

P.J. Russell • P.E. Hertz • B. McMillan



Elementi di Biologia Cellulare

II edizione



Accedi all'ebook e ai contenuti digitali

Espandi le tue risorse

un libro che **non pesa**
e si **adatta** alle dimensioni
del **tuo lettore!**



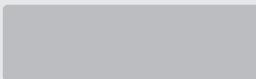
COLLEGATI AL SITO
EDISES.IT

ACCEDI AL
MATERIALE DIDATTICO

SEGUI LE
ISTRUZIONI

Utilizza il codice personale contenuto nel riquadro per registrarti al sito **edises.it**
e accedere alla **versione digitale** del testo e al **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 o autenticali tramite facebook
- attendi l'email di conferma per perfezionare la registrazione
- torna sul sito **edises.it** e segui la procedura già descritta per *utenti registrati*

Elementi di Genetica

II Edizione

Russell Hertz McMillan

Edizione italiana a cura di:

Laura AMICONE

Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

Claudia CARISSIMI

Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

Carla CICCHINI

Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

Emanuela TOLOSANO

Università degli Studi di Torino



Titolo originale:

Peter J. Russell, Paul E. Hertz, Beverly McMillan
BIOLOGY: the Dynamic Science – Third Edition
Copyright © 2014, Brooks/Cole – Cengage Learning

ELEMENTI DI GENETICA – II Edizione

(estratto da Russell, Hertz, McMillan, *BIOLOGY: the Dynamic Science* – Third Edition)
Copyright © 2016, EdISES S.r.l. - Napoli

9 8 7 6 5 4 3 2 1 0
2021 2020 2019 2018 2017 2016

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 parte di esso con qualsiasi mezzo.*

L'Editore

Edizione italiana a cura di:

Laura AMICONE - *Università degli Studi di Roma "La Sapienza"*

Claudia CARISSIMI - *Università degli Studi di Roma "La Sapienza"*

con la collaborazione di Ilaria LAUDADIO - *Università degli Studi di Roma "La Sapienza"*

Carla CICCHINI - *Università degli Studi di Roma "La Sapienza"*

Emanuela TOLOSANO - *Università degli Studi di Torino*

Fotocomposizione: Grafic&Design – Napoli

Stampato presso la

Tipolitografia Sograte S.r.l.

Zona Ind. Regnano – Città di Castello (PG)

per conto della

EdISES – Napoli

<http://www.edises.it> e-mail: info@edises.it

ISBN 978-88-7959-908-5

Indice dei contenuti

1 Meiosi: le basi cellulari della riproduzione sessuale 1

1.1 I meccanismi della meiosi 2

La meiosi si basa sulle interazioni e sulla distribuzione delle coppie di cromosomi omologhi 2

Il ciclo cellulare meiotico produce quattro cellule figlie geneticamente diverse, ciascuna con la metà dei cromosomi della cellula progenitrice 4

1.2 I meccanismi che producono variabilità genetica 9

Il rimescolamento degli alleli di un cromosoma dipende dall'appaiamento e dagli eventi di crossing-over che avvengono tra i cromosomi omologhi 9

L'assortimento indipendente dei cromosomi materni e paterni costituisce la seconda fonte principale di variabilità genetica durante la meiosi 12

L'unione casuale dei gameti maschile e femminile alla fecondazione produce ulteriore variabilità genetica tra gli individui 13

1.3 Momento e sede della meiosi nel ciclo vitale degli organismi 14

Negli animali predomina la fase diploide, la fase aploide è molto ridotta e la meiosi è seguita direttamente dalla formazione dei gameti 14

Nelle piante e in alcuni funghi le generazioni si alternano tra le fasi aploide e diploide, che sono entrambe pluricellulari 16

In alcuni funghi e in altri organismi, la fase aploide è dominante e la fase diploide è ridotta ad una singola cellula 16

2 Mendel, i geni e l'ereditarietà 25

2.1 La nascita della genetica: i piselli di Mendel 27

Mendel scelse per i suoi esperimenti linee pure di piselli 28

Mendel fece prima incroci prendendo in considerazione un solo carattere 28

Gli incroci fatti considerando un solo carattere portarono Mendel a formulare il principio della segregazione 31

Grazie alle sue ipotesi Mendel poteva prevedere sia le classi sia le proporzioni della progenie 34

Mendel utilizzò il testcross per verificare la validità delle sue ipotesi 37

Gli incroci fatti considerando due caratteri portarono Mendel a formulare il principio dell'assortimento indipendente 38

Gli studi di Mendel determinarono la nascita della genetica 42

La teoria cromosomica dell'ereditarietà di Sutton mise in relazione i geni di Mendel con i cromosomi 43

2.2 Successive modifiche ed estensioni ai principi di Mendel 47

Nella dominanza incompleta gli alleli dominanti non mascherano completamente quelli recessivi 49

Nella codominanza gli effetti di alleli diversi sono egualmente evidenziabili negli eterozigoti 50

Nell'allelia multipla più di due alleli di un gene sono presenti in una popolazione 50

Nell'epistasi i geni interagiscono tra loro: l'azione di un gene influenza l'azione di un altro gene 52

Nell'eredità poligenica un carattere è determinato dalla somma degli effetti di molti geni 54

Nella pleiotropia due o più caratteri sono influenzati da un unico gene 56

3 Geni, cromosomi e genetica umana 65

3.1 Associazione genetica (linkage) e ricombinazione 66

I principi dell'associazione e della ricombinazione furono scoperti in *Drosophila* 67

La frequenza di ricombinazione può essere usata per realizzare le mappe dei cromosomi 72

Geni associati molto distanti tra loro assortiscono in maniera indipendente 74

3.2 Geni legati al sesso 75

Le femmine hanno cromosomi sessuali XX e i maschi XY, sia nell'uomo che in *Drosophila* 75

La determinazione del sesso nell'uomo dipende dal cromosoma Y 76

I geni legati all'X furono scoperti in *Drosophila* 77

I geni legati all'X nell'uomo vengono ereditati come in *Drosophila* 78

L'inattivazione di un cromosoma X compensa gli effetti della doppia dose di geni presente nelle femmine dei mammiferi 83

- 3.3** Mutazioni cromosomiche che hanno effetti sull'eredità 85
- Delezioni, duplicazioni, traslocazioni e inversioni sono le alterazioni cromosomiche più comuni 85
- Mutazioni cromosomiche che alterano il numero di cromosomi 87
- 3.4** Genetica umana e consulenza genetica 93
- Nell'eredità autosomica recessiva gli eterozigoti sono portatori sani e gli omozigoti recessivi sono malati 93
- Nell'eredità autosomica dominante solo gli omozigoti recessivi sono sani 94
- I maschi hanno una maggiore probabilità di essere affetti da caratteri recessivi legati all'X 95
- I caratteri dominanti associati all'X sono rari 97
- Le malattie genetiche dell'uomo possono essere previste e molte di esse curate 97
- 3.5** Meccanismi di eredità non mendeliani 99
- L'eredità citoplasmatica segue il meccanismo di trasmissione ereditaria dei mitocondri e dei cloroplasti 99
- Nell'imprinting genomico l'allele ereditato da un genitore viene espresso, mentre quello ereditato dall'altro genitore è silente 101
- 4** **Struttura, replicazione ed organizzazione del DNA** 111
- 4.1** L'identificazione del DNA come la molecola ereditaria 112
- Gli esperimenti iniziarono quando Griffith trovò una sostanza che poteva trasformare geneticamente i batteri che causano la polmonite 113
- Avery e i suoi collaboratori identificarono il DNA come la molecola responsabile della trasformazione dello *Streptococcus* non virulento nella forma virulenta 113
- Hershey e Chase fornirono l'evidenza sperimentale conclusiva che dimostrava che il DNA è la molecole ereditaria 115
- 4.2** La struttura del DNA 118
- Watson e Crick misero insieme informazioni provenienti da fonti diverse per sviluppare un modello della struttura del DNA 118
- Il nuovo modello proponeva che due catene polinucleotidiche si avvolgessero a formare una doppia elica di DNA 120
- 4.3** La replicazione del DNA 123
- L'esperimento di Meselson e Stahl dimostrò che la replicazione del DNA è semiconservativa 125

Le DNA polimerasi sono gli enzimi principali della replicazione del DNA 125

Le elicasi svolgono il DNA per la sintesi e altre proteine stabilizzano la molecola di DNA alla forcella di replicazione 130

Primer di RNA forniscono alla DNA polimerasi il punto di inizio per cominciare a sintetizzare una nuova catena di DNA 131

Un filamento di DNA è sintetizzato in modo continuo, l'altro in modo discontinuo 131

Enzimi multipli coordinano le loro attività durante la replicazione del DNA 132

Molteplici origini di replicazione consentono una rapida replicazione dei cromosomi lunghi 136

Le telomerasi risolvono un problema specifico della replicazione all'estremità di molecole lineari di DNA negli eucarioti 137

4.4 I meccanismi che correggono gli errori della replicazione 141

La correzione di bozze dipende dalla capacità della DNA polimerasi di tornare indietro e rimuovere gli appaiamenti errati tra le basi 141

La riparazione del DNA corregge gli errori che sfuggono alla correzione di bozze 143

4.5 L'organizzazione del DNA negli eucarioti e nei procarioti 144

Gli istoni impacchettano il DNA eucariotico in successivi livelli di organizzazione 145

Molte proteine non istoniche hanno un ruolo chiave nella regolazione dell'espressione genica negli eucarioti 147

Il DNA è organizzato più semplicemente nei procarioti che negli eucarioti 147

5 Dal DNA alle proteine 155

5.1 La connessione tra DNA, RNA e proteine 156

Le proteine sono codificate dai geni 156

Il percorso dal gene al polipeptide include la trascrizione e la traduzione 160

Il codice genetico è scritto in parole di tre lettere mediante l'utilizzo di un alfabeto di quattro lettere 161

5.2 La trascrizione: sintesi di RNA guidata dal DNA 165

La trascrizione procede in tre fasi 165

La trascrizione dei geni non codificanti per proteine avviene in modo simile 168

5.3 Sintesi dell'mRNA negli eucarioti 169

I geni che codificano per le proteine degli eucarioti sono trascritti in mRNA precursori che vengono modificati nel nucleo 169

Gli introni vengono rimossi durante la maturazione dei pre-mRNA per produrre RNA messaggeri traducibili **171**

Gli introni contribuiscono alla variabilità delle proteine **173**

5.4 La traduzione: sintesi di un polipeptide guidata dall'mRNA **175**

I tRNA sono piccole molecole di RNA altamente specializzate che portano gli aminoacidi al ribosoma **175**

I ribosomi sono complessi di RNA e proteine che funzionano come macchine automatizzate per l'assemblaggio dei polipeptidi **178**

L'inizio della traduzione assembla le subunità ribosomali, un mRNA e il primo aminoacil-tRNA **180**

La catena polipeptidica cresce durante la fase di allungamento della traduzione **182**

Con la terminazione della traduzione si ha il rilascio di un polipeptide completo dal ribosoma **185**

Molti ribosomi traducono simultaneamente un singolo mRNA **185**

I polipeptidi di nuova sintesi vengono maturati e ripiegati nella loro forma definitiva **188**

Le proteine mature sono smistate nelle appropriate sedi cellulari **189**

5.5 Alterazioni genetiche che modificano la struttura e la funzione delle proteine **191**

Mutazioni di coppie di basi possono influenzare la struttura e la funzione delle proteine **191**

Gli elementi trasponibili si muovono da un sito all'altro nel genoma e possono influenzare la funzione di un gene **194**

6 Il controllo dell'espressione genica **207**

6.1 La regolazione dell'espressione genica nei procarioti **209**

Alcuni geni regolatori sono organizzati in cluster detti operoni **209**

L'operone *lac* per il metabolismo del lattosio è trascritto quando un induttore inattiva un repressore **210**

La trascrizione dei geni dell'operone *lac* è controllata anche da un sistema di regolazione positiva **213**

La trascrizione dei geni dell'operone *trp* per la biosintesi del triptofano è repressa quando il triptofano attiva un repressore **215**

- 6.2** La regolazione della trascrizione negli eucarioti **217**
Negli eucarioti la regolazione dell'espressione genica si verifica a diversi livelli **218**
La regolazione dell'inizio della trascrizione coinvolge gli effetti di fattori di trascrizione che si legano al promotore e a siti regolatori del gene **220**
La metilazione del DNA può controllare la trascrizione genica **226**
La struttura della cromatina gioca un ruolo importante nel decidere se un gene è attivo o inattivo **226**
- 6.3** Regolazione post-trascrizionale, traduzionale e post-traduzionale **228**
La regolazione post-trascrizionale controlla la disponibilità dell'mRNA **228**
La regolazione traduzionale controlla la velocità della sintesi proteica **232**
La regolazione post-traduzionale controlla la disponibilità delle proteine funzionali **233**
- 6.4** Regolazione genica e molecolare dello sviluppo **234**
Lo sviluppo animale è regolato da meccanismi genetici **235**
Le informazioni relative allo sviluppo risiedono sia nel nucleo che nel citoplasma dell'uovo fecondato **235**
L'induzione è il principale processo responsabile della determinazione **236**
Il differenziamento produce cellule specializzate senza perdita di geni **236**
La determinazione ed il differenziamento sono controllati da specifici geni **237**
I geni controllano la formazione dello schema di sviluppo **237**
I microRNA svolgono un ruolo importante nello sviluppo **244**
- 6.5** Genetica del cancro **245**
Il cancro è una malattia genetica **246**
Nel cancro sono coinvolte tre principali classi di geni **247**
Il cancro si sviluppa gradualmente attraverso una serie di fasi **250**
- 7** **La genetica dei batteri e dei virus** **259**
- 7.1** Trasferimento genico e ricombinazione genetica nei batteri **260**
In *E. coli* avviene la ricombinazione genetica **262**
La coniugazione batterica porta in contatto i DNA di due cellule, permettendo lo svolgersi della ricombinazione **262**
Nella trasformazione il DNA acquisito dalla cellula batterica rende possibile la ricombinazione **269**

Nella trasduzione il DNA introdotto con l'infezione fagica permette la ricombinazione **270**

La procedura di replica plating permette di identificare e contare i ricombinanti **271**

Il trasferimento genico orizzontale è importante per l'evoluzione **272**

7.2 I virus e la genetica virale **274**

I virus in forma libera consistono in un nucleo centrale di acido nucleico circondato da un rivestimento proteico **274**

La struttura del virus permette il trasferimento di acidi nucleici da una cellula ad un'altra **275**

Virus diversi infettano tutti i tipi di cellule **275**

I virus infettano cellule batteriche, animali e vegetali con meccanismi simili **278**

Le infezioni virali possono essere difficili da curare **284**

I retrovirus replicano il loro genoma attraverso un intermedio di DNA **286**

Possibile origine ed evoluzione dei virus da frammenti di DNA o RNA **290**

7.3 Viroidi e prioni, agenti infettivi privi di rivestimento **291**

8 **Tecnologie del DNA: analizzare e modificare i geni** **299**

8.1 Clonaggio del DNA **300**

Enzimi di origine batterica, chiamati endonucleasi di restrizione, costituiscono la base del clonaggio del DNA **303**

I plasmidi batterici forniscono un esempio di applicazione degli enzimi di restrizione nel clonaggio **304**

La reazione di polimerizzazione a catena (polymerase chain reaction, PCR) amplifica il DNA *in vitro* **310**

Rassegna di alcuni dei materiali, concetti e tecniche introdotte in questa sezione **316**

8.2 Applicazioni delle tecnologie del DNA **317**

Le tecnologie del DNA sono impiegate per la diagnosi molecolare di molte malattie genetiche umane **317**

Il DNA fingerprinting è utilizzato per identificare individui umani e di altre specie **319**

L'ingegneria genetica utilizza le tecnologie del DNA per alterare i geni di una cellula o di un organismo **323**

Le tecnologie del DNA e l'ingegneria genetica sono motivo di apprensione pubblica **338**

- 9 Il genoma e il proteoma 347**
- 9.1** Una panoramica sulla genomica **348**
- 9.2** Determinazione e annotazione di sequenze genomiche **351**
L'analisi del genoma inizia con il sequenziamento del DNA **351**
Le sequenze genomiche vengono annotate per identificare i geni e le altre sequenze nucleotidiche di interesse **358**
I genomi differiscono per la dimensione, il numero di geni e la densità genica **362**
- 9.3** Identificazione delle funzioni dei geni in un genoma **369**
La funzione di un gene può essere assegnata tramite ricerca in banca dati per similarità di sequenza **369**
La funzione di un gene può essere assegnata usando informazioni sulla struttura proteica **370**
La funzione di un gene può essere determinata grazie ad esperimenti che ne alterano l'espressione **370**
La trascrittomica determina su scala genomica se e quando un gene è trascritto **372**
La proteomica è la caratterizzazione dell'insieme delle proteine espresse **375**
- 9.4** L'evoluzione del genoma **379**
La genomica comparativa rivela la storia evolutiva di geni e genomi **379**
Nuovi geni evolvono dalla duplicazione genica e dal rimescolamento di esoni **381**
- 10 Microevoluzione: cambiamenti genetici all'interno delle popolazioni 395**
- 10.1** Variabilità delle popolazioni presenti in natura **397**
I biologi evolucionisti descrivono e quantificano la variabilità fenotipica **397**
La variabilità fenotipica può avere cause genetiche e ambientali **399**
Diversi processi generano la variabilità genetica **400**
Le popolazioni spesso contengono notevole variabilità genetica **402**
- 10.2** Genetica di popolazioni **403**
Tutte le popolazioni hanno una struttura genetica **403**
Il principio di Hardy-Weinberg è un modello basato sull'ipotesi zero che consente di determinare se sia avvenuta o meno evoluzione **404**

- 10.3** Gli agenti responsabili della microevoluzione **408**
- Le mutazioni creano nuove variazioni genetiche **408**
 - Il flusso genico introduce nuove varianti genetiche nelle popolazioni **409**
 - La deriva genetica riduce la variabilità genetica all'interno delle popolazioni **411**
 - La selezione naturale plasma la variabilità genetica favorendo alcune caratteristiche rispetto ad altre **413**
 - La selezione sessuale spesso rende esageratamente evidenti alcuni caratteri nei maschi **421**
 - L'accoppiamento non casuale può influenzare le frequenze genotipiche **422**
- 10.4** Conservazione della variabilità genetica e fenotipica **424**
- La diploidia può nascondere gli alleli recessivi dalla selezione naturale **424**
 - La selezione naturale può mantenere i poliformismi bilanciati **425**
 - Alcune variazioni genetiche possono essere selettivamente neutrali **429**
- 10.5** Adattamento e limiti evolutivi **431**
- Gli scienziati elaborano delle ipotesi circa l'evoluzione dei caratteri adattativi **431**
 - Diversi fattori limitano l'evoluzione adattativa **432**

Appendice A-1

Indice analitico I-1

Sonde fluorescenti legate a specifiche sequenze di DNA lungo il cromosoma 10 (micrografia ottica in fluorescenza). I nuovi metodi per decifrare la struttura dei cromosomi aiutano a comprendere l'ereditarietà di caratteri normali e patologici.

Geni, cromosomi e genetica umana

Perché è importante . . . Immaginate di avere 10 anni e di essere intrappolati in un corpo che diventa ogni giorno più avvizzito, fragile e vecchio; di pesare meno di 16 chilogrammi; di essere già calvi e probabilmente di avere ancora solo pochi anni di vita. Ma se siete come Mickey Hayes o Fransie Geringer (**Figura 3.1**), non avete ancora perso il coraggio o la curiosità infantile di ogni espressione della vita. Come loro, siete ancora capaci di giocare, ridere e festeggiare i vostri compleanni.

La progeria, cioè l'invecchiamento precoce che affligge Mickey e Fransie, è determinata da un errore genetico che ha una frequenza di uno su 4-8 milioni di nati. L'errore è nel gene che codifica per la lamina A, una delle proteine che rinforzano l'involucro nucleare nelle cellule animali. Il difetto nella lamina A rende il nucleo instabile e, attraverso meccanismi ancora sconosciuti, causa l'invecchiamento precoce caratteristico della malattia.

La progeria colpisce sia i maschi che le femmine appartenenti a tutti i gruppi etnici. Di solito, i sintomi compaiono prima dei due an-

PIANO DI STUDIO

- 3.1 Associazione genetica (linkage) e ricombinazione
- 3.2 Geni legati al sesso
- 3.3 Mutazioni cromosomiche che hanno effetti sull'eredità
- 3.4 Genetica umana e consulenza genetica
- 3.5 Meccanismi di eredità non mendeliani



FIGURA 3.1 Due bambini, entrambi di età inferiore a 10 anni, affetti da progeria, una malattia genetica caratterizzata da invecchiamento precoce e aspettativa di vita molto ridotta.

ni di età. La crescita media delle dimensioni corporee diminuisce fino a livelli molto bassi, la pelle diviene più sottile, i muscoli flaccidi, le ossa degli arti incominciano a degenerare. I bambini affetti da progeria non raggiungono la pubertà e la maggior parte di essi muore nel corso dell'adolescenza per un attacco di cuore prodotto dall'indurimento delle arterie, una condizione tipica dell'età avanzata. La morte sopraggiunge mediamente attorno ai 13 anni di età, con un intervallo tra 8 e 21 anni.

La condizione di Mickey e Fransie costituisce un chiaro e tragico esempio degli effetti drammatici che i difetti genetici possono avere sugli organismi viventi. Noi siamo il prodotto dei nostri geni e le caratteristiche di ciascun individuo, dall'uomo al pino al protozoo, dipendono dalla combinazione dei geni, degli alleli e dei cromosomi ereditati dai propri genitori, così come dalle condizioni ambientali. In questo capitolo viene approfondito il ruolo dei geni e dei cromosomi nell'eredità.

3.1 Associazione genetica (linkage) e ricombinazione

Nel corso dei suoi storici esperimenti, Gregor Mendel effettuò incroci tra piselli prendendo in considerazione sette caratteri diversi determinati da sette diversi geni. Trovò che ciascuno dei sette geni segregava in maniera indipendente dagli altri al momento della formazione dei gameti. Se Mendel avesse esteso i suoi studi ad altri caratteri, avrebbe scoperto eccezioni a questo principio. Ciò non sarebbe stato sorprendente, perché ogni organismo possiede molti più geni dei suoi cromosomi. In altre parole, i cromosomi contengono molti geni, ciascuno localizzato in uno specifico locus. Geni localizzati su cromosomi diversi si distribuiscono in maniera indipendente nei gameti, perché i due diversi cromosomi si comportano in modo indipendente durante la meiosi (vedi Capitolo 1). Geni localizzati sullo stesso cromosoma possono essere eredita-

ti insieme negli incroci, cioè *non* segregano in maniera indipendente, perché ciascun cromosoma viene ereditato come un'unica entità fisica nel corso della meiosi. Geni localizzati sullo stesso cromosoma sono detti **geni associati** (o **linked**) e questo fenomeno è detto **associazione** (o **linkage**).

I principi dell'associazione e della ricombinazione furono scoperti in *Drosophila*

Nella prima parte del ventesimo secolo Thomas Hunt Morgan e i suoi collaboratori conducevano ricerche all'Università della Columbia di New York sul moscerino della frutta, *Drosophila melanogaster*, usato come modello per verificare i principi di Mendel negli animali (*Uno sguardo alla ricerca* descrive lo sviluppo e l'uso di *Drosophila* nella ricerca). Nel 1911, Morgan incrociò un moscerino omozigote con occhi rossi e ali lunghe (fenotipi normali, detti selvatici) e genotipo $pr^+pr^+vg^+vg^+$, con uno sempre omozigote, ma con fenotipi recessivi occhi color porpora e ali vestigiali (appena abbozzate) e genotipo $prprvpgv$, per analizzare come segregavano i due caratteri.

La simbologia genica rappresentata costituisce una novità per questo testo. In questo sistema il simbolo (+) indica il gene o l'allele selvatico (*wild type*), normale. Tipicamente, ma non sempre, l'allele selvatico è quello più comune in una popolazione. Nella maggior parte dei casi, l'allele selvatico è dominante sugli alleli mutati, ma vi sono eccezioni a questa regola. La lettera viene scelta in base al fenotipo espresso dall'allele *mutato*; per esempio, *pr* sta per occhi *porpora* (*purple*). Pertanto, indichiamo il gene come *purple* o *pr*; l'allele selvatico dominante che determina occhi rossi verrà allora indicato come, pr^+ .

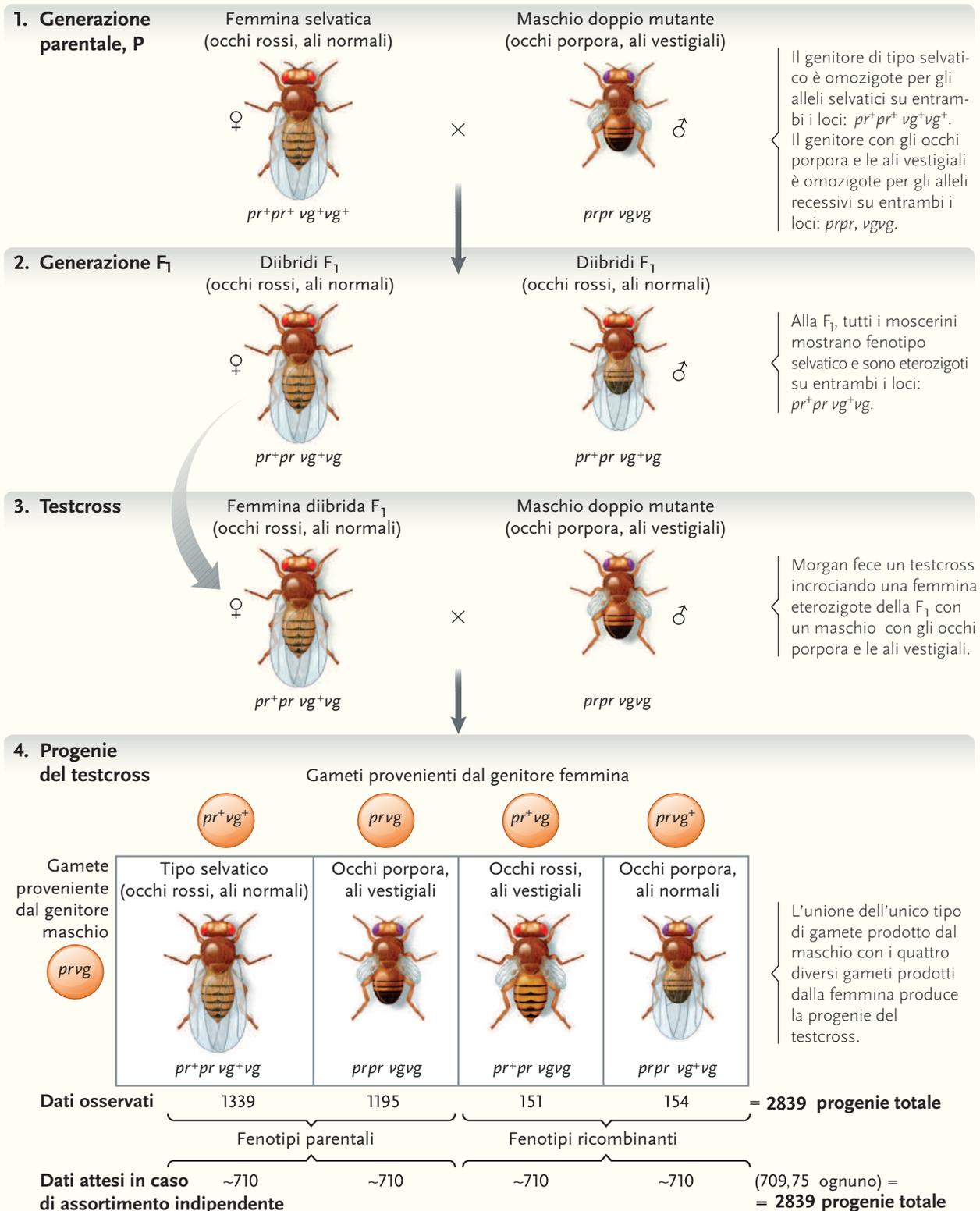
La **Figura 3.2** illustra l'incrocio condotto da Morgan e il reincrocio (testcross) dei moscerini della F_1 . Sulla base del principio mendeliano dell'assortimento indipendente (vedi Sezione 2.1) si sarebbero dovute ottenere quattro diverse classi fenotipiche in proporzioni uguali (1 : 1 : 1 : 1) di individui ad occhi rossi e ali normali, occhi rossi e ali vestigiali, occhi porpora e ali normali, occhi porpora e ali vestigiali. Ma Morgan non ottenne questo risultato (Figura 3.2, passaggio 4); al contrario, dei 2839 moscerini nati, 1339 avevano occhi rossi e ali normali, 1195 occhi porpora e ali vestigiali. Questi due fenotipi sono uguali a quelli dei due organismi dell'incrocio iniziale (i genitori della femmina F_1 doppia eterozigote usata nel testcross), per cui sono detti fenotipi **parentali**. Ma Morgan ottenne come risultato del testcross anche 151 figli con occhi rossi e ali vestigiali e 154 con occhi porpora e ali normali (Figura 3.2, passaggio 4). Poiché questi moscerini hanno fenotipi con combinazioni di caratteri diverse da quelle dei genitori, sono detti fenotipi **ricombinanti**. Se i due geni fossero stati indipendenti, si sarebbe ottenuto il 25% di ciascuna delle quattro possibili classi fenotipiche, cioè 50% di parentali e 50% di ricombinanti, numericamente all'incirca 710 individui per ciascuna delle quattro classi.



Evidenza dell'associazione genica

Quesito: I geni per occhi porpora e ali vestigiali di *Drosophila* assortiscono in maniera indipendente?

Esperimento: Morgan incrociò moscerini puri con fenotipi selvatici occhi rossi e ali normali con moscerini puri con occhi porpora e ali vestigiali. Tutti i diibridi della F₁ avevano fenotipo selvatico occhi rossi e ali normali. In seguito egli incrociò i diibridi F₁ con moscerini con occhi porpora e ali vestigiali (testcross) e analizzò i fenotipi della discendenza.



Risultati: 2534 dei moscerini ottenuti dal testcross avevano fenotipi parentali selvatici (occhi rossi e ali normali, oppure occhi porpora e ali vestigiali), mentre 305 avevano fenotipi ricombinanti (occhi rossi e ali vestigiali oppure occhi porpora e ali normali). Se i geni si distribuissero ai figli in maniera indipendente, il rapporto atteso nella discendenza sarebbe di 1 : 1 : 1 : 1 o 25% per ciascuno dei fenotipi, cioè all'incirca 1420 figli con fenotipi parentali e 1420 con fenotipi ricombinanti.

Conclusione: I geni per occhi porpora e per ali vestigiali non assortiscono in maniera indipendente; la logica conseguenza è che sono associati, cioè localizzati sullo stesso cromosoma. Il numero ridotto di fenotipi ricombinanti viene spiegato dal crossing-over.

PENSA DA SCIENZIATO

Supponi che alla generazione P vengano incrociati due individui appartenenti a linee pure, una femmina con occhi rossi e ali vestigiali e un maschio con occhi porpora e ali normali. Quali sono le due classi fenotipiche più frequenti tra la prole del testcross? E le due meno frequenti?

Fonte: C. B. Bridges. 1919. The genetics of purple eye color in *Drosophila*. *The Journal of Experimental Zoology* 28:265–305.

Come si può spiegare la bassa percentuale dei fenotipi ricombinanti? Morgan ipotizzò che i due geni fossero geneticamente concatenati, cioè fisicamente localizzati sullo stesso cromosoma, cioè che i geni *pr* e *vg* fossero associati. Inoltre, ipotizzò che il comportamento nel testcross di questi geni associati potesse essere spiegato dal fenomeno che egli definì *ricombinazione cromosomica*, un processo nel quale i due cromosomi omologhi si scambiano l'un l'altro dei segmenti (crossing-over) durante la meiosi (Figura 1.5). Egli propose, inoltre, che la frequenza di questa ricombinazione fosse legata alla distanza sul cromosoma tra i geni associati. Quanto più i geni sono vicini, tanto più alta sarà la probabilità che vengano ereditati insieme (dando così luogo a fenotipi parentali) e tanto più bassa sarà la probabilità che vengano prodotti fenotipi ricombinanti. Quanto più i geni sono lontani, tanto minore sarà la probabilità che vengano ereditati insieme e tanto maggiore la probabilità che vengano prodotti fenotipi ricombinanti. Queste ipotesi brillanti e lungimiranti furono proposte da Morgan, che è riconosciuto come il fondatore della genetica negli Stati Uniti; egli propose e sviluppò il modello di *Drosophila* per le ricerche di genetica e fece scoperte che furono importanti per lo sviluppo della genetica almeno quanto quelle di Mendel.

Nella **Figura 3.3** viene illustrato come queste interpretazioni si applicano al testcross in *Drosophila* se si prendono in considerazione due caratteri, come occhi porpora e ali vestigiali, determinati da geni localizzati sullo stesso cromosoma i cui due membri omologhi sono rappresentati con colori diversi. Questa figura ci consente di capire più chiaramente le conseguenze del crossing-over, che può avvenire durante la meiosi che porta alla produzione dei gameti.



Il meraviglioso moscerino della frutta, *Drosophila melanogaster*



Herman Eisenbeiss/Photo Researchers, Inc.

Il piccolo, quasi invisibile, moscerino della frutta, che sembra comparire dal nulla quando nelle vicinanze c'è un frutto in decomposizione o una bevanda in fermentazione, è uno dei fondamenti della ricerca genetica. Fu descritto per la prima volta nel 1830 da C. F. Fallén, che lo chiamò *Drosophila*, letteralmente “amante della rugiada”. L'epiteto coniato per la specie fu *melanogaster*, che significa “addome nero”.

Il grande genetista Thomas Hunt Morgan iniziò ad allevare *D. melanogaster* nel 1909 nella famosa “fly room” (stanza del moscerino) all'Università della Columbia. Molte importanti scoperte di genetica furono fatte in questa stanza, comprese quella dei geni legati al sesso e quelle che portarono alla realizzazione della prima mappa cromosomica. Successivamente, lo sviluppo di tecniche per indurre mutazioni in *Drosophila* e l'utilizzo dei numerosi mutanti prodotti favorirono altre scoperte che nel loro insieme portarono a stabilire o confermare praticamente tutti i principi più importanti e le conclusioni riguardanti la genetica degli eucarioti.

Tra le ragioni del successo della *D. melanogaster* come modello genetico vi sono la facilità di allevamento, la rapidità del ciclo di crescita e della riproduzione, la facilità nel riconoscere maschi e femmine e le molteplici mutazioni che causano fenotipi, quali occhi porpora e ali vestigiali, facilmente identificabili ad occhio nudo o al microscopio.

La possibilità di disporre di un elevato numero di mutanti, di mappe complete dei suoi cromosomi e la capacità di manipolare facilmente i geni mediante le tecniche molecolari hanno determinato la

scelta di *Drosophila* come uno degli organismi modello per il sequenziamento dei genomi all'interno del Progetto Genoma Umano. Il sequenziamento del genoma di *Drosophila* è stato portato a termine nel 2000 e tutto il genoma risulta costituito da circa 13.600 geni e 120 milioni di coppie di basi (un database del genoma di *Drosophila* è disponibile sul sito <http://flybase.bio.indiana.edu>). È importante notare che la relazione tra i geni umani e quelli del moscerino è molto stretta, al punto che molti geni che determinano malattie ereditarie nell'uomo sono presenti nel genoma di *Drosophila*. Questa somiglianza è la conseguenza della relazione evolutiva, distante ma ancora evidenziabile tra insetti e vertebrati e consente di studiare i geni di *Drosophila* come modelli per lo studio dei geni che determinano patologie genetiche nell'uomo nella speranza di capire meglio la funzione di questi geni e come le mutazioni a loro carico determinano le malattie.

La *Drosophila* è anche un eccellente modello per gli studi di neurobiologia (lo studio della struttura e delle funzioni del sistema nervoso). Ad esempio, gli scienziati stanno studiando lo sviluppo neurale ed il comportamento. Questi studi aiutano a comprendere il funzionamento del sistema nervoso umano.

Lo studio dello sviluppo embrionale del moscerino della frutta ha anche contribuito significativamente a capire i modi e i meccanismi dello sviluppo embrionale dell'uomo. Per esempio, esperimenti condotti su mutanti che influenzano lo sviluppo di *Drosophila* hanno fornito utili indicazioni sulle basi genetiche di molte patologie umane ereditarie. L'importanza di *Drosophila* per lo studio della biologia dello sviluppo è stata riconosciuta nel 1995 con il conferimento del premio Nobel a tre scienziati che si sono distinti nelle ricerche su questo modello: Edward Lewis dell'Institute of Technology della California, Christiane Nusslein-Volhard del Max Planck Institute for Developmental Biology in Tübingen, Germania, ed Eric Wieschaus dell'Università di Princeton.

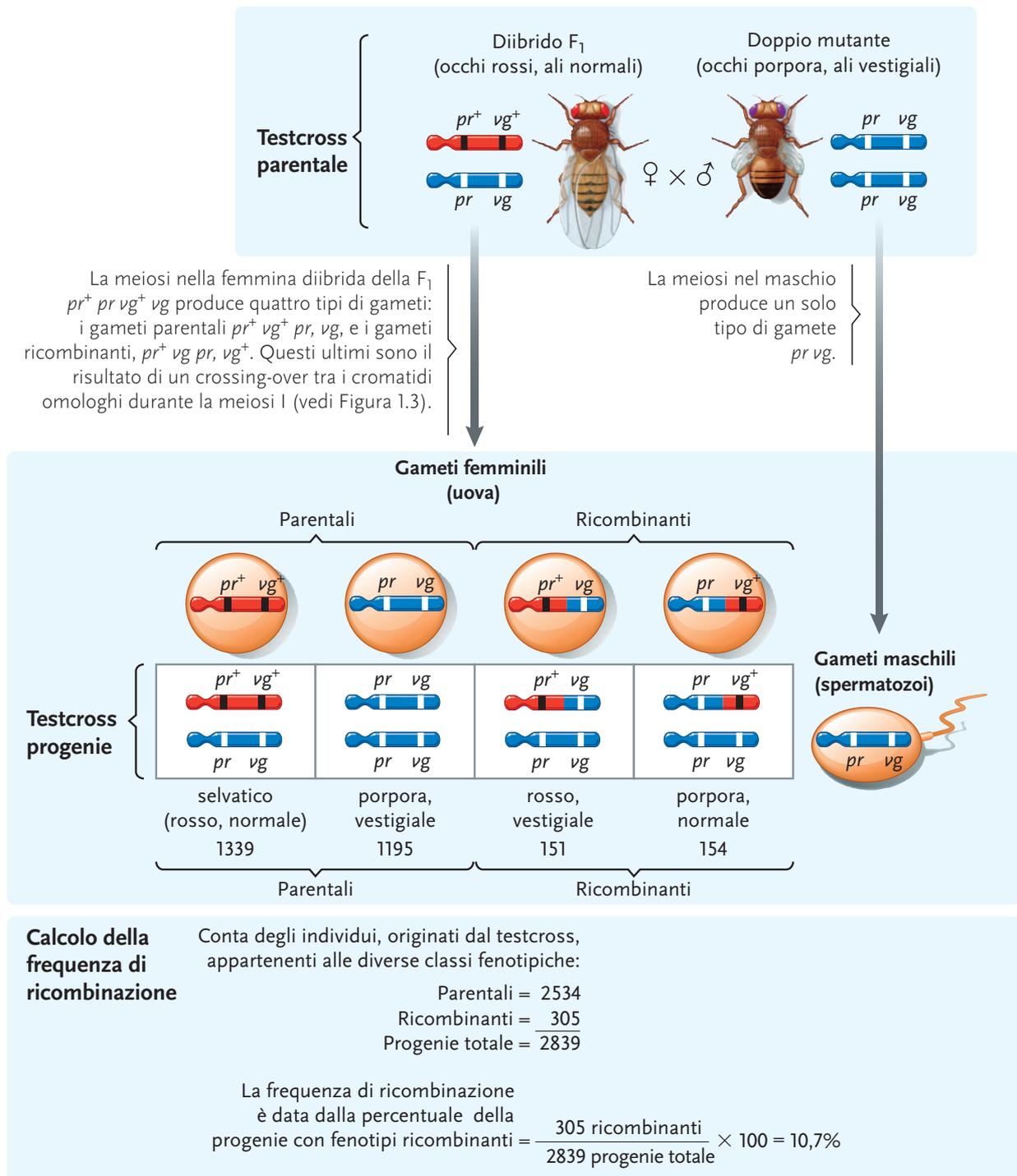


FIGURA 3.3 Ricombinazione tra il gene per il colore dell'occhio ed il gene per la forma delle ali ottenuta dal crossing-over tra cromosomi omologhi. Viene riproposto il testcross della Figura 3.2 per mostrare i due geni associati sullo stesso cromosoma. I cromosomi o segmenti di cromosoma con gli alleli di tipo selvatico sono in rosso, i cromosomi o segmenti di cromosoma con gli alleli mutati sono in blu. I fenotipi parentali sono prodotti nella discendenza del testcross dalla normale segregazione dei cromosomi dei genitori, mentre i fenotipi ricombinanti sono prodotti dal crossing-over tra i due geni associati.

I genotipi parentali o ricombinanti della discendenza sono direttamente correlati, anche numericamente, alle combinazioni geniche ottenute nei gameti dal genitore diibrido. Poiché sono coinvolti geni associati, il numero della discendenza nella progenie del testcross con fenotipi parentali è superiore rispetto a quello con fenotipi ricombinanti.

Come visto nel Capitolo 1, la **ricombinazione genetica** è il processo mediante il quale le combinazioni di alleli di geni diversi presenti nei due genitori vengono rimescolate per produrre combinazioni diverse nella discendenza.

Per stabilire la distanza tra due geni localizzati sullo stesso cromosoma, si calcola la **frequenza di ricombinazione**, cioè la percentuale di ricombinanti ottenuti mediante il testcross, che nel caso illustrato è del 10,7% (Figura 3.3).

La frequenza di ricombinazione può essere usata per realizzare le mappe dei cromosomi

La percentuale di ricombinazione del 10,7% tra i geni *pr* e *vg* di *Drosophila* indica che il 10,7% dei gameti prodotti dal genitore $pr^+ pr\ vg^+ vg$ contiene cromosomi ricombinanti, ottenuti a seguito di crossing-over tra i due loci genici. Questa percentuale di ricombinazione è caratteristica di quei due geni. In altri incroci, in cui furono presi in considerazione altri geni associati, Morgan trovò che la percentuale di ricombinazione era sempre caratteristica e specifica dei due geni considerati e oscillava da meno dell'1% al 50% (vedi la prossima sezione).

Sulla base di queste osservazioni, Alfred Sturtevant, a quell'epoca studente e collaboratore di Morgan all'Università della Columbia, intuì che le differenze nelle percentuali di ricombinazione tra geni potevano essere usate per localizzare i geni sui cromosomi (mappatura cromosomica). Lo stesso Sturtevant in seguito ricordò la sua idea nei seguenti termini:

Improvvisamente capii che le differenze nella forza di concatenazione tra geni, già attribuita da Morgan alle differenze nella separazione spaziale tra geni, fornivano la possibilità di stabilire la sequenza lineare dei geni sul cromosoma. Andai a casa e trascorsi la maggior parte della notte (a scapito del lavoro che dovevo fare per la tesi di laurea) a costruire la prima mappa di un cromosoma di *Drosophila*.

L'intuizione di Sturtevant fu che la percentuale di ricombinazione rilevata tra due geni è sempre in relazione diretta con la loro distanza sul cromosoma. Maggiore è questa distanza, più alta è la probabilità che si abbia un crossing-over tra i due geni, e quindi maggiore è la frequenza di ricombinazione.

Perciò le percentuali di ricombinazione possono essere usate per creare la cosiddetta **mappa di associazione** di un cromosoma, che individua le localizzazioni relative dei geni. Per esempio, ipotizziamo che i tre geni *a*, *b*, *c* siano localizzati sullo stesso cromosoma. Gli incroci effettuati mostrano che la percentuale di ricombinazione tra *a* e *b*, è 9,6%, quella tra *a* e *c*, è 8%, quella tra *b* e *c* è 2%. Queste percentuali permettono di collocare i geni in una sequenza obbligata sul cromosoma, come di seguito rappresentato.

Si potrà notare che la percentuale di ricombinazione tra *a* e *b* non è identica alla somma di quelle tra *a* e *c* e tra *c* e *b*. Ciò accade perché tra geni localizzati ad una

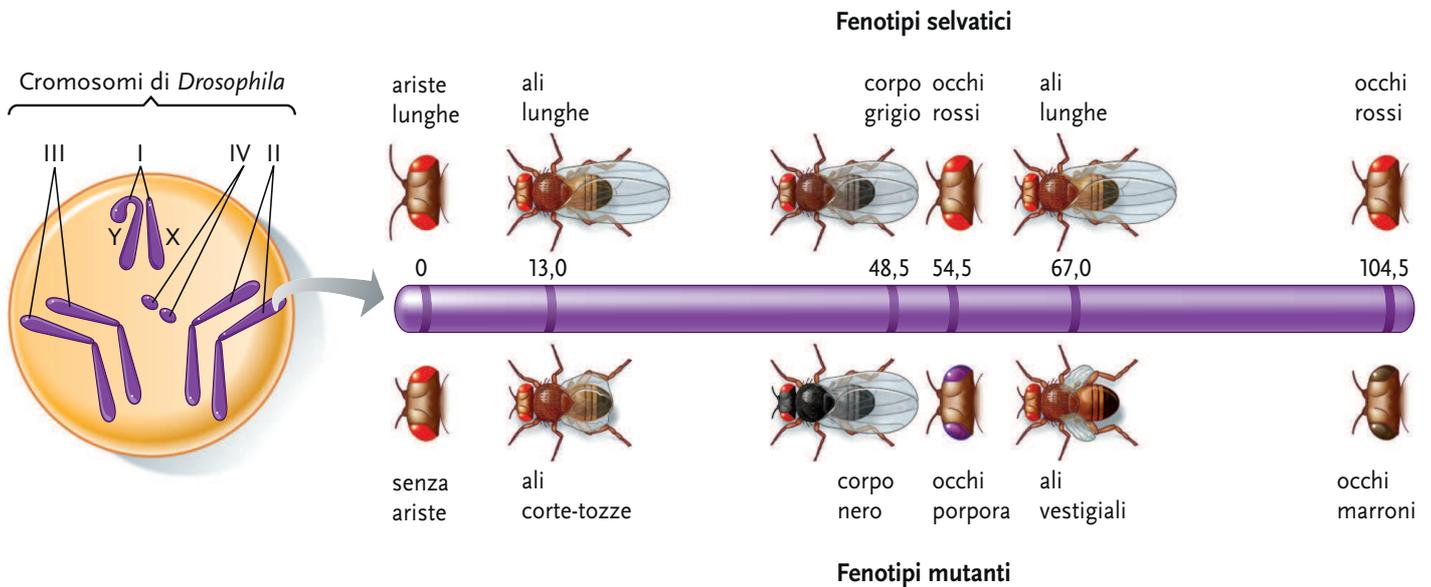


FIGURA 3.4 Mappa di localizzazione sul cromosoma 2 di *Drosophila* di alcuni geni, mediante lo studio delle frequenze di ricombinazione. Per ogni gene il disegno mostra il fenotipo normale o “wild type” in alto e il fenotipo mutante in basso. Gli alleli mutanti dei due loci genici determinano modificazioni della struttura delle ali, uno produce il fenotipo “dumpy wings” (ali corte-tozze), l’altro il fenotipo “vestigial wings” (ali vestigiali); gli alleli normali determinano i fenotipi ali normali, lunghe; alleli mutati in due diverse localizzazioni influenzano anche il colore degli occhi.

certa distanza su un cromosoma può avvenire più di uno scambio. Mentre un singolo scambio tra due geni determina la loro ricombinazione, un doppio scambio (cioè due singoli crossing-over che avvengono tra gli stessi cromatidi nello spazio tra i due loci nella stessa divisione meiotica) produce di nuovo combinazioni parentali. Tutto questo può essere verificato semplicemente disegnando su un pezzo di carta scambi singoli e doppi tra due geni associati. Nel nostro esempio il doppio crossing-over tra i geni *a* e *b* ha leggermente abbassato il valore della percentuale di ricombinazione tra i due geni.

Grazie all’uso di questo metodo, Sturtevant creò la prima mappa di associazione del cromosoma X di *Drosophila*, che mostrava la localizzazione dei geni legati al sesso. (Nella **Figura 3.4** è illustrata la mappa parziale del cromosoma 2 di *Drosophila*).

Da allora molti geni di *Drosophila*, al pari di quelli di altri eucarioti largamente utilizzati nelle ricerche di genetica, tra i quali *Neurospora* (un fungo), il lievito, il mais e il topo, sono stati mappati usando questo metodo. Le frequenze di ricombinazione, abbinate ai risultati ottenuti mediante altre tecniche, sono state usate anche per creare le mappe di associazione del DNA procariotico, come quella del cromosoma del batterio tipico dell’intestino umano *Escherichia coli* (vedi Capitolo 7).

L’unità di misura di una mappa di associazione, detta **unità di mappa** (abbreviato um), equivale alla frequenza di ricombinazione dell’1% ed è chiamata **centimorgan** (cM), in onore dello scienziato che scoprì l’associazione e la ricombinazione. Le unità di mappa non rappresentano distanze fisiche reali espresse in micrometri o nanometri, ma piuttosto i valori *relativi* che indicano le posizioni dei geni sul cromosoma, gli uni rispetto agli altri. Uno dei motivi per i quali le unità di mappa espri-

mono valori relativi e non assoluti delle distanze tra loci genici è che la probabilità di crossing-over è variabile in rapporto alla regione del cromosoma considerata.

Negli ultimi anni, le mappe di associazione di moltissime specie sono state integrate con i risultati del sequenziamento del DNA dell'intero genoma, che hanno evidenziato la reale e precisa localizzazione dei geni sui cromosomi.

Geni associati molto distanti tra loro assortiscono in maniera indipendente

I geni localizzati sullo stesso cromosoma possono essere così distanti che un crossing-over ha una elevatissima probabilità di avvenire nel loro intervallo in ogni cellula germinale che entra in meiosi. In questo caso, non è facile rilevare con gli studi di linkage che sono associati, in quanto la loro distribuzione nei gameti è simile a quella di geni indipendenti. In altre parole, anche se gli alleli di geni diversi sono localizzati sullo stesso cromosoma, si ottiene un rapporto all'incirca di 1 : 1 : 1 : 1 nei fenotipi dei figli ottenuti da un testcross tra un diibrido e un doppio mutante recessivo. Cioè il 50% dei figli ha combinazioni geniche e fenotipiche parentali e il 50% ricombinanti. L'associazione tra due geni così distanti può comunque essere individuata se si analizza la loro frequenza di ricombinazione in riferimento ad un terzo gene localizzato tra essi. Per esempio, i geni *a* e *c* della **Figura 3.5** sono così lontani che apparentemente assortiscono in maniera indipendente e non sembrano essere associati. Tuttavia, i

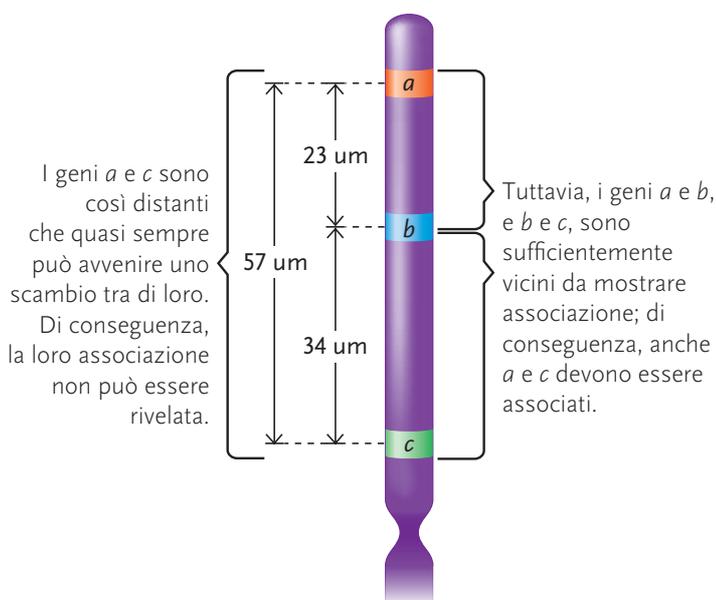


FIGURA 3.5 Geni localizzati molto lontani sullo stesso cromosoma. I geni *a* e *c* sono così lontani che non sembrano essere associati sullo stesso cromosoma, ma localizzati su cromosomi diversi. Tuttavia, l'associazione tra i due geni può essere messa in evidenza se si considera un terzo gene *b*, localizzato in un locus intermedio.

risultati dei testcross dimostrano che *a* e *b* distano 23 centimorgan (la loro frequenza di ricombinazione è del 23%), mentre *b* e *c* distano 34 centimorgan. Quindi, anche *a* e *c* sono associati e sembrano essere distanti $23 + 34 = 57$ centimorgan. Ovviamente, non è possibile trovare una frequenza di ricombinazione del 57% nella progenie del testcross che prenda in considerazione i due geni *a* e *c*, poiché la massima frequenza di ricombinazione tra due geni è 50% che equivale all'assortimento indipendente.

Oggi sappiamo che alcuni dei geni studiati da Mendel sembrano assortire in maniera indipendente anche se sono localizzati sullo stesso cromosoma. Per esempio, il gene per il colore del fiore e quello per il colo-

re del seme sono localizzati sullo stesso cromosoma, ma sono così distanti che il crossing-over tra loro (e quindi la loro ricombinazione) è così frequente da farli sembrare non associati.

INTERVALLO 3.1

Vuoi stabilire se i geni *a* e *b* sono associati. Quale tipo di incrocio faresti e perché? Come puoi capire dai risultati di questo incrocio se i due geni sono associati o indipendenti?

3.2 Geni legati al sesso

In molti organismi una o più coppie di cromosomi sono diverse nei maschi e nelle femmine (vedi Sezione 1.1). I geni localizzati su questi cromosomi, chiamati *cromosomi sessuali* o *eterocromosomi*, sono detti **geni legati** o **associati al sesso** e vengono ereditati in maniera diversa da maschi e femmine. (Da notare che il termine *associato al sesso* significa in questo caso che il gene è localizzato su un cromosoma sessuale, mentre il termine *associato*, se riferito a due o più geni, indica che quei geni sono localizzati sullo stesso cromosoma, non necessariamente un eterocromosoma). I cromosomi non sessuali sono detti **autosomi** e i geni che vi sono localizzati vengono ereditati nello stesso modo nei due sessi. Nell'uomo i cromosomi dal numero 1 al 22 sono autosomi.

Le femmine hanno cromosomi sessuali XX e i maschi XY, sia nell'uomo che in *Drosophila*

Nella maggior parte delle specie che hanno cromosomi sessuali, le femmine hanno due copie uguali di un **cromosoma** detto **X** che formano una coppia di cromosomi omologhi XX, mentre i maschi hanno un solo cromosoma X. Nei maschi è di solito presente un altro cromosoma sessuale detto **Y** (assente nelle femmine) e quindi una combinazione di cromosomi sessuali XY.

Poiché la femmina XX produce solo gameti contenenti il cromosoma X, il sesso femminile è chiamato **omogametico**. Al contrario, il maschio XY produce gameti contenenti il cromosoma X e gameti contenenti il cromosoma Y, pertanto il sesso maschile è detto **eterogametico**. Quando uno spermatozoo con la X feconda un uovo (obbligatoriamente con la X), lo zigote e il neonato che ne deriva sono XX e quindi di sesso femminile. Al contrario, quando uno spermatozoo con il cromosoma Y feconda un uovo, lo zigote e il neonato sono XY e quindi di sesso maschile (**Figura 3.6**). Il quadrato di Punnett mostra che maschi e femmine sono attesi entrambi con frequenza 50% o 1/2. Questa aspettativa è pienamente rispettata sia nell'uomo sia in *Drosophila*.



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**.



www.edises.it



€ 23,00

