

Mendel → fattori genetici

Morgan (>1910) → geni localizzati sui cromosomi

Cromosomi

visibili, dopo colorazione,
nelle cellule in divisione.



Eucromatina
meno condensata e
trascrizionalmente attiva

Colorazione diffusa del nucleo
(forma dispersa del materiale genetico → **cromatina**)

Eterocromatina
intensamente colorata e
trascrizionalmente inattiva

Il **numero di cromosomi** di ogni specie è, di solito, un
numero multiplo pari di un numero di base (aploide).

Le cellule diploidi hanno un numero doppio di
cromosomi rispetto ai gameti (aploidi)

Cellule

- Aploidi (n)
- Diploidi ($2n$)
- Triploidi ($3n$) → banane
- Tetraploidi ($4n$) → crisantemo
- Ottoploidi ($8n$) → fragola
- ...

Uomo → **numero di base** 23 → 46 cromosomi

Numero cromosomi nei gameti?

Numero cromosomico in differenti organismi

Organismo	Numero cromosomico aploide
Eucarioti semplici	
Lievito di birra (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)	16
Muffa del pane (<i>Neurospora crassa</i>)	7
Alga verde unicellulare (<i>Chlamydomonas reinhardtii</i>)	17
Piante	
Mais (<i>Zea mays</i>)	10
Grano (<i>Triticum aestivum</i>)	21
Pomodoro (<i>Lycopersicon esculentum</i>)	12
Fava (<i>Vicia faba</i>)	6
Sequoia gigante (<i>Sequoia sempervirens</i>)	11
Crucifera (<i>Arabidopsis thaliana</i>)	5
Animali invertebrati	
Moscerino della frutta (<i>Drosophila melanogaster</i>)	4
Zanzara (<i>Anopheles culicifacies</i>)	3
Stella di mare (<i>Asterias forbesi</i>)	18
Nematode (<i>Caenorhabditis elegans</i>)	6
Mitilo (<i>Mytilus edulis</i>)	14
Animali vertebrati	
Uomo (<i>Homo sapiens</i>)	23
Scimpanzé (<i>Pan troglodytes</i>)	24
Gatto (<i>Felis domesticus</i>)	36
Topo (<i>Mus musculus</i>)	20
Pollo (<i>Gallus domesticus</i>)	39
Rospo (<i>Xenopus laevis</i>)	17
Pesce (<i>Esox lucius</i>)	25

CROMOSOMI

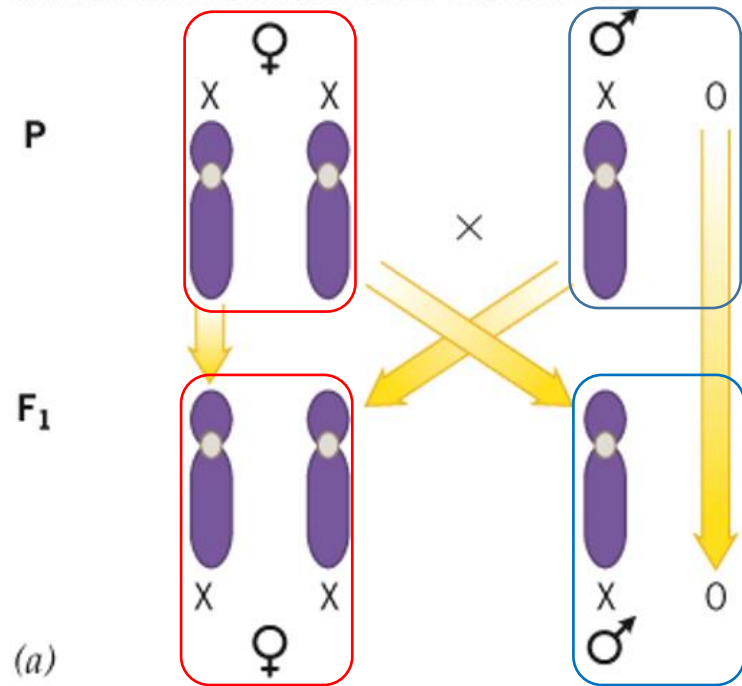
AUTOSOMI - CROMOSOMI SESSUALI → sono alla base della determinazione del sesso

Alcuni animali sono

- femmina XX
- maschio XO

Cavallette → ♀ un cromosoma (sessuale) in più rispetto al ♂

Ereditarietà dei cromosomi sessuali negli animali con femmine XX e maschi XO.

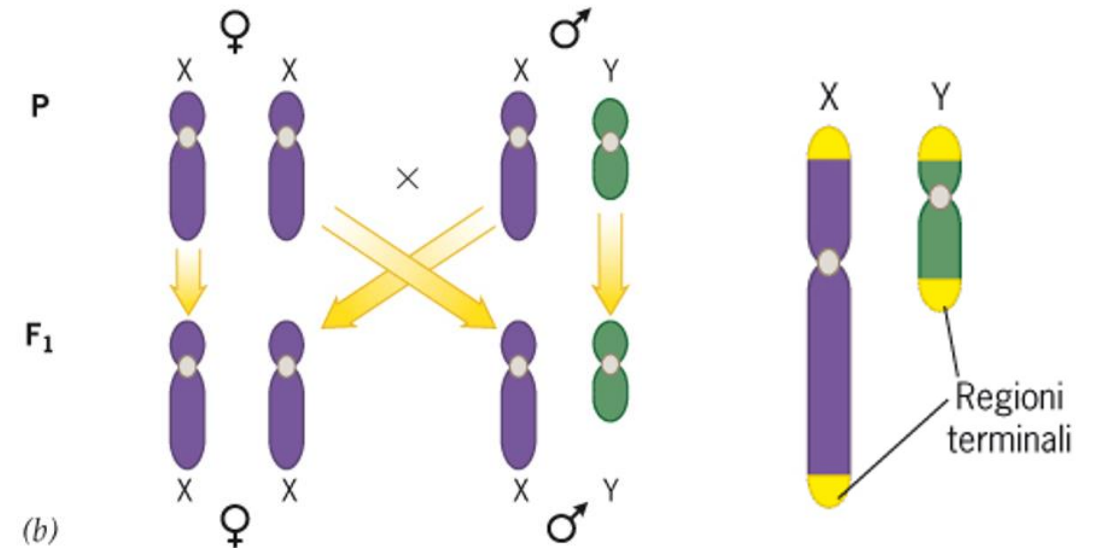


Rapporto fenotipico ♀:♂ → 1:1

Altri organismi presentano uguale numero di cromosomi tra ♂ e ♀.

Nel ♂, durante la meiosi, il **cromosoma X** si appaia con il **cromosoma Y**.

Ereditarietà dei cromosomi sessuali negli animali con femmine XX e maschi XY.



Nell'uomo il cromosomi **X** ed **Y** sono morfologicamente diversi e la quantità di materiale comune è limitata (regioni terminali).

Femmine → 44 A + XX (sesso omogametico)

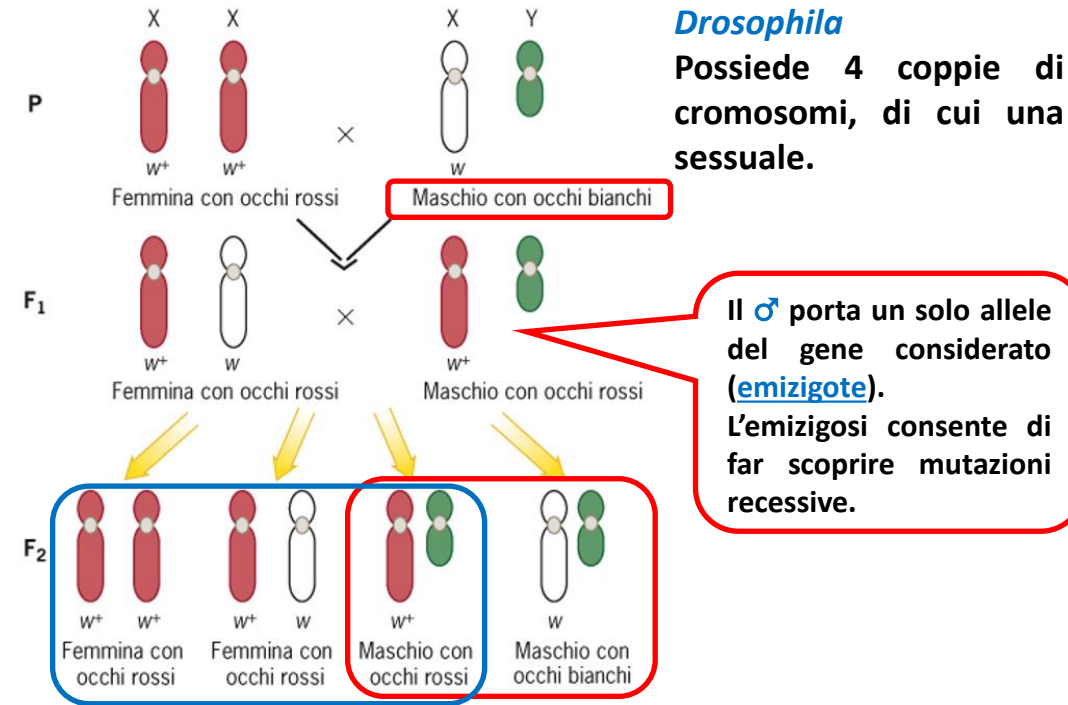
Maschi → 44 A + XY (sesso eterogametico)

Morgan (~1910) → scoperta mutazione colore occhio (bianco) in *Drosophila*.

Correlazione tra ereditarietà del colore degli occhi e trasmissione del cromosoma X.

Il gene per il carattere colore degli occhi risiede, quindi, sul cromosoma X.

Verifica sperimentale di Morgan a sostegno della sua ipotesi.



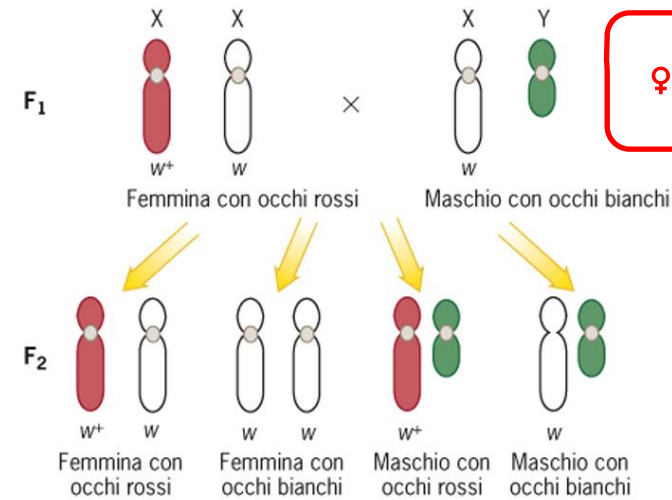
Nella F₂ la metà dei maschi aveva occhi bianchi a causa della segregazione degli alleli w^+ e w portati dalle femmine F₁.

La modalità di trasmissione lasciava supporre che la mutazione occhio bianco fosse legata al cromosoma X.

$w^+ > w$

I dati sperimentali confermavano l'ipotesi di Morgan: colore occhi → carattere X-linked

Incrocio tra una femmina eterozigote e un maschio mutante emizigote.



**Incrocio
♀ occhi rossi (presunta eterozigote)
con ♂ occhi bianchi (emizigote)**

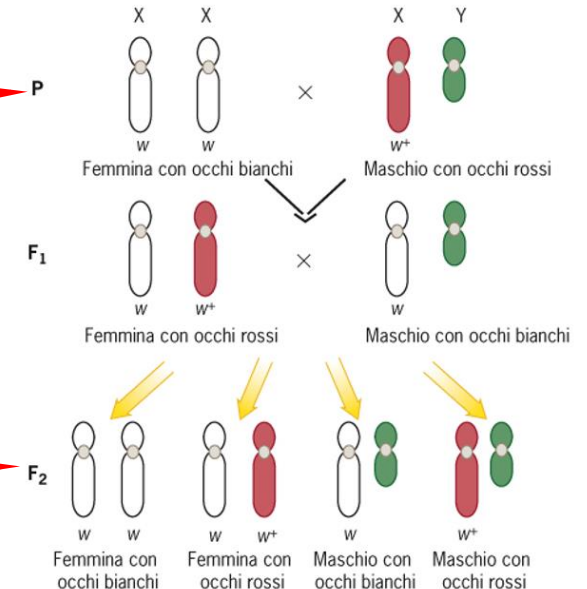
Metà della progenie, sia maschile che femminile, aveva occhi bianchi

Incrocio tra una femmina mutante omozigote e un maschio selvatico emizigote.

**Incrocio reciproco
♀ occhi bianchi con ♂ occhi rossi**

Tutti i maschi con occhi bianchi

Metà della progenie di ogni sesso aveva occhi bianchi



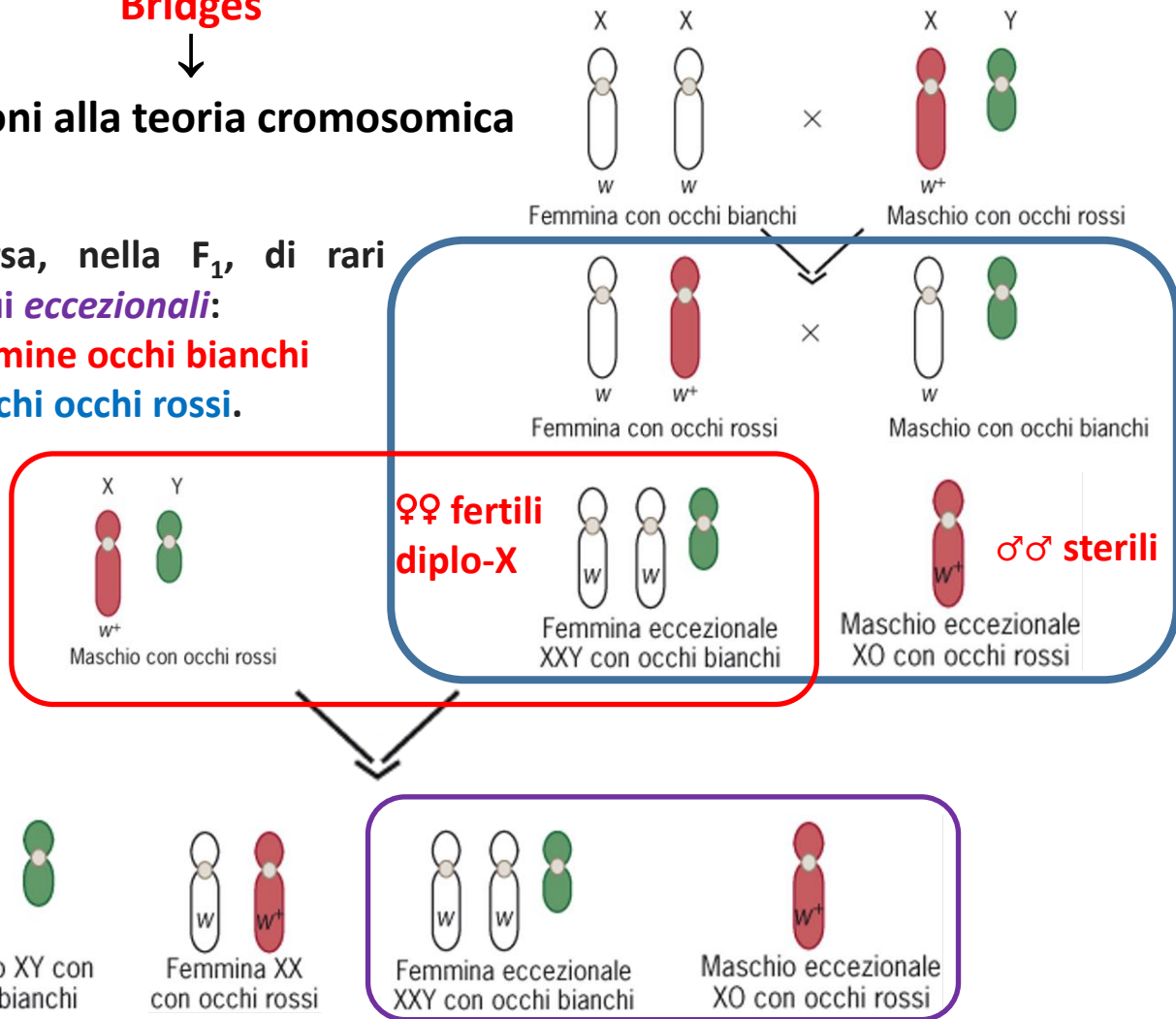
Le sperimentazioni effettuate da Morgan su *Drosophila* rafforzavano l'ipotesi che i geni fossero localizzati sui cromosomi e confermavano la validità dei principi di Mendel.

Bridges

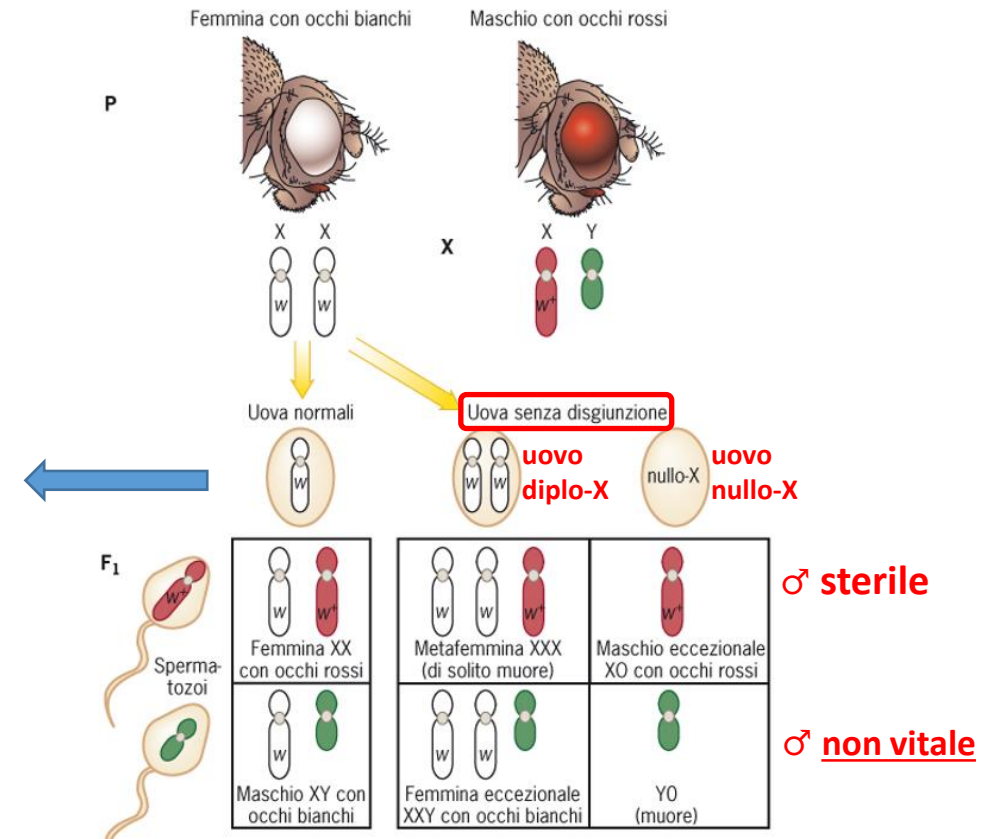
eccezioni alla teoria cromosomica

Comparsa, nella F_1 , di rari individui eccezionali:

- femmine occhi bianchi
- maschi occhi rossi.



Progenie con individui eccezionali più numerosi rispetto al precedente incrocio



- Essendo gli individui **XO maschi**, **Y non interviene nella determinazione del sesso**, ma è importante per la fertilità.
- **Femmine XXX** (metafemmine) sono malate.
- Serve almeno un **X** per la **vitalità** dell'individuo.

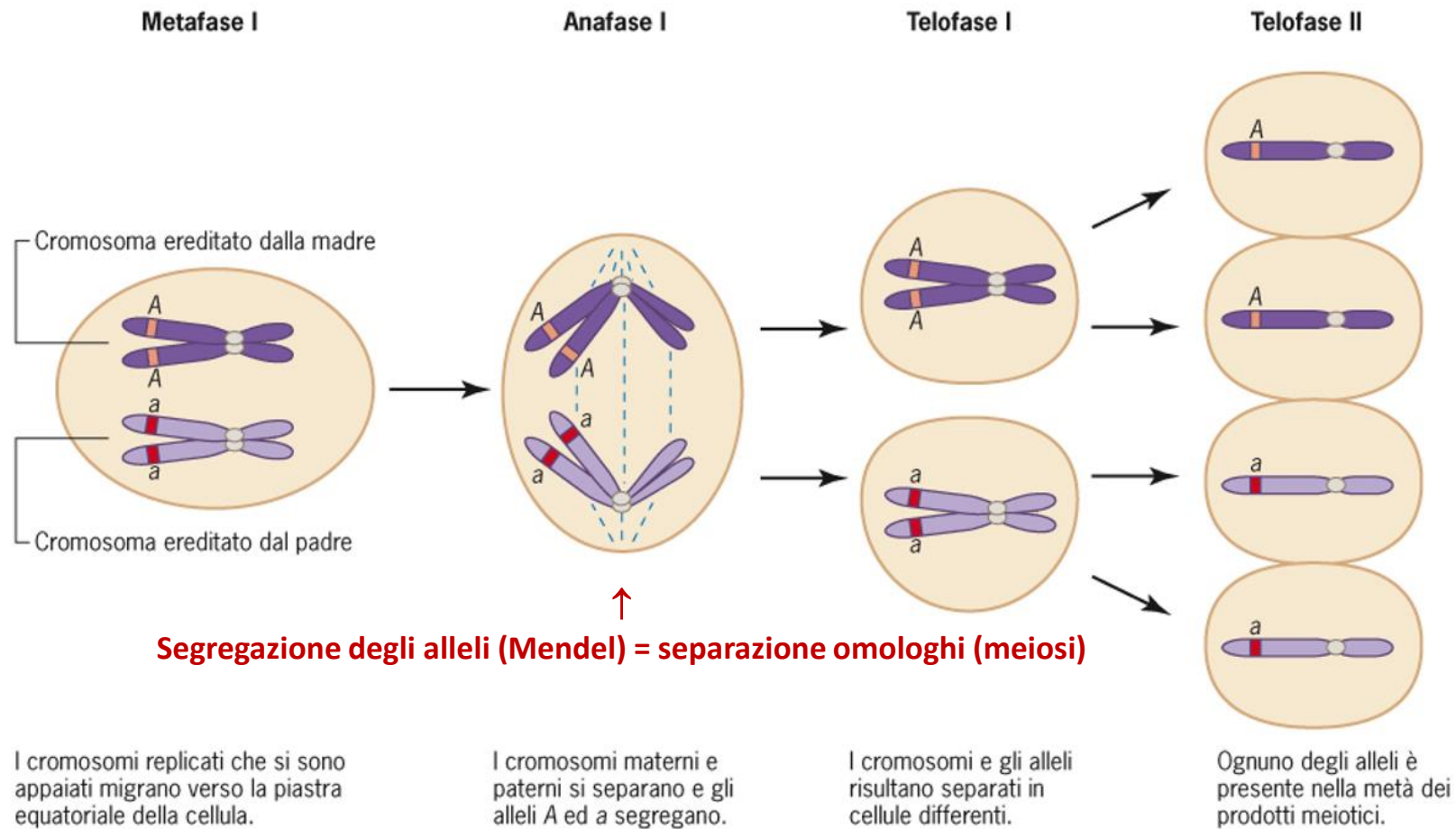
Eccezioni dovute ad eventi di non-disgiunzione durante una delle divisioni meiotiche (confermate anche da osservazioni citologiche).

Studi di Morgan e Bridges rafforzarono l'ipotesi che i **geni** fossero localizzati sui **cromosomi** e che la loro trasmissione avvenisse in accordo con i principi di Mendel



TEORIA CROMOSOMICA

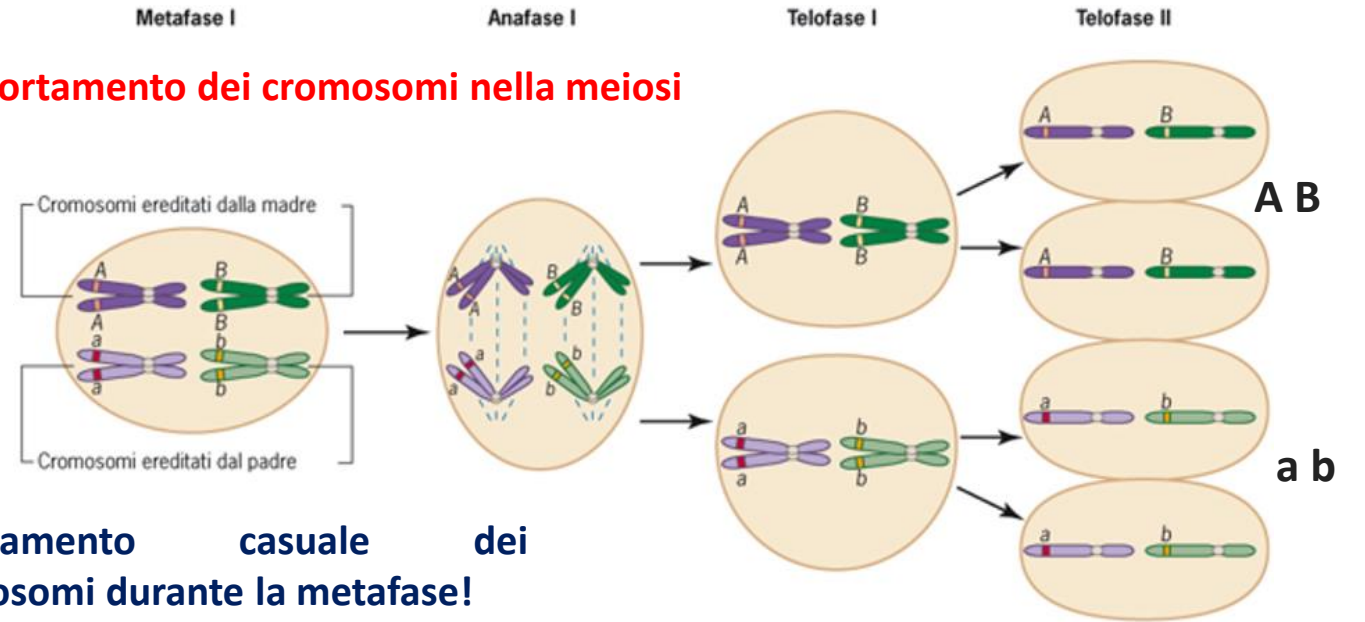
Principio della segregazione di Mendel ↔ comportamento dei **cromosomi** nella **meiosi**



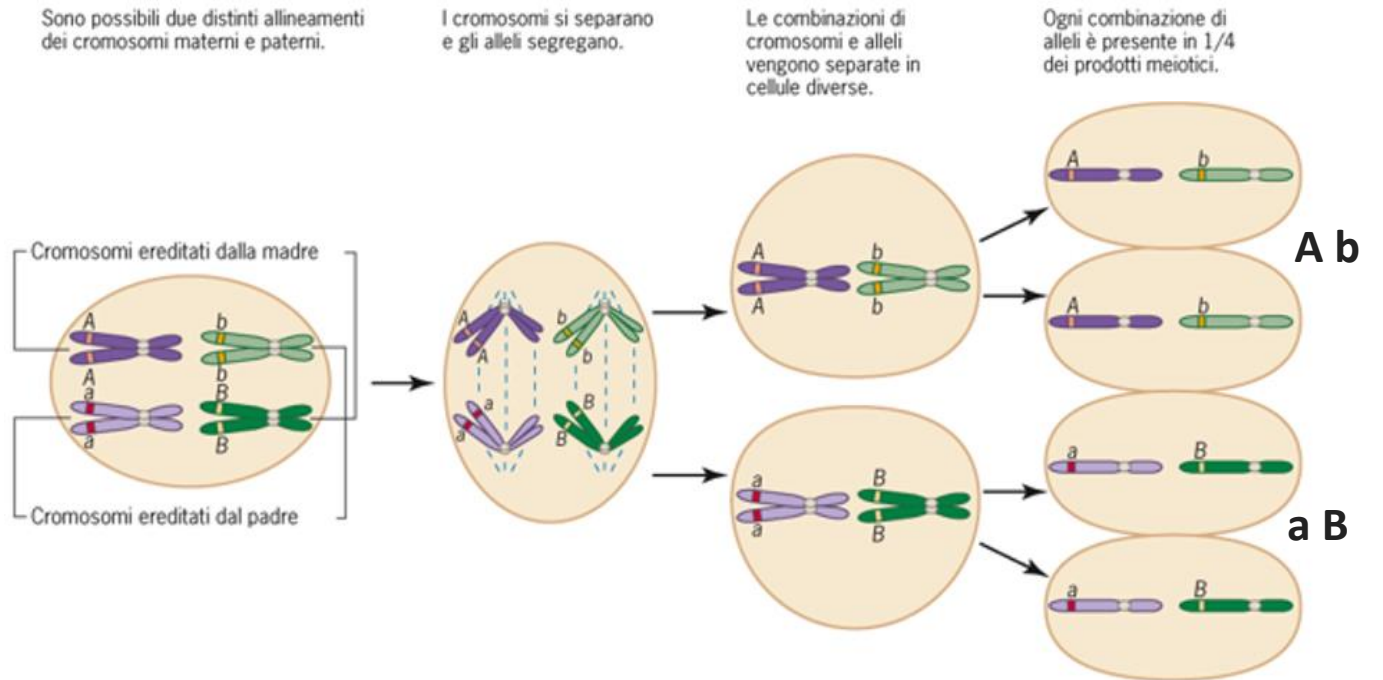
Principio dell'assortimento indipendente di Mendel ↔ comportamento dei cromosomi nella meiosi

2 geni localizzati su coppie di cromosomi differenti

Allineamento casuale dei cromosomi durante la metafase!



I principi della **segregazione degli alleli** e dell'**assortimento indipendente dei geni** (Mendel) sono correlati alle modalità di **separazione dei cromosomi** durante la meiosi.



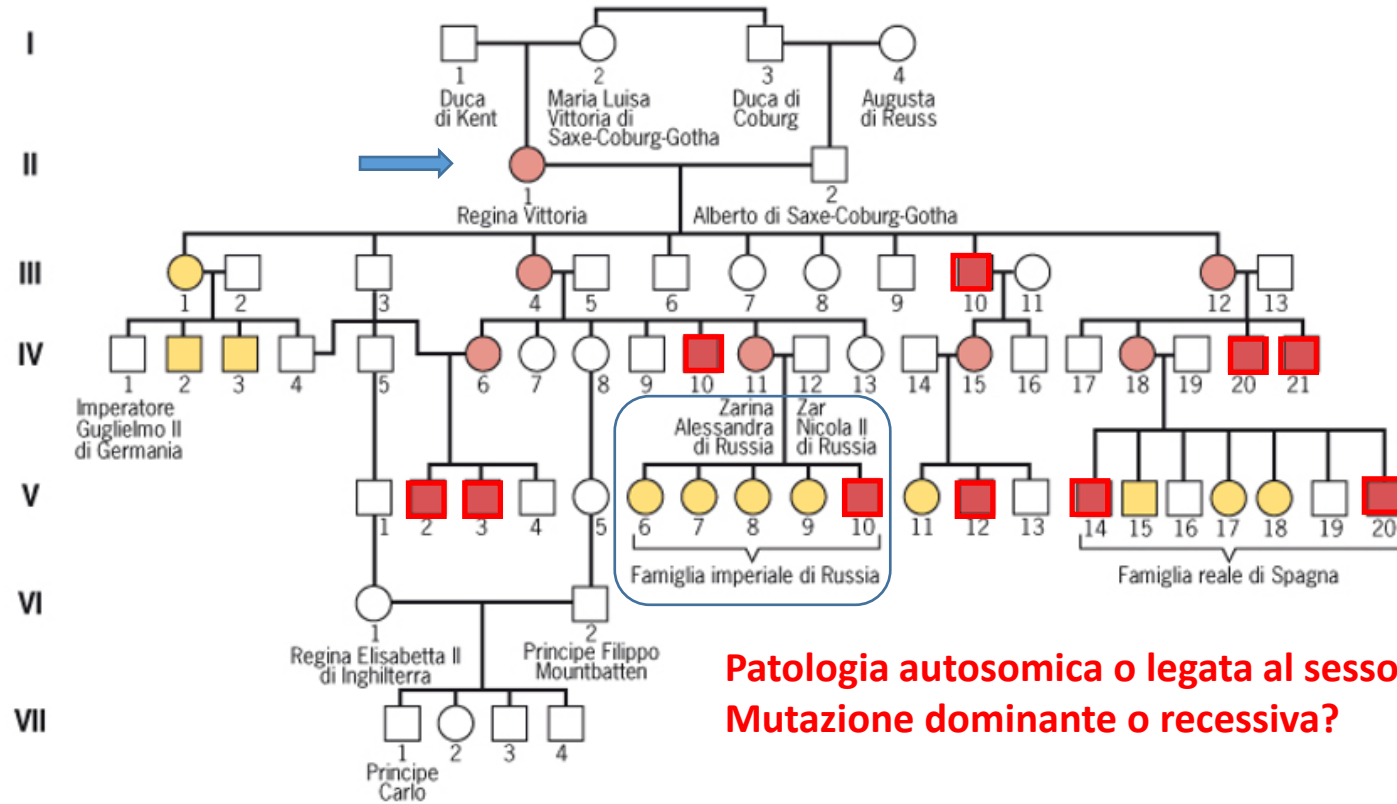
Geni X-linked nell'uomo

Diffusione dell'emofilia nella famiglia reale russa.

Importanza dei matrimoni tra consanguinei.

L'allele mutante recessivo è stato trasmesso dalla regina Vittoria anche alle famiglie reali di Germania, Russia e Spagna.

Emofilia → un tipo di disordine della coagulazione del sangue.
In passato, la maggior parte degli emofilici moriva prima dei 20 anni.



Patologia autosomica o legata al sesso?
Mutazione dominante o recessiva?

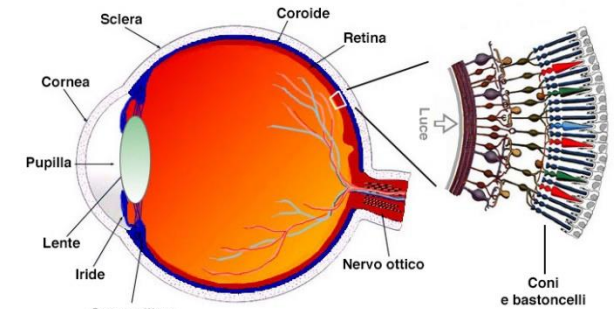


Emofilia → **mutazione recessiva X-linked** (prevalenza maschi).

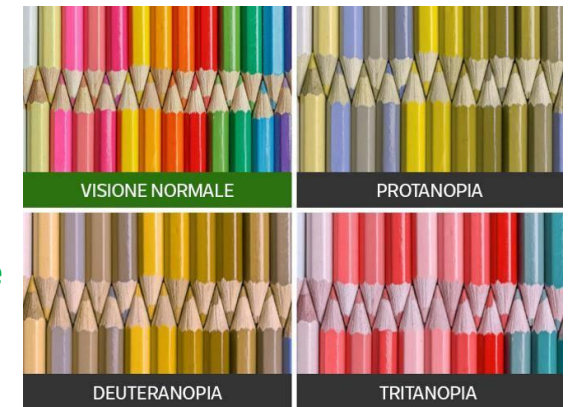
Altri difetti della coagulazione sono legati a mutazioni a carico di geni autosomici (equamente diffusi tra maschi e femmine).

Daltonismo → alterata percezione dei colori
 Mutazioni a carico di una delle **proteine recettoriali**, che assorbono **luce blu, verde e rossa**, localizzate sui coni della retina.

Daltonismo classico → **colpisce prevalentemente i maschi** → **trasmissione X-linked**
 Incapacità di distinguere la **luce rossa e verde**.



Non funziona bene il cono per il rosso

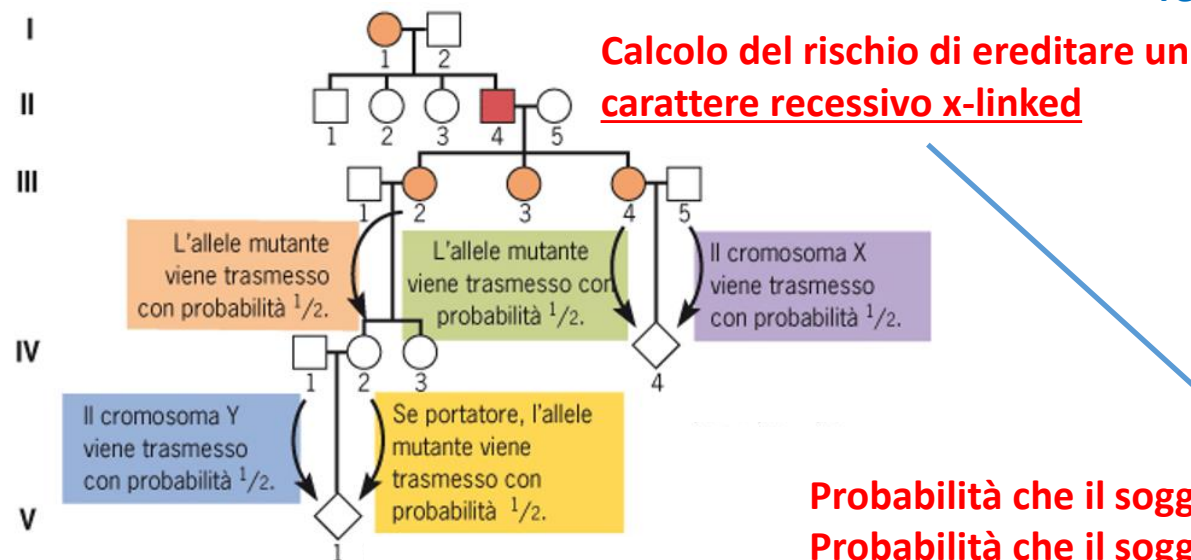


Non funziona bene il cono per il blu

Normalmente abbiamo **2 geni sul CROMOSOMA X** e **1 gene sul CROMOSOMA 7 (autosoma)**

1 gene codifica recettore luce verde **1 gene codifica recettore luce rossa**

1 gene codifica recettore luce blu

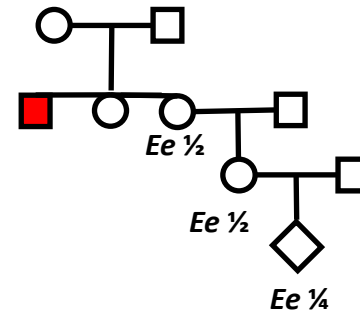


Non funziona bene il cono per il verde

Probabilità che il soggetto IV-4 sia daltonico?
Probabilità che il soggetto V-1 sia daltonico?

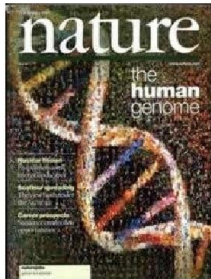
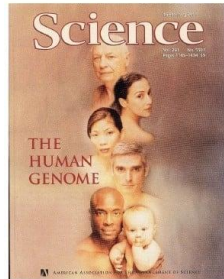
$1/4$
 $1/8$

Calcolo rischio emofilia (mutazione recessiva x-linked)



← Probabilità emofilico?

1/16



Progetto Genoma Umano
ha chiarito alcuni aspetti relativi ai cromosomi

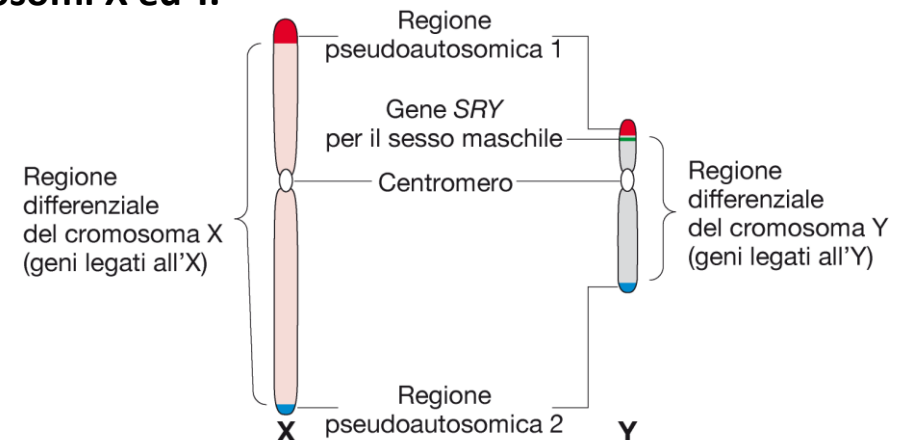
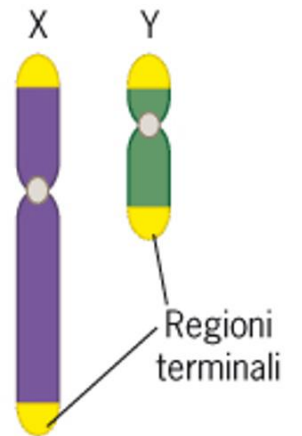
Y → **397 geni** (<100 funzionanti, prevalentemente legati alla **fertilità maschile**)

X → **>1000 geni**

Alcuni **geni** (**pseudoautosomici**), pur se **presenti su entrambi i cromosomi sessuali** (X, Y), seguono una **trasmissione di tipo autosomico** (si comportano da autosomici).

Essi sono localizzati, prevalentemente, alle estremità dei bracci corti di X e Y.

- Non seguono una trasmissione tipica dei geni legati ai cromosomi sessuali.
- Nei maschi contribuiscono all'appaiamento tra i cromosomi X ed Y.



DETERMINAZIONE DEL SESSO

fenotipo maschio o femmina ← **dimorfismo**

UOMO E MAMMIFERI PLACENTATI

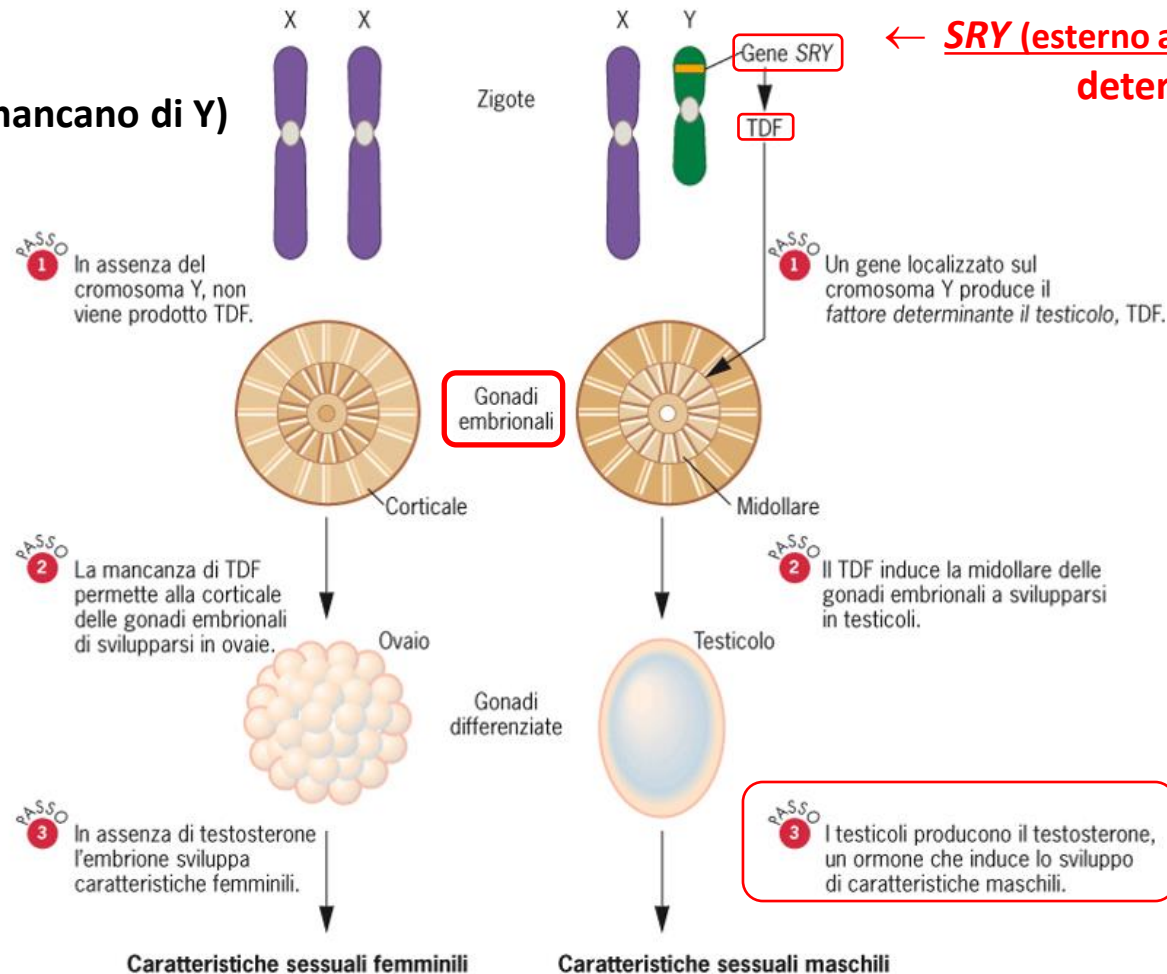
Y → conferisce mascolinità: effetto dominante
(induce la midollare delle gonadi embrionali a svilupparsi in **testicoli** → sintesi **testosterone**)

XX → femmine

XY → maschi

X0 → femmine (mancano di Y)

XXY → maschi



Alcune specie di tartarughe
(temperatura incubazione uova)
 $T > 30^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{♀}$

Fattori ambientali
(temperatura)

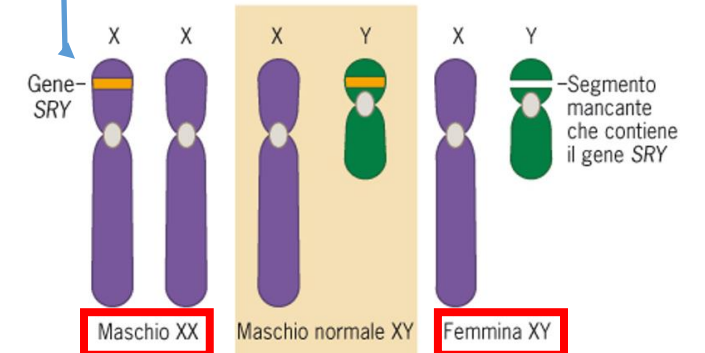
Fattori genetici
(cromosomi sessuali)



Dimorfismo sessuale
organismi sessualmente distinti

← **SRY** (esterno alla regione pseudoautosomica)
determina la mascolinità

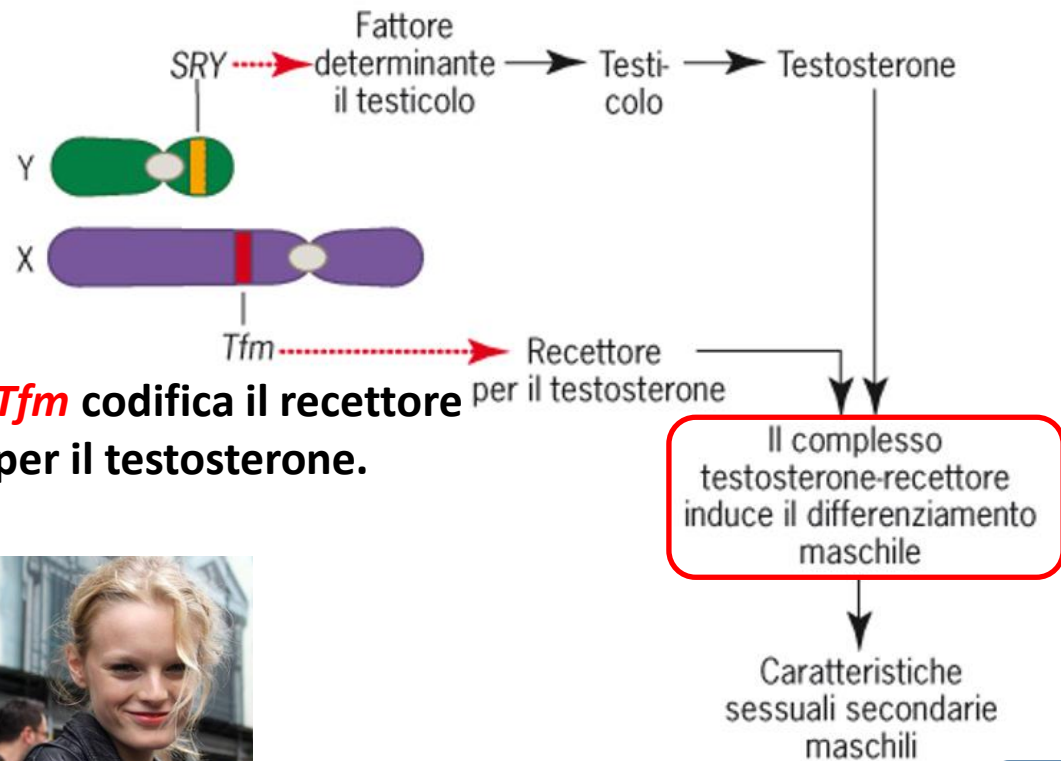
maschi e femmine insoliti



Individui insoliti
(costituzione cromosomica anomala)
hanno consentito la scoperta del **gene SRY** (Sex-determining Region)

La regione del cromosoma Y, che porta il gene **SRY**, è necessaria per lo sviluppo in senso maschile

Maschio normale con il gene *Tfm* selvatico.



Tfm codifica il recettore per il testosterone.

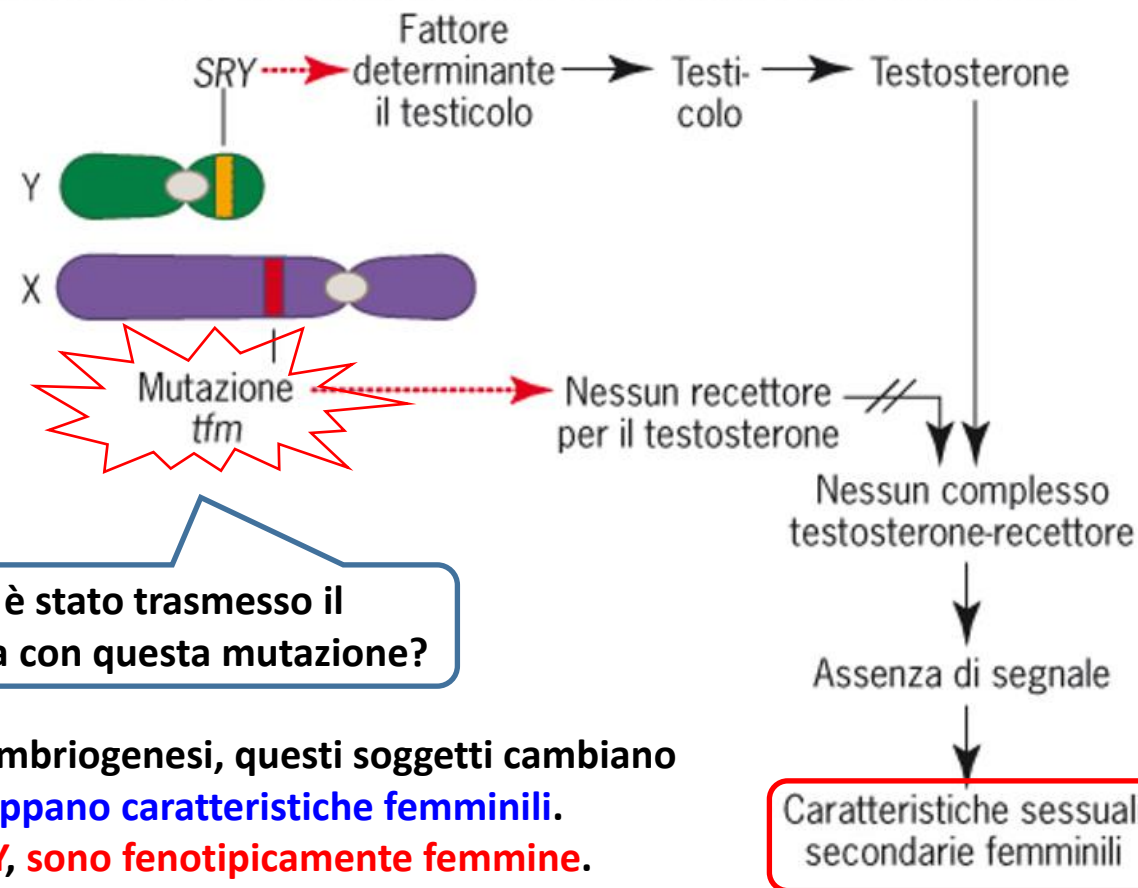


Femminilizzazione testicolare (sindrome di Morris o sindrome da insensibilità agli androgeni). Una malattia rara (1,7% della popolazione) caratterizzata da un'interruzione dello sviluppo dell'apparato riproduttivo nel feto: il soggetto presenta **cromosomi sessuali maschili** (XY) e sviluppa i testicoli embrionali che **producono testosterone**; l'ormone, però, non completa lo sviluppo dei caratteri maschili a causa dell'**insensibilità dei tessuti fetali agli androgeni**. Pertanto, le caratteristiche genitali esterne si sviluppano seguendo le linee femminili, dopo che lo sviluppo degli organi femminili interni è stato interrotto dal testosterone prodotto nel feto dai testicoli.

Femminilizzazione testicolare
Assenza recettore per il testosterone

Incapacità di formare il complesso testosterone-recettore

Maschio con la mutazione *tfm* e femminilizzazione testicolare.



Da chi è stato trasmesso il cromosoma con questa mutazione?

Durante l'embriogenesi, questi soggetti cambiano sesso: **sviluppano caratteristiche femminili**.
Sebbene **XY**, sono **fenotipicamente femmine**.
Non sviluppando ovaie, **sono sterili!**

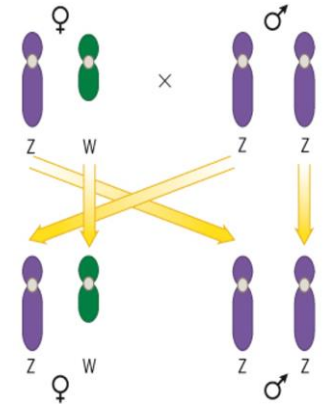
Determinazione del sesso in ...

Drosophila



Uccelli, farfalle, alcuni rettili

- Maschi → omogametici (ZZ)
- Femmine → eterogametiche (ZW)



Drosophila, possiede **1 coppia di cromosomi sessuali (XX o XY)** e **3 coppie di autosomi**.

Attraverso lo studio di moscerini con numero anormale di cromosomi, Bridges scoprì che il loro sesso (carattere quantitativo) dipende dal rapporto tra **cromosomi X** ed **assetti autosomici aploidi** → **(X:A)**:

- $X:A \rightarrow \geq 1 \rightarrow$ femmina
- $X:A \rightarrow \leq 0,5 \rightarrow$ maschio
- $X:A \rightarrow 0,5 \div 1 \rightarrow$ intersesso

X: numero cromosomi X
A: numero assetti cromosomici aploidi

Il cromosoma Y ha effetto sulla fertilità, ma non sul fenotipo sessuale.

Effetto del rapporto X:A sullo sviluppo sessuale in <i>Drosophila melanogaster</i>			
Cromosomi sessuali	Set aploide di autosomi	Rapporto X:A	Fenotipo sessuale
XX	AA	1,0	Femmina
XY	AA	0,5	Maschio
X0	AA	0,5	Maschio
XXY	AA	1,0	Femmina
XXX	AA	1,5	Metafemmina
XXXY	AA	1,5	Metafemmina
XX	AAA	0,67	Intersesso
X0	AAA	0,33	Metamaschio
XXXX	AAA	1,33	Metafemmina

Metafemmine: con gravi problemi di sviluppo
Metamaschi: sterili e deboli
Intersesso: con caratteri sia maschili che femminili

Un organismo XX (♀) può formare gameti X

Sesso omogametico

Un organismo XY (♂) può formare gameti X ed Y

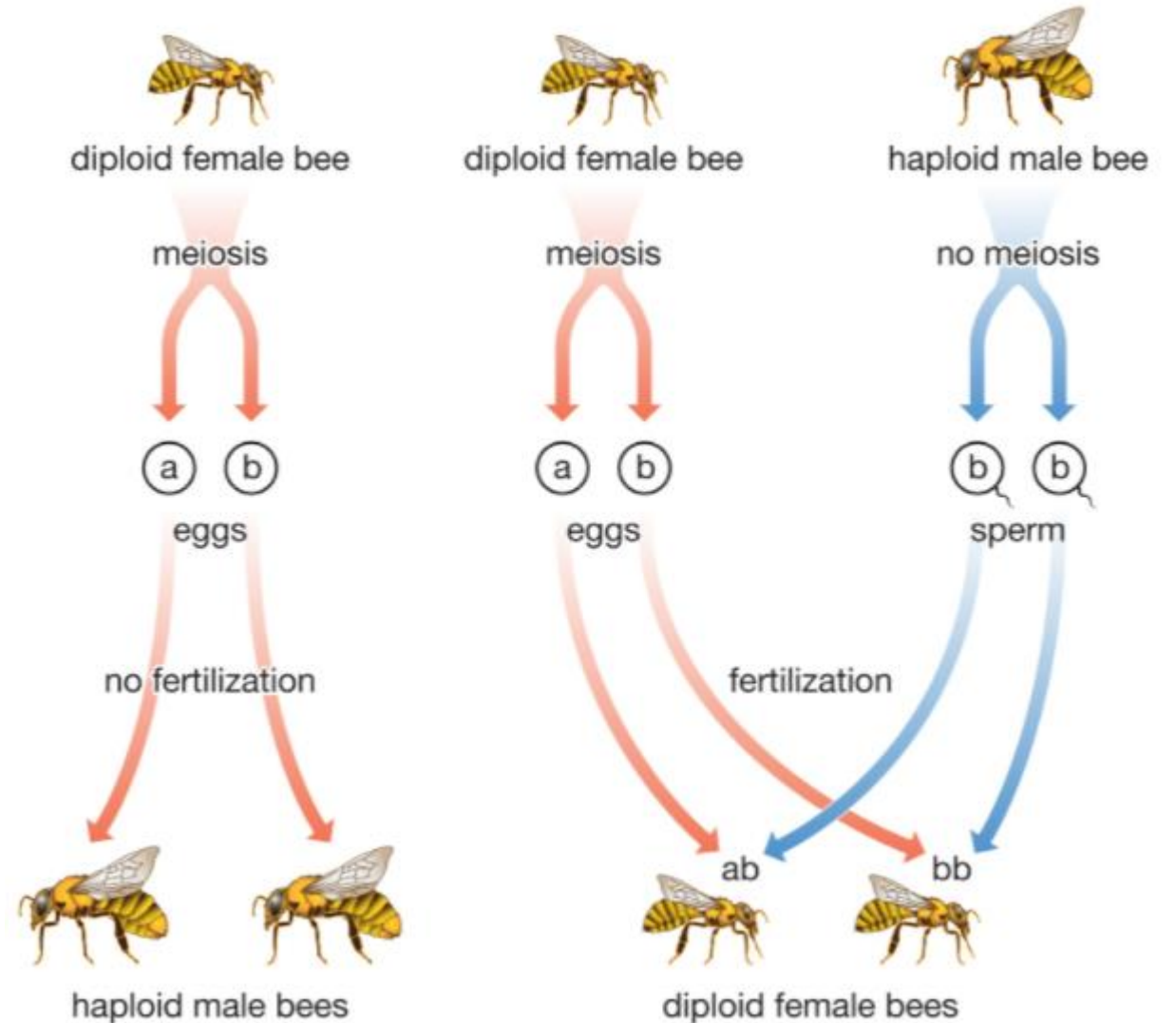
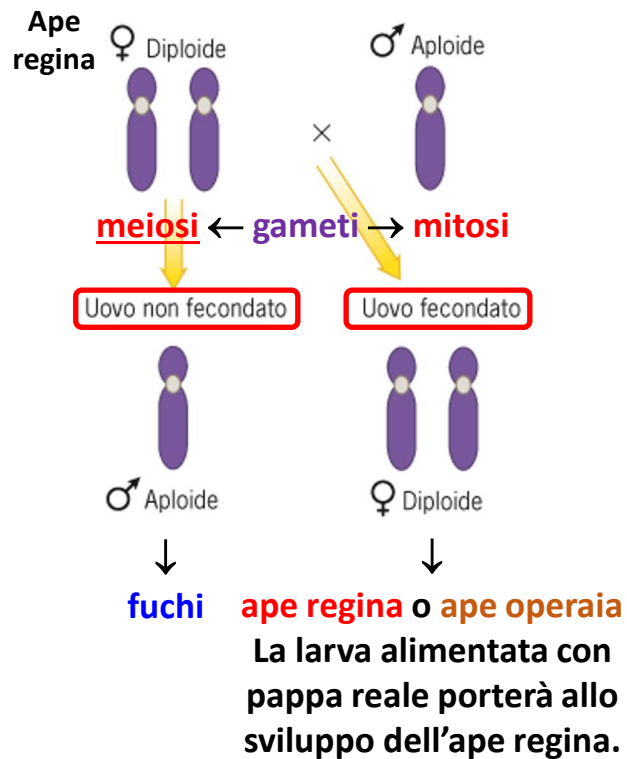
Sesso eterogametico

Determinazione del sesso in ...

Api

Il sesso è determinato dal numero di assetto cromosomico
(determinazione del sesso aplo-diploide)

- Embrioni aploidi → maschi
- Embrioni diploidi → femmine



In ogni organismo esiste un delicato equilibrio riguardo al numero di geni:

Nei diploidi ogni gene è presente in 2 copie.

Incrementi/diminuzioni del numero di geni



fenotipi anormali o morte.

Cromosomi sessuali Maschi XY

Femmine XX

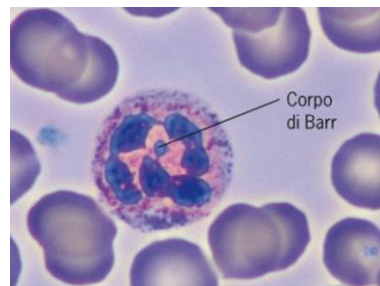
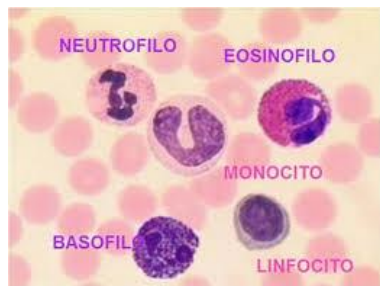
Sbilanciamento nel numero di geni in XY?

2) Mammiferi placentati

Inattivazione (silenziamiento trascrizionale) casuale, durante lo sviluppo embrionale, di uno dei 2 cromosomi X delle femmine.

Il cromosoma inattivato resta tale in tutto il clone cellulare, generando mosaici genetici (mitosi).

Il cromosoma, nelle linea somatica, viene inattivato mediante processi di metilazione e condensazione (corpo di Barr).



3 meccanismi di compensazione del dosaggio dei geni X-linked (no autosomi!)

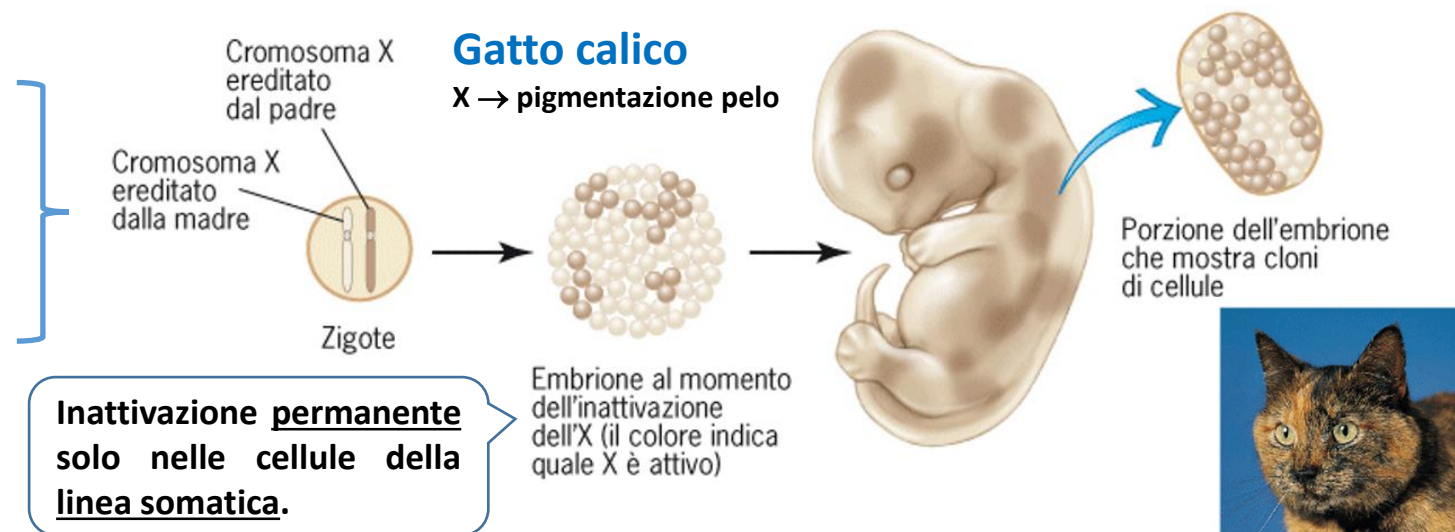
Maschi XY
Femmine XX



Le femmine, rispetto ai maschi, presentano il doppio dell'informazione presente sul cromosoma X.

1) *Drosophila*

Nei maschi (XY), un complesso proteico, legandosi ad alcuni siti del cromosoma X, ne incrementa l'attività trascrizionale (iperattivazione dell'X dei maschi).



3) *Caenorhabditis elegans* (nematode)

I geni X-linked, nelle femmine, subiscono un dimezzamento della loro attività.



Gatto calico
Femmina o maschio?