



# LM Sc. Biosanitarie Genetica Umana 2013-2014

## Organizzazione del genoma umano I



### LEZIONE 7



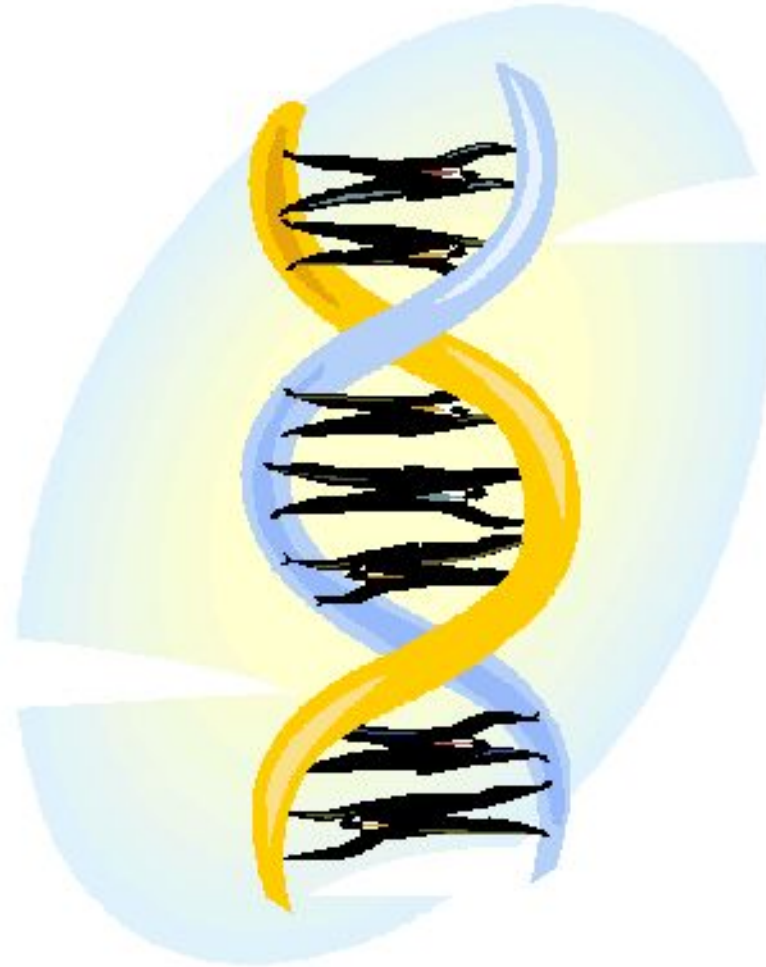
# LM Sc. Biosanitarie Genetica Umana 2013-2014

**Oggi, uno degli obiettivi prioritari è la comprensione dei meccanismi mediante i quali le informazioni contenute nel materiale genetico portano, partendo da una singola cellula, ad originare un organismo altamente differenziato da un punto di vista morfologico, fisiologico.**



LM Sc. Biosanitarie Genetica Umana 2013-2014

## **Il genoma nucleare**





## II DNA nucleare



il "gene" mendeliano e' un entita' astratta  
identificata attraverso un fenotipo dalla modalita' di  
segregazione e dalla mappatura in un LOCUS

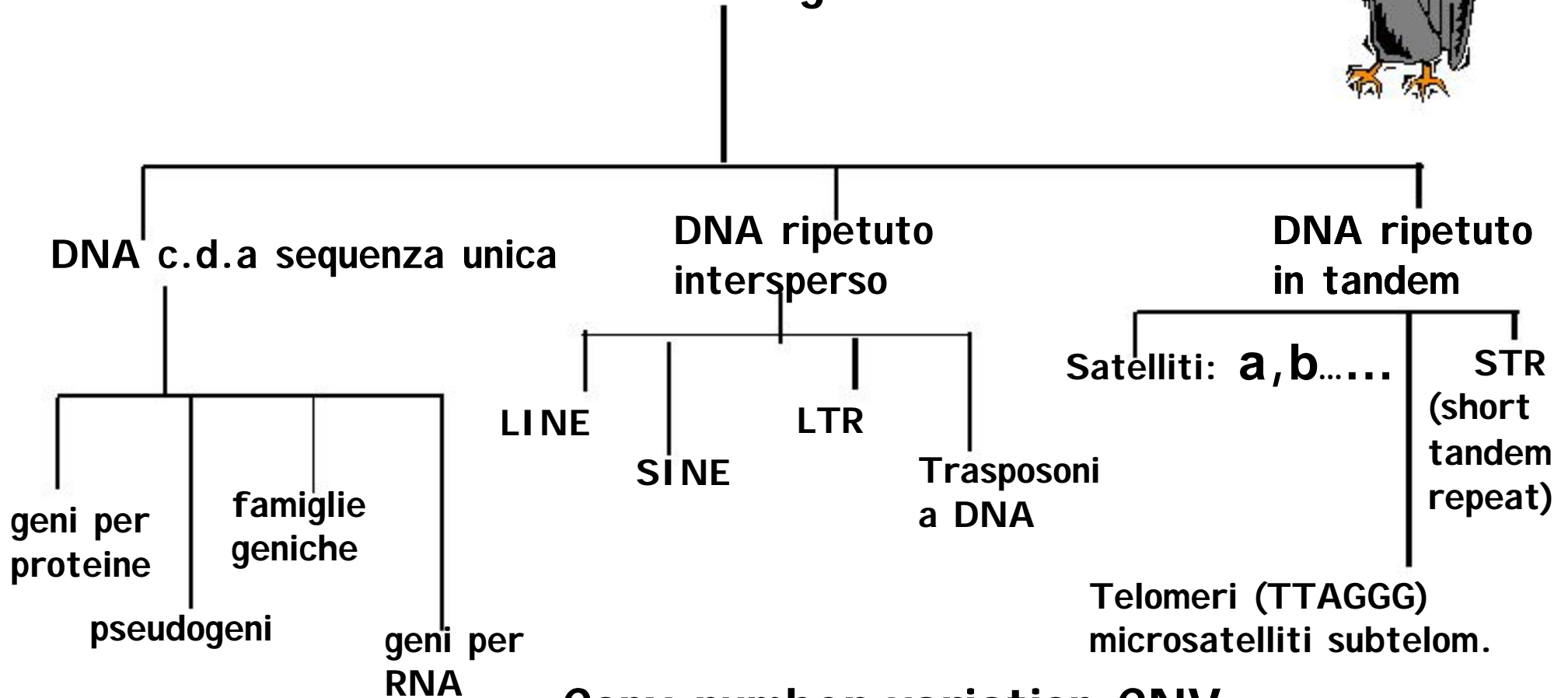


il "gene" molecolare e' una sequenza codificante  
corrispondente ad un trascritto, che mappa nella regione  
identificata dal locus



## Genoma Nucleare

~20.000 geni



Copy number variation: CNV  
Duplicazioni segmentali



## II DNA codificante



- \* di solito in unica copia
- \* puo' far parte di famiglie geniche originatesi per duplicazione. In questo caso i geni possono mantenere funzioni correlate e possono mappare nella stessa regione genomica
- \* la sequenza di DNA non e' necessariamente identica in tutti gli individui: sono presenti SNP anche nelle sequenze esoniche.





# LM Sc. Biosanitarie Genetica Umana 2013-2014

## II DNA che codifica proteine (~1,1% del genoma)

### GENI CHE CODIFICANO

### ORGANIZZAZIONE

### ESEMPI

Stesso prodotto

Spesso raggruppati

geni per tRNA, istoni ...

Isoforme proteiche o  
isoenzimi tessuto-specifici

Talvolta raggruppati  
talvolta non sintenici

amilasi pancreatica e salivare  
a-actina scheletrica e cardiaca

Isoenzimi specifici per  
differenti compartimenti cellulari

Di solito non sintenici

Aldeide deidrogenasi (9e12)  
Aconitasi(9e22)...

Enzimi della stessa  
via metabolica

Di solito non sintenici

Subunita' della stessa  
molecola

Di solito non sintenici

catene dell'emoglobina 16 e 11  
immunoglobuline .....

Ligando e recettore

Di solito non sintenici



LM Sc. Biosanitarie Genetica Umana 2013-2014


# Famiglie multigeniche








## Famiglie multigeniche

 40% del genoma e' composto da gruppi di sequenze non alleliche che mappano percio' in locus diversi, ma sono strettamente correlate, sono presenti cioe' sequenze con un numero di copie multiple.

 Tradizionalmente sulla base della cinetica di riassociazione il genoma umano e' suddiviso in:

- \* DNA a singola copia o con un numero di copie molto basso
- \* DNA moderatamente ripetitivo
- \* DNA altamente ripetuto



## Famiglie multigeniche



**Il numero di copie di una sequenza puo' essere identificato e studiato attraverso:**

- \* il sequenziamento per identificare l'appartenenza di nuove sequenze ad una famiglia gia' descritta e definire il grado di omologia fra le diverse copie.**
- \* L'analisi su Southern blot di una nuova sequenza clonata rivela la presenza di un pattern complesso di ibridazione. La sequenza puo' quindi essere utilizzata per identificare e clonare le altre. Lo screening di una library genomica identifica un numero di positivi superiori all'atteso e conferma la supposizione consentendo il clonaggio delle sequenze correlate.**
- \* A partire da una sequenza nota di cui e' noto esistere copie nel genoma attraverso l'uso di primers degenerati delle regioni che si suppone siano conservate, si possono amplificare tramite PCR, le altre sequenze**



## Famiglie multigeniche



La definizione di famiglia e' operativa, e' indipendente dalla natura delle sequenze



Due sequenze vengono definite come appartenenti alla stessa famiglia quando presentano omologia di sequenza anche in una regione ristretta della sequenza

\* Famiglie multigeniche: DNA ripetuto che contiene geni funzionali

\* Famiglie di sequenze di DNA non genico



# LM Sc. Biosanitarie Genetica Umana 2013-2014

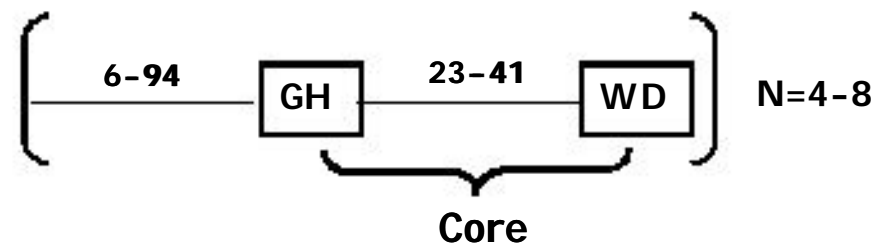
## Famiglie multigeniche

Le famiglie presentano variabilità nella omologia con la sequenza di riferimento e nel grado con cui le sequenze conservate definiscono la famiglia. Ne deriva che l'appartenenza ad una famiglia è data non solo dall'omologia complessiva, ma dal presentare un dominio condiviso o organizzazione simile

\* Famiglia della DEAD box: geni per enzimi coinvolti nella maturazione dell' RNA come inizio della traduzione e splicing . Vi sono 8 motivi aminoacidici conservati compresa la DEADbox : Asp-Glu-Ala-Asp



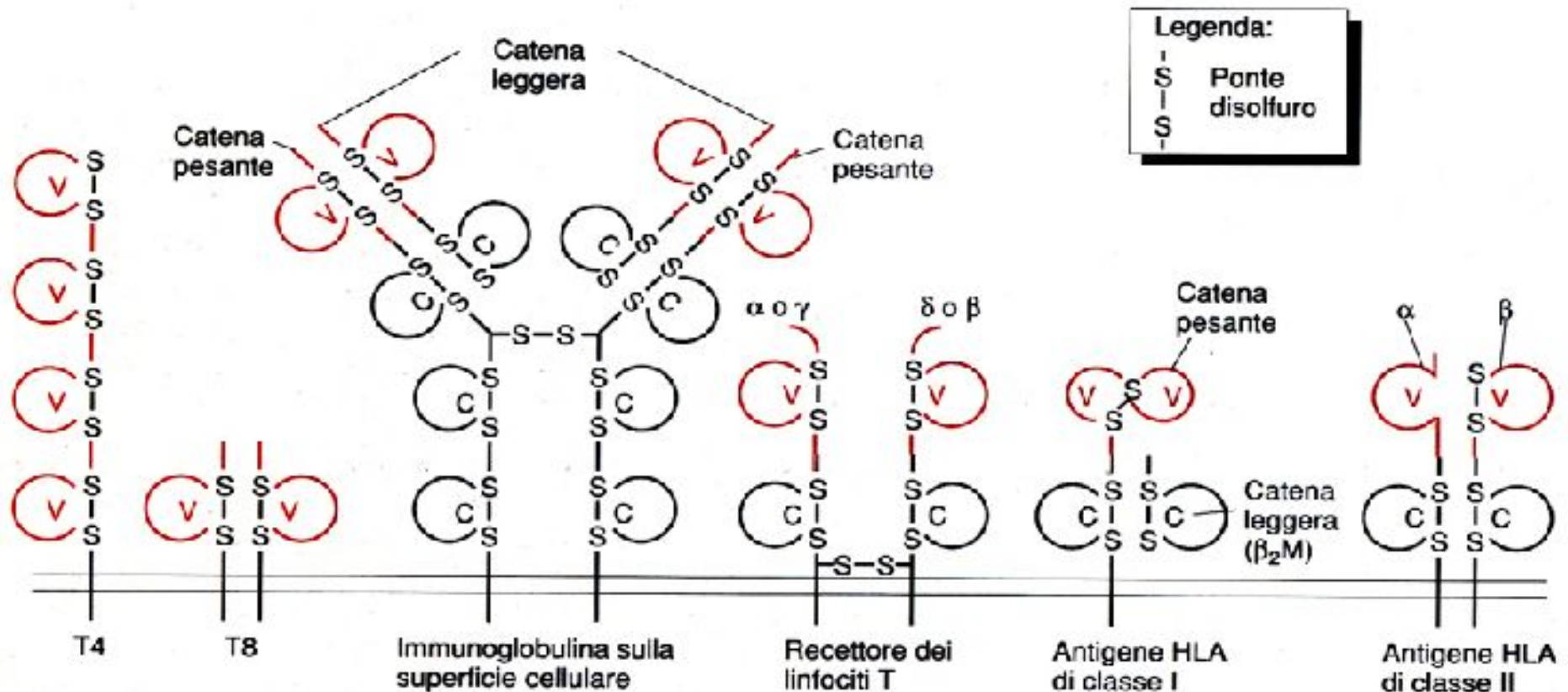
\* Famiglia dell'unità ripetuta W D: geni che codificano per prodotti con funzioni diverse, ma tutti coinvolti nella regolazione cellulare (divisione, trascrizione). I prodotti presentano da 4 a 8 unità ripetute in tandem, contenenti un "core" di lunghezza fissa (27-45AA) che termina con il dipeptide WD: Trp-Asp. Il WD è preceduta da un'unità la cui lunghezza può variare nelle diverse ripetizioni





## Famiglie multigeniche

Le famiglie presentano variabilità nella omologia con la sequenza di riferimento e nel grado con cui le sequenze conservate definiscono la famiglia. Ne deriva che l'appartenenza ad una famiglia è data non solo dall'omologia complessiva, ma dal presentare un dominio condiviso o organizzazione simile








# LM Sc. Biosanitarie Genetica Umana 2013-2014

## Famiglie geniche classiche

Famiglia	N° di copie	Organizzazione	Localizzazione cromosomica
Raggruppamento dei geni C4 del complemento	2	Unità ripetute composite in tandem lunghe ~ 30 kb; entrambe espresse	6p21.3
Raggruppamento dell'ormone della crescita	5	Raggruppati in 67 kb; uno pseudogene convenzionale	17q22-24
Raggruppamento dei geni $\alpha$ -globinici	7	Raggruppati in ~ 50 kb; tre geni funzionali, un gene espresso con funzione ignota, tre pseudogeni convenzionali ( <i>Figura 8.6</i> )	16p13.3
Geni della catena pesante HLA di classe I	~ 20	Raggruppati in 2 Mb; sei sono espressi, quattro sono pseudogeni convenzionali, sette sono geni troncati o frammenti genici ( <i>Figura 8.4</i> )	6p21.3
Geni HOX	38	Organizzati in quattro raggruppamenti ( <i>Figura 9.5</i> )	2p, 7, 12, 17
Geni istonici	100	Raggruppati in pochi punti, notevole il raggruppamento composito in 1p21	1p21, 6, 12q

 i membri presentano un elevato grado di omologia per quasi tutta la loro sequenza codificante. L'origine evolutiva e' chiara come pure la correlazione della funzione. La genesi da poche sequenze ancestrali di alcune famiglie geniche di questo tipo, che spesso si presentano sinteniche, e' dovuta alla evoluzione concertata (concerted evolution). Quando si presentano raggruppati la loro espressione puo' essere coordinata da un unica regione di controllo LCR.





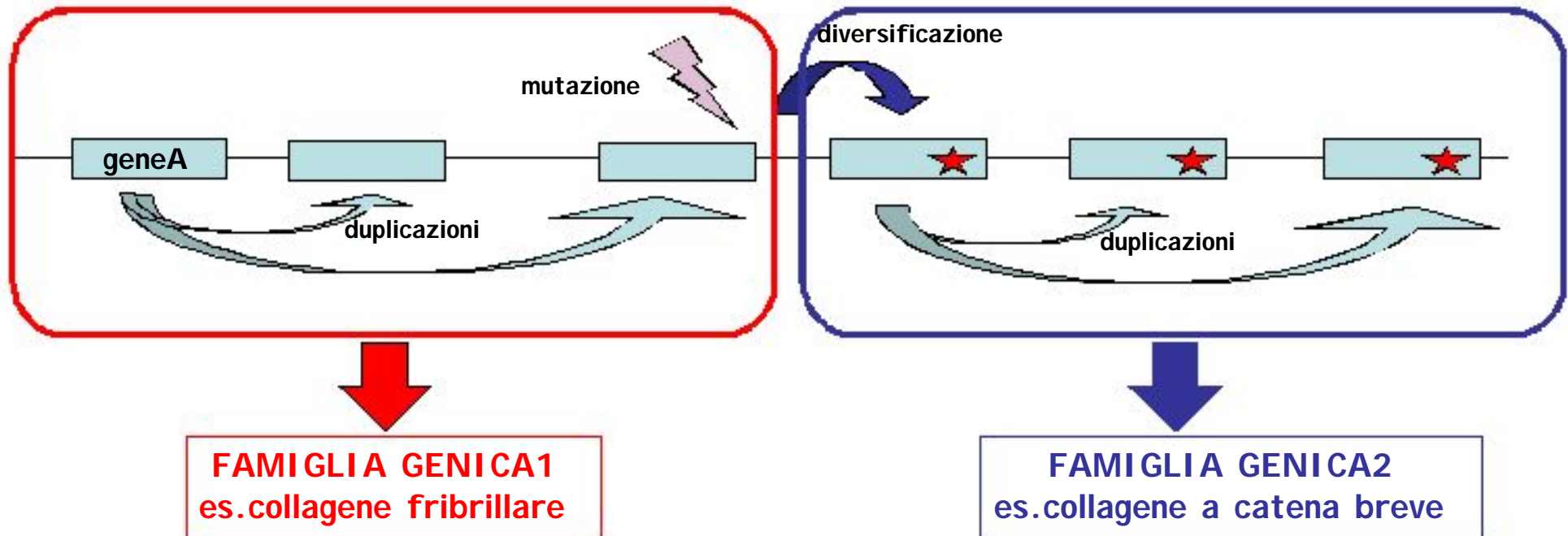


# LM Sc. Biosanitarie Genetica Umana 2013-2014

## Origine della famiglia del collagene



Tali geni si sarebbero originati in seguito a fenomeni di DUPLICAZIONE di un unico gene ancestrale e successiva diversificazione per effetto di mutazioni nelle diverse copie.



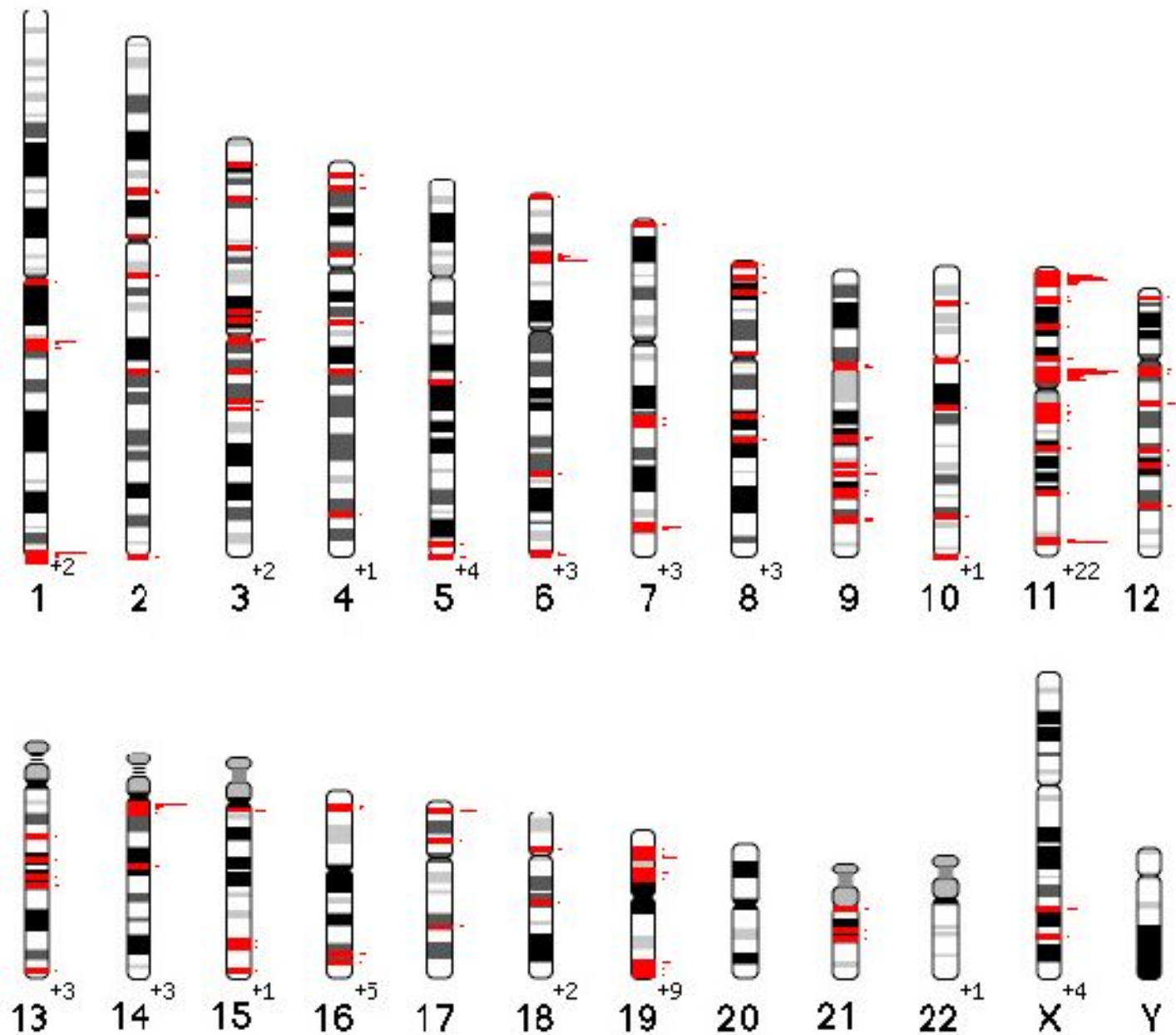
SEBBENE DERIVINO DA UN GENE ANCESTRALE COMUNE I GENI PER IL COLLAGENE SONO DISPERSI NEL GENOMA, MAPPANO CIOE' SU CROMOSOMI DIVERSI:

es. il gene per la catena  $\alpha 1(I)(COA1)$  e' localizzato sul chr17, mentre esistono geni per altre catene del collagene sui cromosomi 2, 7, 12 etc.



# LM Sc. Biosanitarie Genetica Umana 2013-2014

OR





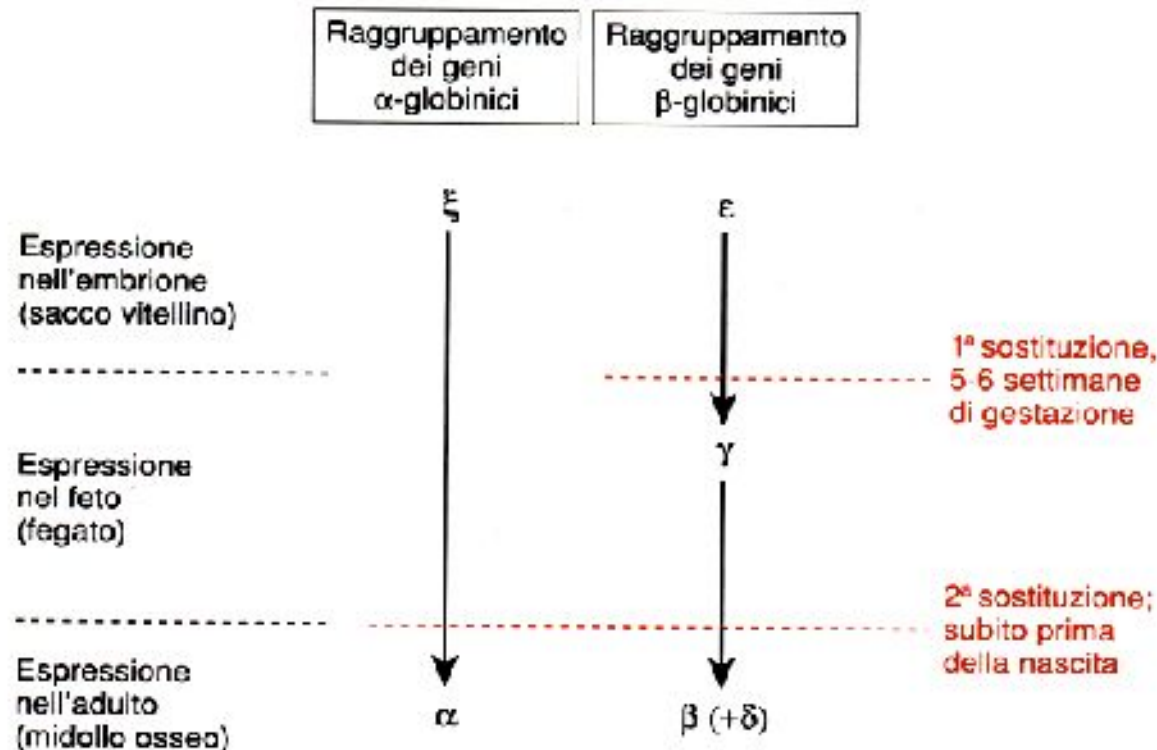
# LM Sc. Biosanitarie Genetica Umana 2013-2014

## Famiglie geniche classiche: regolazione

La regolazione avviene nel tempo seguendo l'ordine lineare dei locus lungo il cromosoma




Nel caso dei geni globinici l'espressione è modulata nel corso dello sviluppo producendo forme di emoglobina differenti nei diversi stadi, la differenza è legata alla diversa affinità per l'ossigeno necessaria nei diversi periodi di sviluppo. Si instaura perciò l'alternanza delle emoglobine

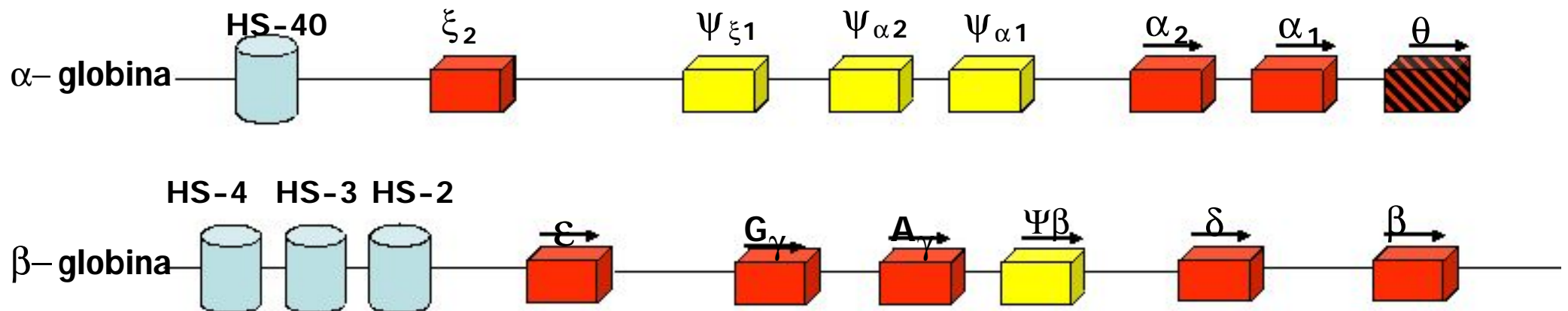




## Controllo dei cluster globinici

 Le LCR si trovano a monte dei raggruppamenti e la loro funzione sarebbe quella di organizzare il raggruppamento in un dominio di cromatina attiva, agendo come enhancer.


 La cromatina attiva si presenta sensibile alla Dnasi I e grazie a questa caratteristica sono state identificate le LCR per i due aggruppamenti globinici. E' stato anche possibile riconoscere che questa ipersensibilita' e' modulata nei diversi stadi di sviluppo

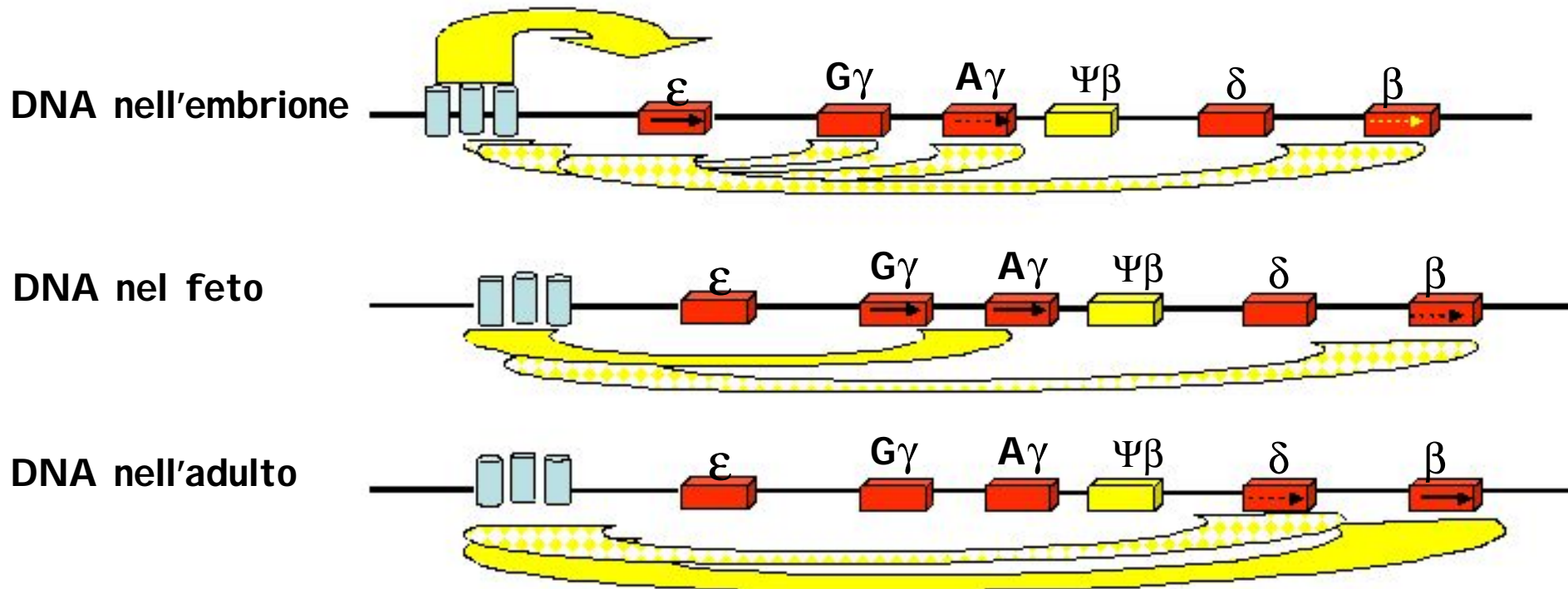






## Controllo dei cluster globinici

 Gli enhancer sono brevi sequenze che agiscono in cis. Nel caso dei geni globinici sono costituiti da sequenze di riconoscimento per fattori di trascrizione eritroide -specifici. Si ritiene che l'alternanza delle emoglobine sia legata oltre che a fenomeni di competizione dei geni per interagire con le LCR, anche all'intervento di silenziatori gene-specifici, modulati durante lo sviluppo.





## Famiglie multigeniche



### Famiglie multigeniche: DNA ripetuto che contiene geni funzionali

Le famiglie presentano variabilità nella omologia con la sequenza di riferimento e nel grado con cui le sequenze conservate definiscono la famiglia. Ne deriva che l'appartenenza ad una famiglia è data non solo dall'omologia complessiva, ma dal presentare un dominio condiviso o organizzazione simile. Si possono presentare raggruppati o distribuiti nel genoma. Alcuni membri possono essere non funzionali:

**pseudogeni**





# LM Sc. Biosanitarie Genetica Umana 2013-2014



**NON sono dispense, ma un ausilio allo studio sul libro**