

DOMINANZA / RECESSIVITÀ

- Un carattere si dice dominante quando si manifesta nell'eterozigote e recessivo quando NON si manifesta nell'eterozigote
 - Si noti che la dominanza/recessività è una caratteristica del carattere e non del gene
-

PURTROPPO E' PIU' COMPLICATO DI COSI'

- La trasmissione dei caratteri ereditari, avviene, non sempre secondo le modalità descritte da Mendel:
 - Eccezioni alla I legge o legge della dominanza: variazioni dei rapporti fenotipici
 - Eccezioni alla II legge o legge della segregazione: sindromi da mancata disgiunzione
 - Eccezioni alla III legge o legge dell'assortimento indipendente: ereditarietà di geni concatenati

ECCEZIONI ALLA PRIMA LEGGE

- Ci sono eccezioni (apparenti) all' ereditarietà mendeliana, ovvero casi che presentano caratteristiche che sembrano sottrarsi alla interpretazione mediante le leggi appena esposte: questi riguardano:
 - Gli Alleli letali,
 - La Dominanza incompleta,
 - la Codominanza,
 - Gli Alleli silenti,
 - La Epistasi,
 - La Pleiotropia,
 - la Penetranza incompleta.

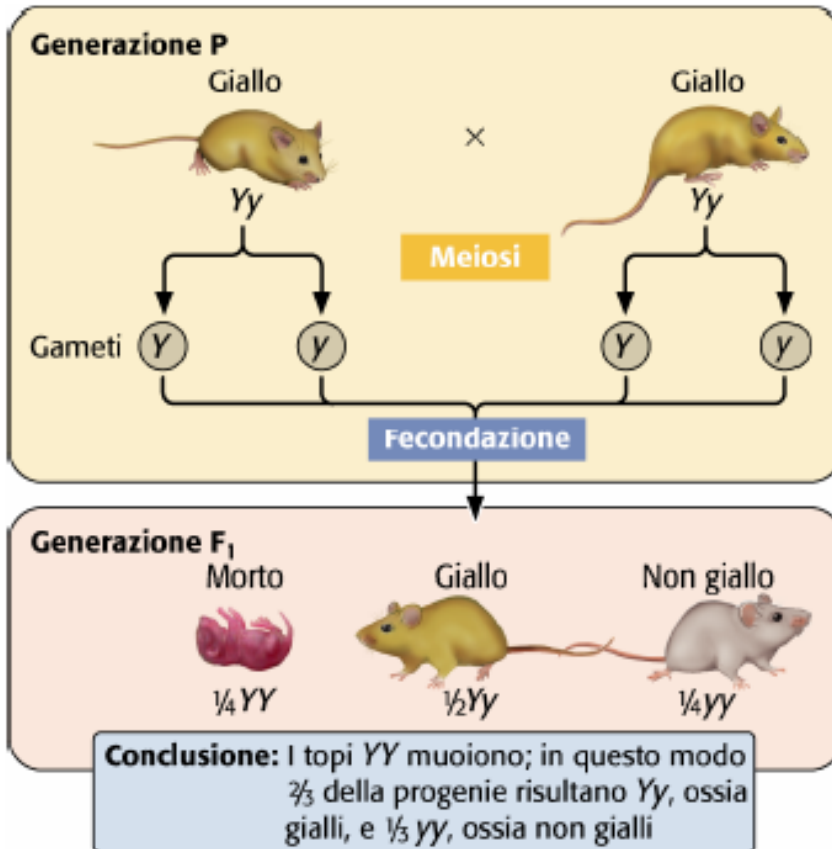
GENI ESSENZIALI (Alleli letali)

- Un allele che determini la morte di un organismo è definito *allele letale* ed il gene in questione è chiamato *essenziale*.
- I geni essenziali sono geni che mutati determinano un *fenotipo letale*:

-Se la mutazione è dovuta ad un *allele letale dominante*:
omo/eterozigoti manifestano fenotipo letale

-Se la mutazione è dovuta ad un *allele letale recessivo*:
solo omozigoti manifestano fenotipo letale.

ALLELI LETALI



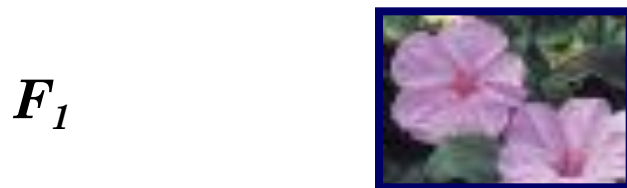
- Sono geni la cui manifestazione fenotipica è la morte dell'individuo
- Portano al decesso in una fase precoce dello sviluppo, sovente prima della nascita
- Se l'allele è recessivo può essere letale allo stato omozigote, ma non a quello eterozigote.

DOMINANZA INCOMPLETA

- Prendiamo per esempio un'altra pianta, la bella di notte (*Mirabilis jalapa*)
- L'incrocio tra la varietà rossa e la varietà bianca



produce fiori ibridi di colore rosa (colore intermedio)

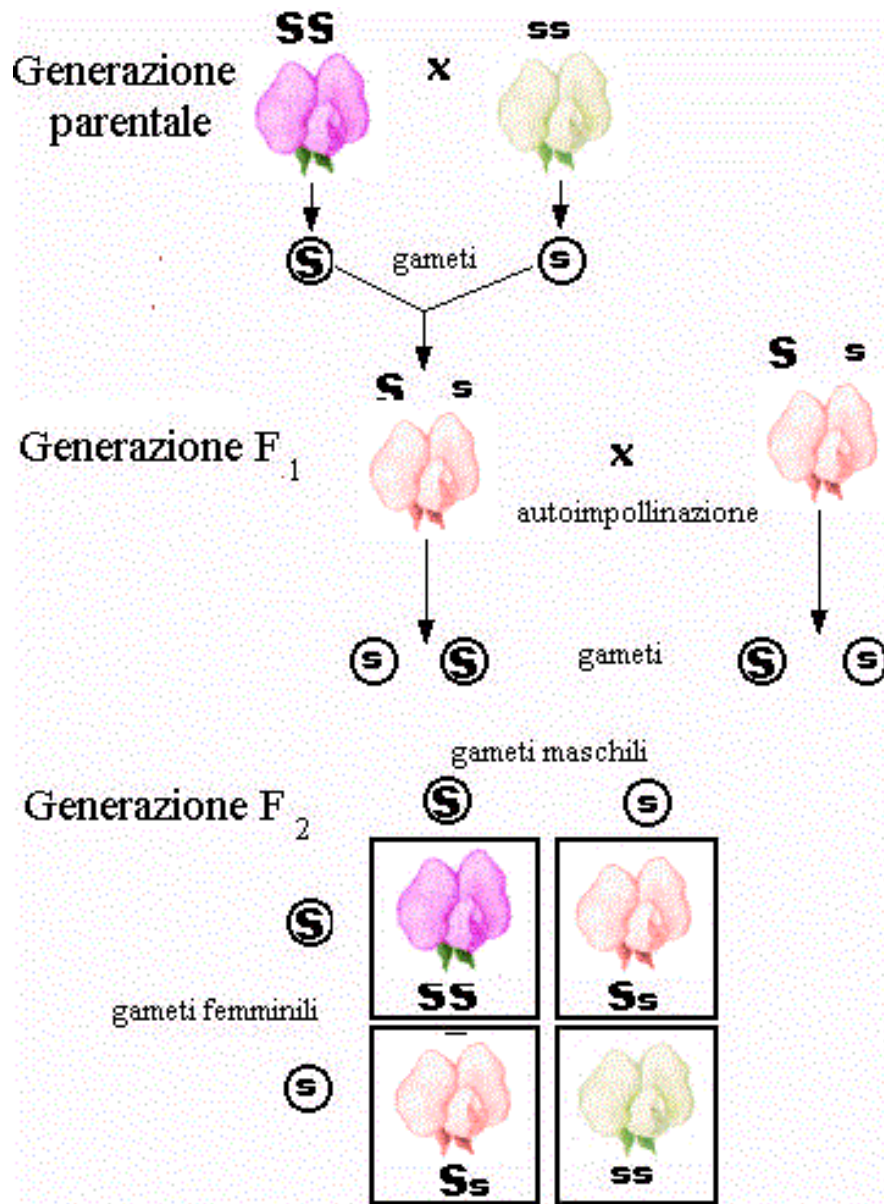


- In questo caso i caratteri "colore" rosso e bianco presentano dominanza incompleta

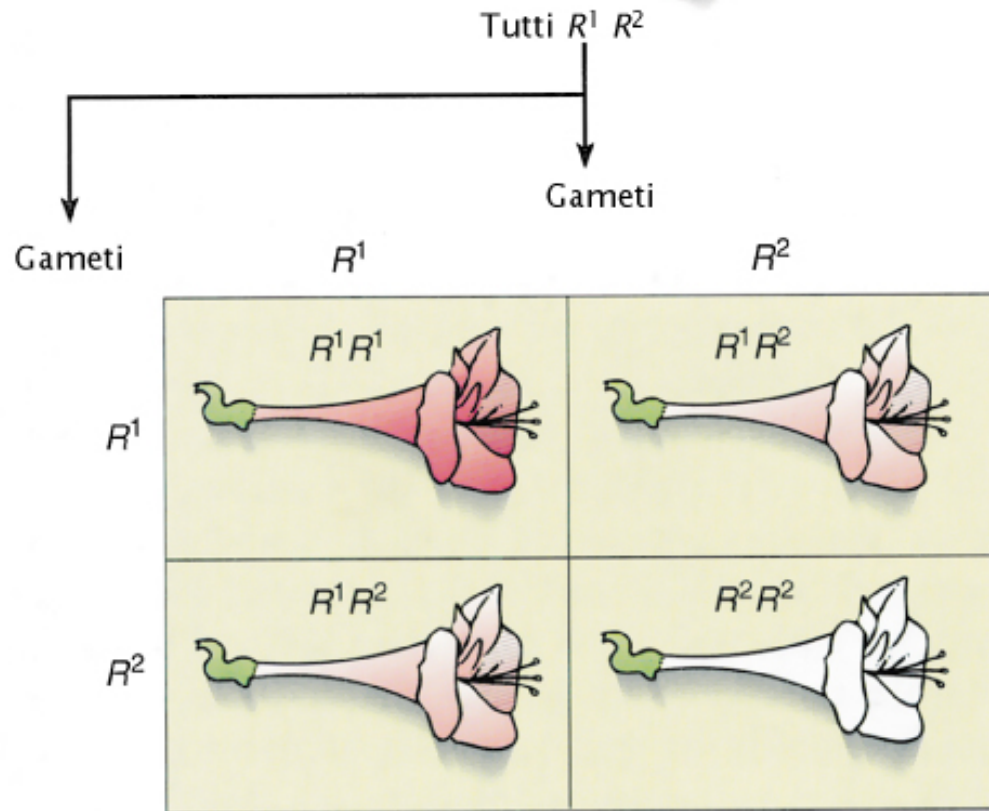
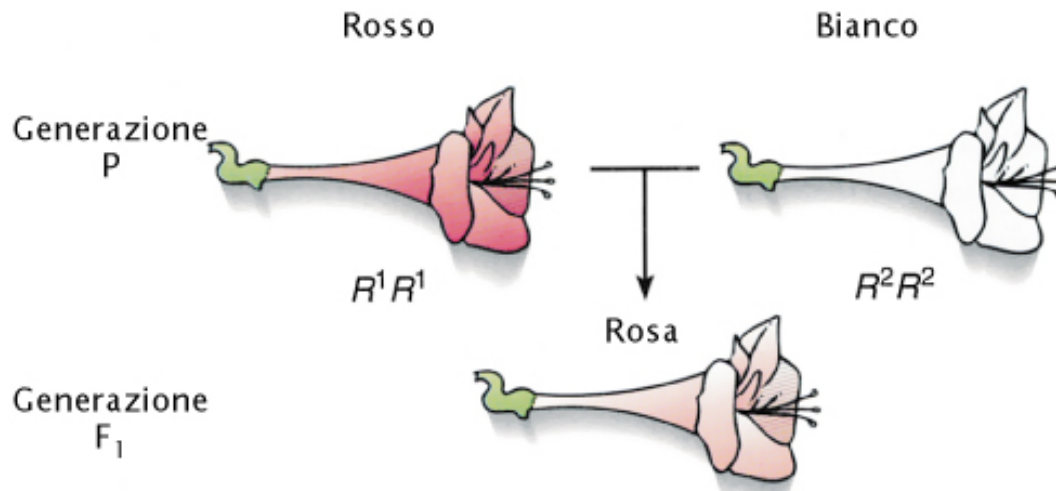


- La I legge di Mendel è però sempre valida perché alla F_2 si otterranno di nuovo piante rosse, rosa e bianche nelle proporzioni genotipiche attese in base a questa legge

1/4 : 1/2 : 1/4



- I rapporti fenotipici sono uguali a quelli genotipici: 1:2:1
- Nell'eterozigote la quantità di pigmento rosso non è sufficiente a dare un fiore rosso.
- *L'allele recessivo* ha una sua influenza sul fenotipo, poiché la mancata produzione del pigmento dimezza la concentrazione



Generazione F₂

~~3
1~~

1
2
1

- Si parla di dominanza incompleta o anche intermedia quando il fenotipo dell'eterozigote è una mescolanza tra il fenotipo dell'omozigote dominante e quello recessivo
- Se il fenotipo dell'eterozigote si differenzia nell'intervallo definito dai due omozigoti, la dominanza è incompleta
- La pleiotropia è, invece, il fenomeno in base al quale un singolo gene determina effetti fenotipici multipli

- DOMINANZA

- Il fenotipo dell'eterozigote è uguale a quello di uno degli omozigoti

- DOMINANZA INCOMPLETA

- 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

CODOMINANZA

- Si ha codominanza quando, in eterozigosi, i due alleli di un gene si esprimono entrambi:
 - Sistema ABO

- La dominanza/recessività non solo dipende dal carattere (e non dal gene), ma nell'ambito di uno stesso carattere si possono avere alleli codominanti rispetto ad alcuni e dominanti rispetto ad altri.
- Si prenda per esempio il sistema di gruppo sanguigno ABO nell'uomo
- Il gruppo sanguigno di ogni individuo è determinato dalla combinazione di due dei tre alleli presenti al locus ABO.
- I tre alleli sono I^A , I^B , i . I rapporti di dominanza/recessività sono:
 - I^A → codominante rispetto a I^B e dominante su i
 - I^B → codominante rispetto a I^A e dominante su i
 - i → recessivo rispetto a I^A e I^B

I GRUPPI SANGUIGNI

- La superficie del globulo rosso contiene un corredo di oltre un centinaio di antigeni, chiamati agglutinogeni. Sulla base dell'assenza/presenza dei vari antigeni il sangue è classificabile in diversi gruppi, nel cui ambito si possono riconoscere due o più differenti tipi. I due principali gruppi sanguigni sono:
 - ABO;
 - Rh.
- I gruppi sanguigni vengono distinti in base alla presenza o meno, sulla membrana dell'eritrocita di particolari glicoproteine dette agglutinogeni o antigeni di superficie
- Le agglutinine plasmatiche sono, invece, anticorpi capaci di distruggere in vitro e in vivo i globuli rossi contenenti antigeni di gruppo diverso tramite una reazione di aggregazione detta agglutinazione

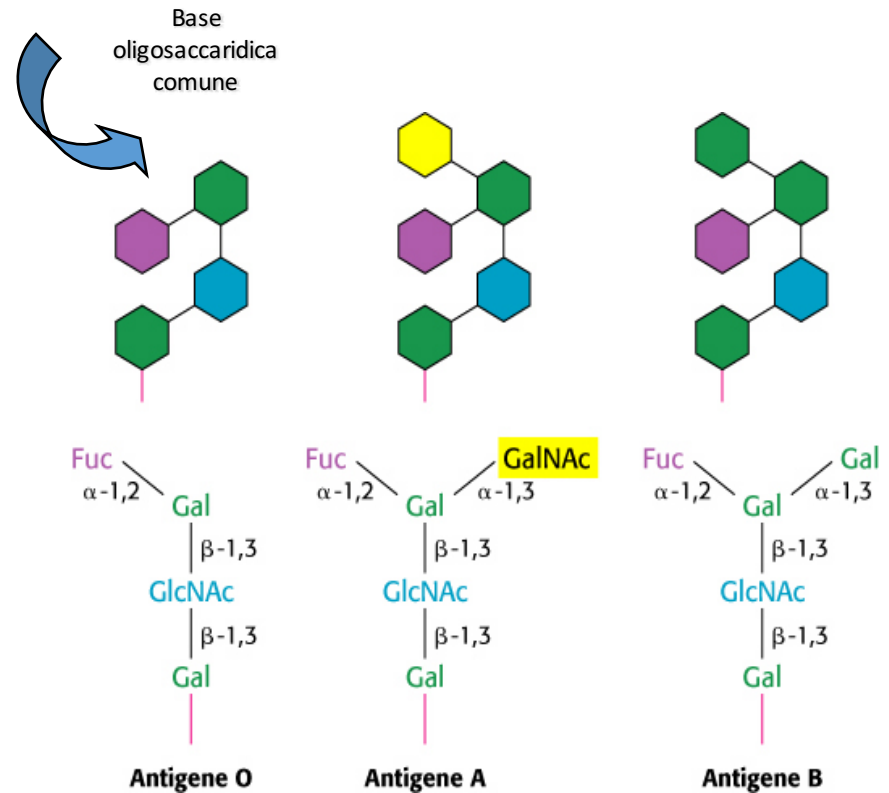
GRUPPI ABO

- I primi gruppi sanguigni identificati sono quelli del sistema noto come *sistema ABO* (A, B, Zero). Nel 1900 Landsteiner dimostrò che i globuli rossi umani contengono *due antigeni* che indicò con *A* e *B*.
- Ciascun *globulo rosso* può contenere l'agglutinogeno:
 - A (gruppo A)
 - oppure quello B (gruppo B)
 - oppure entrambi (gruppo AB)
 - oppure nessuno (chiamato per questo gruppo Zero)

- Le combinazioni alleliche prese a due a due costituiranno i genotipi. Questi determineranno il gruppo sanguigno dell'individuo in funzione dei rapporti di dominanza/recessività

Genotipo	Gruppo sanguigno
$I^A I^A$	A
$I^A i$	A
$I^A I^B$	AB
$I^B I^B$	B
$I^B i$	B
$i i$	0

- Sulla superficie degli eritrociti si trovano carboidrati legati a glicoproteine e glicolipidi, che caratterizzano tre differenti strutture, denominate A, B e O, le quali hanno in comune una base oligosaccaridica, denominata antigene O (o talvolta H).
- L'antigene A e l'antigene B differiscono dall'antigene O perché, legato ad una unità di Galattosio dell'antigene O, con legame $\alpha - 1 - 3$ glicosidico,
 - l'antigene A porta una unità di N - acetilgalattosammina,
 - l'antigene B una unità di Galattosio.



SISTEMA ABO & ALLELIA MULTIPLA

- L'antigene di membrana può presentarsi in 3 forme: **A, B e O** (zero)
- Il gene che codifica per il sistema ABO si trova nel **cromosoma 9** e si presenta nella popolazione umana con 3 alleli: A, B, O.
- Le percentuali relative dei gruppi sanguigni variano nelle diverse popolazioni umane
- Il sistema ABO è, quindi, un esempio di **allelia multipla** in cui, cioè esistono più di due alleli per uno stesso gene



Gruppo A:
il più frequente in Europa



Gruppo B:
assente negli Amerindi



Gruppo 0

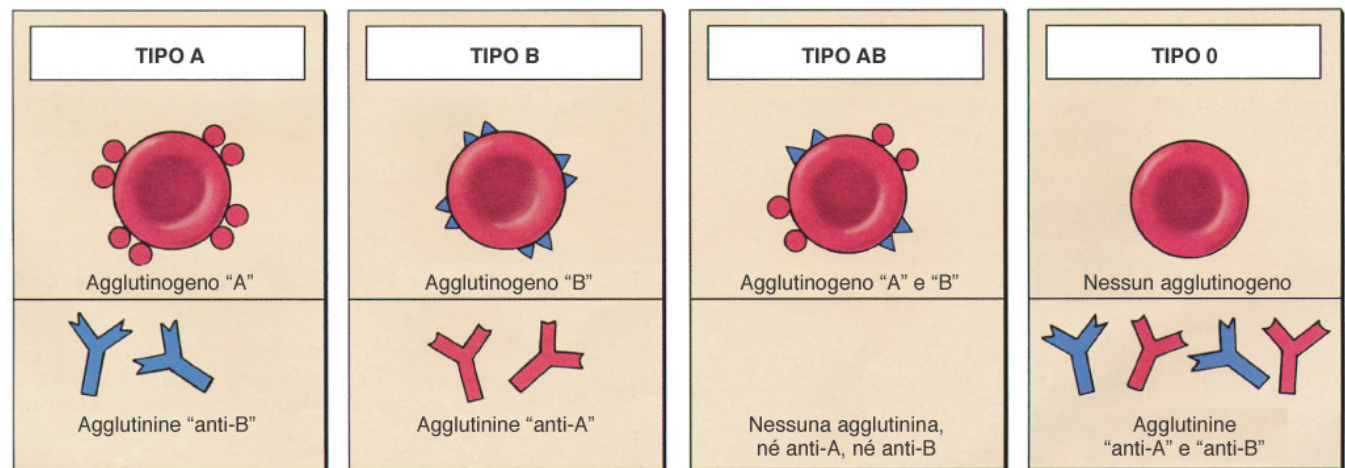
PERCHÉ ESISTONO DIFFERENTI GRUPPI SANGUIGNI?

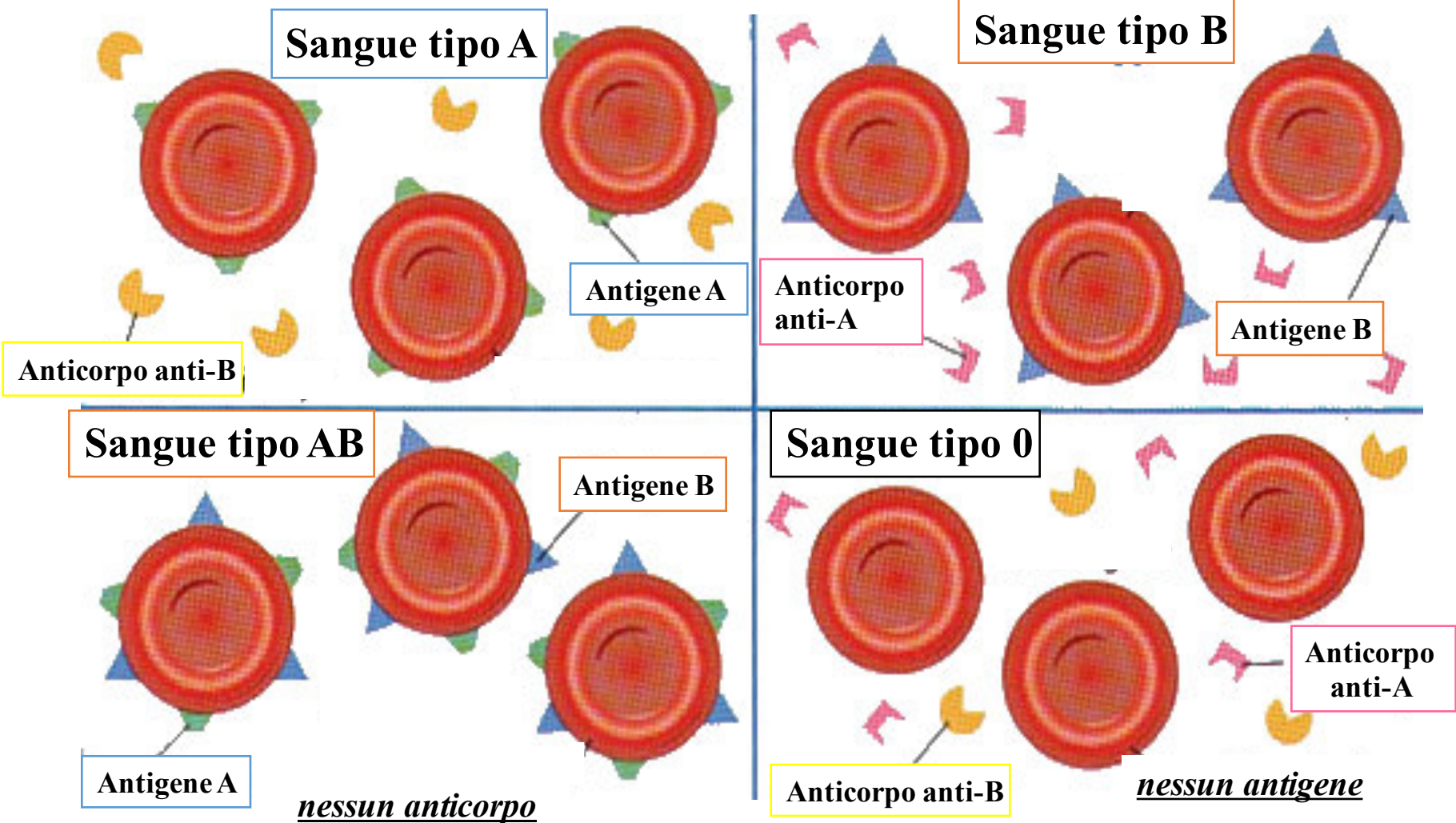
- La presenza nelle popolazioni di differenti antigeni di superficie (differenti gruppi sanguigni) è dovuta alla pressione selettiva esercitata dall'evoluzione che tende negli esseri umani a prevenire il mimetismo dei parassiti
- Se un organismo patogeno, quale un parassita, esprimesse, infatti, sulla sua superficie cellulare un antigene simile ad uno degli antigeni dei gruppi sanguigni, non sarebbe riconosciuto come estraneo dall'organismo umano di una persona con lo stesso antigene e, di conseguenza, si svilupperebbe in quell'organismo in maniera rigogliosa, causando danni; in caso contrario non eserciterebbe alcuna influenza.

- Inoltre il *plasma* sanguigno degli individui di:
 - gruppo A contiene l'agglutinina beta (anti-B) capace di distruggere i globuli rossi del sangue dei gruppi B e AB;
 - gruppo B contiene l'agglutinina alfa (anti-A) capace di distruggere i globuli rossi dei gruppi A e AB;
 - gruppo 0 sono presenti entrambe le agglutinine;
 - gruppo AB nessuna.

FIGURA 20-4

Sierotipo. Il sierotipo dipende dalla presenza degli agglutinogeni sulla superficie degli eritrociti. Il plasma contiene agglutinine, anticorpi che reagiscono con agglutinogeni estranei. La relativa frequenza di ogni sierotipo nella popolazione americana è indicata in Tab. 20-4.

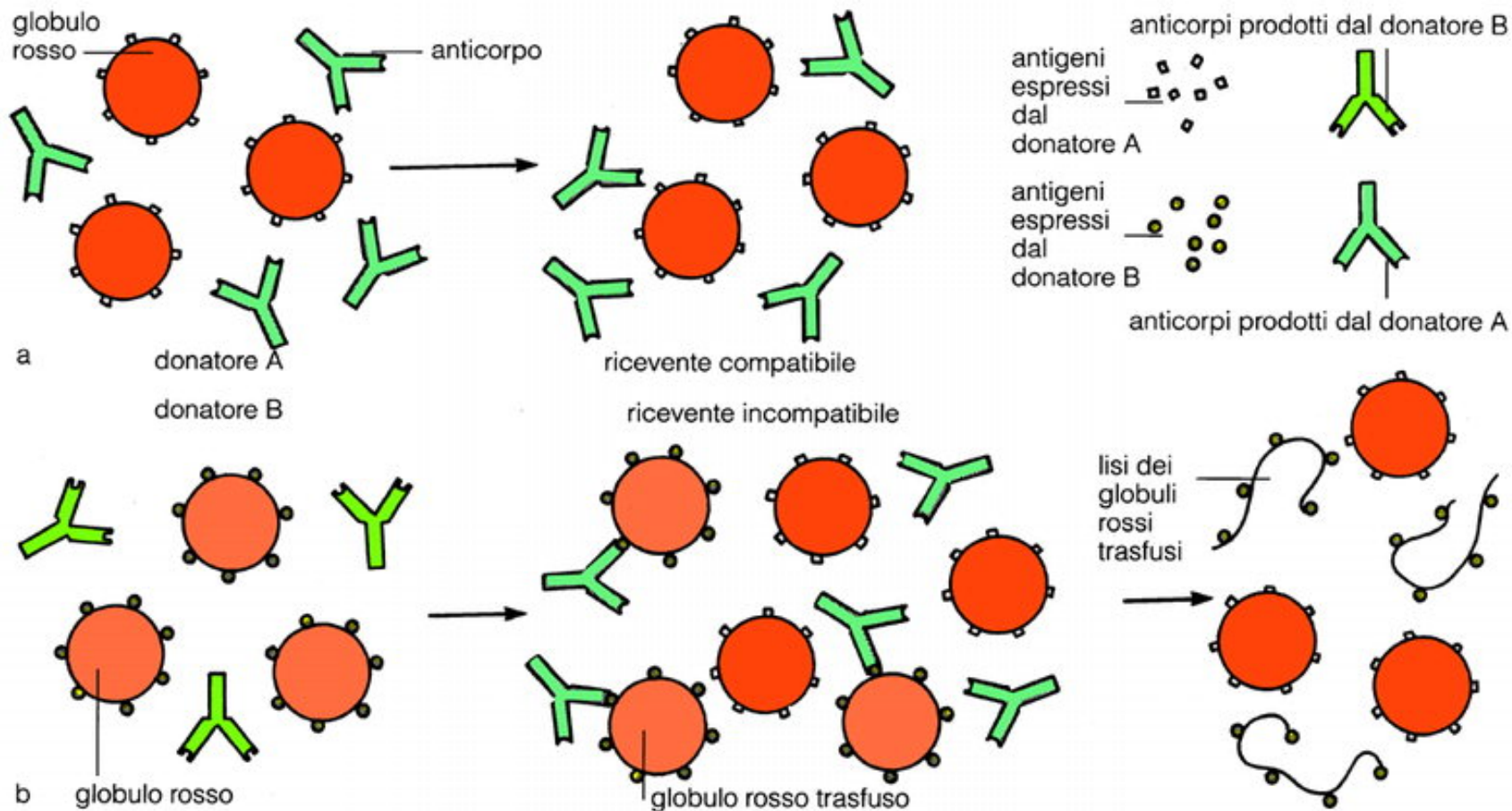




- Ciò ha enorme importanza nella pratica della trasfusione:
il ricevente non deve avere anticorpi rivolti contro i globuli rossi del donatore poichè se ciò si verificasse, la vita stessa del ricevente, sarebbe in pericolo.

















- Gli antigeni di superficie presenti sulla membrana dell'eritrocita di un individuo sono, infatti, riconosciuti come *self* ed ignorati dal proprio sistema immunitario
- Se per esempio l'individuo è di gruppo A presenterà l'antigene A ma nel suo plasma sono presenti agglutinine anti-B, necessarie a distruggere eritrociti di tipo B riconosciuti come estranei, in una reazione nota come reazione crociata:
- Quando per esempio ad un individuo di gruppo A viene trasfuso sangue di gruppo B, le agglutinine riconoscono lo specifico agglutinogeno (anti-B del ricevente riconosce B del donatore):
- Inizialmente quindi i globuli rossi si aggregano fra di loro in un processo definito agglutinazione e successivamente vanno incontro a emolisi ossia a rottura

- Agglomerati e frammenti di eritrociti possono formare ammassi che vanno ad otturare vasi a livello polmonare cardiaco, renale e celebrale, danneggiando in modo irreparabile i tessuti in anossia.
- La lisi può avvenire nei confronti dei globuli rossi del sangue del donatore, per la presenza degli anticorpi nel sangue del ricevente, oppure nei confronti dei globuli rossi del sangue del ricevente quando il sangue del donatore possiede anticorpi in grande quantità, che altrimenti verrebbero diluiti. È quanto si verifica, per esempio, quando abbondante sangue di gruppo O viene trasfuso in un individuo di gruppo A, B oppure AB.



a: i gruppi sanguigni del donatore e del ricevente sono compatibili; non c'è reazione antigene-anticorpo.

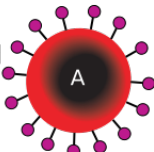
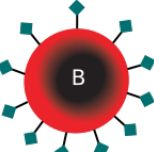
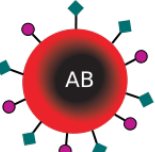
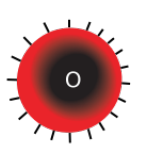


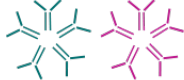



b: i gruppi sanguigni del donatore e del ricevente sono incompatibili; gli anticorpi del ricevente si legano ai recettori dei globuli rossi trasfusi provocandone la distruzione.

















(a) Fenotipo (gruppo sanguigno)	(b) Genotipi (vedi pagg. 263-264)	(c) Anticorpi presenti nel siero	(d) Risultato aggiungendo globuli rossi dei gruppi indicati al siero dei gruppi di sinistra			
			A	B	AB	O
A	$I^A I^A$ O $I^A i$	Anti-B				
B	$I^B I^B$ O $I^B i$	Anti-A				
AB	$I^A I^B$	—				
O	ii	Anti-A Anti-B				

I gruppi sanguigni rappresentano quindi diversi tipi di sangue, distinti in base alla presenza o meno, sul globulo rosso, di antigeni e di agglutinine plasmatiche.

Le agglutinine sono anticorpi capaci di distruggere in vitro e in vivo i globuli rossi contenenti antigeni di gruppo diverso, tramite una reazione di agglutinazione.

Il ricevente non deve avere anticorpi rivolti contro i globuli rossi del donatore poichè se ciò si verificasse, la vita stessa del ricevente, potrebbe essere in pericolo.

	Group A	Group B	Group AB	Group O
Red blood cell type				
Antibodies present	 Anti-B	 Anti-A	None	 Anti-A and Anti-B
Antigens present	A antigen 	B antigen 	A and B antigens 	None

		Receptors			
		A	B	A B	O
Donors	A				
	B				
	A B				
	O				

- Il gruppo 0 è, quindi donatore universale poiché non possiede Ag e quindi non dà reazioni crociate con il sangue del ricevente, ma può ricevere solo dal suo gruppo
- Il gruppo AB è accettore universale perché possedendo entrambi gli Ag non produce agglutinine; può, quindi ricevere da tutti, ma donare solo a se stesso

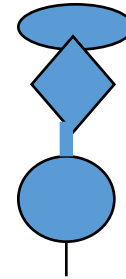
GRUPPO Rh (D)

- Nel 1941 Karl Landsteiner e A.S. Wiener misero in evidenza nei globuli rossi di una scimmia, *Macacus Rhesus*, e successivamente in quelli umani, un nuovo antigene
- Dopo avere inoculato in alcune cavie e conigli campioni di sangue della scimmia *Macacus rhesus* osservarono che il siero dei conigli e delle cavie così immunizzati era in grado di agglutinare l'85% dei globuli rossi umani
- Landsteiner e Wiener chiamarono il fattore agglutinogeno presente sulle emazie umane "Rh", dall'abbreviazione del nome della scimmia.

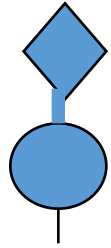
- Il gruppo Rh è Capace di determinare la comparsa di agglutinine specifiche nel sangue di altri individui.
- Come per gli antigeni del sistema ABO, la presenza o l'assenza del fattore Rh è ereditaria ed in base ad essa la popolazione viene suddivisa in due gruppi:
 - Rh^+ in cui è presente
 - Rh^- in cui manca

Fattore Rh

- Il fattore Rh è determinato dalla presenza di un gene, nel cromosoma 1, con 2 alleli: **Rh+** e **Rh-**
- Rh+ è dominante su Rh-
- Ci sono nella popolazione
- 3 genotipi (2 omozigoti, 1 **eterozigote**)
- 2 fenotipi



Rh+

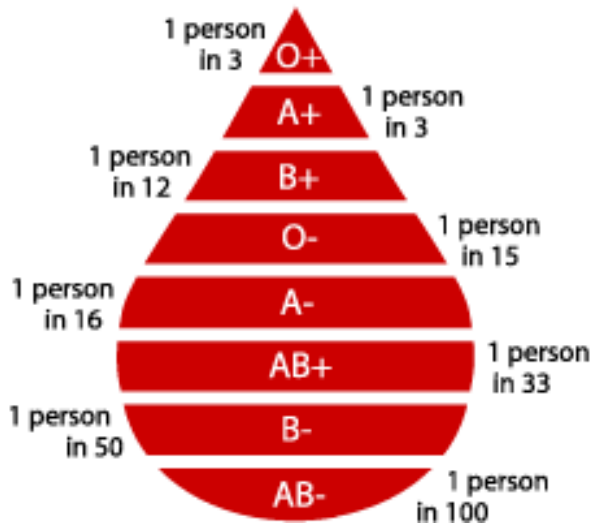


Rh-

alleli	genotipi	fenotipi
Rh+	Rh+ Rh+	Rh+
Rh-	Rh-Rh-	Rh-
	Rh+ Rh-	Rh+

Sistema ABO e fattore Rh

- *i geni dei due tipi di antigeni sono su cromosomi diversi* (sistema ABO nel 9 e fattore Rh nel cromosoma 1) → vengono trasmessi in maniera indipendente
- combinazioni di genotipi → 18
- combinazioni di fenotipi → 8



Combinazioni di fenotipi
(frequenze nella
popolazione mondiale)

A + 34%	A - 6%
B + 9%	B - 2%
O + 38%	O - 7%
AB + 3%	AB - 1%

TIPIZZAZIONE Rh

- La presenza o l'assenza dell'antigene D nel sistema gruppo ematico Rh definisce la positività o la negatività Rh di quell'individuo.
- Contrariamente a quanto segnalato per il sistema ABO, i pazienti Rh negativi non possiedono anticorpi anti-Rh in assenza di una qualche esposizione all'antigene (feto-materna, post-trasfusione, per gravidanza etc.).
- I pazienti Rh-positivi possono pertanto ricevere componenti eritrocitarie sia Rh positive che negative mentre quelli Rh negativi dovrebbero ricevere soltanto componenti eritrocitarie negative, per non incorrere nel rischio di sviluppare anticorpi anti-Rh.

INCOMPATIBILITA' MATERNO-FETALE

- Fenomeno che si verifica allorché, in conseguenza di una precedente sensibilizzazione materna, la madre trasmette al feto, attraverso la placenta, anticorpi che agiscono contro i globuli rossi del feto, scatenando in esso una grave [anemia emolitica](#).
- Questo quadro clinico viene chiamato malattia emolitica del neonato, un tempo definita come eritroblastosi fetale.
- L'incompatibilità materno-fetale si verifica quasi esclusivamente per i sistemi di [gruppi sanguigni ABO e Rh](#):
 - nel primo caso, molto più frequente, la sintomatologia è lieve: L'incompatibilità materno-fetale per il sistema ABO è due volte più frequente della precedente, e si verifica quando la madre è di gruppo 0 e il figlio di gruppo A, più raramente B.
 - nel secondo si può avere la morte del feto.

- Essa si osserva quando una madre con gruppo Rh negativo partorisce un figlio Rh positivo, il che avviene sicuramente se il padre è anch'esso Rh positivo, dal momento che il carattere è dominante.
- Durante la gravidanza a partire dalla quinta settimana, ma soprattutto al momento del primo parto, è facile che vi sia uno scambio di sangue tra il figlio Rh positivo e la madre Rh negativa.
- Questo determinerà la formazione di anticorpi anti-Rh da parte della madre, che verrà così a essere sensibilizzata nei confronti dell'antigene D che determina il carattere Rh positivo.
- Durante una successiva gravidanza il sangue Rh positivo del feto passerà, attraverso la placenta, nel circolo materno, causando una nuova stimolazione e la produzione di una massiccia quantità di anticorpi che, passati al feto, si legheranno ai suoi globuli rossi causandone l'emolisi.
- Data la gravità dell'incompatibilità materno-fetale per il sistema Rh, oggi si somministrano solitamente a ogni gravidanza (entro 48-72 ore dal parto) immunoglobuline anti-D alle madri Rh negative che hanno partorito un figlio Rh positivo, al fine di eliminare i globuli rossi fetali passati alla madre e di prevenire così la sensibilizzazione, che durante le successive gravidanze scatena l'emolisi.

