

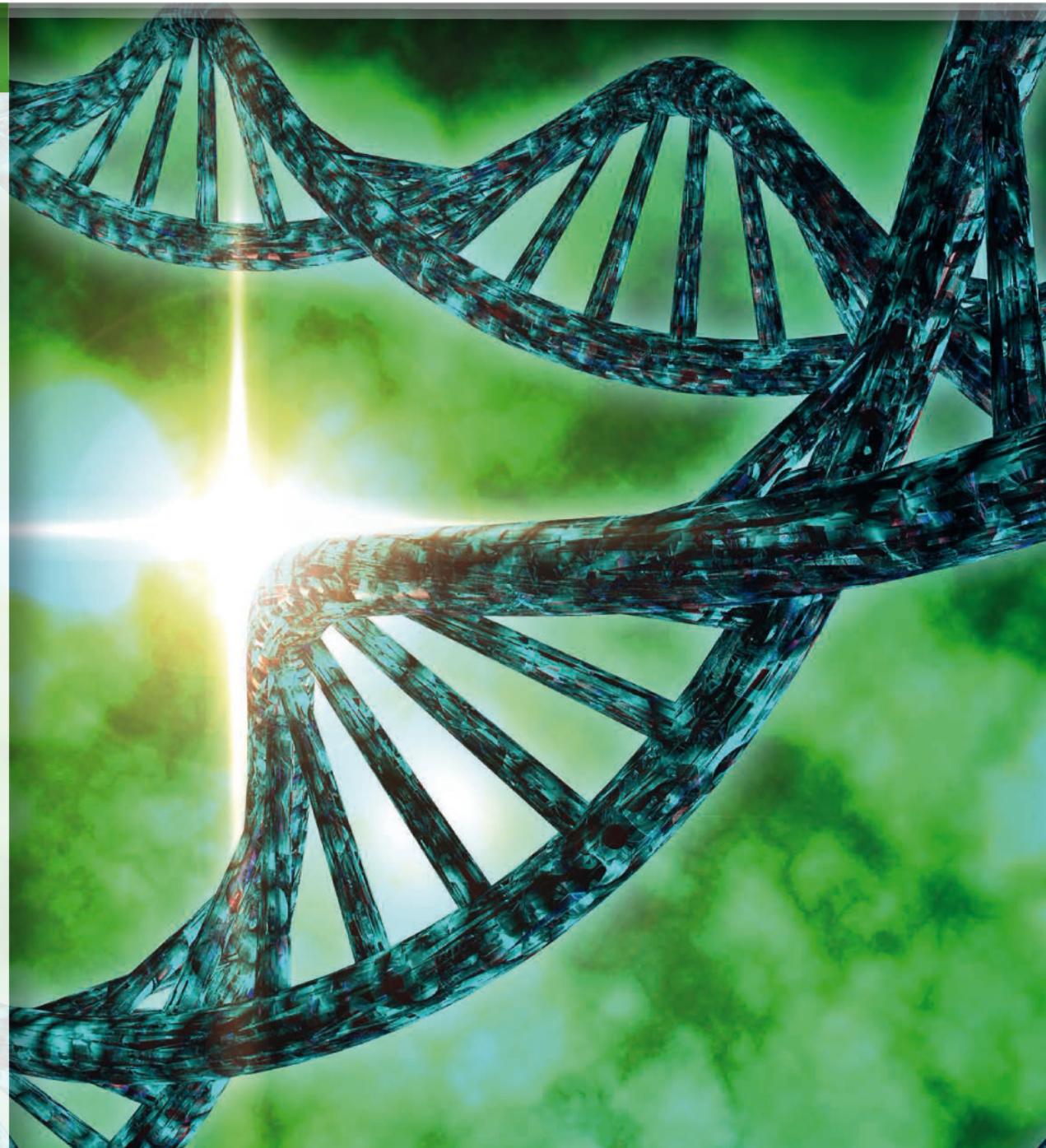


Genetica

II Edizione

Giorgio **Binelli**
Daniela **Ghisotti**

Serena Aceto
Francesco Acquati
Beatrice Bodega
Silvana Dolfini
Renato Fani
Massimo Galbiati
Luca Gianfranceschi
Federica Marini
Silvia Nicolis
Sergio Ottolenghi
Massimiliano Pagani
Alberto Pallavicini
Anna M.G. Poma
Antonella Russo
Giuseppe Saccone
Salvatore Saccone



Accedi all'ebook e ai contenuti digitali

Espandi le tue risorse
un libro che **non pesa**
e si **adatta** alle dimensioni
del **tuoi lettore!**

▼
COLLEGATI AL SITO
EDISES.IT

▼
ACCEDI AL
MATERIALE DIDATTICO

▼
SEGUICI LE
ISTRUZIONI

Utilizza il codice personale contenuto nel riquadro per registrarti al sito **edises.it** e attiva la tua **area riservata**. Potrai accedere alla **versione digitale** del testo e a ulteriori **materiale didattico**.

Scopri il tuo **codice personale** grattando delicatamente la superficie

Il volume NON può essere venduto, né restituito, se il codice personale risulta visibile.
L'accesso al materiale didattico sarà consentito per 18 mesi.

Per attivare i **servizi riservati**, collegati al sito **edises.it** e segui queste semplici istruzioni

Se sei registrato al sito

- clicca su *Accedi al materiale didattico*
- inserisci email e password
- inserisci le ultime 4 cifre del codice ISBN, riportato in basso a destra sul retro di copertina
- inserisci il tuo **codice personale** per essere reindirizzato automaticamente all'area riservata

Se non sei già registrato al sito

- clicca su *Accedi al materiale didattico*
- registrati al sito **edises.it**
- attendi l'email di conferma per perfezionare la registrazione
- torna sul sito **edises.it** e segui la procedura già descritta per *utenti registrati*



Ulteriori materiali e strumenti didattici sono accessibili dalla propria **area riservata** secondo la procedura indicata nel frontespizio.

Dalla sezione **materiali e servizi** della tua area riservata potrai accedere a:

- **Ebook:** versione digitale del testo in formato epub, standard dinamico che organizza il flusso di testo in base al dispositivo sul quale viene visualizzato. Fruibile mediante l'applicazione gratuita Bookshelf, consente una visualizzazione ottimale su lettori e-reader, tablet, smartphone, iphone, desktop, Android, Apple e Kindle Fire.

- **Software di simulazione:** un vastissimo database di quesiti a risposta multipla per effettuare esercitazioni sull'**intero programma** o su **argomenti specifici**.

L'accesso ai contenuti digitali sarà consentito per **18 mesi**.

Genetica

II Edizione

Giorgio Binelli
Daniela Ghisotti

Giorgio Binelli e Daniela Ghisotti

GENETICA – II edizione

Copyright © 2023 EdiSES Edizioni S.r.l. – Napoli

9 8 7 6 5 4 3 2 1 0

2027 2026 2025 2024 2023

Le cifre sulla destra indicano il numero e l'anno dell'ultima ristampa effettuata

A norma di legge è vietata la riproduzione, anche parziale, del presente volume o di parte di esso con qualsiasi mezzo.

L'Editore

L'Editore ha effettuato quanto in suo potere per richiedere il permesso di riproduzione del materiale di cui non è titolare del copyright e resta comunque a disposizione di tutti gli eventuali aventi diritto.

Fotocomposizione:

Fotocomposizione TPM s.a.s. – Città di Castello

Stampato presso

Tipolitografia Sograte S.r.l. - Zona industriale Regnano – 06012 Città di Castello (PG)

per conto della

EdiSES Edizioni S.r.l. – Piazza Dante, 89 – Napoli

www.edises.it assistenza.edises.it

ISBN 978 88 3623 143 0

I curatori, l'editore e tutti coloro in qualche modo coinvolti nella preparazione o pubblicazione di quest'opera hanno posto il massimo impegno per garantire che le informazioni ivi contenute siano corrette, compatibilmente con le conoscenze disponibili al momento della stampa; essi, tuttavia, non possono essere ritenuti responsabili dei risultati dell'utilizzo di tali informazioni e restano a disposizione per integrare la citazione delle fonti, qualora incompleta o imprecisa.

Realizzare un libro è un'operazione complessa e, nonostante la cura e l'attenzione poste dagli autori e da tutti gli addetti coinvolti nella lavorazione dei testi, l'esperienza ci insegna che è praticamente impossibile pubblicare un volume privo di imprecisioni. Saremo grati ai lettori che vorranno inviarci le loro segnalazioni e/o suggerimenti migliorativi sulla piattaforma *assistenza.edises.it*

[AUTORI]

Serena Aceto

Università degli Studi di Napoli "Federico II"

Francesco Acquati

Università degli Studi dell'Insubria

Giorgio Binelli

Università degli Studi dell'Insubria

Beatrice Bodega

Università degli Studi di Milano

Silvana Dolfini

Università degli Studi di Milano

Renato Fani

Università degli Studi di Firenze

Massimo Galbiati

Università degli Studi di Milano

Daniela Ghisotti

Università degli Studi di Milano

Luca Gianfranceschi

Università degli Studi di Milano

Federica Marini

Università degli Studi di Milano

Silvia Nicolis

Università degli Studi di Milano-Bicocca

Sergio Ottolenghi

Università degli Studi di Milano-Bicocca

Massimiliano Pagani

Università degli Studi di Milano

Alberto Pallavicini

Università degli Studi di Trieste

Anna M.G. Poma

Università degli Studi dell'Aquila

Antonella Russo

Università degli Studi di Padova

Giuseppe Saccone

Università degli Studi di Napoli "Federico II"

Salvatore Saccone

Università degli Studi di Catania

[COORDINATORI]

Giorgio Binelli

Università degli Studi dell'Insubria

Daniela Ghisotti

Università degli Studi di Milano

[PREFAZIONE ALLA NUOVA EDIZIONE]

Perseverare diabolicum! Visto il discreto successo avuto dal libro in Italia, abbiamo sentito il bisogno di proporre una nuova edizione nella quale, oltre a correggere i numerosi errori presenti nella prima edizione, abbiamo cercato di aggiornare alcuni degli aspetti in cui la Genetica ha compiuto importanti progressi in questi ultimi anni.

Inoltre, come richiesto da più parti, abbiamo introdotto domande di autovalutazione alla fine dei diversi capitoli, corredate da risposte, in modo che lo studente possa verificare se la risposta data sia corretta oppure se, nel caso sia errata, capire quali paragrafi siano da studiare in maniera più completa.

Altro importante contributo è stato quello di aggiornare alcuni video, perché non più disponibili *online*.

Ringraziamo tutti gli Autori per la disponibilità a rivedere e aggiornare i propri capitoli, tutti coloro che ci hanno fatto notare errori e imprecisioni e la EdiSES Edizioni per il sempre puntuale sostegno. Un ringraziamento particolare a tutte le persone che hanno utilizzato il nostro libro per entrare nel mondo della Genetica.

*Giorgio Binelli
Daniela Ghisotti*

[PREFAZIONE ALLA PRIMA EDIZIONE]

Quando negli anni 1980 mi veniva chiesto che lavoro facessi e io rispondevo «il Genetista», mi trovavo spesso a dover dare qualche ulteriore indicazione relativa alla parola usata. Oggi il problema non si pone più. La maggior parte delle persone conosce la parola Genetica, così come DNA, termini che sono ormai largamente usati anche dai profani. È usuale sentir dire «questa caratteristica fa parte del suo DNA» o altre espressioni simili. Tutto ciò deriva dagli evidenti cambiamenti che la Genetica ha apportato al mondo moderno. Quindi, non abbiamo più bisogno di chiarire di *cosa* si occupano i genetisti, ma piuttosto di spiegare *come* se ne occupano e *quale contributo* la Genetica abbia dato e dia quotidianamente alla nostra vita.

Questo è lo scopo principale di questo libro, che tratta i fondamenti della Genetica a partire dagli aspetti classici fino ai più moderni approcci molecolari. Il testo vuole essere un approccio di base alla Genetica come viene insegnata nel triennio dei corsi di laurea di Biologia, Biotecnologie e Scienze Naturali nelle Università italiane, senza dimenticare di rispondere alle curiosità degli studenti su argomenti più specialistici presenti sia nel testo cartaceo sia nei box e nei video nella versione *e-book* associata al libro.

Al momento di decidere come impostare un libro di Genetica, si sono presentate due possibilità: impostare il libro in modo “storico”, partendo cioè dalle prime scoperte e raccontando lo svolgersi degli avvenimenti in modo cronologico, oppure partire da quanto oggi sappiamo sui geni e sul loro funzionamento e spiegare “linearmente” l’azione dei geni nella cellula e nell’organismo. La nostra scelta è caduta sul primo approccio, perché riteniamo che per uno studente possa essere affascinante seguire passo dopo passo il succedersi delle diverse scoperte, percorrendo tutte le tappe che hanno portato a svelare struttura e funzione dell’informazione genetica e come questi determini il comportamento delle cellule e degli organismi. Del resto, tutta la prima parte della Genetica, la cosiddetta Genetica classica, non aveva e non ha bisogno di nessuna nozione molecolare per essere compresa. Ci rendiamo pienamente conto, tuttavia, che è un po’ come giocare a carte scoperte (o sapendo già che il colpevole è il DNA...). Infatti, al giorno d’oggi, la maggior parte degli studenti sa che i geni sono composti di DNA, che questi stanno sui cromosomi e sono costituiti da una sequenza di basi nucleotidiche, che hanno un preciso significato in termini di aminoacidi in una proteina e che ogni individuo possiede due copie di un gene, ciascuna ereditata da un genitore. Nell’affrontare i diversi aspetti della Genetica classica, è stato fatto implicito riferimento a queste nozioni già note. Tuttavia, nulla vieta che il docente possa seguire il percorso didattico che ritiene più appropriato, grazie anche alla particolare veste editoriale di questo volume, con la possibilità di creare per via elettronica nuove combinazioni di argomenti.

Infatti, una scommessa è legata alla nuova veste di questo libro, che, oltre al formato cartaceo, presenta anche il formato *e-book*, cioè il formato elettronico. Questa scelta editoriale, se da un lato non abbandona gli amanti del cartaceo, dall’altro va incontro ai desideri della nuova generazione, sempre più legata all’uso di *tablet* o altri supporti elettronici per lo studio. Inoltre, i docenti possono “creare” un loro libro personalizzato, contattando l’editore e indicando quali parti del testo debbano essere incluse e quali “saltate” o spostate nell’ordine in modo da personalizzare il testo per il proprio corso. Ciò rende il testo duttile e facilmente adattabile alle diverse esigenze della didattica in Italia.

Il contributo al volume di molti genetisti esperti nei diversi aspetti della materia costituisce un ulteriore punto di merito al volume. Ci auguriamo, quindi, che questo nuovo testo incontri il gradimento dei docenti e degli studenti italiani, al netto dei numerosi errori che appariranno, nonostante i nostri sforzi, in questa prima edizione, e che vi invitiamo a segnalare.

*Giorgio Binelli
Daniela Ghisotti*

[INDICE GENERALE]

Capitolo [1] Genetica: passato, presente e futuro	1
<i>Giorgio Binelli e Daniela Ghisotti</i>	
[1.1] Cenni storici	2
[1.1.1] Generazione spontanea e continuità della vita	2
[1.1.2] La riproduzione sessuale richiede l'unione di gameti materni e paterni	3
[1.1.3] Preformismo ed pigeesi	3
[1.2] Pietre miliari della Genetica	5
[1.2.1] Rivoluzione mendeliana	5
[1.2.2] I cromosomi sono le strutture cellulari che portano i caratteri ereditari	6
[1.2.3] Funzione dei geni	6
[1.2.4] Neo-darwinismo	6
[1.2.5] Genetica molecolare e sviluppo delle biotecnologie	7
[1.2.6] Importanza della Genetica nella vita e nella scienza	7
Capitolo [2] Riproduzione cellulare e cromosomi	11
<i>Silvana Dolfini</i>	
Introduzione	12
[2.1] Cellule eucariotiche e cromosomi	13
[2.1.1] Cenni sulla struttura delle cellule eucariotiche	13
[2.1.2] Cellule animali e cellule vegetali	13
[2.1.3] Cromatina e cromosomi	13
[2.1.4] Ciclo cellulare delle cellule eucariotiche	13
[2.2] Trasmissione dei cromosomi	17
[2.2.1] Mitosi	17
[2.2.2] Riproduzione sessuale	20
[2.2.3] Meiosi	20
[2.2.4] Confronto tra mitosi e meiosi	24
[2.2.5] Ciclo vitale degli eucarioti	26
[2.2.6] Significato e conseguenze genetiche della meiosi	26
Problemi svolti	29
Domande di autovalutazione	31
Capitolo [3] Mendel e l'origine della Genetica	33
<i>Giuseppe Saccone</i>	
Introduzione	34
[3.1] Gli esperimenti di Mendel	34
[3.1.1] La selezione di 14 varietà di piante di pisello: 7 caratteristiche con due forme alternative	34
[3.1.2] La selezione di linee pure o parentali; le generazioni F_1 e F_2	35
[3.1.3] Incroci reciproci	38
[3.1.4] Incroci di piante della F_1 e identificazione del principio della segregazione	38
[3.1.5] Reincrocio	42
[3.1.6] L'assortimento indipendente di coppie di fattori ereditari	43

[VIII] Indice generale

[3.2] Incrocio con tre o più caratteri	43
[3.3] Test del χ^2	47
Problemi svolti	51
Domande di autovalutazione	55

Capitolo [4] Estensione dell'analisi mendeliana

<i>Serena Aceto</i>	57
Introduzione	58
[4.1] Dominanza incompleta	58
[4.1.1] Colore del fiore in <i>Antirrhinum majus</i>	58
[4.2] Codominanza	59
[4.2.1] Gruppi sanguigni: il sistema MN	59
[4.3] Serie alleliche	60
[4.3.1] Gruppi sanguigni: il sistema AB0	62
[4.3.2] Sistema Rhesus (Rh) e incompatibilità materno-fetale	64
[4.4] Alleli letali	66
[4.5] Caratteri ereditari nell'uomo	67
[4.5.1] Costruzione e analisi degli alberi genealogici	68
Problemi svolti	74
Domande di autovalutazione	76

Capitolo [5] Basi cromosomiche dell'eredità

<i>Luca Gianfranceschi</i>	79
Introduzione	80
[5.1] Numero cromosomico	80
[5.2] Teoria cromosomica dell'ereditarietà	81
[5.3] Determinazione del sesso	84
[5.3.1] Determinazione del sesso nell'uomo e nei mammiferi	84
[5.3.2] Determinazione del sesso in <i>Drosophila</i>	88
[5.3.3] Altri sistemi di determinazione del sesso	90
[5.4] Eredità legata al sesso	91
[5.4.1] Caratteri legati al sesso	91
[5.4.2] Caratteri influenzati dal sesso	92
[5.4.3] Estensione dell'analisi degli alberi genealogici ai geni legati al sesso	93
[5.4.4] Identificazione di caratteri legati al sesso	95
[5.4.5] Compensazione del dosaggio dei geni legati al sesso	96
Problemi svolti	99
Domande di autovalutazione	100

Capitolo [6] Concatenazione

<i>Luca Gianfranceschi</i>	101
Introduzione	102
[6.1] Segregazione non indipendente dei geni	102
[6.2] Frequenza di ricombinazione	105
[6.3] Mappe genetiche	107
[6.3.1] Frequenza di ricombinazione	107

[6.3.2] La prima mappa genetica costruita da Sturtevant	107
[6.3.3] Come si costruisce una mappa genetica	108
[6.3.4] Il test del χ^2 per verificare la presenza di concatenazione	109
[6.3.5] Correlazione tra mappa genetica e mappa fisica	110
[6.4] Meiosi e geni concatenati	111
[6.4.1] Basi fisiche della ricombinazione e legame con il <i>crossing-over</i>	111
[6.4.2] Dimostrazione che il <i>crossing-over</i> avviene dopo la duplicazione dei cromosomi	111
[6.4.3] Fase della meiosi in cui avviene il <i>crossing-over</i>	112
[6.5] Reincrocio a tre punti	112
[6.5.1] Deduzione dell'ordine dei geni e calcolo delle distanze genetiche	112
[6.5.2] Come stabilire l'ordine dei geni analizzando i dati del reincrocio a tre punti	114
[6.5.3] Interferenza e coefficiente di coincidenza	114
[6.6] Crossing-over mitotico	115
Problemi svolti	119
Domande di autovalutazione	121

Capitolo [7] Funzione del gene 123

Anna M.G. Poma

Introduzione	124
[7.1] Garrod e le prime osservazioni sugli "errori congeniti del metabolismo"	124
[7.2] Beadle e Tatum e gli esperimenti con <i>Neurospora</i>	125
[7.3] Mutazioni con lo stesso fenotipo che colpiscono geni diversi	130
[7.3.1] Controllo genetico di una catena metabolica	130
[7.4] Interazione tra geni	132
[7.4.1] Interazione tra più geni	135
[7.4.2] Geni modificatori	137
[7.5] Complementazione	137
[7.6] Pleiotropia	137
[7.7] Effetto dell'ambiente	139
[7.8] Penetranza ed espressività	139
[7.9] Fenocopie	141
Problemi svolti	142
Domande di autovalutazione	144

Capitolo [8] Genetica dei batteri e dei fagi 145

Daniela Ghisotti

Introduzione	146
[8.1] Batteri in laboratorio	146
[8.1.1] Crescita dei batteri	146
[8.1.2] Titolazione dei batteri	147
[8.2] Informazione genetica e struttura del genoma nei batteri	147
[8.2.1] Genetica dei batteri	147
[8.2.2] Cromosoma batterico e sua replicazione	148
[8.2.3] Plasmidi	148
[8.3] Tipi di mutazioni studiabili e terreni selettivi	149
[8.3.1] Mutanti nei batteri	149

[X] Indice generale

[8.3.2] Terreni selettivi	152
[8.4] Trasferimento genico verticale e orizzontale	152
[8.4.1] Coniugazione	152
[8.4.2] Trasformazione	159
[8.4.3] Trasduzione	161
[8.5] Genetica inversa applicata ai batteri	161
[8.6] Fagi	161
[8.6.1] Cenni sui fagi	161
[8.6.2] Morfologia dei fagi	161
[8.6.3] Fagi modello: T4 e λ	162
[8.7] Modalità di replicazione dei fagi	162
[8.7.1] Ciclo litico	162
[8.7.2] Ciclo lisogenico	164
[8.8] Quali mutazioni si studiano nei fagi?	167
[8.8.1] Mutanti della morfologia di placca	167
[8.8.2] Mutanti di spettro d'ospite	170
[8.8.3] Mutanti letali condizionali	170
[8.9] Costruzione di mappe genetiche nei fagi	171
[8.9.1] Incrocio tra fagi	171
[8.9.2] Mappatura per delezione	171
[8.10] Complementazione tra fagi	172
[8.11] Trasduzione	175
[8.11.1] Trasduzione generalizzata	175
[8.11.2] Trasduzione specializzata	175
Problemi svolti	177
Domande di autovalutazione	180

Capitolo [9] Replicazione del DNA e cromosomi

<i>Federica Marini</i>	181
Introduzione	182
[9.1] Struttura degli acidi nucleici	182
[9.1.1] Struttura chimica degli acidi nucleici	182
[9.1.2] Struttura chimica dei nucleotidi	183
[9.1.3] Struttura delle catene polinucleotidiche	184
[9.2] La doppia elica del DNA	185
[9.2.1] Strutture alternative del DNA	187
[9.3] Struttura dell'RNA	189
[9.4] Struttura dei cromosomi	189
[9.4.1] Cromosomi virali	190
[9.4.2] Cromosomi dei procarioti	190
[9.4.3] Cromosomi eucariotici	190
[9.5] Replicazione del DNA	194
[9.5.1] Introduzione e concetti chiave	194
[9.5.2] Chimica della sintesi del DNA	195
[9.5.3] DNA polimerasi, l'enzima che replica il DNA: struttura, funzione e proprietà enzimatiche	197
[9.5.4] Modello molecolare della replicazione del DNA: la forca replicativa	200

[9.5.5] Enzimologia della replicazione	206
Domande di autovalutazione	211

Capitolo [10] Trascrizione e maturazione dell'RNA 213

Francesco Acquati

Introduzione	214
[10.1] Aspetti generali dell'espressione genica	214
[10.1.1] Dogma centrale	214
[10.1.2] Aspetti generali della sintesi di un RNA: inizio, allungamento e terminazione	217
[10.2] Trascrittoma	219
[10.2.1] Diverse tipologie di RNA costituiscono il trascrittoma	219
[10.2.2] RNA codificanti: la struttura dell'RNA messaggero nei procarioti e negli eucarioti	219
[10.2.3] RNA non codificanti: tipologie e processi biologici implicati	222
[10.3] Proteine implicate nella trascrizione	228
[10.3.1] RNA polimerasi	228
[10.3.2] Fattori di trascrizione	229
[10.3.3] Proteine di modificaione della cromatina	230
[10.4] Trascrizione nei procarioti	230
[10.4.1] Promotori batterici	231
[10.4.2] Inizio della trascrizione nei procarioti	232
[10.4.3] Fase di allungamento della trascrizione nei procarioti	233
[10.4.4] Terminatori batterici e loro ruolo nella terminazione della trascrizione	233
[10.5] Trascrizione negli eucarioti	235
[10.5.1] Il problema dell'accessibilità del genoma	235
[10.5.2] Promotori dei geni eucariotici	236
[10.5.3] Elementi regolativi remoti: <i>enhancer</i> e silenziatori	238
[10.5.4] Inizio della trascrizione negli eucarioti	242
[10.5.5] Fasi di allungamento e di terminazione della trascrizione	243
[10.6] Maturazione dell'RNA	244
[10.6.1] <i>Capping</i> e poliadenilazione	244
[10.6.2] Geni interrotti e <i>splicing</i>	246
[10.6.3] Trasporto dell'mRNA dal nucleo al citoplasma	252
[10.6.4] <i>Editing</i> dell'RNA	254
Domande di autovalutazione	259

Capitolo [11] Traduzione e codice genetico 261

Anna M.G. Poma

Introduzione	262
[11.1] Codice genetico	262
[11.1.1] Introduzione e concetti chiave	262
[11.1.2] Struttura del codice genetico	262
[11.1.3] Decifrazione del codice genetico	265
[11.1.4] Osservazioni sul codice genetico e sulle sue proprietà	268
[11.1.5] Fenomeno del vacillamento	269
[11.1.6] Assegnazione di codoni <i>in vivo</i>	269
[11.1.7] Universalità del codice genetico	270

[XII] Indice generale

[11.1.8] Codice genetico degli organelli cellulari	270
[11.2] Traduzione	272
[11.2.1] Aspetti generali della traduzione	272
[11.2.2] tRNA: struttura e funzione	273
[11.2.3] Caricamento del tRNA	274
[11.2.4] Ribosomi: struttura e funzione	275
[11.2.5] Traduzione: inizio, allungamento e terminazione	277
Problemi svolti	282
Domande di autovalutazione	283

Capitolo [12] Mutazione genica 285

Antonella Russo

Introduzione	286
[12.1] Basi molecolari della mutazione genica	286
[12.1.1] Principali classi di cambiamenti delle sequenze nucleotidiche	286
[12.1.2] La molecola di DNA è intrinsecamente instabile	287
[12.1.3] Le mutazioni possono essere introdotte nel corso della replicazione del DNA o di altri processi cellulari	288
[12.2] Conseguenze della mutazione	290
[12.2.1] Gli effetti fenotipici della mutazione dipendono dal tipo di alterazione e dalla posizione del sito mutato	290
[12.2.2] Retromutazione, reversione, soppressione	296
[12.3] Le mutazioni possono insorgere a causa dell'azione di agenti fisici o chimici	303
[12.4] Metodi di studio della mutazione	306
Problemi svolti	309
Domande di autovalutazione	311

Capitolo [13] Stabilità del genoma. Meccanismi di riparazione, ricombinazione e trasposizione

313

Federica Marini

Introduzione	314
[13.1] Sistemi di riparazione dei danni al DNA	314
[13.1.1] Reversione diretta dei danni al DNA	315
[13.1.2] Riparazione di errori di appaiamento (<i>mismatch</i>), inserzioni e delezioni di basi (MMR)	315
[13.1.3] Riparazione per escissione di basi (BER)	318
[13.1.4] Riparazione per escissione di nucleotidi (NER)	318
[13.2] Ricombinazione	321
[13.2.1] Riparazione dei tagli alla doppia elica del DNA	321
[13.2.2] Ricombinazione durante la meiosi	326
[13.3] Elementi trasponibili	336
[13.3.1] Elementi trasponibili dei batteri	338
[13.3.2] Elementi trasponibili degli eucarioti	340
Domande di autovalutazione	343

Capitolo [14] Citogenetica

345

Antonella Russo

Introduzione	346
[14.1] Organizzazione molecolare e strutturale del cromosoma	346

[14.1.1] Il cromosoma eucariotico si rende visibile alla metafase	346
[14.1.2] Ruolo funzionale dei cromosomi nella regolazione della trascrizione	355
[14.1.3] Il corredo cromosomico di ciascuna specie definisce un cariotipo	356
[14.2] Variazioni nella struttura dei cromosomi	357
[14.2.1] Le alterazioni della struttura dei cromosomi possono implicare perdita, guadagno o riposizionamento del materiale ereditario	357
[14.2.2] Basi molecolari delle variazioni della struttura dei cromosomi	358
[14.2.3] Delezioni cromosomiche	359
[14.2.4] Duplicazioni cromosomiche	367
[14.2.5] Inversioni cromosomiche	368
[14.2.6] Traslocazioni	370
[14.3] Variazioni nel numero dei cromosomi	373
[14.3.1] Le alterazioni del numero di cromosomi coinvolgono l'intero assetto o singoli cromosomi	373
[14.3.2] Variazioni della ploidia	374
[14.3.3] L'aneuploidia comporta inevitabilmente un problema di sbilanciamento del dosaggio	377
[14.4] Evoluzione del cariotipo	380
Problemi svolti	385
Domande di autovalutazione	387

Capitolo [15] Struttura del gene 389

Salvatore Saccone

Introduzione	390
[15.1] Geni dei procarioti e degli eucarioti	390
[15.1.1] Definizione strutturale di gene	390
[15.1.2] Organizzazione generale dei geni	391
[15.1.3] Geni degli eucarioti e comparsa degli introni	392
[15.1.4] Geni e loro prodotti	394
[15.2] Organizzazione dei geni nel genoma	394
[15.2.1] Geni in copie multiple	395
[15.2.2] Famiglie geniche	395
[15.2.3] Organizzazione dei geni nei cromosomi	398
[15.2.4] Geni ortologhi e geni paraloghi	399
[15.3] Origine di nuovi geni	399
[15.3.1] Formazione delle famiglie geniche	399
[15.3.2] Meccanismi di formazione di nuovi geni	401
[15.3.3] Meccanismi di divergenza tra geni paraloghi	402
[15.4] Evoluzione di geni e proteine	402
[15.4.1] Mutazione e tasso di evoluzione	403
[15.4.2] Tasso di evoluzione delle sequenze aminoacidiche	404
[15.4.3] Tasso di evoluzione delle sequenze nucleotidiche	405
Domande di autovalutazione	407

Capitolo [16] Regolazione dell'espressione genica nei procarioti 409

Daniela Ghisotti

Introduzione	410
[16.1] Geni costitutivi e geni regolati	410

[XIV] Indice generale

[16.2] Regolazione a livello dell'inizio della trascrizione	410
[16.2.1] Regolazione negativa dell'operone lattosio	412
[16.2.2] Regolazione positiva dell'operone lattosio	417
[16.2.3] Regolazione negativa dell'inizio della trascrizione nell'operone triptofano	420
[16.2.4] Duttilità del sistema regolativo: utilizzo di sistemi simili per svolgere funzioni opposte	421
[16.3] Regolazione a livello della fase di allungamento della trascrizione	422
[16.3.1] Esempio dell'operone triptofano: regolazione per attenuazione	422
[16.4] Regolazione post-trascrizionale	425
[16.4.1] Stabilità relativamente bassa degli mRNA nei procarioti	425
[16.4.2] Regolazione mediante sRNA	425
[16.5] Regolazione post-traduzionale	426
[16.5.1] Blocco della funzione enzimatica da parte del prodotto finale della catena metabolica	426
[16.6] Regolazione del ciclo litico e lisogenico del fago λ	427
[16.6.1] Genoma di λ	427
[16.6.2] Scelta del fago λ tra ciclo litico e ciclo lisogenico	427
Problemi svolti	429
Domande di autovalutazione	430

Capitolo [17] Regolazione dell'espressione genica negli eucarioti 431

Sergio Ottolenghi

Introduzione	432
[17.1] La trascrizione è regolata da meccanismi combinatori	432
[17.1.1] Mantenimento e flessibilità dei programmi trascrizionali in cellule staminali pluripotenti	435
[17.1.2] Programmi trascrizionali di cellule staminali tissutali, progenitori indifferenziati e cellule mature	438
[17.2] Splicing alternativo e relazioni fra isoforme di mRNA e prodotto proteico finale	439
[17.2.1] Modificazioni post-trascrizionali al 3'-UTR	442
[17.2.2] Circuiti regolativi basati sullo <i>splicing</i> alternativo	442
[17.2.3] Sequenze dell'mRNA che ne controllano stabilità e traducibilità	443
[17.2.4] Sequenze specifiche dell'mRNA che ne controllano localizzazione e/o traducibilità	445
[17.3] Controllo post-traduzionale e suoi effetti sulla regolazione dell'espressione genica	448
[17.4] Regolazione globale	449
[17.5] Applicazioni delle conoscenze sui programmi trascrizionali e regolativi	452
[17.6] Regolazione da microRNA	452
[17.6.1] Scoperta dei microRNA in <i>C. elegans</i> e dei meccanismi dei loro effetti regolativi	452
[17.6.2] Espressione dei microRNA	454
[17.6.3] Interazione microRNA-mRNA e controllo combinatorio	455
[17.6.4] Processi regolati da microRNA	455
[17.6.5] Reti regolative che coinvolgono diversi RNA interagenti con un singolo microRNA	456
[17.7] Meccanismi regolativi nelle malattie ereditarie e in fenotipi varianti non patologici	457
[17.7.1] Meccanismi trascrizionali attivi in <i>cis</i>	457
[17.7.2] Effetti trascrizionali in <i>trans</i> : mutazioni che coinvolgono geni codificanti fattori trascrizionali	466
[17.8] Patologia genetica dello <i>splicing</i> dell'RNA	467
[17.8.1] Mutazioni attive in <i>cis</i>	467
[17.8.2] Mutazioni attive in <i>trans</i>	471
[17.9] Patologia genetica di recettori di segnali esterni	472
Domande di autovalutazione	475

Capitolo [18] Epigenetica	477
<i>Beatrice Bodega e Massimiliano Pagani</i>	
Introduzione	478
[18.1] Introduzione all'epigenetica	478
[18.2] Basi molecolari e livelli di regolazione epigenetica	478
[18.3] Metilazione del DNA	479
[18.4] Codice istonico	481
[18.4.1] Introduzione	481
[18.4.2] Regolazione della cromatina mediante le modificazioni covalenti degli istoni	482
[18.4.3] <i>Cross-talk</i> delle modificazioni istoniche	485
[18.4.4] Utilizzo di varianti istoniche	486
[18.5] Proteine che regolano le modificazioni epigenetiche	486
[18.5.1] Reclutamento delle proteine agli istoni	486
[18.5.2] Localizzazione delle modificazioni istoniche nel genoma	487
[18.5.3] Rimodellatori della cromatina	488
[18.6] ncRNA nella regolazione epigenetica	488
[18.6.1] Categorie e funzioni dei ncRNA	488
[18.6.2] Ruolo dei ncRNA nella regolazione epigenetica della trascrizione	489
[18.7] Struttura tridimensionale del genoma	489
Domande di autovalutazione	493
Capitolo [19] Genetica dello sviluppo animale	495
<i>Silvia Nicolis</i>	
Introduzione	496
[19.1] Identificazione e studio dei geni dello sviluppo	496
[19.1.1] Mutanti spontanei di geni dello sviluppo	496
[19.1.2] Geni omologhi	498
[19.1.3] Studio dell'espressione genica	499
[19.1.4] Mutanti generati in laboratorio	499
[19.2] Sistemi modello della genetica dello sviluppo	506
[19.2.1] <i>Drosophila</i>	506
[19.2.2] Topo	506
[19.2.3] <i>Xenopus</i>	506
[19.2.4] Pollo	506
[19.2.5] <i>Caenorhabditis elegans</i>	506
[19.2.6] <i>Zebrafish</i>	507
[19.2.7] Sistemi cellulari modello di differenziamento (<i>MyoD</i> ; <i>GATA-1</i>)	508
[19.3] Geni e sviluppo precoce	508
[19.3.1] Sviluppo precoce in <i>Drosophila</i>	508
[19.3.2] Primi eventi dello sviluppo nel topo	518
[19.3.3] Sviluppo precoce e origine degli assi corporei nei vertebrati: studi in <i>Xenopus</i>	522
[19.4] Geni dello sviluppo più avanzato in topo	530
[19.4.1] Geni implicati nello sviluppo del sistema nervoso centrale	530
[19.4.2] Geni e sviluppo del muscolo	542
[19.4.3] Geni e sviluppo del sistema ematopoietico	547
Domande di autovalutazione	551

Capitolo [20] DNA ricombinante**553***Renato Fani*

Introduzione e cenni storici	554
[20.1] Ingegneria genetica	554
[20.1.1] Clonaggio dei geni	554
[20.1.2] Costruzione di una molecola di DNA ricombinante	558
[20.1.3] Riconoscimento dei trasformanti	561
[20.2] Sequenziamento del DNA	566
[20.2.1] Cenni storici	566
[20.2.2] Metodo di Sanger	567
[20.2.3] NGS (<i>Next Generation Sequencing</i>)	567
[20.3] Reazione a catena della polimerasi (PCR)	571
[20.3.1] Principi di base della PCR	571
[20.3.2] PCR <i>in situ</i> e FISH	574
[20.3.3] RT-PCR	574
[20.3.4] PCR quantitativa	576
[20.3.5] Marcatori molecolari e varianti della PCR	577
[20.3.6] Applicazioni della PCR	578
[20.4] Ibridazione DNA/DNA e DNA/RNA	578
[20.4.1] Concetti generali	578
[20.4.2] Ibridazione DNA/DNA - <i>Southern blotting</i>	578
[20.4.3] Ibridazione DNA/RNA - <i>Northern blotting</i>	582
[20.4.4] <i>Western blotting</i>	582
[20.5] Rilevamento dei polimorfismi genetici	582
[20.5.1] RFLP (<i>Restriction Fragment Length Polymorphism</i>)	583
[20.5.2] Polimorfismi di sequenza e polimorfismi di lunghezza	584
[20.5.3] SNP e metodi per la loro individuazione	586
[20.5.4] <i>Fingerprinting</i> molecolare	586
Domande di autovalutazione	591

Capitolo [21] Genomica ed evoluzione molecolare**593***Alberto Pallavicini*

Introduzione	594
[21.1] Ambiti della genomica	594
[21.1.1] Storia del sequenziamento dei genomi	594
[21.1.2] Biomedicina e genomica: genomica traslazionale e farmacogenomica	596
[21.1.3] Ecologia e genomica	599
[21.2] Definizione della struttura dei genomi	599
[21.2.1] Introduzione	599
[21.2.2] Assemblaggio dei genomi	601
[21.2.3] Assemblaggio dei trascrittori	604
[21.2.4] Annotazione di genomi	605
[21.3] Genomica comparata	607
[21.3.1] Genomi procariotici	607
[21.3.2] Genomi mitocondriali e plastidiali	610
[21.3.3] Genomi eucariotici: funghi	612

[21.3.4] Genomi eucariotici: piante	614
[21.3.5] Genomi eucariotici: animali	615
[21.4] Evoluzione molecolare	616
[21.4.1] Evoluzione molecolare e filogenesi molecolare	616
[21.4.2] Scelta dei marcatori molecolari	618
[21.4.3] Allineamenti multipli tra le sequenze nucleotidiche e proteiche e misura della diversità molecolare	619
[21.4.4] Metodi di costruzione degli alberi filogenetici (distanze e caratteri)	620
Domande di autovalutazione	625
Capitolo [22] Genetica di popolazioni	627
<i>Giorgio Binelli</i>	
Introduzione	628
[22.1] Genetica di popolazioni	628
[22.1.1] Popolazioni e loro caratteristiche	629
[22.1.2] Legge di Hardy-Weinberg	630
[22.1.3] Verifica dell'equilibrio di Hardy-Weinberg	633
[22.1.4] Stima delle frequenze alleliche per marcatori dominanti	633
[22.2] Mutazione	633
[22.2.1] Retromutazione – un nuovo equilibrio per le frequenze alleliche	635
[22.3] Variabilità genetica	635
[22.3.1] Teorema di Fisher	637
[22.4] Migrazione o flusso genico	637
[22.5] Selezione naturale	638
[22.5.1] Selezione contro il recessivo	641
[22.5.2] Equilibrio selezione-mutazione	642
[22.5.3] Selezione contro il dominante	642
[22.5.4] Selezione contro l'eterozigote	643
[22.5.5] Selezione a favore dell'eterozigote	644
[22.5.6] Carico genetico	645
[22.5.7] Ipotesi neutralista	646
[22.6] Deriva genetica	646
[22.7] Inbreeding	650
[22.7.1] Alleli uguali in stato e per discesa	650
[22.7.2] Consanguinità	650
[22.7.3] Coefficiente di <i>inbreeding</i>	651
[22.7.4] Effetti dell' <i>inbreeding</i>	652
[22.7.5] Equilibrio di Wright	654
[22.7.6] Struttura genetica	654
[22.7.7] Statistiche <i>F</i>	654
[22.8] Il caso delle piccole popolazioni	655
Problemi svolti	660
Domande di autovalutazione	663

Capitolo [23] Genetica quantitativa	665
<i>Giorgio Binelli</i>	
Introduzione	666
[23.1] Genetica dei caratteri quantitativi	666
[23.2] Basi statistiche necessarie ed essenziali	666
[23.2.1] Campioni e popolazioni	666
[23.2.2] Media e varianza	667
[23.2.3] Regressione	668
[23.3] Studio dei caratteri quantitativi	669
[23.4] Fase biometrica della genetica quantitativa	672
[23.4.1] Ereditabilità in senso lato	674
[23.4.2] Ereditabilità in senso stretto	675
[23.5] Rivoluzione molecolare e mappatura dei QTL	676
[23.5.1] Mendeliano o quantitativo?	677
[23.5.2] Una situazione molto complessa	680
[23.6] Geni candidati e mappatura per associazione	680
[23.7] Una visione evolutiva	683
Problemi svolti	685
Domande di autovalutazione	688
Appendice Organismi Geneticamente Modificati (OGM)	689
<i>Massimo Galbiati</i>	
Introduzione	690
[A.1] Che cosa è un OGM?	690
[A.2] Che cosa significa “modificato geneticamente”?	691
[A.3] Come si modifica il genoma di una pianta?	692
[A.4] Come si costituisce una pianta transgenica?	694
[A.5] Qual è l'impatto in agricoltura?	696
[A.5.1] Piante HR	696
[A.5.2] Piante IR	697
[A.6] Quali altre piante biotech?	698
[A.6.1] Papaya hawaiana resistente ai virus	698
[A.6.2] Mais, canna da zucchero e soia resistenti alla siccità	699
[A.6.3] “Golden Rice”: (pro-)vitamina A dal riso	700
[A.6.4] Biopharming: farmaci e vaccini dalle piante	702
[A.7] Quali biotecnologie vegetali per il futuro?	704
[A.7.1] Dal DNA nucleare al DNA plastidiale: la trasformazione dei cloroplasti	704
[A.7.2] La nuova frontiera dell'ingegneria genetica: il <i>genome editing</i>	705
Mini-Glossario	706
Indice analitico	707
ELENCO DEI BOX DI APPROFONDIMENTO	729



5

Basi cromosomiche dell'eredità

CONTENUTI DEL CAPITOLO

- ***Teoria cromosomica dell'ereditarietà***
- ***Autosomi e cromosomi sessuali***
- ***Determinazione del sesso***
- ***Anomalie dei cromosomi sessuali***
- ***Inattivazione del cromosoma X e compensazione del dosaggio***

INTRODUZIONE

Gli esperimenti di Mendel avevano permesso di capire "come" i caratteri ereditari venivano trasmessi; restava però da chiarire "dove" fossero, cioè in quale struttura cellulare fossero contenuti. Questo importante quesito tenne impegnati i genetisti e i citologi nel primo decennio del 1900, fino a quando nel laboratorio di Thomas H. Morgan si riuscì a dimostrare che i caratteri ereditari erano portati dai cromosomi nel nucleo.

[5.1] NUMERO CROMOSOMICO

Quando, verso la metà del XIX secolo, il microscopio ottico divenne uno strumento di indagine largamente utilizzato per lo studio delle cellule e del materiale in esse contenuto, fu subito evidente che la quasi totalità delle cellule di un individuo di una specie contiene lo stesso numero di cromosomi. Tuttavia, questo è vero per gli individui di una specie; quando si confrontano cellule di specie diverse, le differenze di numero e dimensione dei cromosomi sono spesso grandi.

Come detto nel Cap. 2, la condizione più comune nelle specie viventi a riproduzione sessuata, sia animali sia vegetali, incluso l'uomo, è quella in cui nelle cellule somati-

che sono presenti due assetti cromosomici, uno di origine materna e uno di origine paterna; in questi casi la specie è detta **diploide (2n)**. Tuttavia, esistono molte specie con 4, 6, 8 o più assetti cromosomici ($4n$, $6n$, $8n$) e questo è specialmente vero nel regno vegetale. Le specie che hanno un numero di cromosomi $4n$, $6n$ e $8n$ sono definite tetraploidi, esaploidi, octoploidi e così via (vedi Cap. 14).

Dato che i cromosomi contengono il DNA di un organismo, si potrebbe pensare che a una maggiore complessità dell'organismo corrisponda una maggiore quantità di DNA e di conseguenza un numero o una dimensione superiore dei cromosomi. In realtà questo non è assolutamente quanto si osserva in natura. Infatti, non sembra esserci alcun legame né tra complessità dell'organismo e numero dei cromosomi né tanto meno tra complessità e contenuto di DNA. Nell'uomo, ad esempio, le stime più recenti riportano che il numero dei geni codificanti proteine dovrebbe aggirarsi intorno a 20.600, mentre in *Arabidopsis*, una pianta che ha un genoma di sole $1,25 \times 10^6$ coppie di basi (24 volte più piccolo di quello umano), ci sarebbero più di 27.400 sequenze codificanti (dato per uomo: <https://www.uniprot.org/proteomes/UP-000005640>; dato per *Arabidopsis*: <https://www.uniprot.org/proteomes/UP000006548>; aggiornamento maggio 2023).

Nella **Tab. 5.1** sono riportati il numero di cromosomi e la dimensione del genoma di alcune specie.

Tabella 5.1 Numero cromosomico in diverse specie

Specie	Numero cromosomico (n)	Ploidia	Dimensione del genoma aploide (pg)
Eucarioti semplici			
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (lievito di birra)	16	n	0,012
<i>Neurospora crassa</i> (muffa del pane)	7	n	0,041
<i>Chlamidomonas reinhardtii</i> (alga verde unicellulare)	17	n	0,12
Piante			
<i>Zea mays</i> (mais)	10	2n	2,73
<i>Oryza sativa</i> (riso)	12	2n	0,50
<i>Triticum aestivum</i> (frumento tenero)	7	6n	17,33
<i>Arabidopsis thaliana</i>	5	2n	0,16
<i>Solanum lycopersicum</i> (pomodoro)	12	2n	1,03
<i>Picea abies</i> (abete rosso)	12	2n	20,01
<i>Malus domestica</i> (melo)	17	2n	0,81
Vertebrati			
<i>Homo sapiens</i> (uomo)	23	2n	3,50
<i>Pan troglodytes</i> (scimpanzé)	24	2n	3,76
<i>Felis catus</i> (gatto domestico)	19	2n	2,91
<i>Mus musculus</i> (topo)	20	2n	3,25
<i>Xenopus laevis</i>	18	2n	3,09
<i>Gallus gallus</i> (pollo)	39	2n	1,25
<i>Salmo trutta fario</i> (trota fario)	40	2n	3,15
<i>Python reticulatus</i> (pitone reticolato)	18	2n	1,75
<i>Podarcis muralis</i> (lucertola muraiola)	19	2n	2,36
Invertebrati			
<i>Drosophila melanogaster</i> (moscerino della frutta)	4	2n	0,18
<i>Asterias forbesi</i> (stella di mare)	18	2n	0,60
<i>Octopus vulgaris</i> (polpo comune)	28	2n	5,15
<i>Caenorhabditis elegans</i> (nematode)	6	2n	0,10

5.2] TEORIA CROMOSOMICA DELL'EREDITARIETÀ

All'inizio del XX secolo, prima che si sapesse che l'informazione genetica risiede nel DNA, l'osservazione al microscopio di cellule in divisione evidenziò che i cromosomi si formano dalla condensazione di "materiale" presente nel nucleo. Questo suggerì che queste strutture potessero essere il veicolo di trasmissione dell'informazione genetica. Infatti, mentre le cellule uovo contengono sia il nucleo che il citoplasma, compresi gli organelli in esso contenuti, il nucleo costituisce la parte preponderante e quasi esclusiva di uno spermatozoo. Malgrado queste indicazioni facessero pensare che il materiale genetico fosse contenuto nel nucleo della cellula, dovettero passare molti anni dalla riscoperta delle leggi di Mendel perché si accumulassero evidenze sperimentali in grado di dimostrare con certezza che i caratteri ereditabili descritti da Mendel erano localizzati nei cromosomi. Nel 1903, Walter Sutton riuscì a raccolgere le prime prove, sebbene non conclusive, in questa direzione, osservando il processo di divisione cellulare che porta alla formazione dei gameti (cellule uovo e spermatozoi) in cellule di cavalletta. La specie studiata era diploide e le diverse coppie di cromosomi erano ben distinguibili tra loro. Sutton notò che i gameti ereditavano un solo cromosoma di ogni tipo, mentre nel resto delle cellule dell'individuo adulto erano presenti due copie di ciascun cromosoma, una di origine paterna e una di origine materna. Nonostante osservazioni simili fossero già state fatte alla fine del XIX secolo dallo scienziato tedesco Theodor Boveri, fu Sutton a notare che la segregazione dei cromosomi su base citologica (cioè la loro separazione nelle cellule figlie) durante la meiosi mostrava una evidente similitudine con i principi della segregazione indipendente proposti da Mendel per spiegare l'ereditarietà delle "unità ereditarie" che determinano i caratteri fenotipici, cioè quelli che noi oggi chiamiamo geni. Tra le altre cose, Sutton e Boveri notarono che i membri di ciascuna coppia di cromosomi omologhi si separano durante la meiosi andando in cellule differenti, esattamente come fanno i fattori mendeliani nel momento in cui si formano i gameti. Inoltre, anche i membri delle coppie di cromosomi segregano in maniera indipendente gli uni dagli altri e questo è vero anche per i fattori genetici descritti da Mendel; in pratica, i cromosomi seguono le stesse leggi della segregazione proposte da Mendel. Queste osservazioni, fatte indipendentemente da Sutton e Boveri, portarono a formulare la **teoria cromosomica dell'ereditarietà**, secondo la quale i fattori mendeliani, cioè i geni, sono localizzati sui cromosomi.

Se questo è quello che succedeva in campo citologico, parallelamente in campo genetico si accumulavano studi che portavano alla stessa conclusione, cioè che i geni si trovassero sui cromosomi. Inoltre, sia dalle analisi citologiche che da quelle genetiche emerse che in molti animali i due sessi avevano cromosomi differenti. Dal punto di vista della genetica si accumularono osservazioni che evidenziavano l'esistenza di fattori che non erano spiegabili con i principi proposti da Mendel, ma avevano una segregazione differente nei due sessi. Uno dei pionieri in questo campo fu Thomas H. Morgan, che agli inizi del XX secolo, studiando il colore dell'occhio di *Drosophila*, osservò che



FIGURA 5.1 ▶ Mutante con occhi bianchi di *Drosophila melanogaster*.

una particolare mutazione recessiva (*w*, *white*), che determinava occhi bianchi, invece del rosso scuro del selvatico, non segregava come atteso secondo il modello proposto da Mendel. In uno dei ceppi sul quale stava lavorando da tempo, composto solo da moscerini con occhi rossi, comparve un moscerino maschio con occhi bianchi (Fig. 5.1).

Questo maschio, se incrociato con le sue sorelle (quindi identiche per tutti i geni a eccezione del gene *w*), dava una progenie *F*₁ composta esclusivamente da moscerini con occhi rossi, sia maschi che femmine. Incrociando tra loro individui di questa *F*₁, Morgan ottenne una generazione *F*₂ composta da 2459 femmine con occhi rossi, 1011 maschi con occhi rossi e 782 maschi con occhi bianchi (Fig. 5.2).

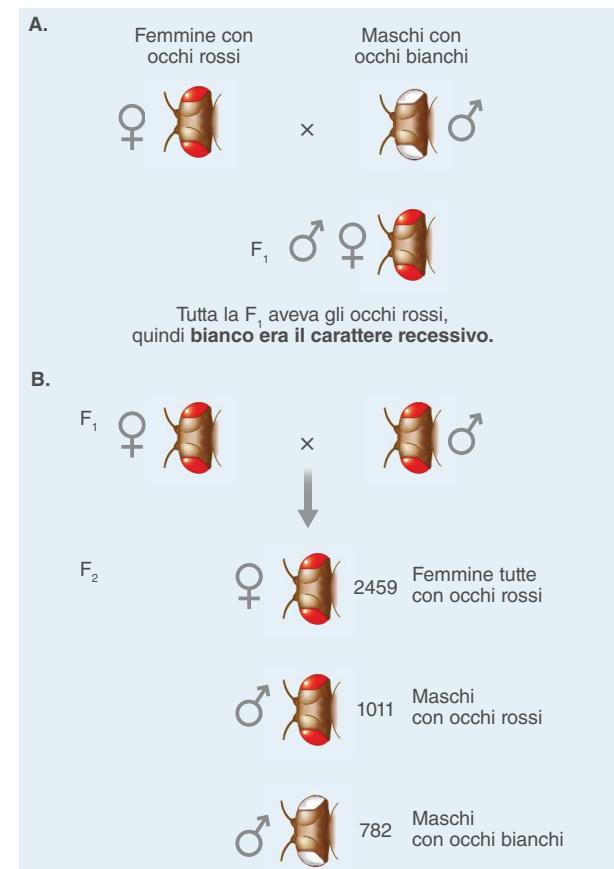


FIGURA 5.2 ▶ Incrocio di Morgan delle femmine con occhi rossi con maschi con occhi bianchi. (A) *F*₁ omogenea con occhi rossi. (B) *F*₂ con femmine con occhi rossi e maschi metà con occhi rossi e metà con occhi bianchi.

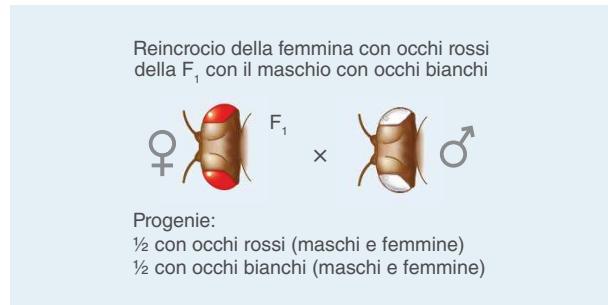


FIGURA 5.3 ▶ Reincrocio con il genitore maschio a occhi bianchi delle femmine della F_1 . La progenie è metà con occhi rossi e metà con occhi bianchi, indipendentemente dal sesso.

Intuì subito che il gene in questione dovesse essere legato in qualche modo al sesso degli individui e, reincrociando alcune femmine della generazione F_1 con il padre con occhi bianchi, capì che questa correlazione non era dovuta a una diversa espressività del carattere nei due sessi, in quanto fu in grado di ottenere anche femmine con occhi bianchi, che sono perfettamente vitali e normali per il resto dei caratteri (Fig. 5.3).

Avendo a disposizione femmine con occhi bianchi, le usò per fare gli incroci reciproci, incrociando femmine con occhi bianchi con maschi con occhi rossi (Fig. 5.4). Al contrario di quanto si osserva normalmente, il risultato dell'incrocio reciproco era diverso: tutte le femmine avevano occhi rossi, mentre tutti i maschi avevano occhi bianchi.

Morgan capì perciò che il gene w doveva essere legato a un "fattore" che determina il sesso in *Drosophila*. Questo "fattore" oggi è noto essere il cromosoma X, ma per ottenere la prova di questo e del fatto che i geni sono localizzati sui cromosomi si dovettero attendere alcuni anni, quando Calvin B. Bridges, un allievo di Morgan, fornì delle prove inconfondibili sempre studiando la segregazione del gene w . Egli fece esperimenti di maggiori dimensioni incrociando femmine di *Drosophila* con occhi bianchi con maschi con occhi rossi e analizzando gli individui della F_1 . Come atteso, la F_1 era composta quasi interamente da femmine con occhi rossi e maschi con occhi bianchi, tuttavia con frequenza molto bassa (1/2000) erano presenti anche rare femmine con occhi bianchi e pochi maschi con occhi rossi. Egli utilizzò questi moscerini con fenotipo "eccezionale" in nuovi

incroci, ma riuscì ad utilizzare solo le femmine, che erano fertili, perché i maschi erano sterili. Incrociando queste femmine "eccezionali" con occhi bianchi con maschi normali (occhi rossi) ottenne progenie in cui il numero di femmine con occhi bianchi e maschi con occhi rossi era molto elevato. Per spiegare i dati osservati, Bridges ipotizzò che vi fosse un'anomalia nei cromosomi X presenti nelle femmine "eccezionali" comparse nella generazione F_1 . Durante la meiosi i due cromosomi X presenti in una femmina dovrebbero separarsi e segregare nelle cellule figlie, tuttavia per qualche motivo nelle cellule uovo che avevano dato origine a queste femmine i due cromosomi X non si erano separati ed erano entrambi presenti nella cellula uovo. Questo fenomeno si chiama **non-disgiunzione** e avviene raramente durante le meiosi in tutti gli organismi. Il fenomeno è causato da un errore durante una delle due divisioni meiotiche, durante le quali si dovrebbero separare i cromosomi omologhi o i cromatidi fratelli. Se l'errore di disgiunzione avviene in prima divisione meiotica (separazione dei cromosomi omologhi), alla seconda divisione saranno presenti una cellula che possiede un cromosoma in più e una che possiede un cromosoma in meno del normale (Fig. 5.5). Di conseguenza, alla seconda divisione meiotica si formeranno 2 gameti con un cromosoma in più ($n + 1$) e 2 gameti con un cromosoma in meno ($n - 1$). Nel caso l'errore di disgiunzione avvenga in seconda divisione meiotica, avremo la migrazione di entrambi i cromatidi fratelli nella stessa cellula, con conseguente formazione di 1 gamete $n + 1$ e 1 gamete $n - 1$ (oltre ai due gameti normali).

Bridges quindi ipotizzò che la fecondazione di queste cellule uovo anomalie, contenenti un cromosoma X in più (doppio X) o un cromosoma X in meno (nullo X) da parte di spermatozoi normali avesse prodotto individui con due cromosomi X e un cromosoma Y e, in ugual numero, individui con un solo cromosoma X (Fig. 5.6).

Gli individui XXY sono fenotipicamente femmine, non distinguibili dalle femmine *wildtype*, se non per il fatto che, dato che i due cromosomi X (entrambi derivati dalla madre) portano l'allele mutato del gene w , fanno sì che abbiano occhi bianchi. Le osservazioni citologiche condotte dallo stesso Bridges dimostrarono la correttezza della sua ipotesi ed evidenziarono la presenza di due cromosomi X e un cromosoma Y nelle rare femmine "eccezionali" della generazione F_1 iniziale. Gli individui X0 si sono originati dall'unione di una cellula uovo in cui non sono presenti cromosomi X con uno spermatozoo con un cromosoma X. In questo caso, l'allele w^+ per il colore dell'occhio è di origine paterna e i maschi hanno occhi rossi. Anche in questo caso l'analisi citologica confermò l'assenza del cromosoma Y nei maschi con occhi rossi. Come detto in precedenza, questi sono maschi sterili e quindi non possono essere usati in altri incroci; infatti, in *Drosophila* la presenza del cromosoma Y è importante per la fertilità del maschio (vedi Par. 5.3.2). Ci saremmo aspettati di trovare anche femmine triplo X generate dall'unione tra un uovo in cui sono presenti due cromosomi X dovuti a non-disgiunzione e uno spermatozoo con un cromosoma X, tuttavia questi individui non sono vitali e per questo non sono presenti.



FIGURA 5.4 ▶ Incrocio tra femmine con occhi bianchi e maschi con occhi rossi. La progenie è costituita da femmine con occhi rossi e maschi con occhi bianchi.

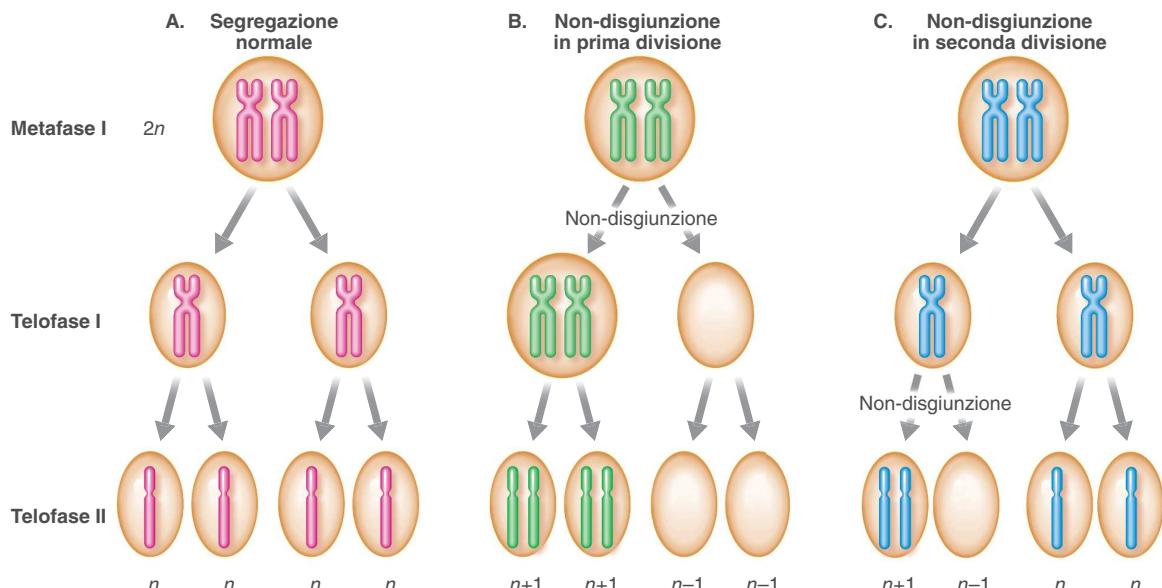
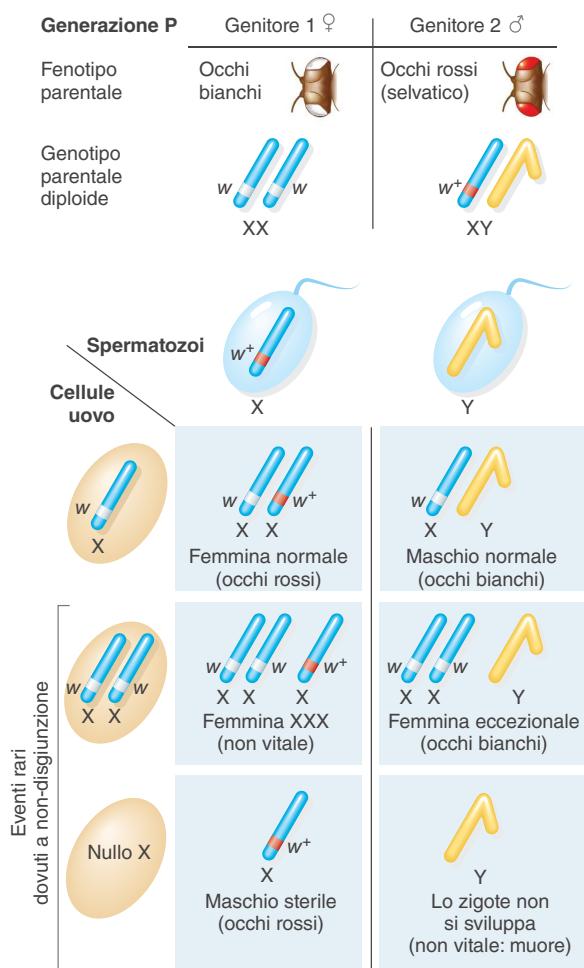


FIGURA 5.5 ▶ Errori di disgiunzione dei cromosomi durante la meiosi. (A) Normale segregazione dei cromosomi con formazione di gameti aploidi (n). (B) Non-disgiunzione in prima divisione, che determina la migrazione di entrambi i cromosomi omologhi nella stessa cellula figlia, lasciando l'altra priva di quel particolare cromosoma. Di conseguenza, si formeranno 2 gameti con un cromosoma in più ($n+1$) e 2 gameti con un cromosoma in meno ($n-1$) rispetto al normale. (C) Non-disgiunzione in seconda divisione, che determina la migrazione dei due cromatidi fratelli in uno stesso gamete e l'assenza del cromosoma nell'altro gamete.



ti nella progenie. Analogamente, zigoti che contengono solamente un cromosoma Y e mancano del cromosoma X non riescono a svilupparsi.

Un aspetto da tenere presente è che i fenomeni di non-disgiunzione cromosomica, in *Drosophila* come nella maggior parte delle specie, avvengono sia durante la meiosi maschile che durante quella femminile. In questo caso Bridges ha studiato solo gli eventi di non-disgiunzione della linea femminile, perché gli eventi di non-disgiunzione nel maschio, pur dando origine a individui con un assetto cromosomico alterato, producono individui fenotipicamente non distinguibili da quelli attesi, poiché i maschi X0 hanno occhi bianchi (l'unico cromosoma X è di origine materna) e le femmine XXY hanno occhi rossi.



Si veda il filmato "Chromosome nondisjunction animation" accessibile dalla versione e-book.

FIGURA 5.6 ▶ Risultati dell'incrocio tra femmine di *Drosophila* omozigoti per la mutazione del gene *w*, che determina occhi bianchi ed è localizzato sul cromosoma X, con maschi selvatici con occhi rossi. Da questo incrocio è atteso che tutte le femmine della progenie abbiano gli occhi rossi e tutti i maschi gli occhi bianchi. Raramente, però, possono verificarsi fenomeni di non-disgiunzione dei cromosomi X durante la meiosi, con formazione di gameti con un numero alterato di cromosomi. La fecondazione di questi gameti "eccezionali" porta alla nascita di individui inattesi, come in questo caso femmine con occhi bianchi e maschi con occhi rossi. Questo tipo di incrocio ha permesso a Calvin Bridges di provare che i geni sono localizzati sui cromosomi e ha fornito preziose informazioni su come è determinato il sesso in *Drosophila*.

[5.3] DETERMINAZIONE DEL SESSO

Risalgono all'ultimo decennio del 1800 le prime osservazioni citologiche condotte dal biologo tedesco Hermann Henking che fornirono prove che, almeno in alcune specie di insetti, alcuni cromosomi non segregano come tutti gli altri. In particolare, Henking notò che alcune cellule spermatiche di una specie di vespa contenevano 12 cromosomi, mentre altre ne avevano solo 11. Egli notò anche che questo dodicesimo cromosoma era diverso da tutti gli altri e si comportava in modo differente: per questo motivo lo chiamò "elemento X". Henking stesso intuì che questo "elemento X" dovesse avere a che fare con la determinazione del sesso di queste vespe, ma non riuscì a raccogliere prove conclusive in tal senso. Una decina d'anni dopo, Nettie Stevens (Fig. 5.7), una brillante citologa statunitense, studiando la formazione dei gameti nel coleottero *Tenebrio molitor*, osservò una coppia di cromosomi diversi tra loro che durante la formazione dei gameti si separavano. Anche la Stevens intuì che questa coppia di "eterocromosomi" avesse a che fare con la determinazione del sesso in questa specie. A queste osservazioni iniziali ne seguirono numerose altre che mostrarono che in molte specie il corredo cromosomico delle cellule di un maschio è differente da quello presente nelle cellule di una femmina; questo fu osservato negli insetti, ma anche in altre specie animali studiate, uomo compreso. Fu solo molto tempo dopo che i membri di questa coppia di cromosomi sessuali furono chiamati cromosomi X e Y da Edmund Beecher Wilson, che riprese la definizione di elemento X di Henking.



FIGURA 5.7 ▶ Nettie Stevens.

[5.3.1] Determinazione del sesso nell'uomo e nei mammiferi

Nell'uomo e nei mammiferi, la determinazione del sesso avviene attraverso una coppia di cromosomi omologhi, il cromosoma X e il cromosoma Y. Questi due cromosomi hanno dimensioni molto differenti e sono definiti **cromosomi sessuali** (Fig. 5.8).

BOX 5.1 Scoperta dei cromosomi come portatori dei geni

La prima osservazione dei cromosomi fu fatta dallo svizzero Carl Wilhelm von Nägeli nel 1842 nelle cellule delle piante; tuttavia, egli non riuscì a distinguere i cromosomi come singoli bastoncelli separati tra loro, ma li aveva rappresentati come una rete di filamenti (idioplasma), che credeva si estendesse attraverso tutto l'organismo. Solo nel 1888 il termine cromosoma fu coniato dal tedesco Heinrich Wilhelm Gottfried von Waldeyer-Hartz (1836-1921) per indicare i corpuscoli che si vedevano grazie a coloranti basici nelle cellule eucariotiche in divisione. E solo nel 1910, Thomas Hunt Morgan (1866-1945) dimostrò che, contrariamente alla sua precedente convinzione, i geni si trovavano sui cromosomi.

BOX 5.2 Autosomi e cromosomi sessuali

Negli organismi diploidi i cromosomi sono presenti in coppie di omologhi, uno ereditato dalla madre e uno dal padre. In molte specie è presente una coppia di cromosomi che, pur comportandosi durante la meiosi come una coppia di cromosomi omologhi (quindi separandosi uno dall'altro alla prima divisione meiotica), presenta una morfologia chiaramente molto diversa (coppia eteromorfa). Questi cromosomi sono chiamati cromosomi sessuali, perché in molti casi la loro presenza determina lo sviluppo femminile o maschile dell'organismo.

PROBLEMI SVOLTI

Problema 1. Nell'uomo il più comune gene per il daltonismo si trova sul cromosoma X (gene *D*). L'allele mutato è recessivo.

a) Un uomo, il cui padre era daltonico, sposa una donna con vista normale nella cui ascendenza non si ricorda alcun caso di daltonismo. Qual è la probabilità che i loro figli siano daltonici?

b) Se invece dell'uomo fosse la donna ad avere il padre daltonico, cambierebbe la risposta?

Soluzione

a) Dato che l'allele mutato è localizzato sul cromosoma X, l'uomo non può aver ereditato dal padre la mutazione (il gamete paterno porta il cromosoma Y). Quindi l'uomo, sul suo unico cromosoma X, ereditato dalla madre, ha l'allele selvatico (X^D). Dato che la moglie non presenta casi di daltonismo in famiglia, possiamo presumere che sia omozigote per l'allele selvatico ($X^D X^D$). Da questo incrocio non possono nascere figli daltonici.

b) Nel caso in cui sia la donna ad avere il padre daltonico, siamo sicuri che è eterozigote, avendo ereditato dal padre l'allele mutato (*d*) e dalla madre l'allele selvatico (*D*), e quindi produce due tipi di gameti: $1/2 X^D$ e $1/2 X^d$. Il marito, che ha vista normale, e quindi genotipo $X^D Y$, produce due tipi di gameti: $1/2 X^D$, che daranno origine a femmine, e $1/2 Y$, che daranno origine a maschi. Di conseguenza, $1/4$ della progenie sarà daltonico ($X^d Y$) e sicuramente di sesso maschile. (Se vogliamo, possiamo dire che $1/2$ della progenie maschile è attesa daltonica).

Problema 2. La progenie di un incrocio tra una femmina di *Drosophila* con occhi vermicigli e un maschio con occhi selvatici ha prodotto la seguente progenie: tutte le femmine con occhi selvatici e tutti i maschi con occhi vermicigli.

a) Assegnare un genotipo agli individui, chiamando il gene *v*, con i due alleli v^+ (allele dominante) e v (allele recessivo).

b) Un'analisi di un gran numero di individui della progenie ha permesso di isolare una femmina con gli occhi vermicigli. Come si può spiegare la sua origine?

Soluzione

a) Dato che la progenie presenta una diversa segregazione tra maschi e femmine, possiamo ipotizzare che il carattere sia legato al sesso (cioè che il gene che controlla il carattere sia localizzato sul cromosoma X). Per sapere qual è il fenotipo dominante, osserviamo le femmine della progenie: dato che manifestano il fenotipo selvatico, questo è il carattere dominante. I maschi avranno sul loro unico cromosoma X l'allele che si manifesta fenotipicamente: quindi il padre sarà $X^{v+} Y$ e la progenie con occhi vermicigli avrà genotipo $X^v Y$. La madre è omozigote recessiva $X^v X^v$ e le femmine della progenie sono eterozigote $X^{v+} X^v$, avendo ricevuto l'allele selvatico dal padre e quello recessivo dalla madre.

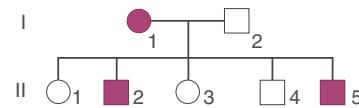
b) La presenza di una rara femmina con occhi vermicigli si spiega con la produzione di gameti anomali, dovuta al fenomeno della non-disgiunzione in meiosi. Se durante la meiosi materna i cromosomi X non si disgiungono correttamente (in prima o in seconda divisione), si formano gameti che portano il normale corredo aploide, ma due cromosomi X ($n + X$). L'unione di questi gameti con un gamete maschile che porta il cromosoma Y darà origine a femmine che hanno ereditato dalla madre entrambi i cromosomi X e quindi sono omozigoti recessive $X^v X^v$.

Problema 3. Nell'uomo, la displasia ectodermica anidrotica, causata da un gene legato al cromosoma X, determina nelle donne eterozigote l'assenza di ghiandole sudoripare in alcune parti del corpo e non in altre. Quale fenomeno può spiegare questo risultato?

Soluzione

Nelle femmine dei mammiferi, in ogni cellula, uno a caso dei due cromosomi X viene inattivato (corpo di Barr). Di conseguenza, se la donna è eterozigote, in alcune cellule il cromosoma inattivato è quello che porta l'allele dominante, in altre quello che porta l'allele recessivo, quindi le donne eterozigote sono dei mosaici genetici per questo gene.

Problema 4. Nel seguente albero genealogico i simboli pieni rappresentano un carattere mutato.



a) Quale dei figli fa escludere un'ereditarietà del carattere recessiva legata al cromosoma X?

b) Quale tipo di ereditarietà è compatibile?

Soluzione

a) Se il carattere fosse recessivo legato al sesso, la madre omozigote recessiva produrrebbe solo gameti che portano l'allele recessivo e quindi non può aver messo al mondo il figlio maschio II-4 (non affetto).

b) Alcuni tipi di ereditarietà compatibili per questo *locus* possono essere: gene legato al sesso ma dominante, per cui la madre eterozigote può dare origine a maschi e femmine affetti (quando trasmette l'allele dominante) o non affetti (quando trasmette l'allele recessivo); oppure gene autosomico dominante (stessa possibilità della madre di trasmettere l'allele mutato o quello selvatico, mentre il padre è omozigote recessivo); la possibilità che si tratti di un gene autosomico recessivo non si può scartare *a priori*, ma si deve supporre che il carattere in questione sia comune nella popolazione, perché il padre (I-2) deve essere eterozigote.

Problema 5. Sia in *Drosophila* sia nell'uomo sono presenti anomalie che riguardano i cromosomi sessuali, però con conseguenze diverse sulla determinazione del sesso. Quale sesso fenotipico mostrano i seguenti mutanti nelle due specie: XXY e X0? Fornire una spiegazione.

Soluzione

Nell'uomo, la presenza del cromosoma Y, o più precisamente del gene *SRY* localizzato sul cromosoma Y, determina lo sviluppo in direzione maschile. Quindi, un individuo XXY è fenotipicamente maschio, mentre un individuo X0 è femmina. In *Drosophila*, la determinazione del sesso dipende dal rapporto tra cromosomi X e autosomi: nel caso di XXY, questo rapporto è $2X/2A = 1$ e si sviluppa una femmina; nel caso di X0, il rapporto è $X/2A = 0,5$ e si sviluppa un maschio.



Domande di autovalutazione

1. Quali osservazioni hanno permesso a Sutton e Boveri di formulare la teoria cromosomica dell'ereditarietà?

Risposta. L'osservazione che i cromosomi di un individuo diploide seguono le stesse regole di segregazione indipendente descritte da Mendel e che i gameti maschili e femminili contengono una sola copia di ciascun cromosoma, che si uniscono a formare uno zigote diploide con 2 copie di tutti i cromosomi.

2. Come è riuscito Calvin B. Bridges a dimostrare che i geni sono localizzati sui cromosomi?

Risposta. Utilizzando femmine di *Drosophila* in cui era avvenuto un evento di non-disgiunzione del cromosoma X e provando che il gene *w*, localizzato sul cromosoma X, il cui allele recessivo determina gli occhi bianchi, segue esattamente la segregazione del cromosoma X (vedi Par. 5.2).

3. Quale fenomeno causa la maggior parte delle alterazioni del numero di cromosomi sessuali nell'uomo?

Risposta. La non-disgiunzione meiotica dei cromosomi sessuali, che può avvenire sia durante la gametogenesi maschile sia durante quella femminile. Se l'alterazione è a carico

del cromosoma X, la non-disgiunzione può essere avvenuta sia nella prima sia nella seconda divisione meiotica. Se l'alterazione cromosomica è a carico del cromosoma Y, la non-disgiunzione è sicuramente avvenuta nella II divisione meiotica della gametogenesi maschile.

4. Cosa si intende per carattere legato al sesso?

Risposta. È un carattere determinato da un gene localizzato su uno dei cromosomi sessuali. Dato che nei mammiferi i geni sul cromosoma Y sono molto pochi, quando si parla di gene legato al sesso nell'uomo e nei mammiferi, nella maggior parte dei casi ci si riferisce ad un gene sul cromosoma X.

5. Dato che negli animali lo sbilanciamento del dosaggio genico ha spesso gravi conseguenze, quale meccanismo è in atto nei mammiferi per evitare lo sbilanciamento dei geni localizzati sul cromosoma X?

Risposta. Nei mammiferi è presente un meccanismo che porta all'inattivazione di uno dei due cromosomi X presenti nelle cellule femminili. Questo cromosoma inattivato è visibile al microscopio come un ammasso di eterocromatina, detto corpo di Barr.

Genetica

Accedi all'**ebook** e ai **contenuti digitali** ➤ **Espandi le tue risorse** ➤ con un libro che **non pesa** e si **adatta** alle dimensioni del tuo **lettore**



All'interno del volume il **codice personale** e le istruzioni per accedere alla versione **ebook** del testo e agli ulteriori servizi.

L'accesso alle risorse digitali è **gratuito** ma limitato a **18 mesi dalla attivazione del servizio**.