



Anisn

HUMANITAS
UNIVERSITY

ZANICHELLI

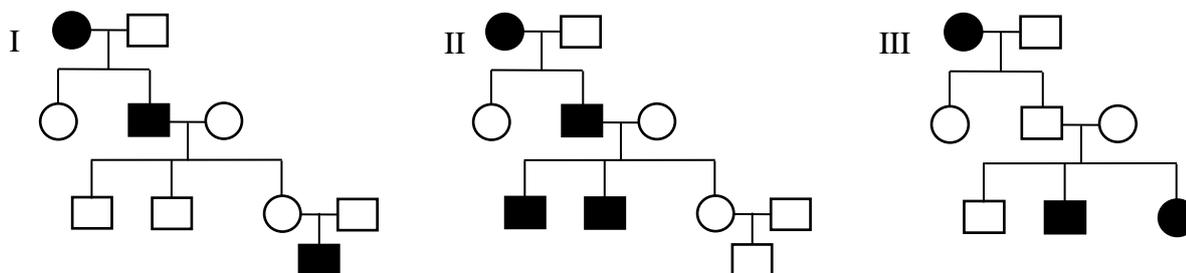
La dominanza negativa

OLIMPIADI DELLE SCIENZE NATURALI 2019 - XVII EDIZIONE
FASE NAZIONALE (TRIENNIO BIOLOGIA)

Le risposte corrette sono indicate in rosso

Le 5 domande che seguono riguardano il fenomeno della dominanza negativa. Le domande sono introdotte da una figura alla quale dovrai fare riferimento per fornire le risposte. Scrivi la risposta a ciascuna domanda nel foglio risposte allegato.

1. Dai dati ricavati da numerosi studi familiari, un gruppo di ricercatori ritiene di potere attribuire una malattia ignota a una mutazione genetica autosomica dominante. Fra i seguenti alberi genealogici quale (o quali) si riferisce (o si riferiscono) a una famiglia nella quale si manifesta la malattia oggetto dello studio?



Legenda:

- Femmina malata
- Femmina sana
- Maschio malato
- Maschio sano

a) I

b) II

c) III

d) I, II e III

2. La malattia è connessa alla mutazione del gene X, in cui una C viene sostituita da una G nel filamento stampo. È noto che il gene X codifica per il peptide x. Non conosci la natura del peptide né la sua funzione, ma sai che la malattia è causata dal malfunzionamento di un enzima che nei soggetti sani neutralizza l'azione di una sostanza dannosa. Si osserva che nei soggetti malati l'enzima neutralizza la sostanza in un tempo che è circa 32 volte superiore al normale. Sulla base di questi dati la causa più probabile della dominanza (detta in questi casi negativa) è che:

- a) Il gene responsabile si trova solo sul cromosoma X, quindi nei mutanti maschi manca il peptide e le mutanti femmine hanno parte del peptide non funzionante.
- b) L'enzima è un omopolimero di subunità tutte uguali del peptide x, e perché sia metabolicamente attivo tutte le subunità devono essere non difettose.**
- c) Il peptide mutato diventa un prione: si ripiega in modo sbagliato e induce i peptidi non mutati dell'eterozigote a ripiegarsi anch'essi nel modo sbagliato.
- d) Sono corrette la b) e la c).

3. Negli individui mutanti è possibile che il peptide non funzioni perché:

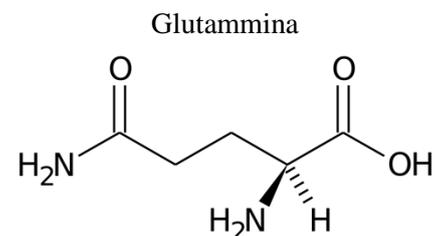
- a) La mutazione introduce un codone di stop, e dunque il peptide tradotto è più corto, con conseguenti alterazioni nella struttura e/o funzione.
- b) La guanina viene metilata nel DNA.
- c) La citosina viene metilata nell'RNA.
- d) Nessuna delle affermazioni precedenti è corretta.**

		SECONDA				LETTERA					
		U		C		A		G			
P R I M A	U	UUU	phe	UCU	ser	UAU	tyr	UGU	cys	U	T
		UUC	phe	UCC	ser	UAC	tyr	UGC	cys	C	E
		UUA	leu	UCA	ser	UAA	stop	UGA	stop	A	R
L E T T A	C	UUG	leu	UCG	ser	UAG	stop	UGG	trp	G	Z
		CUU	leu	CCU	pro	CAU	his	CGU	arg	U	L
		CUC	leu	CCC	pro	CAC	his	CGC	arg	C	E
E R A	A	CUA	leu	CCA	pro	CAA	gln	CGA	arg	A	T
		CUG	leu	CCG	pro	CAG	gln	CGG	arg	G	T
		AUU	ile	ACU	thr	AAU	asn	AGU	ser	U	E
R A	A	AUC	ile	ACC	thr	AAC	asn	AGC	ser	C	R
		AUA	ile	ACA	thr	AAA	lys	AGA	arg	A	A
		AUG	met	ACG	thr	AAG	lys	AGG	arg	G	A
G	G	GUU	val	GCU	ala	GAU	asp	GGU	gly	U	C
		GUC	val	GCC	ala	GAC	asp	GGC	gly	C	
		GUA	val	GCA	ala	GAA	glu	GGA	gly	A	
		GUG	val	GCG	ala	GAG	glu	GGG	gly	G	

ALA ⇒ alanina
 ARG ⇒ arginina
 ASP ⇒ acido aspartico
 ASN ⇒ asparagina
 CYS ⇒ cisteina
 GLU ⇒ acido glutammico
 GLN ⇒ glutammina
 GLY ⇒ glicina
 HIS ⇒ istidina
 ILEU ⇒ isoleucina
 LEU ⇒ leucina
 LYS ⇒ lisina
 MET ⇒ metionina
 PHE ⇒ fenilalanina
 PRO ⇒ prolina
 SER ⇒ serina
 THR ⇒ treonina
 TRY ⇒ triptofano
 TYR ⇒ tirosina
 VAL ⇒ valina

4. Una malattia autosomica dominante diffusa è la corea di Huntington, malattia genetica neurodegenerativa che esordisce tipicamente durante la mezza età. Si tratta di una malattia da espansione di triplette: nel gene HTT, che codifica la proteina *huntingtina*, è presente un tratto in cui è ripetuta più volte la sequenza CAG, che codifica per l'amminoacido glutammina. Negli individui sani le ripetizioni sono meno di 36, mentre una sequenza di 36 o più triplette comporta la produzione di una proteina con caratteristiche diverse. La malattia è soggetta anche al fenomeno genetico dell'anticipazione: compare tanto più precocemente quanto maggiore è il numero delle ripetizioni, il quale tende ad aumentare tra padre e figli per errori nella replicazione del DNA che si verificano durante la spermatogenesi. Nei malati, le proteine mutate formano aggregati:

- Stabilizzati da interazioni idrofobiche che si accumulano nel sistema circolatorio.
- Stabilizzati da interazioni idrofobiche che si accumulano nel sistema nervoso.
- Stabilizzati da legami a idrogeno che si accumulano nel sistema circolatorio.
- Stabilizzati da legami a idrogeno che si accumulano nel sistema nervoso.**



5. Nel mondo ci sono in media 50-100 casi di corea di Huntington ogni 1.000.000 persone, ma ci sono alcuni picchi locali, ad esempio nelle popolazioni isolate della regione del lago Maracaibo in Venezuela la malattia colpisce fino a 7.000 individui su 1.000.000. Indica se ciascuna delle affermazioni seguenti è vera o falsa.

- Alterando il successo della spermatogenesi, la corea di Huntington compromette le capacità riproduttive dei maschi affetti, dunque l'incidenza è in costante diminuzione. **FALSA**
- Il picco di incidenza in Venezuela è dovuto a un particolare fenomeno di flusso genico. **FALSA**
- Il picco di incidenza in Venezuela è dovuto sicuramente a un fenomeno di collo di bottiglia. **FALSA**
- La probabilità di essere affetti è influenzata dal sesso. **FALSA**



**Commento a cura di Mariastella Cascone, Jacopo Del Deo, Alessandro Passera e Michele Russo,
Alumni ANISN**

1. Gli alberi I e III non possono rappresentare una malattia dominante perché la manifestazione del fenotipo salta una generazione, cioè è presente nei figli senza comparire nei genitori. Affinché l'allele della malattia si trasmetta agli individui della generazione successiva, è necessario che almeno uno dei due genitori lo abbia. Nell'ipotesi di una malattia dominante, quindi, il genitore portatore dell'allele manifesterebbe anche il fenotipo malato. Al contrario, questi alberi sono tipici di una malattia autosomica recessiva.
2. La a) è da escludere in quanto la malattia è autosomica. La c) è da escludere perché, se per ipotesi il peptide mutato diventasse un prione, quasi sicuramente porterebbe a una completa perdita di attività enzimatica. La b) è la risposta giusta, e un indizio proviene dal fatto che il fattore di riduzione dell'attività enzimatica sia una potenza di 2. Assumendo che la produzione di proteina dai due alleli sia uguale, ogni omopolimero deve 'scegliere' se incorporare un peptide WT o mutato. Se si assume che l'omopolimero funzioni solo se tutte le subunità sono WT, la probabilità che si assembli un omopolimero funzionante è $(1/2)^N$, con N numero di subunità. In questo caso l'omopolimero è probabilmente un pentamero.
3. La a) è errata perché la mutazione introduce una G al posto di una C nel filamento stampo. Questo significa che nell'mRNA si avrà una C al posto di una G e, come si può vedere nella tabella, non esistono codoni di stop contenenti C. La b) e la c) suggerirebbero un meccanismo di silenziamento epigenetico (metilazione delle C nel DNA), tuttavia nella b) si parla di una guanina, e nella c) dell'RNA.
4. La a) e la c) possono essere escluse perché la corea di Huntington è una malattia del sistema nervoso. Dalla figura si evince che la glutammina è un amminoacido polare per via del gruppo ammidico della catena laterale. Inoltre, non presenta gruppi capaci di instaurare interazioni idrofobiche (anelli aromatici, catene idrocarburiche, ...).
5. La A) è falsa in quanto la corea di Huntington si manifesta nella mezz'età, non compromettendo quindi la capacità riproduttiva dei maschi affetti. La B) è falsa in quanto il picco è dovuto ad un fenomeno di effetto del fondatore (una popolazione a ridotta variabilità genetica discende da un piccolo gruppo di individui fondatori). Il flusso genico tendenzialmente ha l'effetto di arricchire il pool genico della popolazione ricevente, mentre in questo caso il pool genico della popolazione del lago Maracaibo è ridotto. La C) è falsa in quanto, sebbene non si possa escludere che a monte dell'effetto del fondatore ci sia un fenomeno di collo di bottiglia, l'effetto del fondatore potrebbe essere dovuto (come nella maggior parte dei casi) a un fenomeno migratorio. Dunque non è affatto sicuro che il picco sia dovuto a un fenomeno di collo di bottiglia. La D) è falsa e non ci sono elementi per dedurre che sia vera.