano il processo favorendolo, alcuni bloccano il percorso differenziativo maschile.

**GRUPPI SANGUIGNI**

**Karl Landsteiner**, nel 1900, scoprì le cause dell'incompatibilità trasfusionale. Trovò che i globuli rossi umani di soggetti differenti reagiscono diversamente nei confronti dei due antisieri (anti-A e anti-B). Queste differenze di comportamento gli permisero di classificare gli eritrociti dei diversi soggetti in 4 diversi gruppi, sulla base di un **test di agglutinazione**.

	gruppo A	gruppo B	gruppo AB	gruppo 0
anti-A				
anti B				

Landsteiner scoprì anche che **anticorpi anti-A** e **anti-B** sono presenti nel **plasma** umano e che sono probabilmente indotti in risposta ad antigeni batterici comuni. Questi anticorpi danno reattività crociata con gli eritrociti umani e spiegano il fenomeno dell'incompatibilità trasfusionale.

Sulla superficie del **globulo rosso** sono presenti dei **polisaccaridi** che sono caratteristici dei diversi gruppi (non sono presenti nel gruppo **0**) e che vengono riconosciuti dagli anticorpi. Se l'anticorpo riconosce delle cellule estranee, forma un ponte tra di esse e provoca l'agglutinazione.

**Reazioni di agglutinazione degli eritrociti umani esposti al plasma umano**

		PLASMA di soggetti di gruppo			
		0	A	B	AB
ERITROCITI di soggetti di gruppo	0				
	A				
	B				
	AB				

In ciascun soggetto, sugli **eritrociti** c'è un **antigene** (molecola capace di evocare una risposta immunitaria), tranne che nei soggetti di gruppo **0**, mentre nel plasma si trova l'**anticorpo** contro l'altro gruppo. L'organismo non produce anticorpi contro se stesso, per questo molecole esterne simili alle nostre possono non essere identificate.

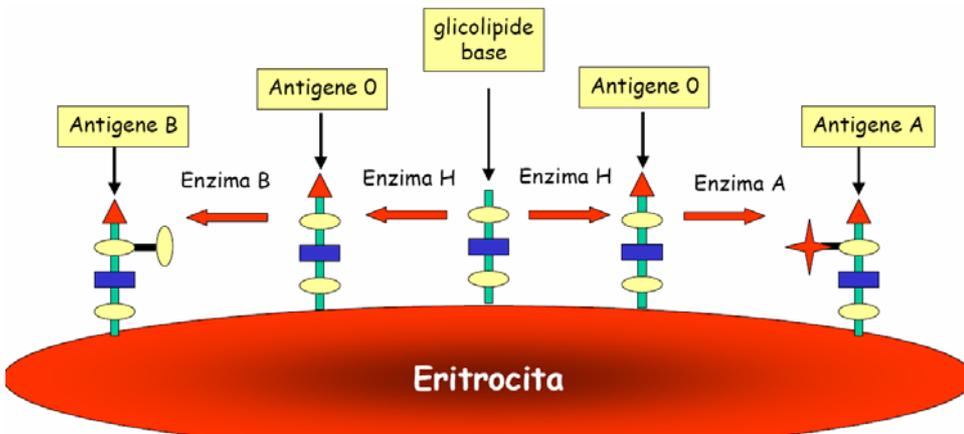
Quindi, sugli eritrociti umani possono essere presenti o meno **2 tipi di antigeni**:

1. l'antigene **A**, che viene riconosciuto da anticorpi **anti-A**;
2. l'antigene **B**, che viene riconosciuto da anticorpi **anti-B**.

L'assenza di questi antigeni sugli eritrociti fa sì che le cellule non vengano agglutinate, mentre la presenza di entrambi gli antigeni fa sì che entrambi gli antisieri le agglutinino.

Gli antigeni dei gruppi sanguigni presenti sugli eritrociti derivano dalla modificazione di **glicolipidi di membrana** da parte di **glicosiltransferasi** diverse:

1. un **enzima H** aggiunge un **fucosio** all'estremità;
2. un **enzima A** (codificato dall'**allele I<sup>A</sup>**) aggiunge **N-acetil-galattosammina** sul **galattosio** terminale del glicolipide;
3. un **enzima B** (codificato dall'**allele I<sup>B</sup>**) aggiunge un **galattosio** sul **galattosio** terminale del glicolipide.



	Galattosio
	N-acetil-glucosammina
	Fucosio
	N-acetil-galattosammina

Il **locus I** controlla il carattere **gruppo sanguigno AB0**:

- **I<sup>A</sup>** codifica l'enzima **A**
  - **I<sup>B</sup>** codifica l'enzima **B**
  - **i** non codifica alcun enzima (o codifica un enzima non funzionante)
- **I<sup>A</sup>** è **dominante** su **i**
- **I<sup>B</sup>** è **dominante** su **i**
- **I<sup>A</sup>** è **codominante** con **I<sup>B</sup>**

$$I^A = I^B > i$$

Localizzazione sul cromosoma: **9q34**

	Genotipo dei soggetti	Antigeni espressi sugli eritrociti	Anticorpi espressi nel plasma
Gruppo <b>A</b>	<b>I<sup>A</sup>I<sup>A</sup></b> e <b>I<sup>A</sup>i</b>	<b>A</b>	anti- <b>B</b>
Gruppo <b>B</b>	<b>I<sup>B</sup>I<sup>B</sup></b> e <b>I<sup>B</sup>i</b>	<b>B</b>	anti- <b>A</b>
Gruppo <b>AB</b>	<b>I<sup>A</sup>I<sup>B</sup></b>	<b>A e B</b>	nessuno
Gruppo <b>0</b>	<b>ii</b>	nessuno	anti- <b>A</b> e anti- <b>B</b>

- Le **trasferasi A e B** differiscono tra loro per 4 amminoacidi:

1. Arg176Gly
2. Gly235Ser
3. Leu266Met
4. Gly268Ala

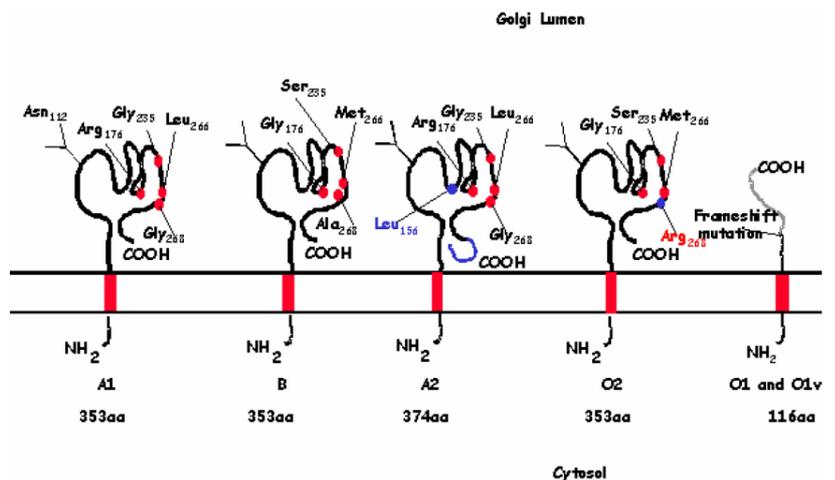
Un allele **O** (chiamato **O<sup>1</sup>**) ha una delezione di un singolo nucleotide (G261-) che produce sfasamento della cornice di lettura e provoca la comparsa di un codone di terminazione prematura.

- Le **trasferasi A1 e B** differiscono per 4 amminoacidi:

1. Arg176Gly
2. Gly235Ser
3. Leu266Met
4. Gly268Ala

Questi costituiscono il **sito attivo** della trasferasi e conferiscono all'enzima una specificità di substrato differenziale.

- La **glicosiltrasferasi A2** una mutazione *frameshift* che determina la produzione di una trasferasi con una coda C-terminale più lunga (21 amminoacidi) ed una proteina matura da 374 amminoacidi meno efficienti rispetto alla trasferasi A1 *wild type*.
- Le **trasferasi O inattive** sono causate da:
  1. in **O1** e **O1v**: una delezione nucleotidica ( $\Delta$ G261) che causa uno sfasamento della cornice di lettura (*reading frame shift*) e la prematura terminazione della sintesi proteica, dando luogo ad una **trasferasi inattiva** da 116 amminoacidi;
  2. in **O2**: una mutazione Gly268Arg che elimina l'attività della **glicosiltrasferasi**.



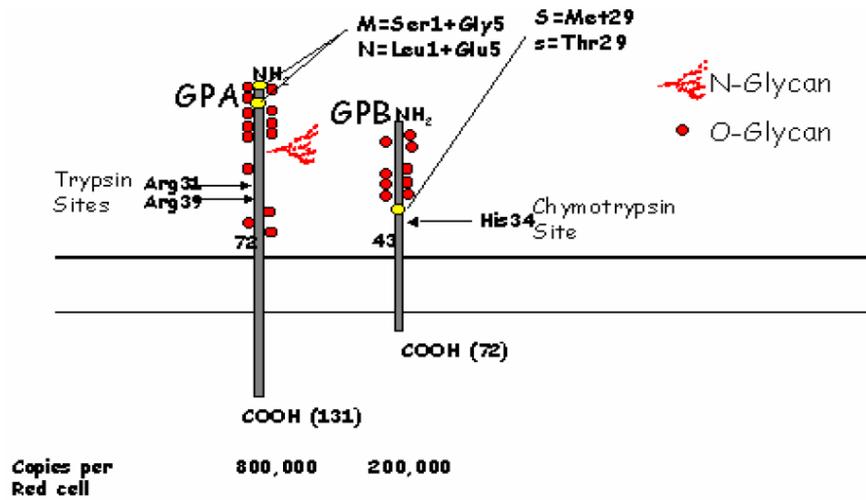
#### ALTRI GRUPPI SANGUIGNI: **Rh ED MN**

- **Rh** è un gruppo sanguigno scoperto originariamente nella scimmia *Macacus rhesus*, ma presente anche sugli eritrociti umani. Nel caso di questo gruppo sanguigno non esistono, nei soggetti Rh negativi, anticorpi naturali anti-Rh, come accade invece per il sistema AB0. Se un soggetto Rh negativo entra in contatto con eritrociti Rh positivi (trasfusione, incidente, parto), il soggetto reagisce producendo anticorpi anti-Rh.
- **M** e **N** sono antigeni scoperti originariamente da Landsteiner ed espressi sugli eritrociti umani, indipendentemente dagli antigeni AB0 ed Rh.

		GRUPPO SANGUIGNO
GENOTIPO	DD e Dd	Rh <sup>+</sup>
	dd	Rh <sup>-</sup>

		GRUPPO SANGUIGNO
GENOTIPO	MM	M
	MN	MN
	NN	N

### GRUPPO MN



Localizzazione sul cromosoma: 4q28-q31

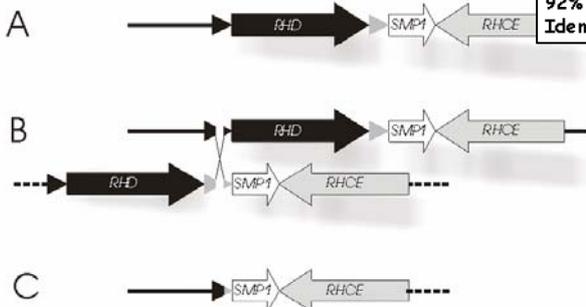
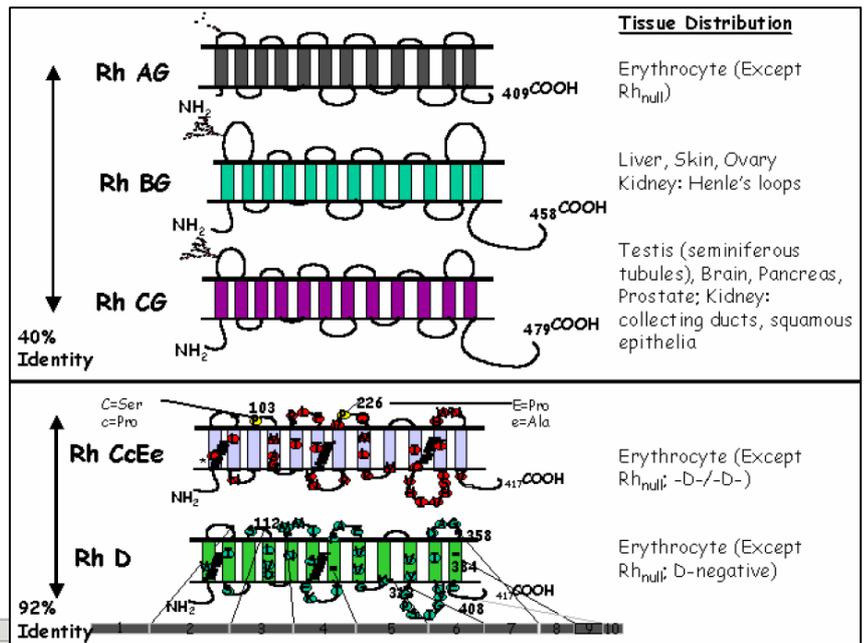


### GRUPPO Rh

- I soggetti Rh- mancano del gene **RH D**
- Gli Rh- sono 12-15% della popolazione.
- La comparsa degli Rh- può essere dovuta ad un *crossing-over*.
- Localizzazione sul cromosoma: 1p36.2

Le proteine Rh umane sono codificate da 5 geni, **RHD** ed **RHCE** producono molecole attive di 30Kda, specifiche di cellule eritroidi.

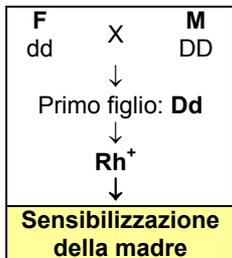
Tre geni strettamente correlati, **RHAG**, **RHBG** ed **RHCG** producono la **RhAG** (*Rh-associated glycoprotein*), la **RhBG** non-eritroide e le proteine **RhCG** ad ampia distribuzione tissutale. RhAG, BG e CG portano ciascuna un unico gruppo N-glycan nella prima ansa extracellulare, Rh D e CcEe non sono glicosilate ma portano residui di acido palmitico in corrispondenza di motivi Cys-Leu-Pro localizzati al confine tra l'ansa endocellulare e la membrana (linee a zig-zag). Gli aminoacidi critici per Rh C/c; E/e sono evidenziati, così come gli aminoacidi che differiscono tra Rh D and CcEe.



I: RHD Rhesus blood group, D antigen [Homo sapiens]



## INCOMPATIBILITA' MATERNO-FETALE PER IL GRUPPO SANGUIGNO Rh



Nel corso del primo parto, eritrociti del bambino possono entrare nella circolazione materna e sensibilizzare la madre a produrre anticorpi **anti-Rh**.

Ormai il bambino è nato, ma nelle gravidanze successive potranno verificarsi problemi sul feto, legati alla presenza di questi anticorpi materni.

Allo scopo di evitare la sensibilizzazione, subito dopo il parto si iniettano nella madre degli **anticorpi anti-Rh**, che distruggono le cellule del neonato.

L'incompatibilità **AB0** difende dalla sensibilizzazione nei confronti dell'antigene Rh:

<b>F</b> A, Rh <sup>-</sup> I <sup>A</sup> i, dd	X	<b>M</b> B, Rh <sup>+</sup> I <sup>B</sup> i, DD
↓		
Primo figlio: <b>B, Rh<sup>+</sup></b>		
↓		
In questo caso, gli eritrociti del bambino, pur essendo Rh <sup>+</sup> , non faranno in tempo a sensibilizzare la madre in quanto verranno immediatamente distrutti dagli anticorpi anti-B presenti nella madre, che è di gruppo A. Pertanto, è <b>inutile</b> iniettare nella madre anticorpi anti-Rh.		
<b>F</b> A, Rh <sup>-</sup> I <sup>A</sup> i, dd	X	<b>M</b> B, Rh <sup>+</sup> I <sup>B</sup> i, DD
↓		
Primo figlio: <b>0, Rh<sup>+</sup></b>		
↓		
In questo caso, gli eritrociti del bambino, essendo di gruppo 0 (cioè mancando degli antigeni A e B) non vengono aggrediti dagli anticorpi materni, che sono anti-B. Pertanto, è <b>necessario</b> iniettare nella madre anticorpi anti-Rh allo scopo di eliminare le cellule del neonato dall'organismo materno ed evitare così la sensibilizzazione.		

## GENI CONCATENATI IN UNO STESSO CROMOSOMA PRESENTANO RAPPORTI MENDELIANI ATIPICI

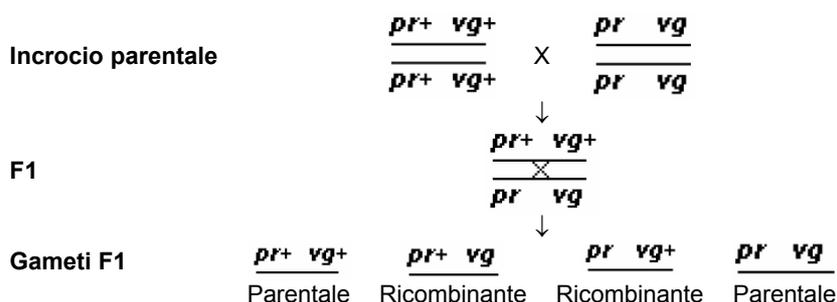
Poco tempo dopo la riscoperta del lavoro di Mendel, si osservarono dati anomali sugli incroci di ibridi in un esperimento condotto da **Bateson** e **Punnett** nei piselli. In un tipico incrocio di ibrido tra una linea pura con fiori **viola** e granuli pollinici **allungati** ed un'altra linea pura con fiori **rossi** e granuli pollinici **rotondi**, in cui il carattere "fiori viola" è dominante sul carattere "fiori rossi" e il carattere "granuli pollinici allungati" è dominante su "granuli pollinici rotondi", si aspettavano un tipico rapporto 9:3:3:1 incrociando le piante della F<sub>1</sub>. I risultati ottenuti sono illustrati nella tabella a fianco.

	Osservati	Attesi
Viola, allungati (P_L_)	284	215
Viola, rotondi ((P_ll)	21	71
Rossi, allungati (ppL_)	21	71
Rossi, rotondi (ppll)	55	24
<b>Totale</b>	<b>381</b>	<b>381</b>

In quel tempo, Bateson e Punnett non riuscirono a proporre una spiegazione accettabile per questi risultati. Giunsero a proporre che gli alleli parentali erano **accoppiati**, e che di conseguenza non andavano incontro ad assortimento indipendente come prevedeva la seconda legge di Mendel.

La dimostrazione che a volte i geni che si trovano sullo stesso cromosoma possono essere ereditati in maniera accoppiata venne dagli esperimenti di Thomas Hunt Morgan con *Drosophila*. Morgan incrociò moscerini con **occhi rossi** e **ali normali** (pr<sup>+</sup>pr<sup>+</sup>vg<sup>+</sup>vg<sup>+</sup>) con moscerini con **occhi viola** e **ali vestigiali** (prprvgvg). Qui in basso sono riportati i genotipi della F<sub>1</sub> (le due linee indicano che i due geni si trovano sullo stesso cromosoma). Alla meiosi vengono prodotti **4 tipi di gameti**:

- i **gameti parentali** vengono prodotti normalmente;
- i **gameti ricombinanti** vengono prodotti attraverso un processo chiamato **crossing over** (la X tra i due cromosomi F<sub>1</sub> indica l'avvenuto *crossing over*)



La frequenza con cui si formano i gameti ricombinanti è funzione della distanza tra i geni: più geni sono vicini e meno è frequente il *crossing over*.

Morgan effettuò un **testcross** incrociando moscerini doppi recessivi *prpr vgvg* con quelli F<sub>1</sub>. Il testcross è molto informativo in quanto permette di seguire gli eventi meiotici di un genitore perché tutti i gameti del genitore omozigote portano alleli recessivi. Pertanto, la progenie del reincrocio rappresenta la frequenza dei gameti prodotti dai soggetti F<sub>1</sub>. Un testcross con soggetti F<sub>1</sub> per caratteri indipendenti dà un rapporto 1:1:1:1. Morgan, invece, osservò i risultati riportati nella tabella a fianco.

Gamete F1	Distribuzione nel testcross	Tipo di Gamete
pr <sup>+</sup> vg <sup>+</sup>	1339	Parentale
pr <sup>+</sup> vg	151	Ricombinante
pr vg <sup>+</sup>	154	Ricombinante
pr vg	1195	Parentale