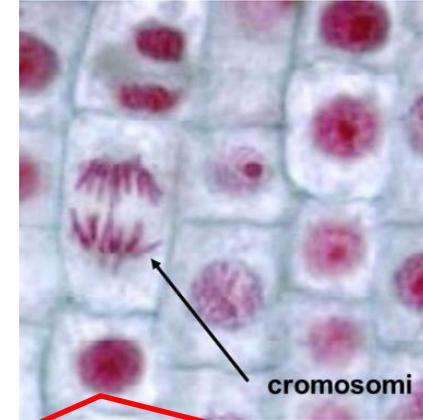


**Mendel** → fattori genetici

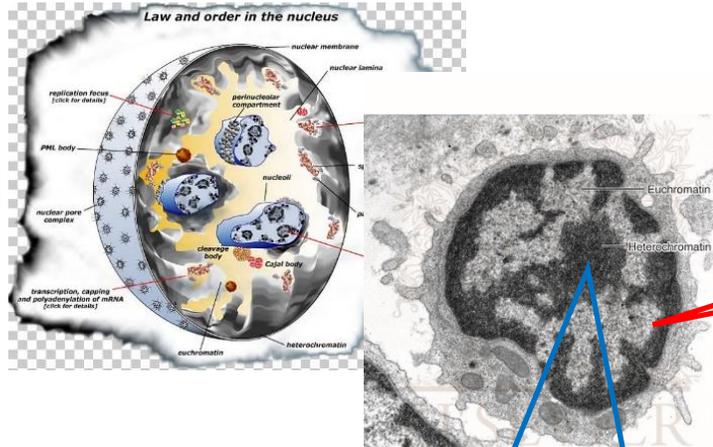
**Morgan** (>1910) → geni localizzati sui cromosomi

## Cromosomi

visibili, dopo colorazione, nelle cellule in divisione.



Numero cromosomico in differenti organismi	
Organismo	Numero cromosomico aploide
<b>Eucarioti semplici</b>	
Lievito di birra ( <i>Saccharomyces cerevisiae</i> )	16
Muffa del pane ( <i>Neurospora crassa</i> )	7
Alga verde unicellulare ( <i>Chlamydomonas reinhardtii</i> )	17
<b>Piante</b>	
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
<b>Animali invertebrati</b>	
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
<b>Animali vertebrati</b>	
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



**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?

# CROMOSOMI

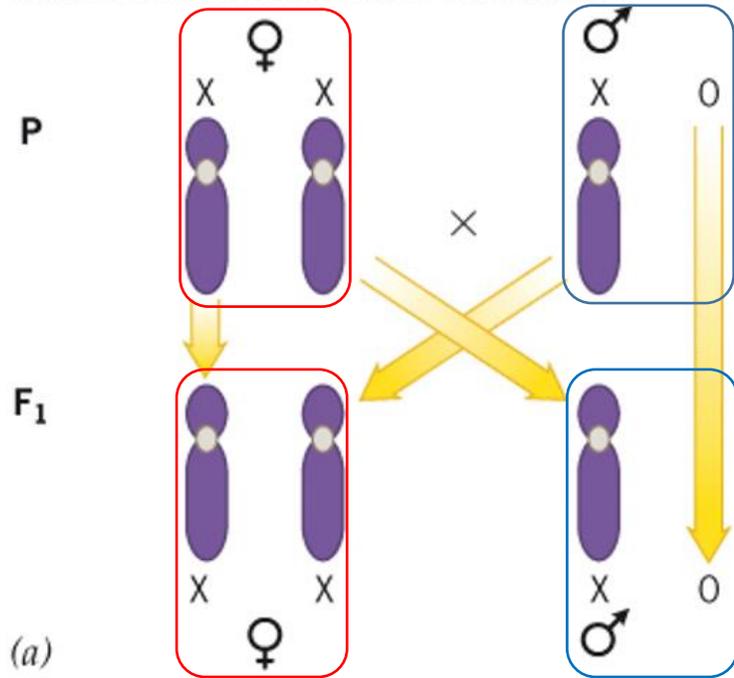
**AUTOSOMI - CROMOSOMI SESSUALI** → sono alla base della determinazione del sesso

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.

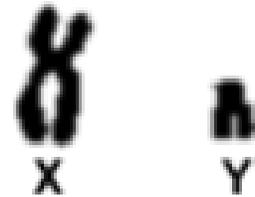
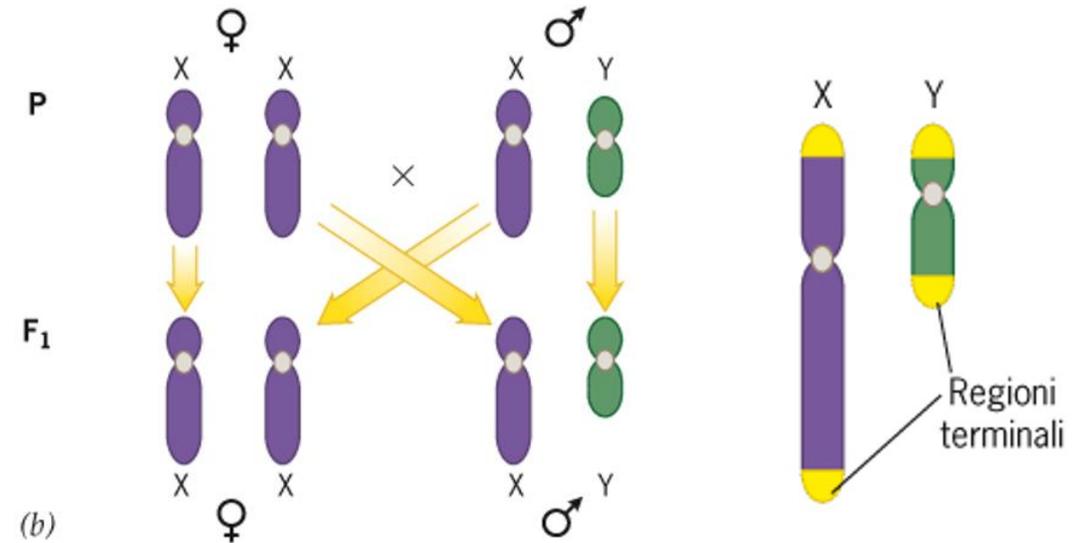


Rapporto fenotipico ♀:♂ → 1:1

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*.

**P**      Femmina con occhi rossi   **x**    Maschio con occhi bianchi



**F1**      Femmina con occhi rossi   **x**    Maschio con occhi rossi



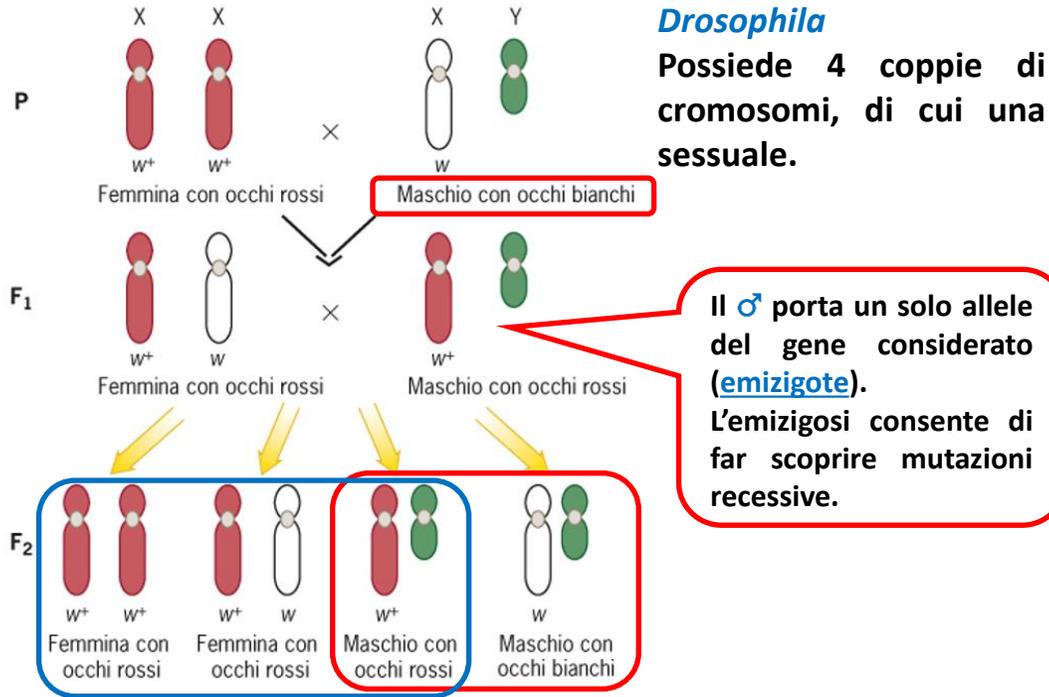
**F2**      Femmina con occhi rossi    Femmina con occhi rossi    Maschio con occhi rossi    Maschio con occhi bianchi

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

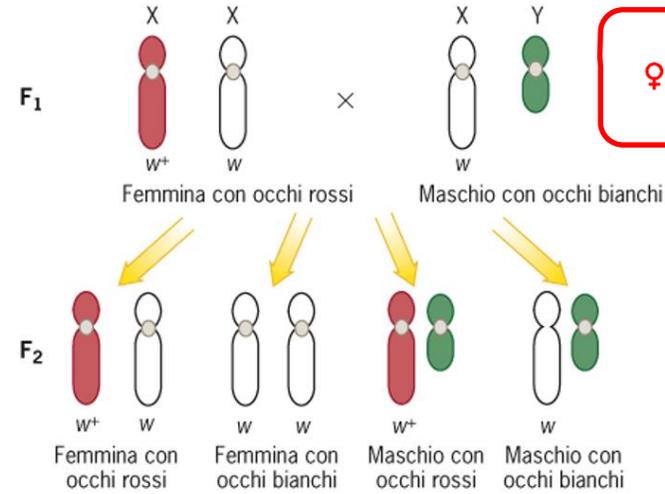
**Correlazione tra ereditarietà del colore degli occhi e trasmissione del cromosoma X.**

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

**Verifica sperimentale di Morgan a sostegno della sua ipotesi.**



**Incrocio tra una femmina eterozigote e un maschio mutante emizigote.**



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

**Nella F<sub>2</sub> la metà dei maschi aveva occhi bianchi a causa della segregazione degli alleli *w<sup>+</sup>* e *w* portati dalle femmine F<sub>1</sub>.**

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

***w<sup>+</sup>* > *w***

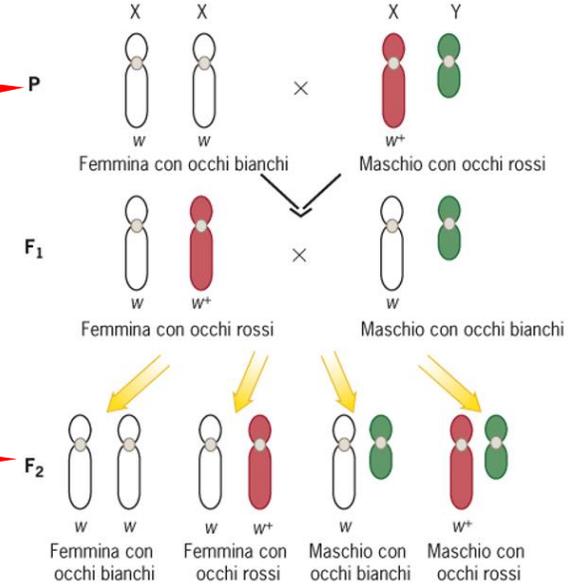
**I dati sperimentali confermavano l'ipotesi di Morgan: colore occhi → carattere X-linked**

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

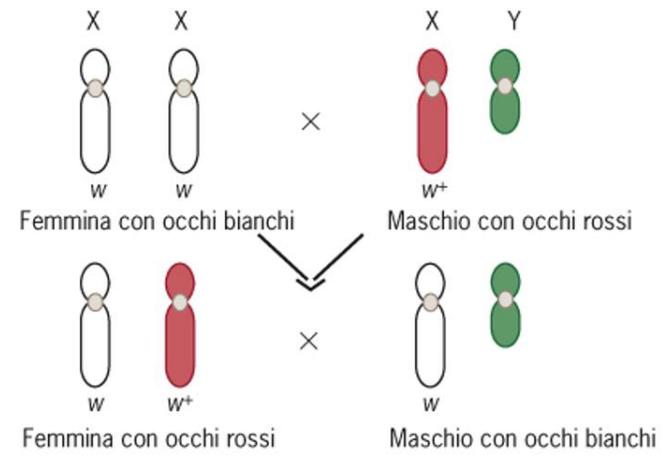
**Incrocio reciproco  
♀ occhi bianchi con ♂ occhi rossi**

**Tutti i maschi con occhi bianchi**

**Metà della progenie di ogni sesso aveva occhi bianchi**



# Bridges



**Femmina occhi bianchi**

**Maschio occhi rossi**

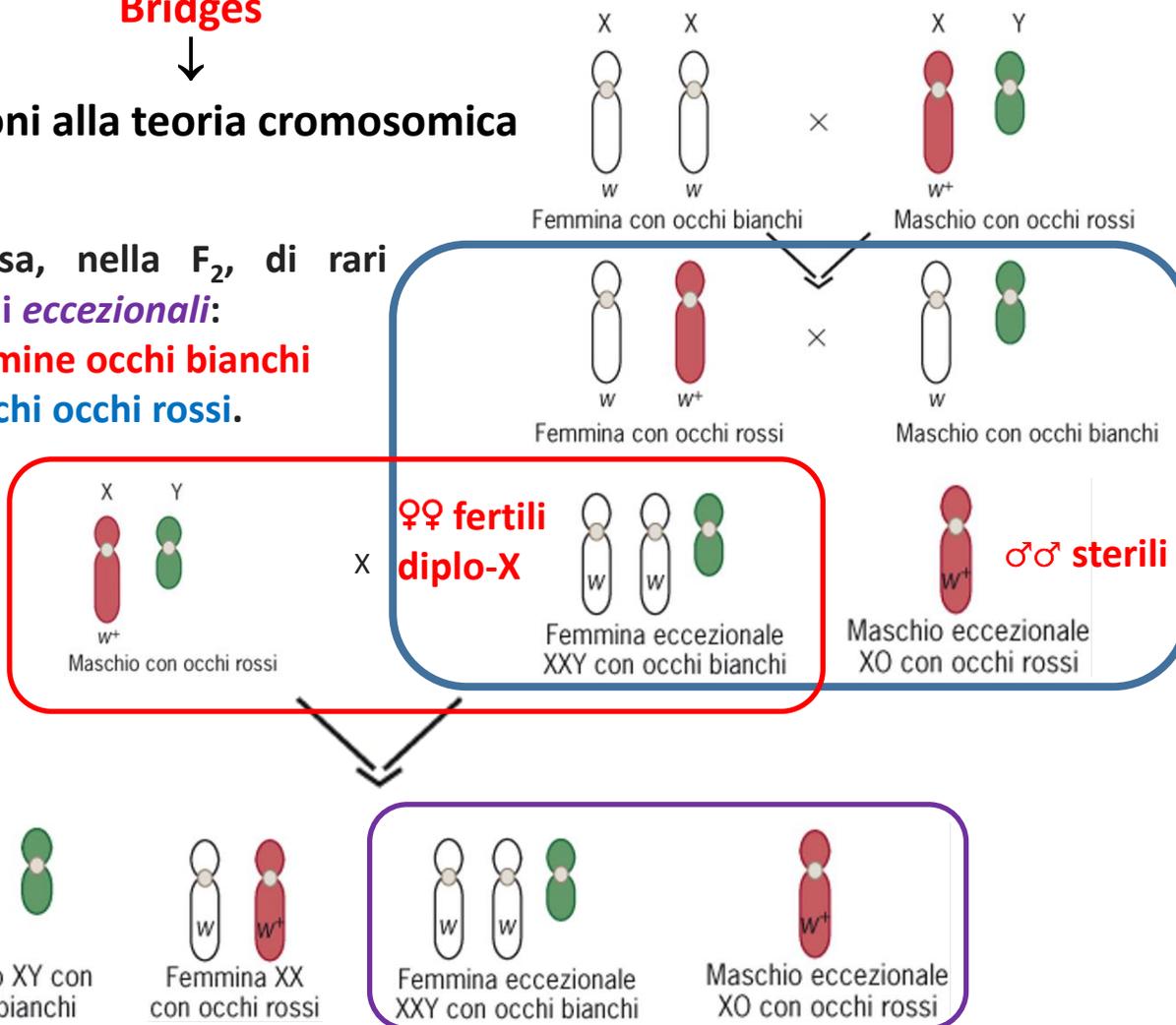
Le sperimentazioni effettuate da Morgan su *Drosophila* rafforzavano l'ipotesi che i geni fossero localizzati sui cromosomi e confermavano la validità dei principi di Mendel.

**Bridges**

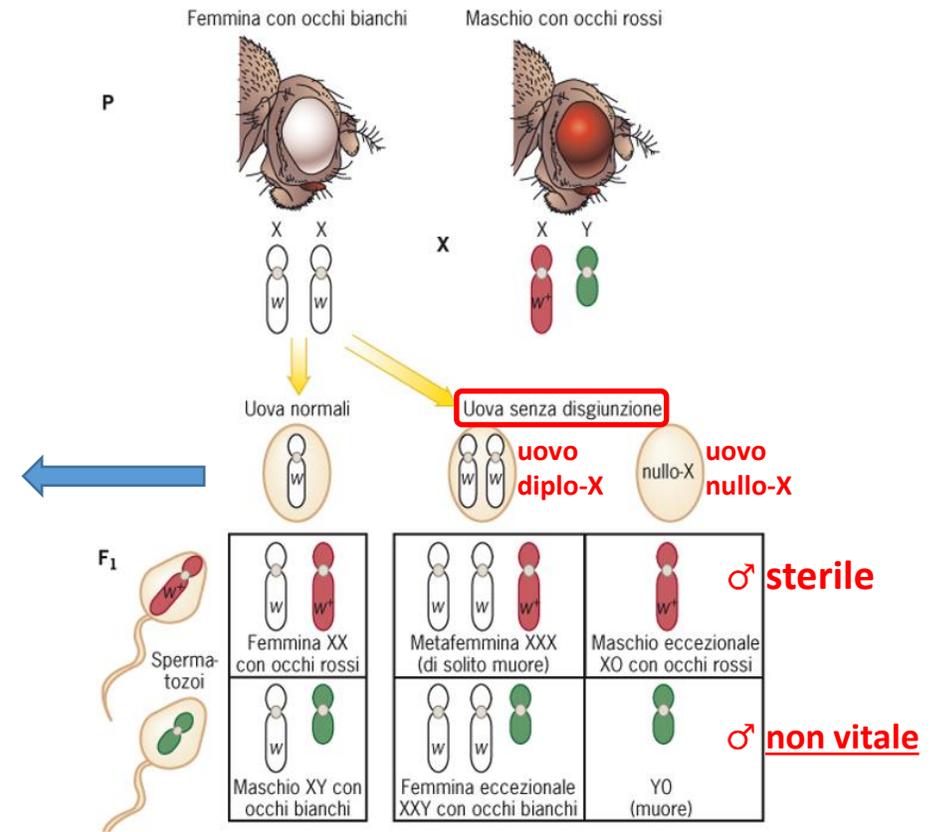
eccezioni alla teoria cromosomica

Comparsa, nella F<sub>2</sub>, 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.

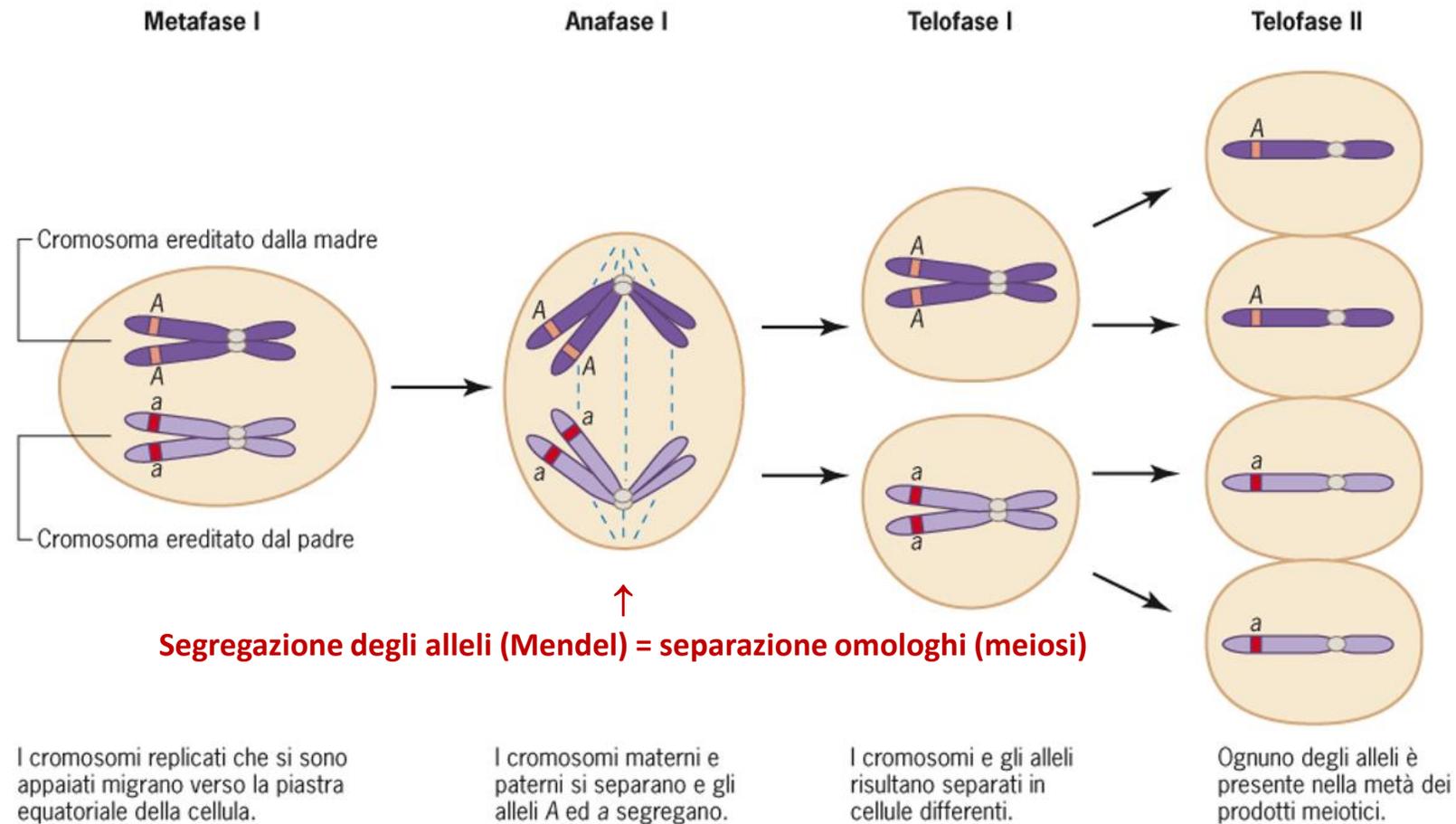
**Eccezioni dovute ad eventi di non-disgiunzione durante una delle divisioni meiotiche (confermate anche da osservazioni citologiche).**

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



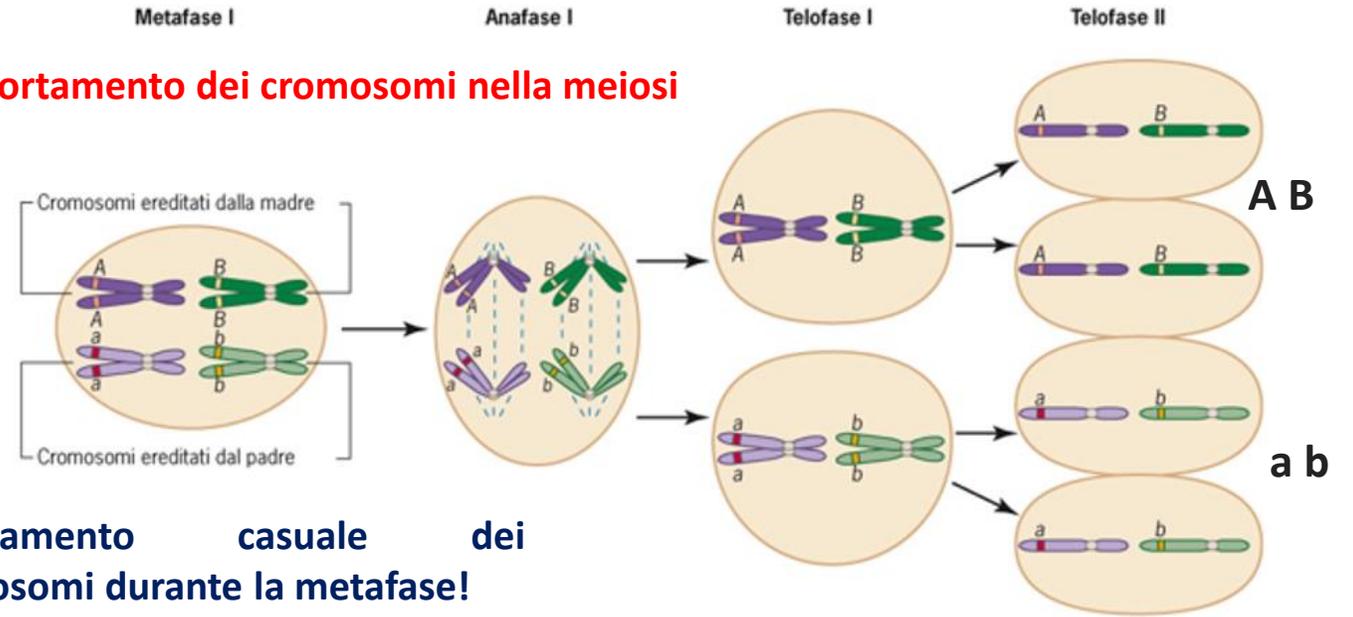
## TEORIA CROMOSOMICA

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



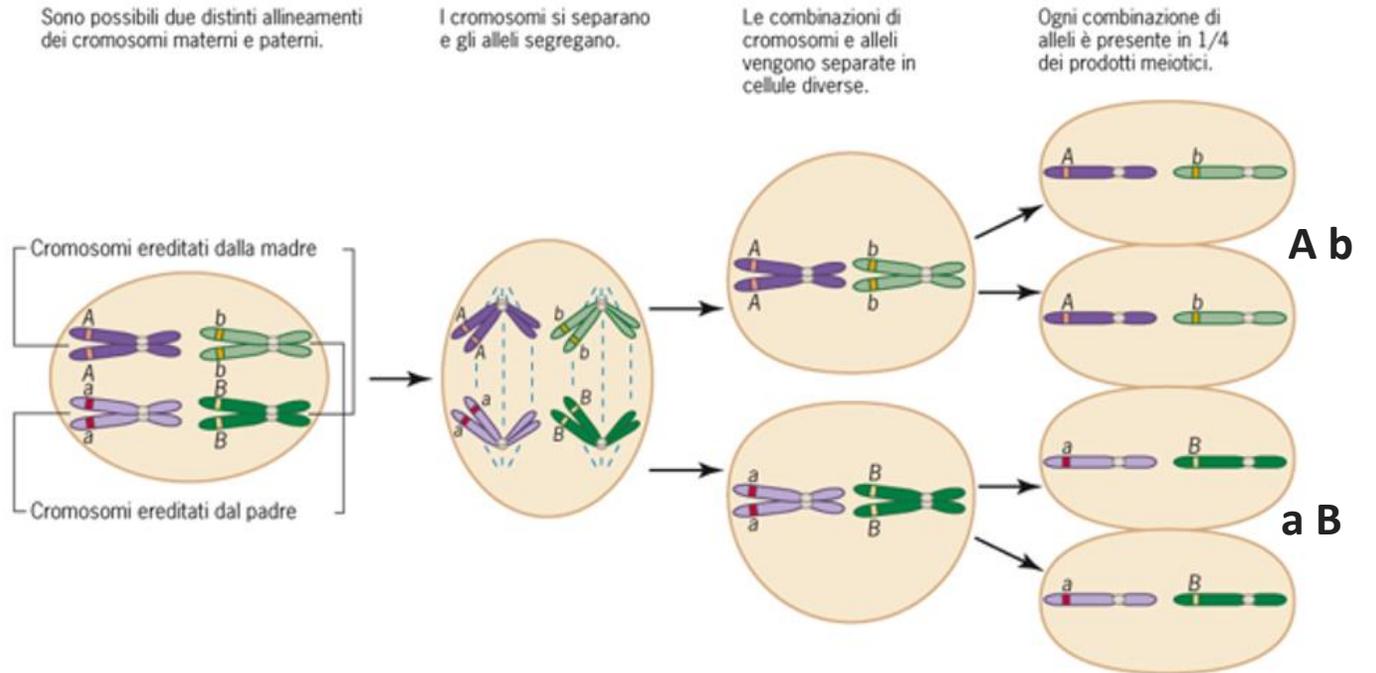
**Principio dell'assortimento indipendente di Mendel ↔ comportamento dei cromosomi nella meiosi**

**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.



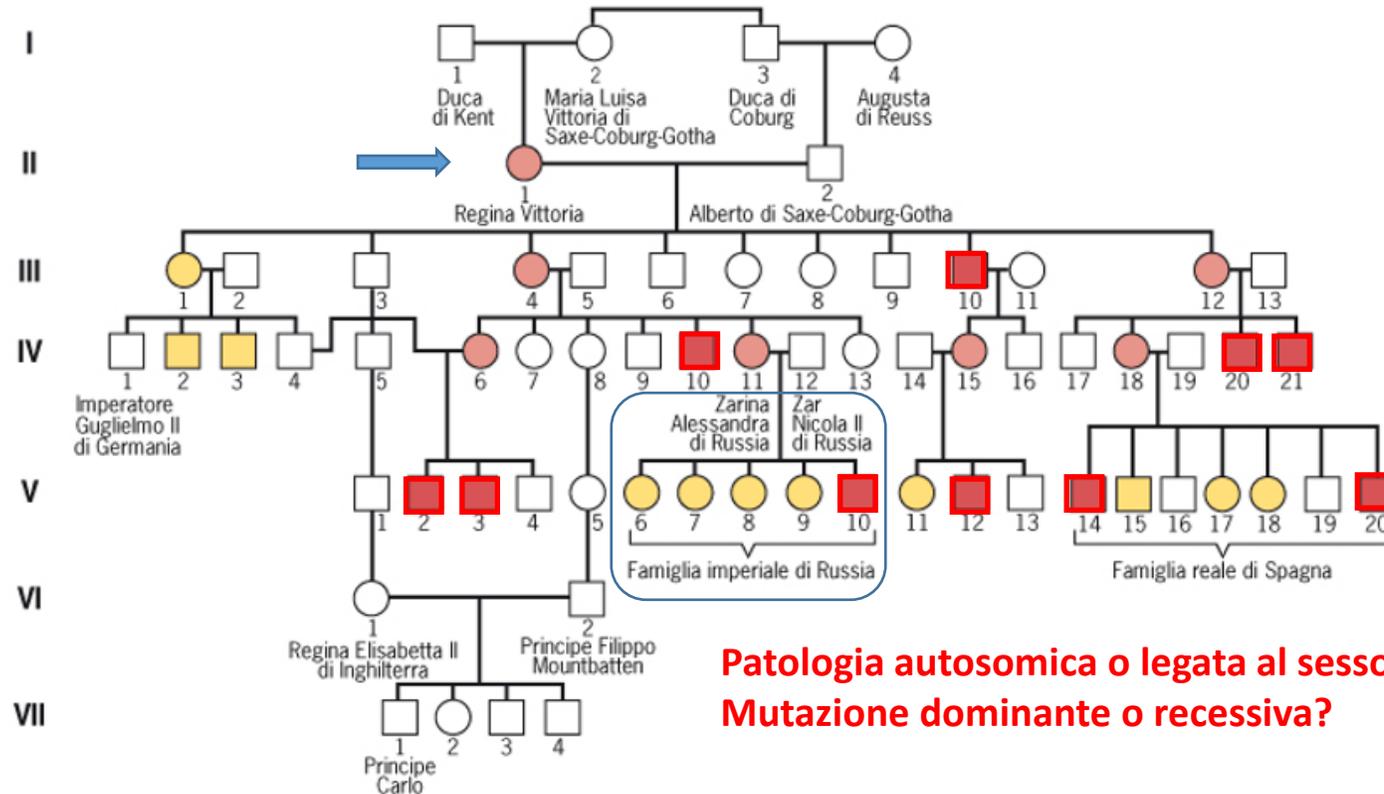
## Geni X-linked nell'uomo

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?

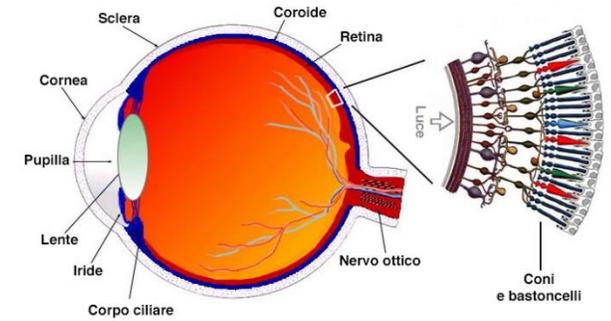


Emofilia → **mutazione recessiva X-linked** (prevalenza maschi).

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

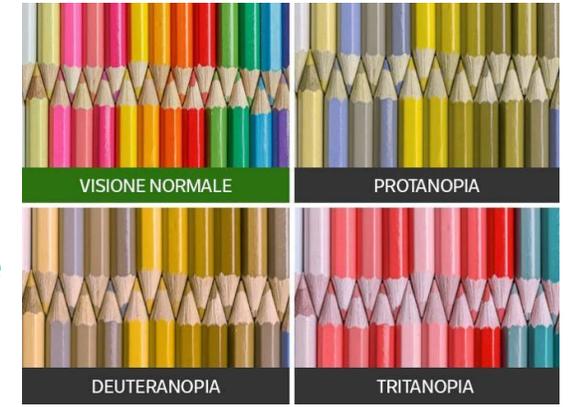
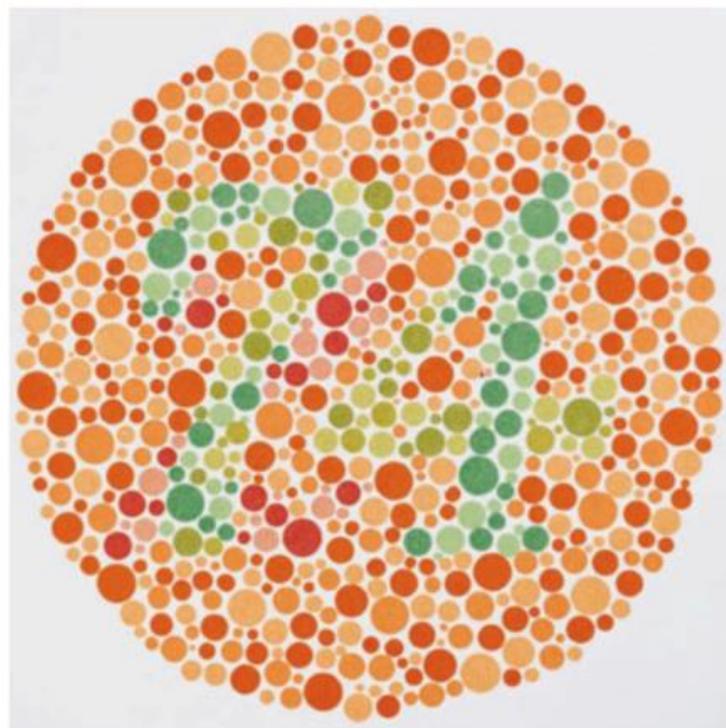
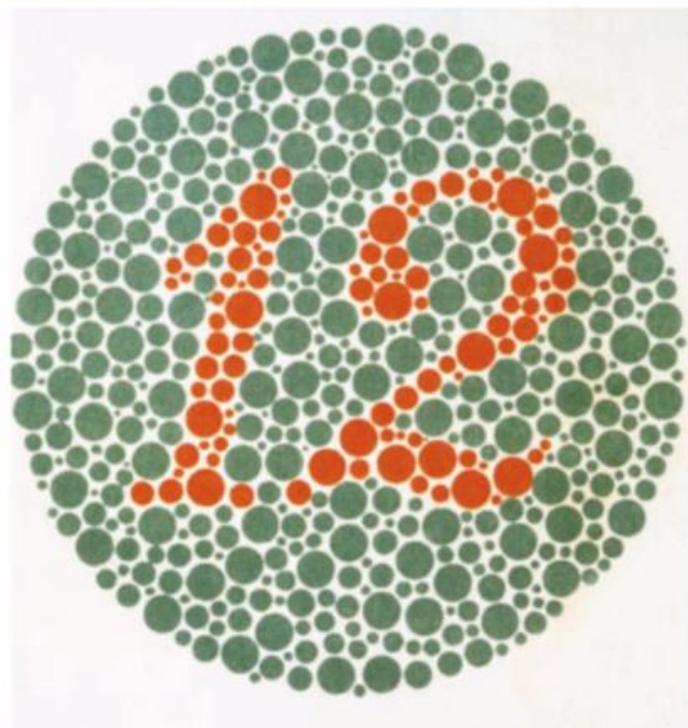
**Daltonismo** → alterata percezione dei colori

Mutazioni a carico di una delle **proteine recettoriali**, che assorbono **luce blu, verde e rossa**, localizzate sui **coni della retina**.



**Non funziona bene il cono per il rosso**

Test di Ishihara per la diagnosi di daltonismo

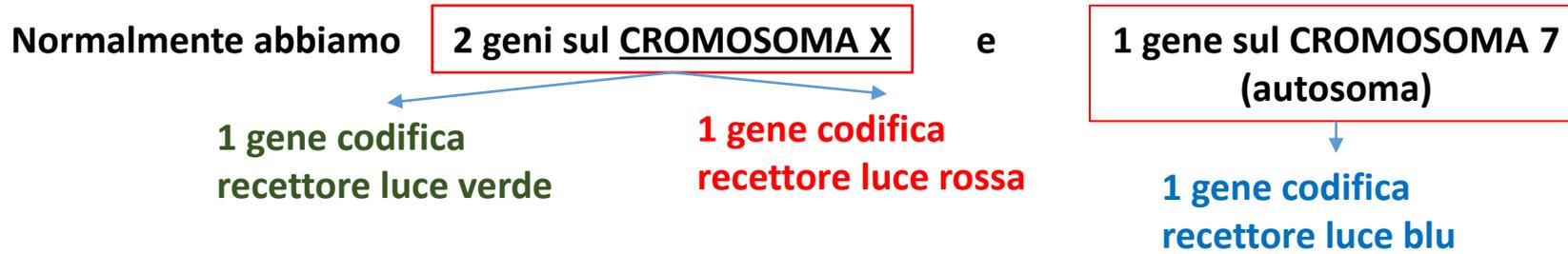


**Non funziona bene il cono per il verde**

**Non funziona bene il cono per il blu**

**Visione normale → 74**  
**Daltonismo → 21**

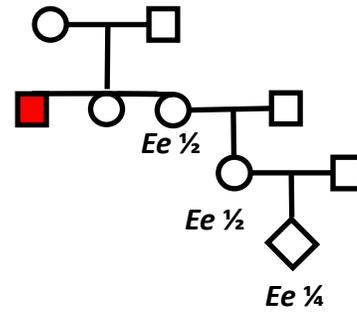
**Daltonismo classico** → colpisce prevalentemente i maschi → **trasmissione X-linked**  
 Incapacità di distinguere la **luce rossa** e **verde**.



**Legenda:**

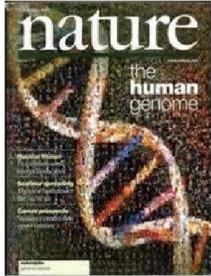
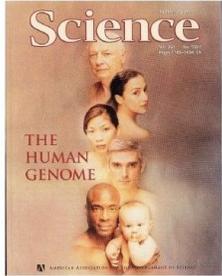
- Daltonico
- Portatore identificato

## Calcolo rischio emofilia (mutazione recessiva x-linked)



← Probabilità emofilico?

1/16



### Progetto Genoma Umano

ha chiarito alcuni aspetti relativi ai cromosomi

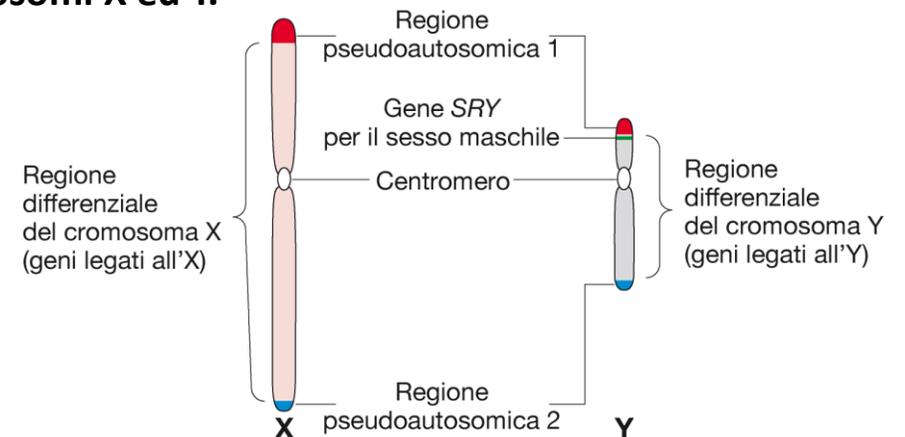
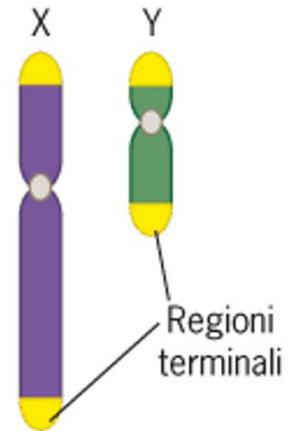
Y → 397 geni (<100 funzionanti, prevalentemente legati alla fertilità maschile)

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.



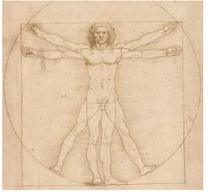
# DETERMINAZIONE DEL SESSO

fenotipo maschio o femmina ← **dimorfismo**



**Fattori ambientali**  
(temperatura)

**Fattori genetici**  
(cromosomi sessuali)



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

**Dimorfismo sessuale**  
organismi sessualmente distinti

## UOMO E MAMMIFERI PLACENTATI

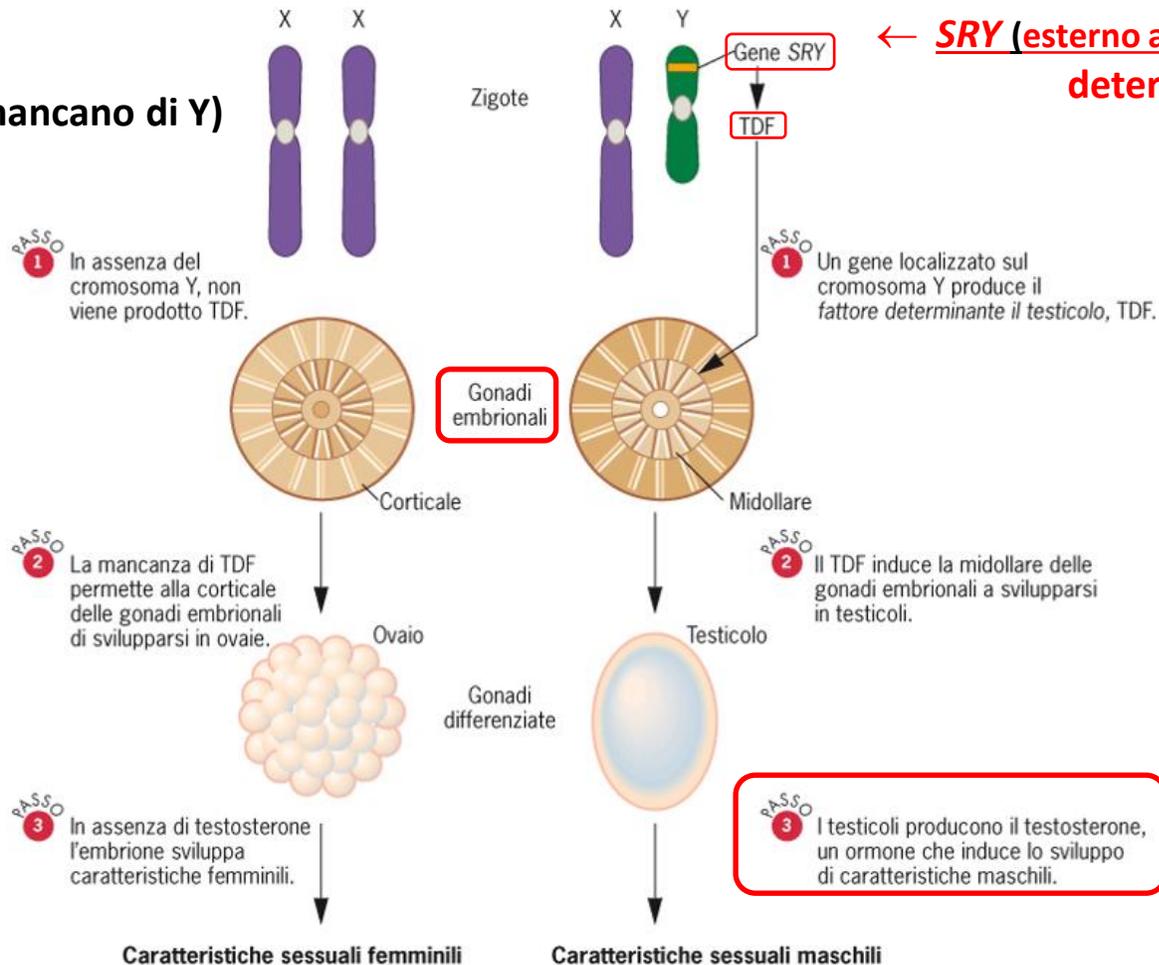
**Y** → conferisce mascolinità: effetto **dominante**  
(induce la midollare delle gonadi embrionali a svilupparsi in **testicoli** → sintesi **testosterone**)

**XX** → femmine

**XY** → maschi

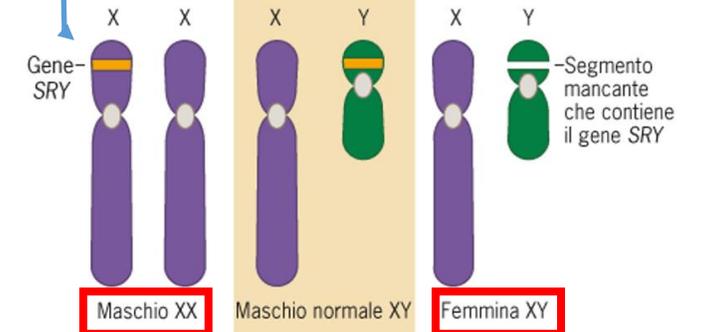
**X0** → femmine (mancano di Y)

**XXY** → maschi



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

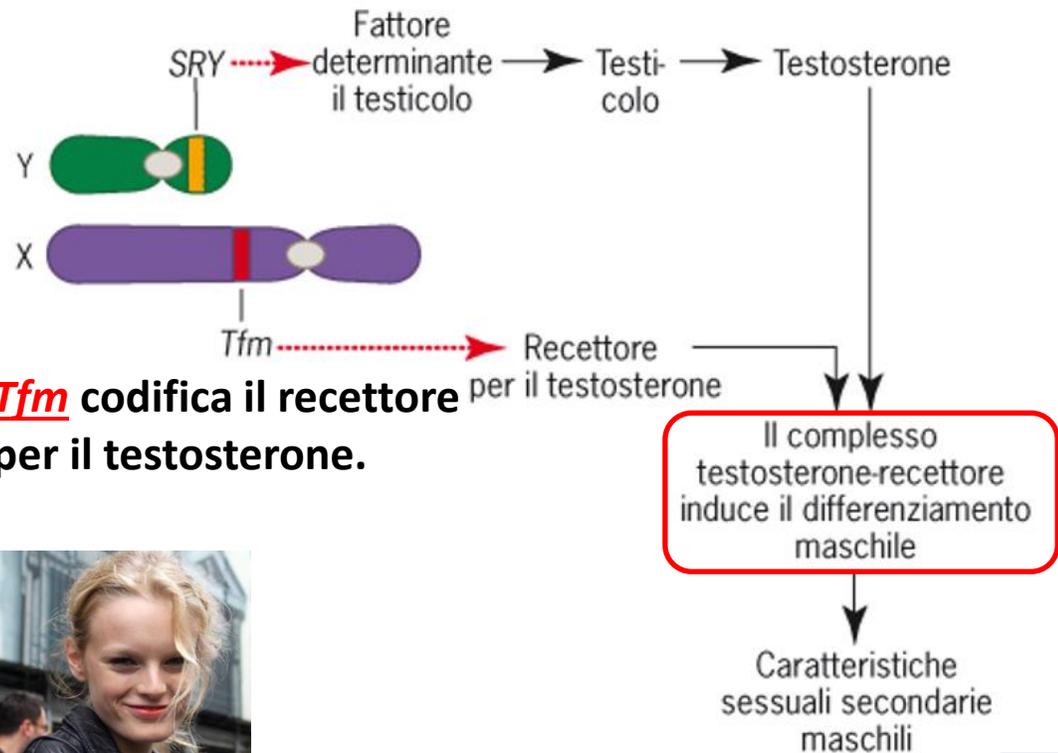
## maschi e femmine insoliti



**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.

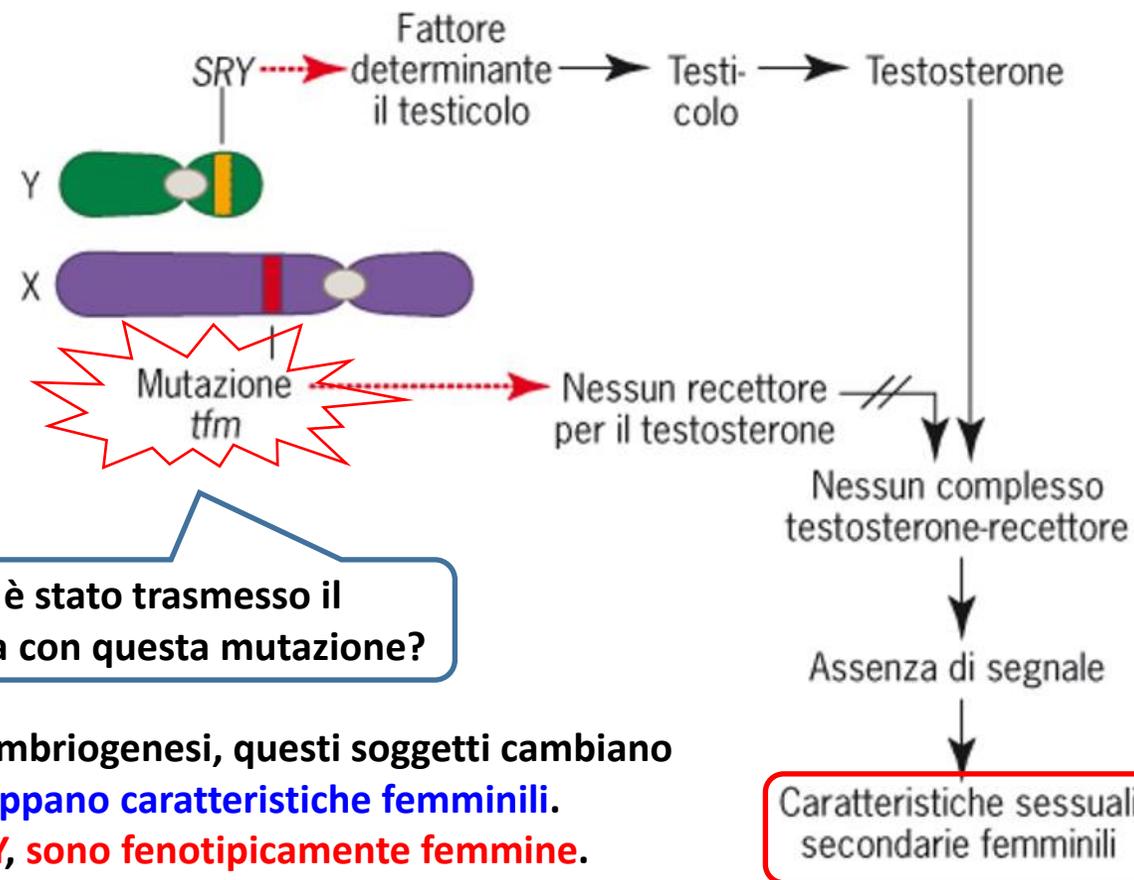


**Femminilizzazione testicolare** (sindrome di Morris o sindrome da insensibilità agli androgeni). Una malattia rara caratterizzata da un'interruzione dello sviluppo dell'apparato riproduttivo nel feto: il soggetto presenta **cromosomi sessuali maschili** (XY) e sviluppa i testicoli embrionali che **producono 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*



*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

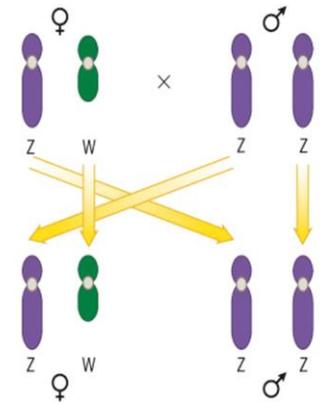
Metafemmine: con gravi problemi di sviluppo

Metamaschi: sterili e deboli

Intersesso: con caratteri sia maschili che femminili

### Uccelli, farfalle, alcuni rettili

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



Un organismo XX (♀) può formare gameti X

**Sesso omogametico**

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

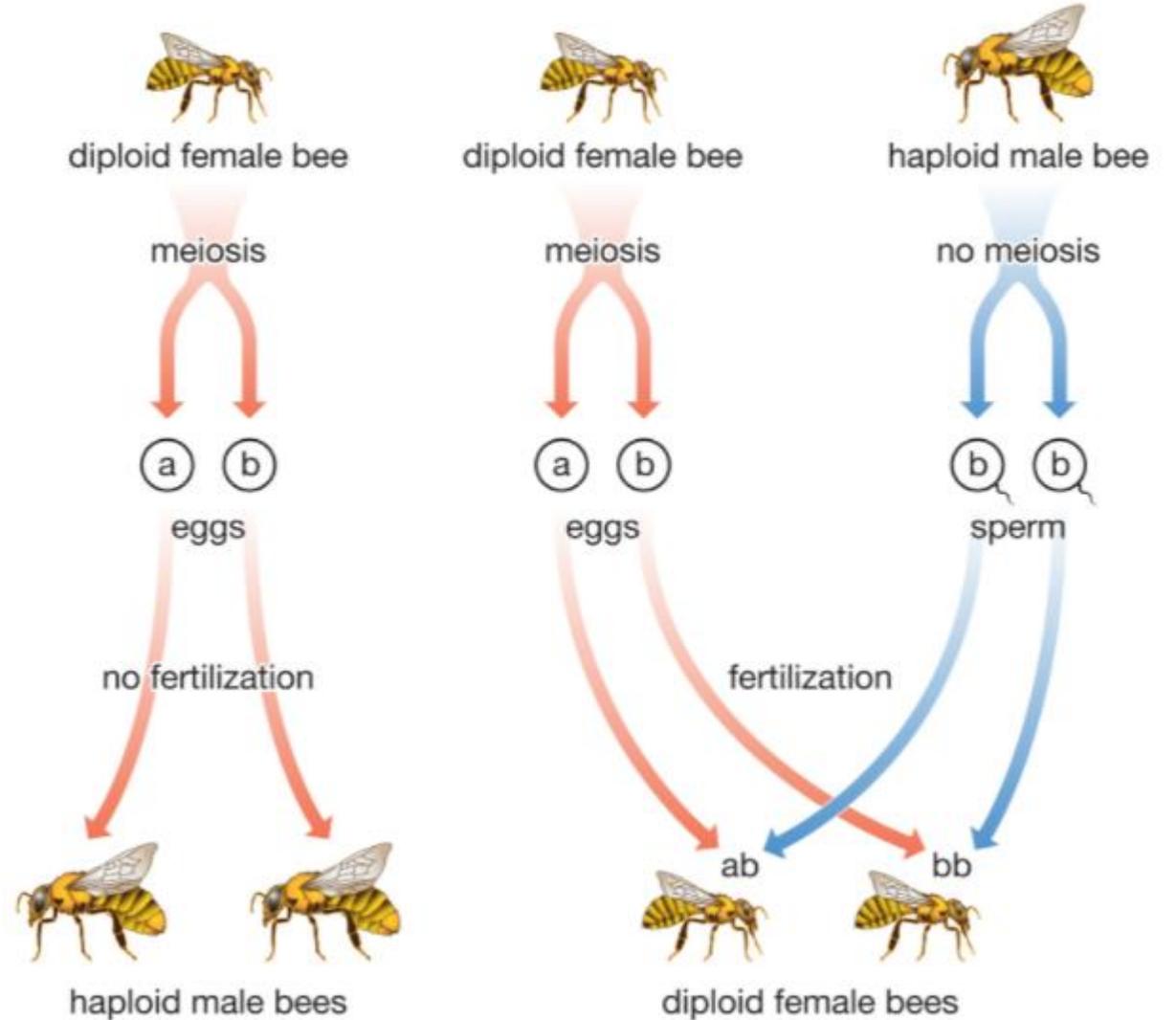
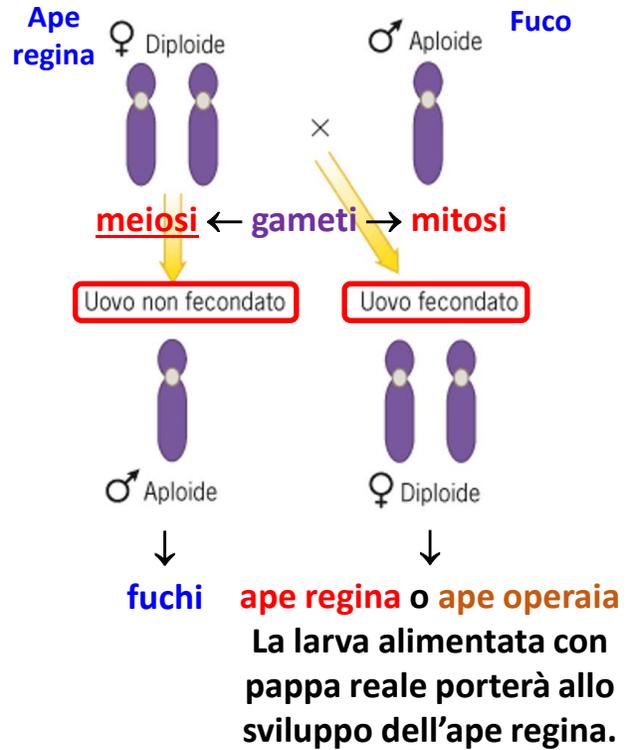
**Sesso eterogametico**

## 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

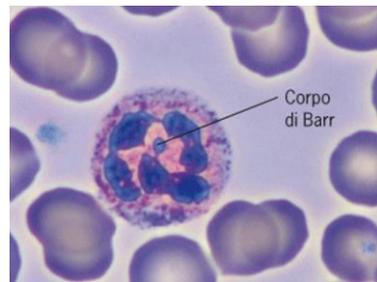
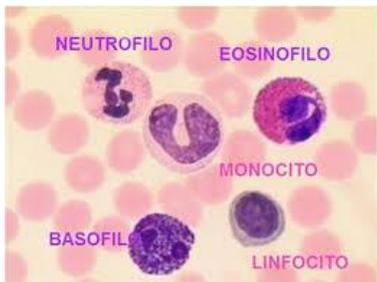
**Sbilanciamento nel numero di geni in XY?**

## 2) Mammiferi placentati

**Inattivazione** (silenziamento 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!)

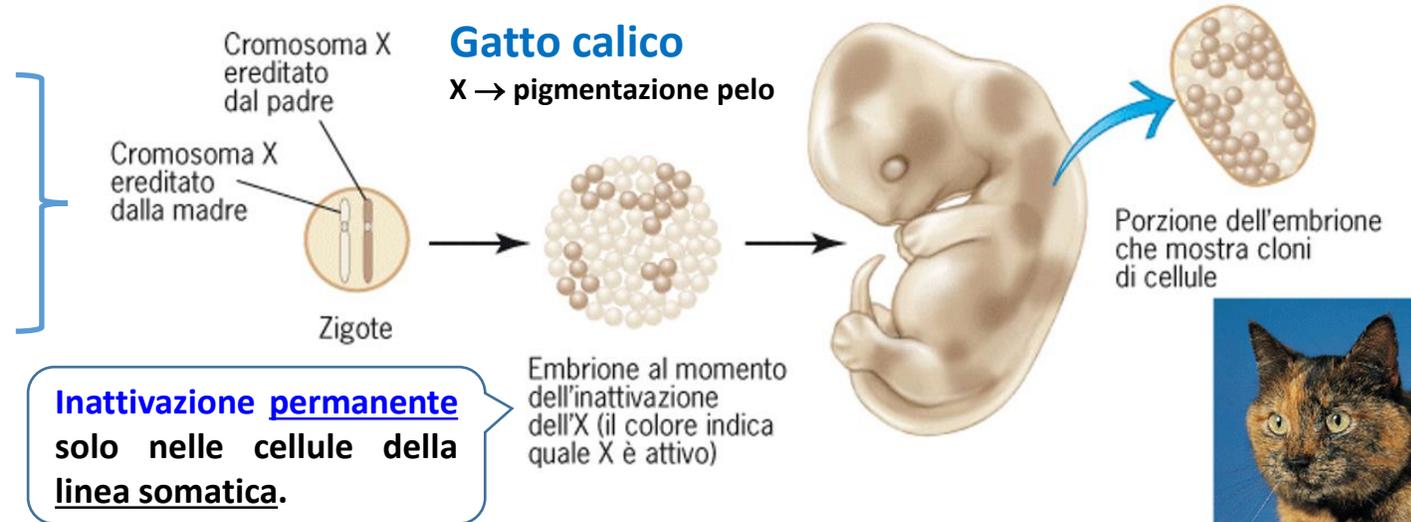
Maschi XY  
Femmine XX



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?