

CORSO DI GENETICA

TEORIA CROMOSOMICA
DELL'EREDITARIETÀ

Roberto Mengenti
Università di Urbino "Carlo Bo"

Sviluppo storico della teoria cromosomica

Dopo l'enunciazione delle leggi di Mendel (e prima della loro riscoperta) furono fatti degli studi per identificare **la sede del materiale ereditario** all'interno della cellula.

Si cominciò ad ipotizzare che il **nucleo** potesse contenere il materiale ereditario.

Nel nucleo sono presenti i **cromosomi** il cui numero è una caratteristica di ciascuna specie e rimane costante dopo ciascuna divisione cellulare.

Che relazione c'è tra cromosomi e materiale ereditario?

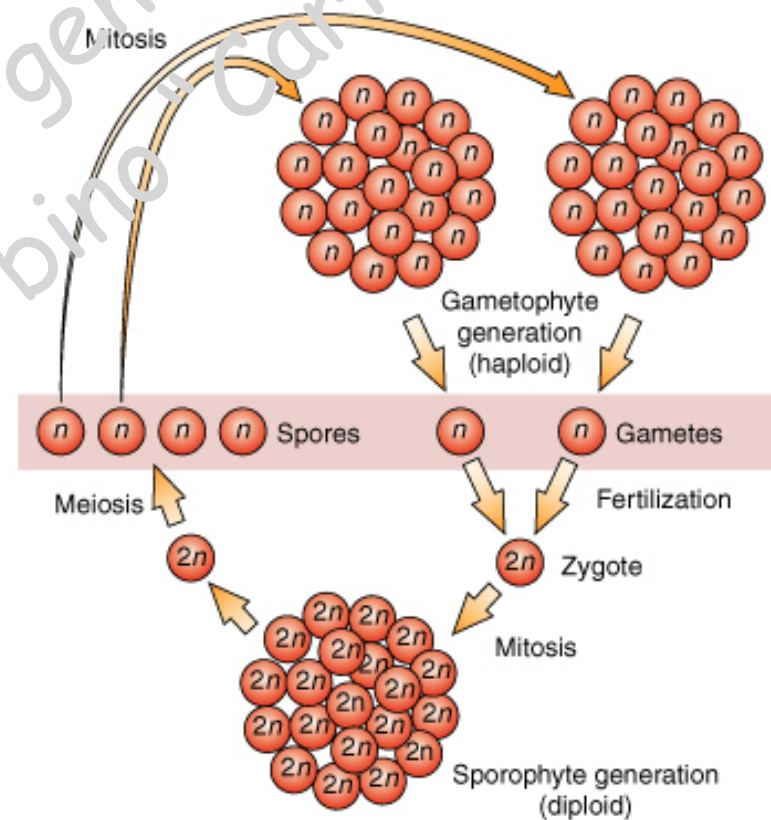
Le cellule possono dividersi per mitosi o per meiosi

La **mitosi** è la divisione nucleare che avviene nelle cellule **somatiche** e nell'uovo fecondato degli organismi **diploidi**, e in tutti gli organismi **aploidi**.

La **meiosi** è la divisione nucleare che avviene nelle cellule **germinali** degli organismi diploidi.

Cicli vitali

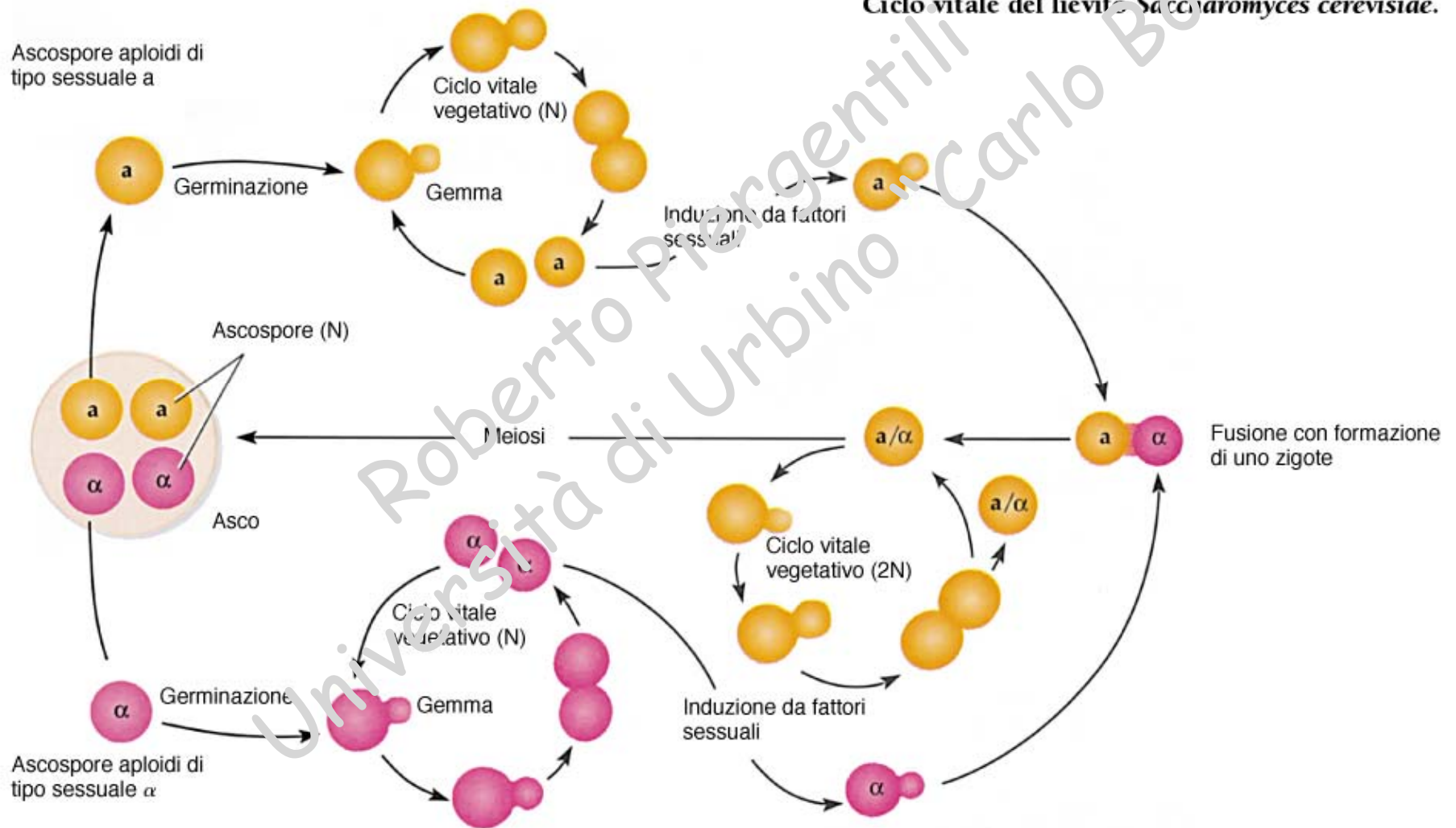
(Quasi) tutti gli organismi diploidi hanno un'*alternanza di generazione*, ovvero passano parte della propria vita come aploidi e parte come diploidi. La generazione diploide viene detta **sporofito**, e produce per **meiosi** spore aploidi che possono generare un organismo intero dividendosi solo per mitosi. La generazione aploide viene detta **gametofito** e produce gameti aploidi che possono fondersi a coppie per rigenerare una cellula diploide. Le due generazioni possono avere la stessa *importanza*, oppure una può prevalere sull'altra.



Il caso di *S. cerevisiae*

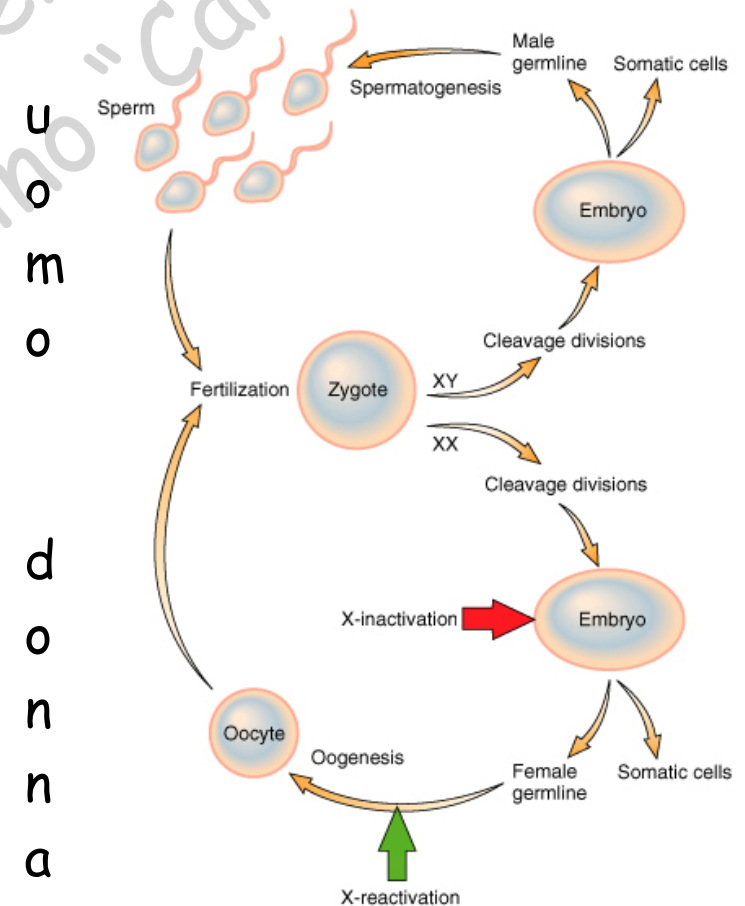
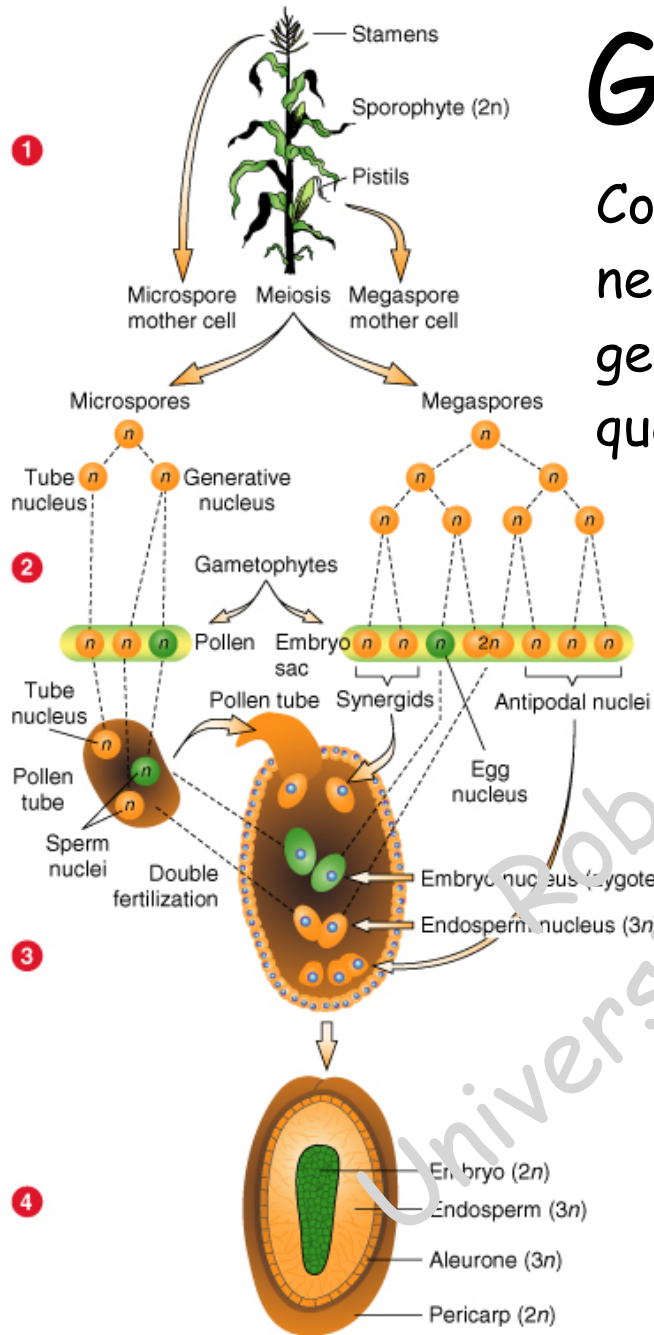
Figura 13.16

Ciclo vitale del lievito *Saccharomyces cerevisiae*.



Gli organismi superiori

Contrariamente a quanto avviene per il lievito, nelle piante superiori e negli animali la generazione sporofitica è molto più evidente di quella gametofitica.



Aploidi e diploidi

Figura 1.11

Organizzazione cromosomica degli organismi aploidi e diploidi.

Aploidi (N)

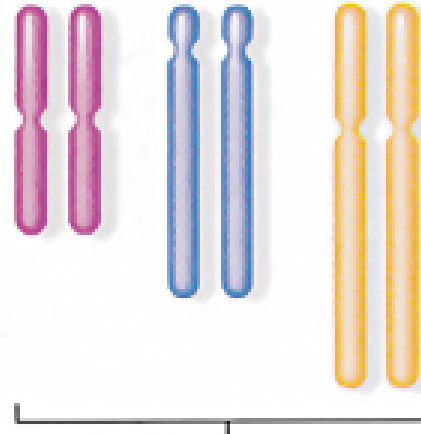
Una copia di materiale genetico ripartito in cromosomi



Tre cromosomi non omologhi

Diploidi (2N)

Due copie di materiale genetico ripartito in cromosomi



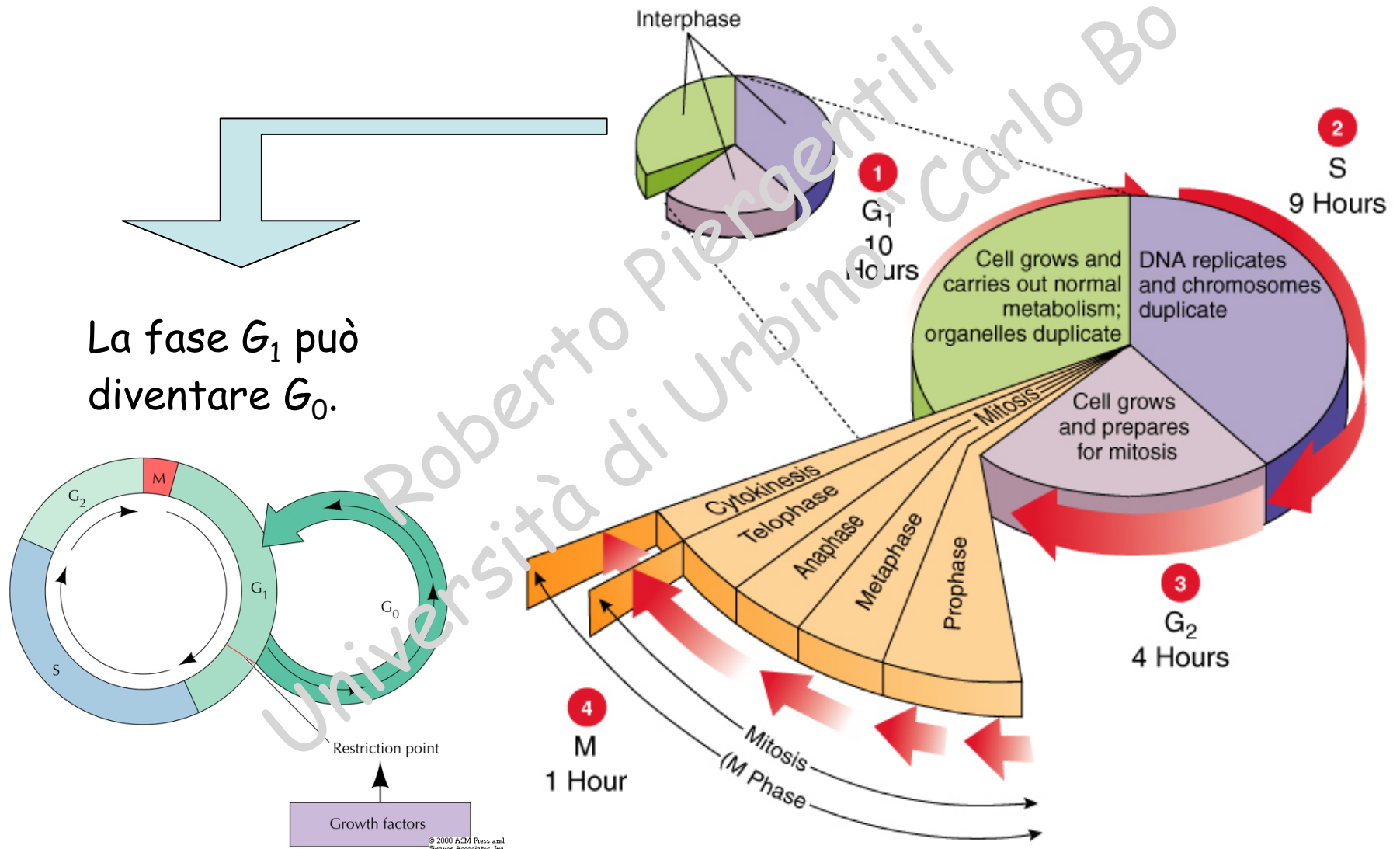
Tre coppie di cromosomi omologhi

C ed n

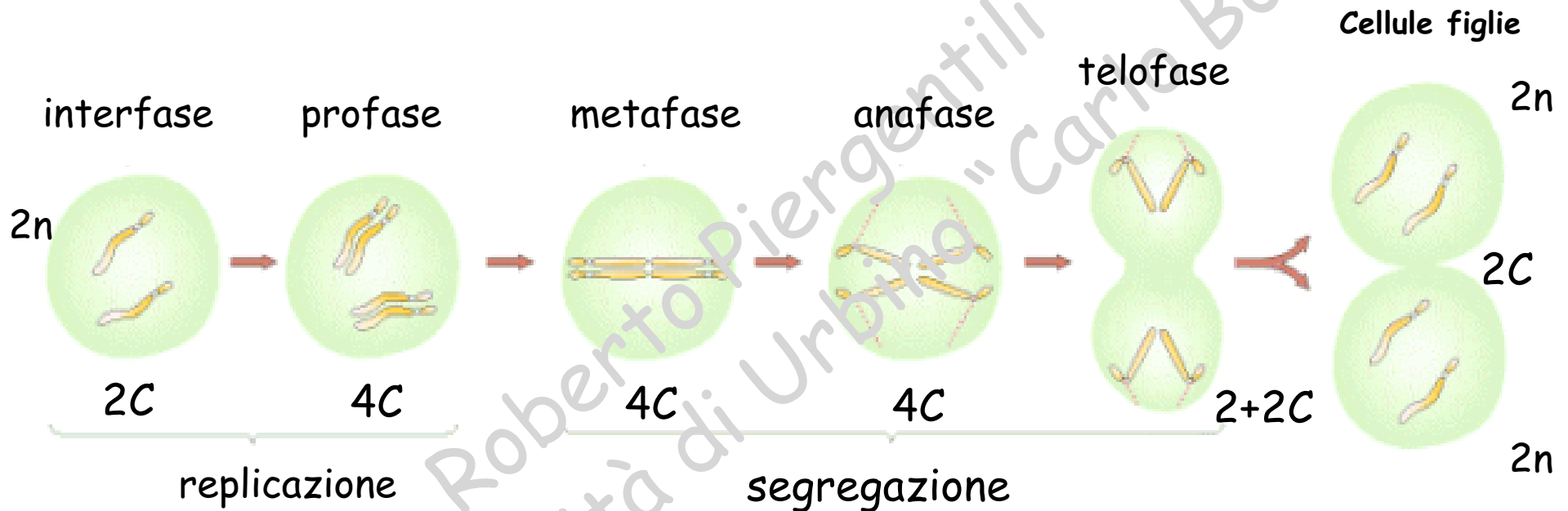
C indica la **quantità di DNA** contenuta all'interno di una cellula, n indica la **quantità di informazione** nella stessa cellula. Una cellula con 10 copie *identiche* dello stesso cromosoma conterrà quindi $10C$ di DNA, ma solo $1n$ di informazione.

Gli organismi aploidi si dividono solo per mitosi perché questo processo garantisce la costanza di n durante le generazioni cellulari (cioè le due cellule figlie sono del tutto simili alla cellula madre), mentre in quelle che fanno la meiosi n varia.

Il ciclo cellulare

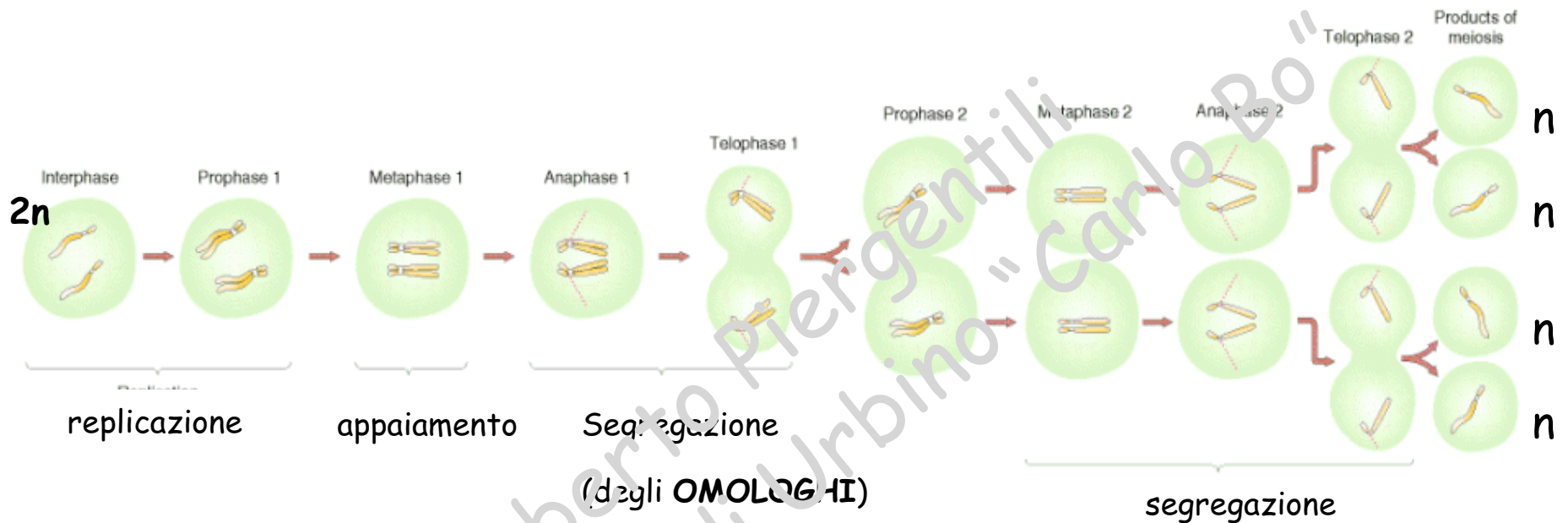


Ciclo mitotico



La mitosi mantiene costante la quantità di materiale genetico attraverso le generazioni; durante la mitosi n resta costante, mentre C oscilla tra 2 e 4.

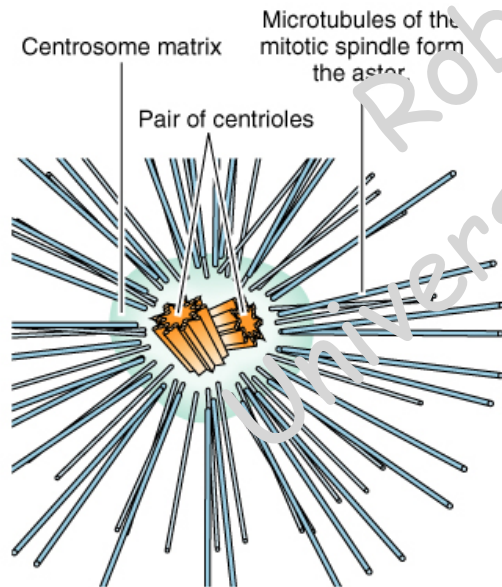
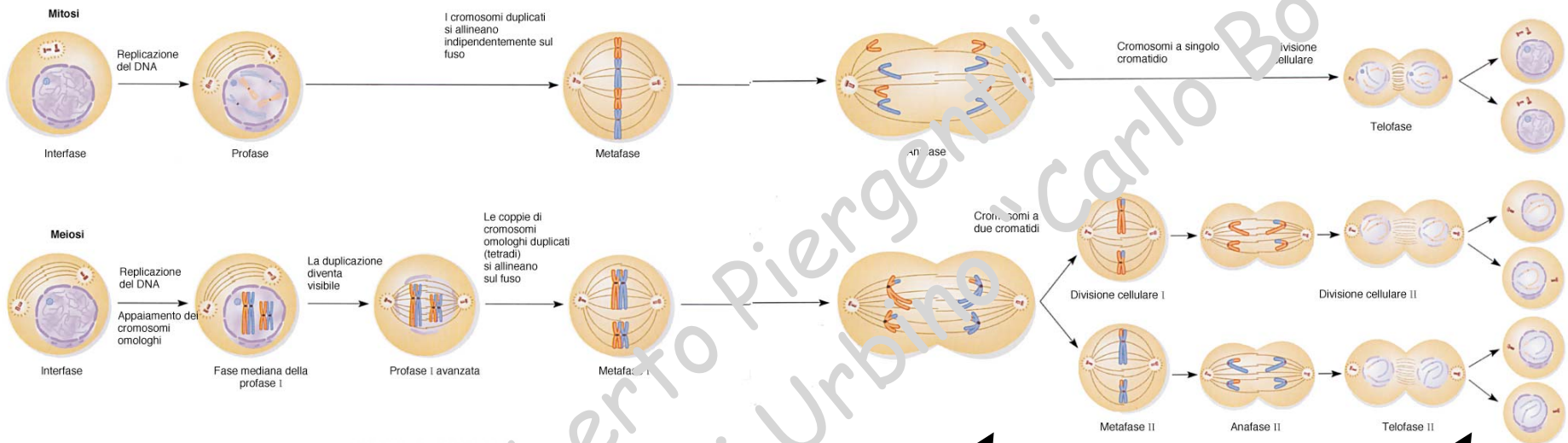
Ciclo meiotico



La meiosi riduce n a 1 ed C a 1; questo ultimo fatto spiega perché da UNA cellula madre ottengo QUATTRO cellule figlie. Ciò avviene perché tra le DUE divisioni meiotiche NON avviene una fase di sintesi, cioè duplicazione del materiale genetico.

La profase I è suddivisa in 5 fasi (Leptotene, Zigotene, Pachitene, Diplotene e Diacinesi) in cui si osserva la progressiva condensazione e l'appaiamento dei cromosomi omologhi.

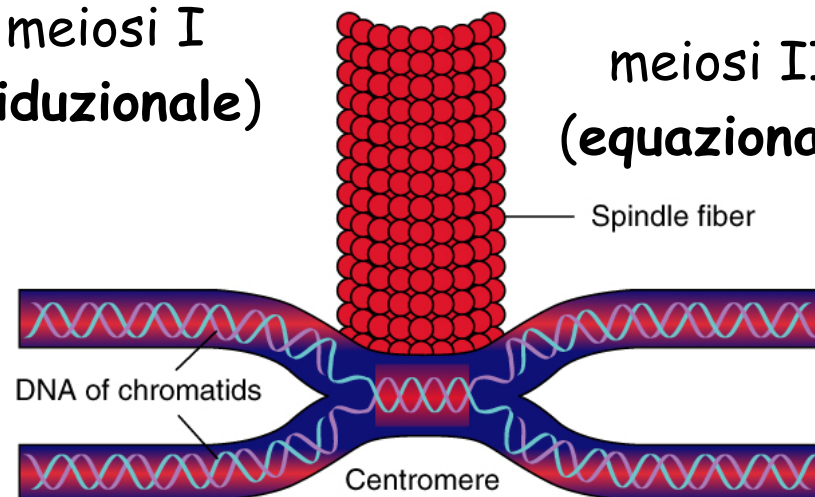
Mitosi e meiosi a confronto



Copyright 2000 John Wiley and Sons, Inc.

meiosi I
(riduzionale)

meiosi II
(equazionale)



Copyright 2000 John Wiley and Sons, Inc.

Sembra incredibile, ma...

...tutto ciò che è stato detto sui meccanismi cellulari di mitosi e meiosi era in gran parte noto prima che si sapesse che i geni stanno sui (o meglio, *nei*) cromosomi!

Nel 1902 Walter S. Sutton e Theodor Boveri osservarono che c'era un curioso parallelismo tra il comportamento dei caratteri scoperti da Mendel ed il comportamento dei cromosomi alla meiosi.

FIG. 5a.



FIG. 5b.



Parallelismo tra geni e cromosomi alla meiosi

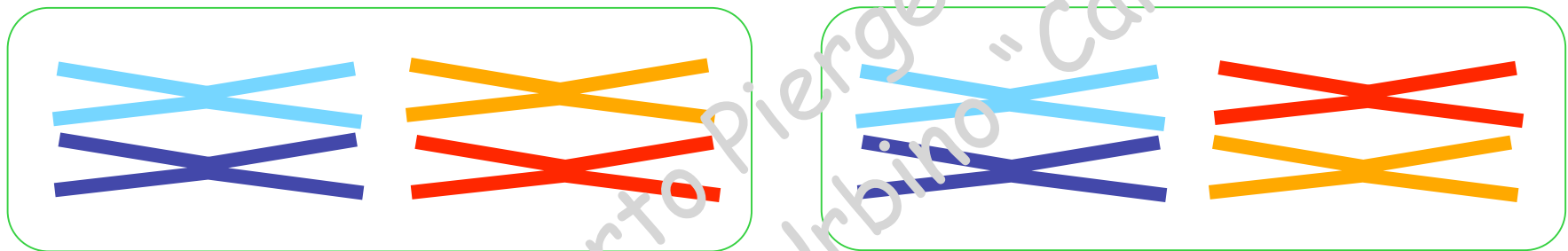
- ✓ I geni sono in coppie (come i cromosomi);
- ✓ i due membri di ciascuna coppia di geni segregano in modo bilanciato nei gameti (come i membri di ciascuna coppia di omologhi);
- ✓ coppie diverse di geni segregano in modo indipendente (come coppie diverse di cromosomi omologhi).

Conclusioni: il comportamento dei cromosomi segue le leggi di Mendel!

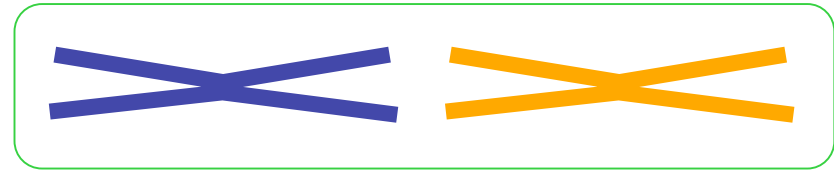
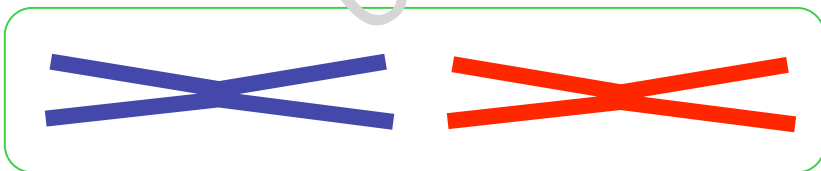
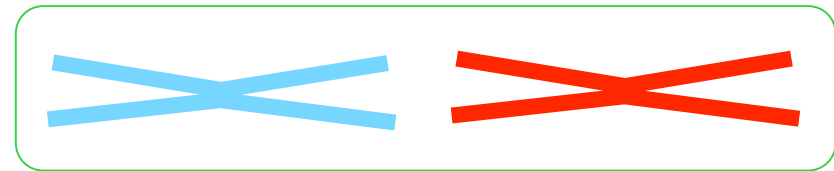
La segregazione indipendente

Appaiamento di due coppie di omologhi in **metafase I**.

Ci sono due allineamenti ugualmente frequenti:



Telofase 1: un membro di una coppia di omologhi può ritrovarsi associato indifferentemente a uno dei membri dell'altra coppia!



Teoria cromosomica dell'ereditarietà

I cromosomi contengono i geni e sono responsabili della trasmissione dell'informazione genetica (Sutton-Boveri).



Fig. 12. Theodor Boveri.

Naturalmente, tutto questo andava dimostrato.

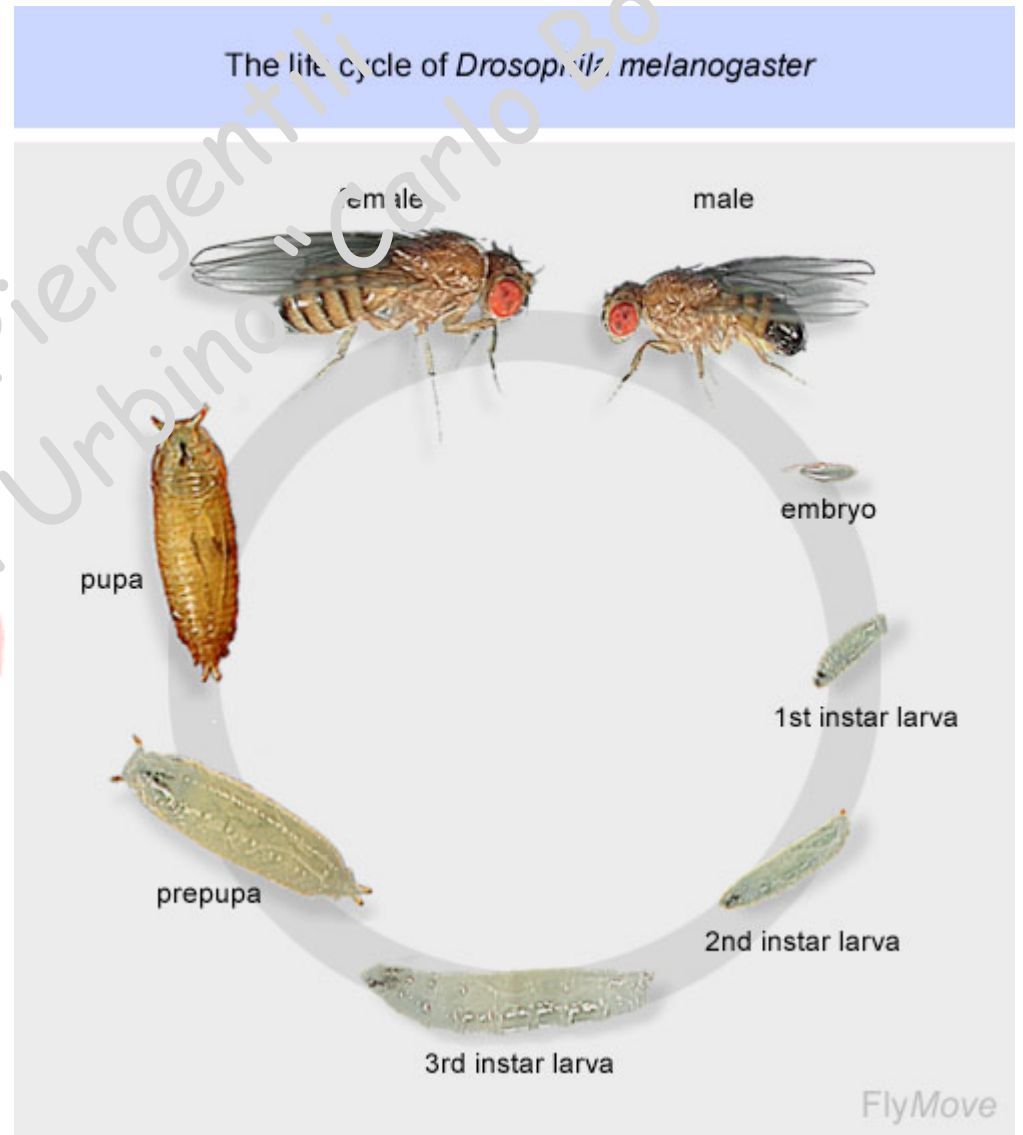
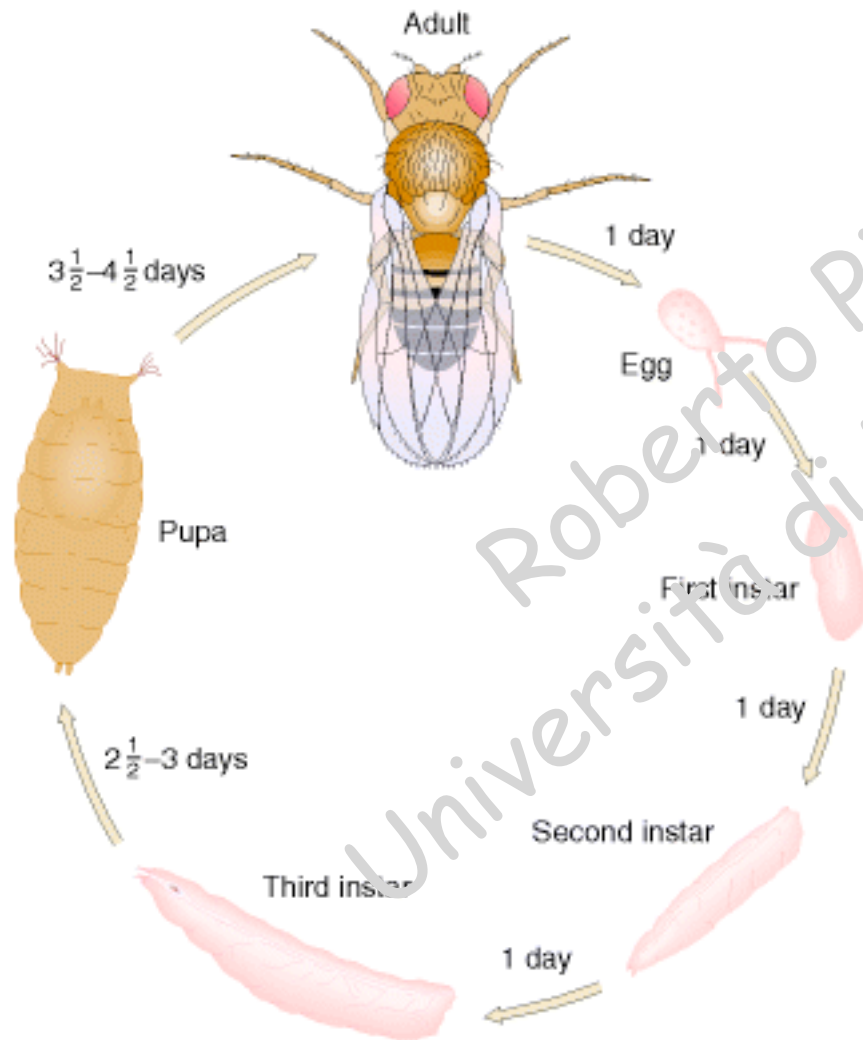
Gli esperimenti di Thomas H. Morgan (1909)

*In a pedigree culture of *Drosophila* which had been running for nearly one year through a considerable number of generations, a male appeared with white eyes. The normal flies have brilliant red eyes.*

Thomas H. Morgan, 1910



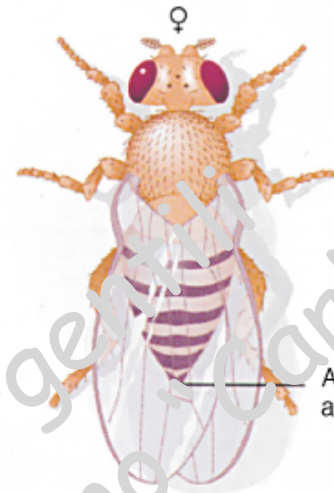
Il ciclo vitale di *D. melanogaster*



Maschi e femmine



a)

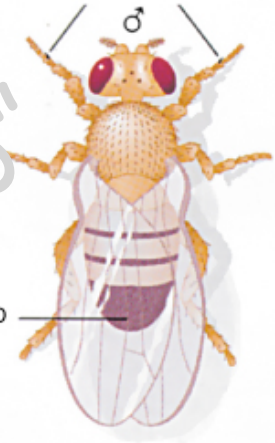


Addome
appuntito



♀

Pettini sessuali
sulle zampe
anteriori

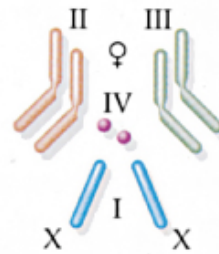


Addome
arrotondato



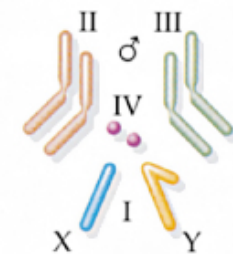
♂

b)



cariotipo

femmina

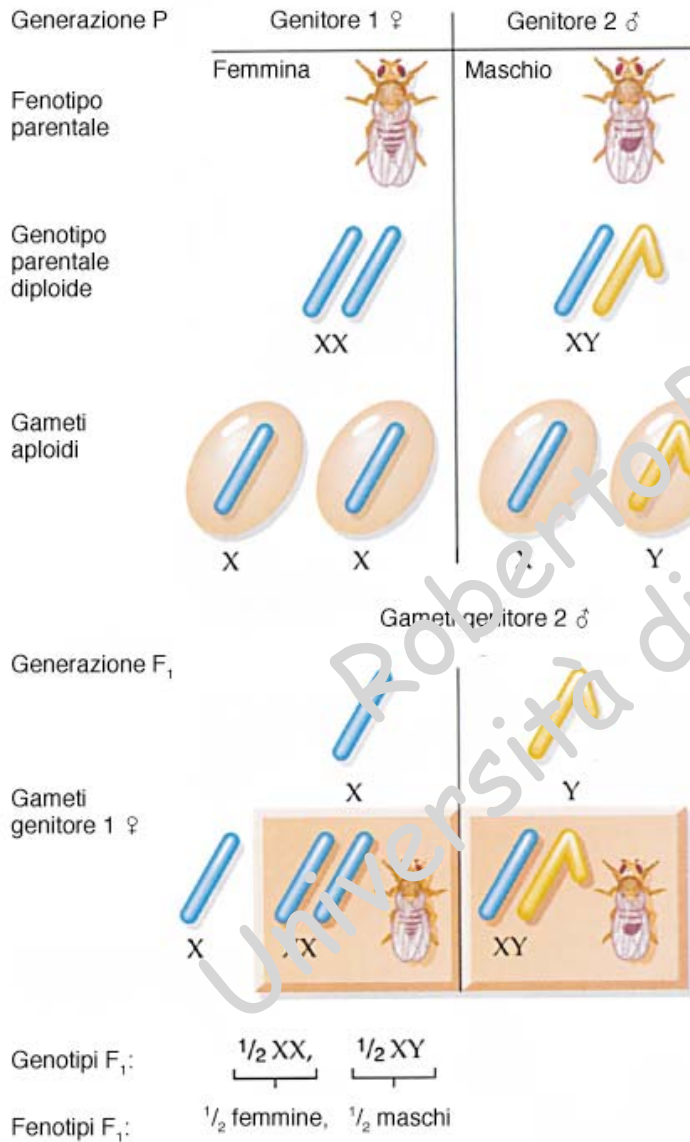


maschio

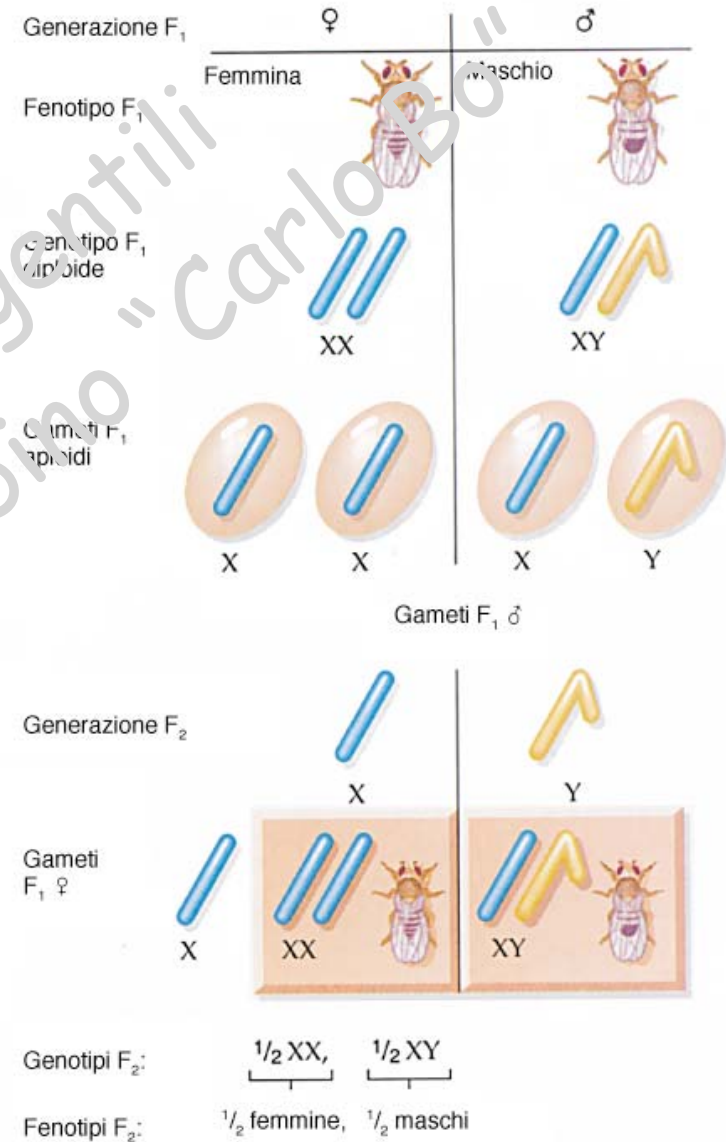
Figura 11.2

Trasmissione dei cromosomi X e Y negli organismi in cui la femmina è XX e il maschio XY. (a) Produzione della generazione F₁. (b) Produzione della generazione F₂.

a)



b)



Trasmissione cromosomica del sesso

		Gameti femminili	
		X	X
Gameti maschili	X	XX	XX
	Y	XY	XY

In *Drosophila* (come nell'uomo) il maschio è il sesso eterogametico.

Una breve digressione...

Non tutte le specie animali hanno una determinazione cromosomica del sesso: in alcuni casi **l'ambiente** (in senso lato) può essere determinante.

In alcuni rettili la **temperatura** di incubazione delle uova è determinante: al di sotto di un certo valore nasce solo un sesso, al di sopra di un altro valore, solo l'altro.

Nelle cernie il sesso dipende dal peso, a sua volta correlato con l'età: alla nascita tutte le cernie sono femmine; individui anziani, **se superano un certo peso**, diventano maschi.

In alcune meduse la fase pelagica ha solo un sesso o nessuno; quando passano alla fase bentonica, se ci sono altre meduse vicino diventano maschi, altrimenti diventano (o restano) femmine. Il processo è controllato da **ormoni** secreti dalle meduse stesse.

Coccodrilli e tartarughe

Specie	Temperatura di incubazione	Rapporto sessi
Alligator mississippiensis	$\leq 30^{\circ}\text{C}$	$\geq 98\%$ femmine
	$31^{\circ}\text{C}-34^{\circ}\text{C}$	80% femmine
	$\geq 35^{\circ}\text{C}$	$\geq 98\%$ maschi
Testudo graeca	$\leq 30^{\circ}\text{C}$	$\geq 98\%$ maschi
	$30,5^{\circ}\text{C}$	50% maschi
	$\geq 31^{\circ}\text{C}$	$\geq 98\%$ femmine
Testudo hermanni	$\leq 30^{\circ}\text{C}$	$\geq 98\%$ maschi
	$31,5^{\circ}\text{C}$	50% maschi
	$\geq 33^{\circ}\text{C}$	$\geq 98\%$ femmine
Gopherus polyphemus	$\leq 26^{\circ}\text{C}$	$\geq 98\%$ maschi
	$30,5^{\circ}\text{C}$	50% maschi
	$\geq 32^{\circ}\text{C}$	$\geq 98\%$ femmine



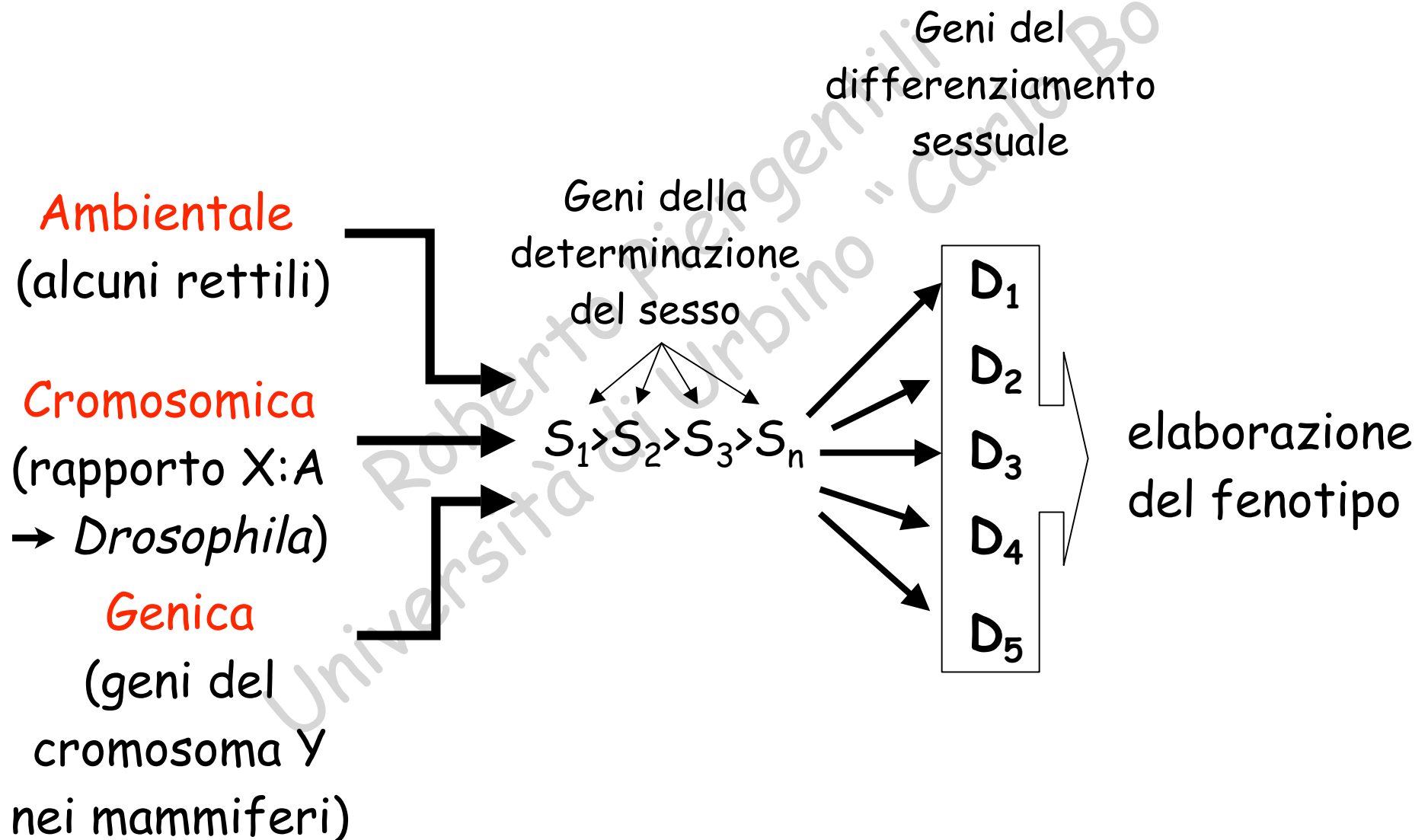
Alligator mississippiensis



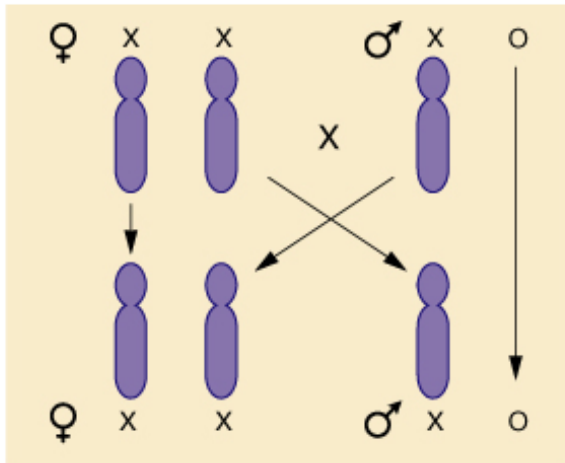
Testudo hermanni

Notare che specie diverse di rettili possono risentire diversamente della temperatura, ma tendono ad essere simili se le specie sono vicine.

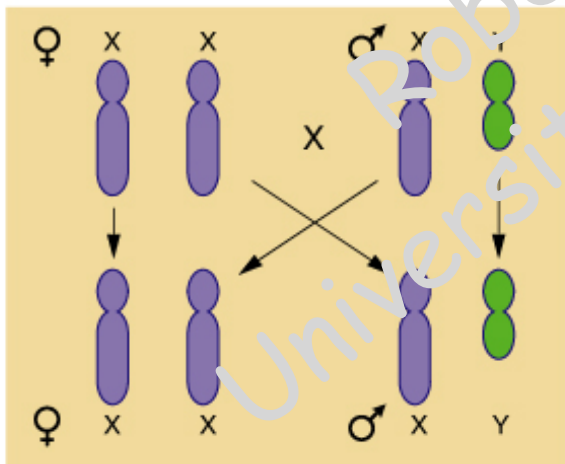
La determinazione del sesso



La determinazione del sesso in altre specie animali



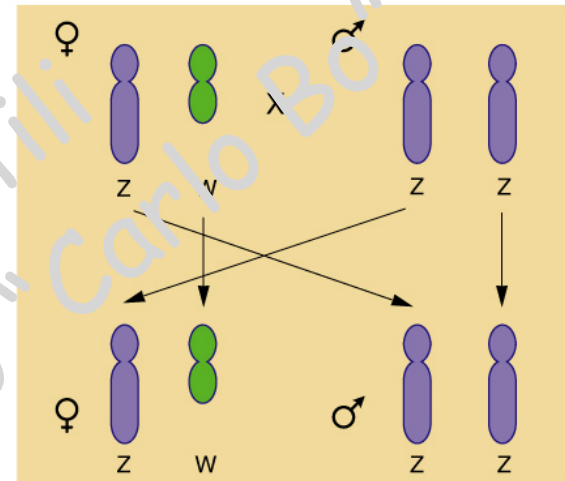
(a) Inheritance of sex chromosomes in animals with XX females and XO males.



(b) Inheritance of sex chromosomes in animals with XX females and XY males.

Copyright 2000 John Wiley and Sons, Inc.

cavallette



Copyright 2000 John Wiley and Sons, Inc.

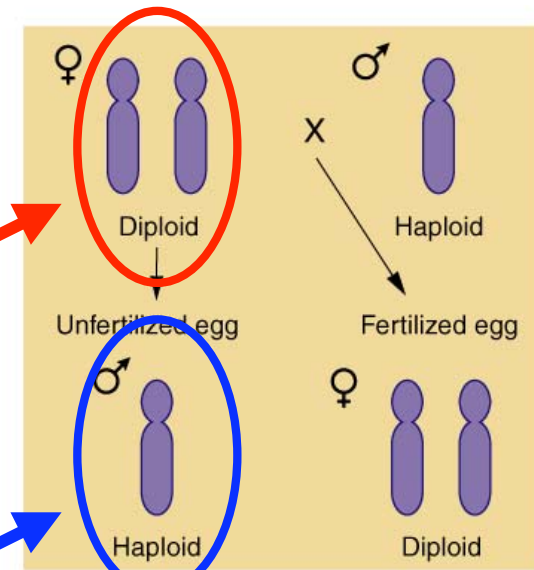
uccelli

mammiferi

questo è uno sporofito!

api

questo è un gametofito!



Copyright 2000 John Wiley and Sons, Inc.

Prima di Morgan

Risultati ottenuti da altri ricercatori avevano suggerito che l'eredità di alcuni geni fosse legata al sesso.

Doncaster e Raynor studiando il colore delle ali della falena *Abraxas*, e Bateson studiando il colore delle penne dei polli, avevano osservato che gli incroci reciproci non davano gli stessi risultati!

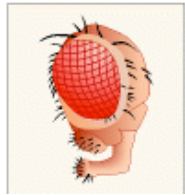
Notare che in questi casi, il sesso eterogametico è quello femminile!

Gli esperimenti di Morgan

Morgan osservò che il carattere *colore dell'occhio* di *Drosophila* seguiva lo stesso meccanismo di trasmissione del cromosoma X.

Pertanto ipotizzò che il gene *white*, che controlla questo carattere e che dà occhio bianco quando è mutato, fosse localizzato sul cromosoma X.

Morgan trovò un maschio con occhi bianchi



femmina occhi rossi x maschio occhi bianchi

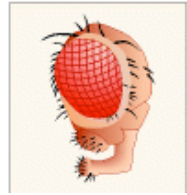


F₁

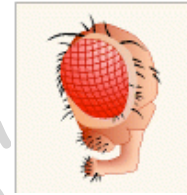
tutti con occhi rossi



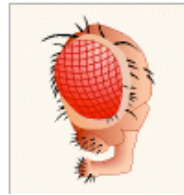
→ il rosso è dominante sul bianco.



maschi F_1 (rossi) x femmine F_1 (rossi)



F_2



3

:



1

Ma i moscerini con l'occhio bianco erano tutti **MASCHI!**

1/2 femmine rossi

1/4 maschi rossi

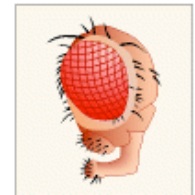
1/4 maschi bianchi

Andando avanti con le generazioni, fu possibile isolare una linea pura per l'occhio bianco. Da questa linea pura Morgan passò alla seconda fase del suo esperimento.

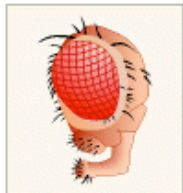
Reciproco del primo incrocio



femmine occhio bianco x maschi occhio rosso



F_1

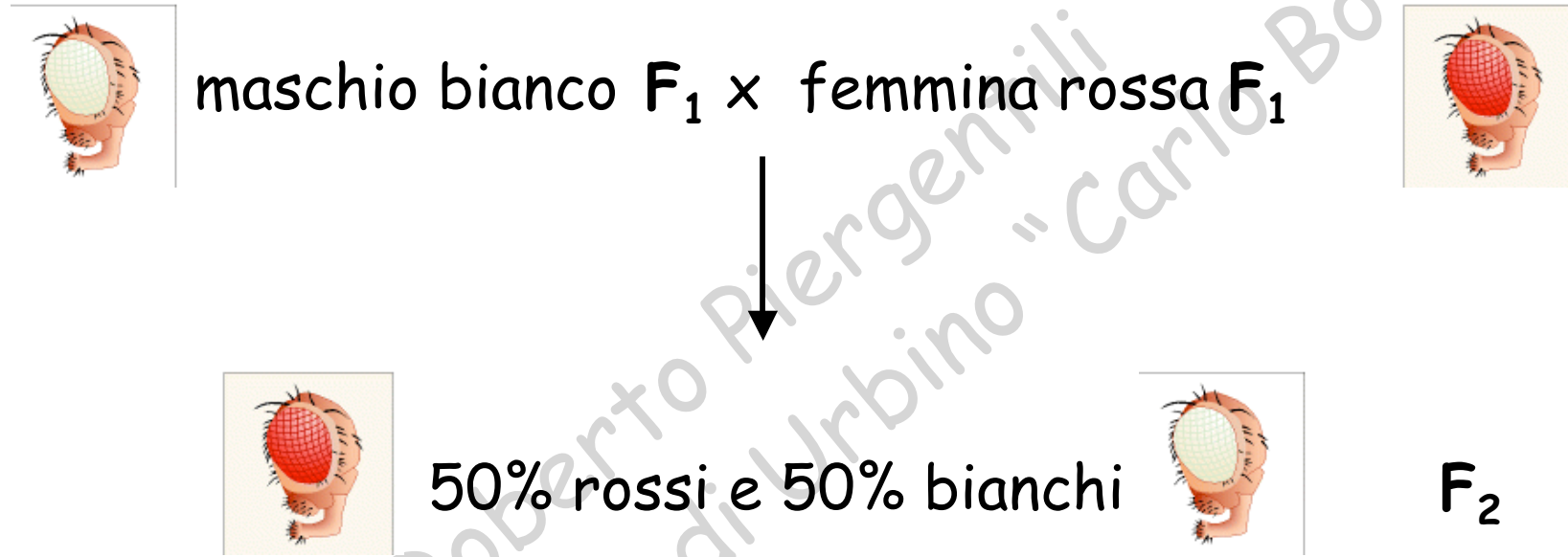


femmine occhio rosso + maschi occhio bianco



1 : 1

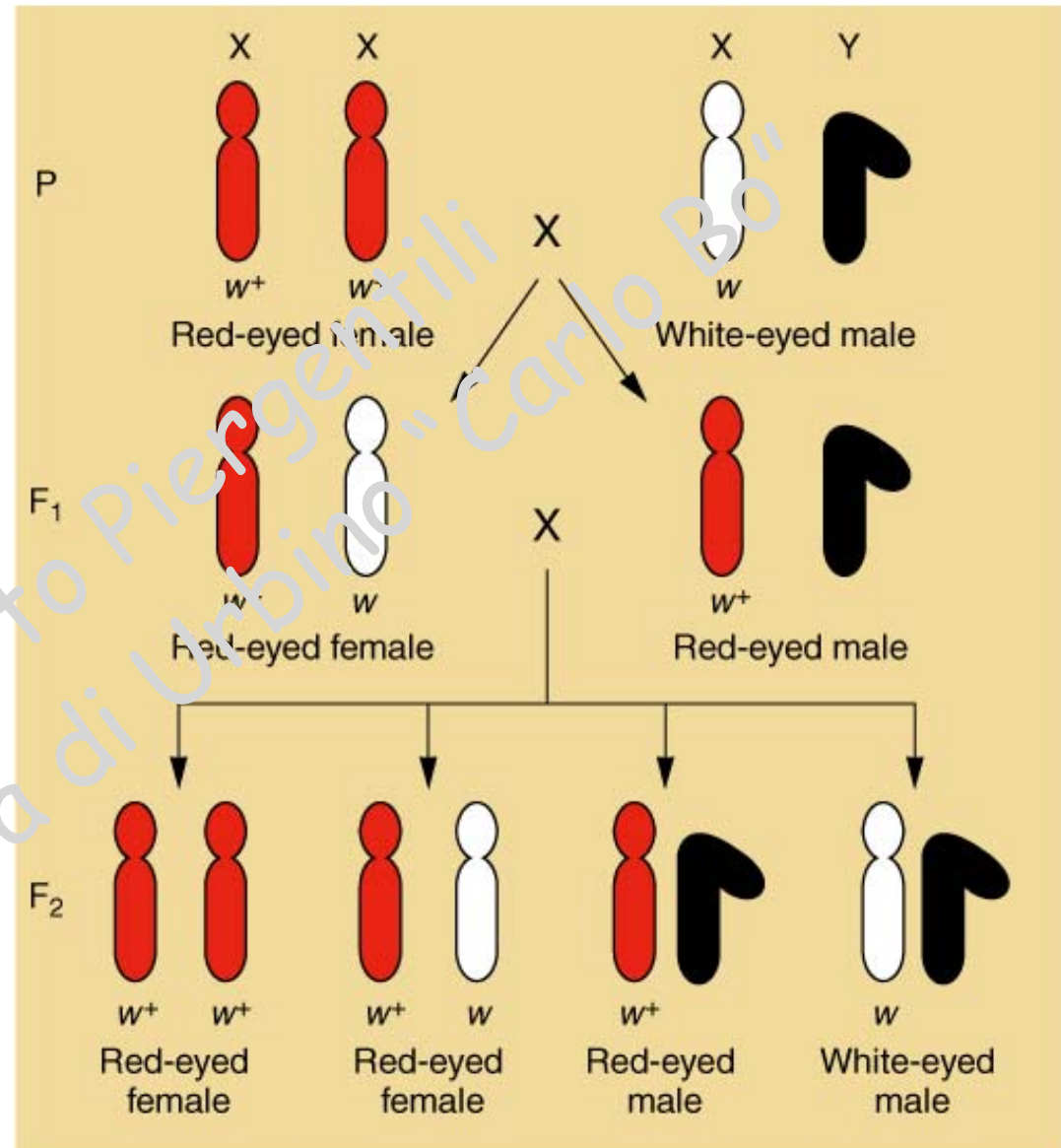
- L'incrocio reciproco non dà lo stesso risultato;
- si osserva **eredità crociata**: i maschi come la madre e le femmine come il padre.



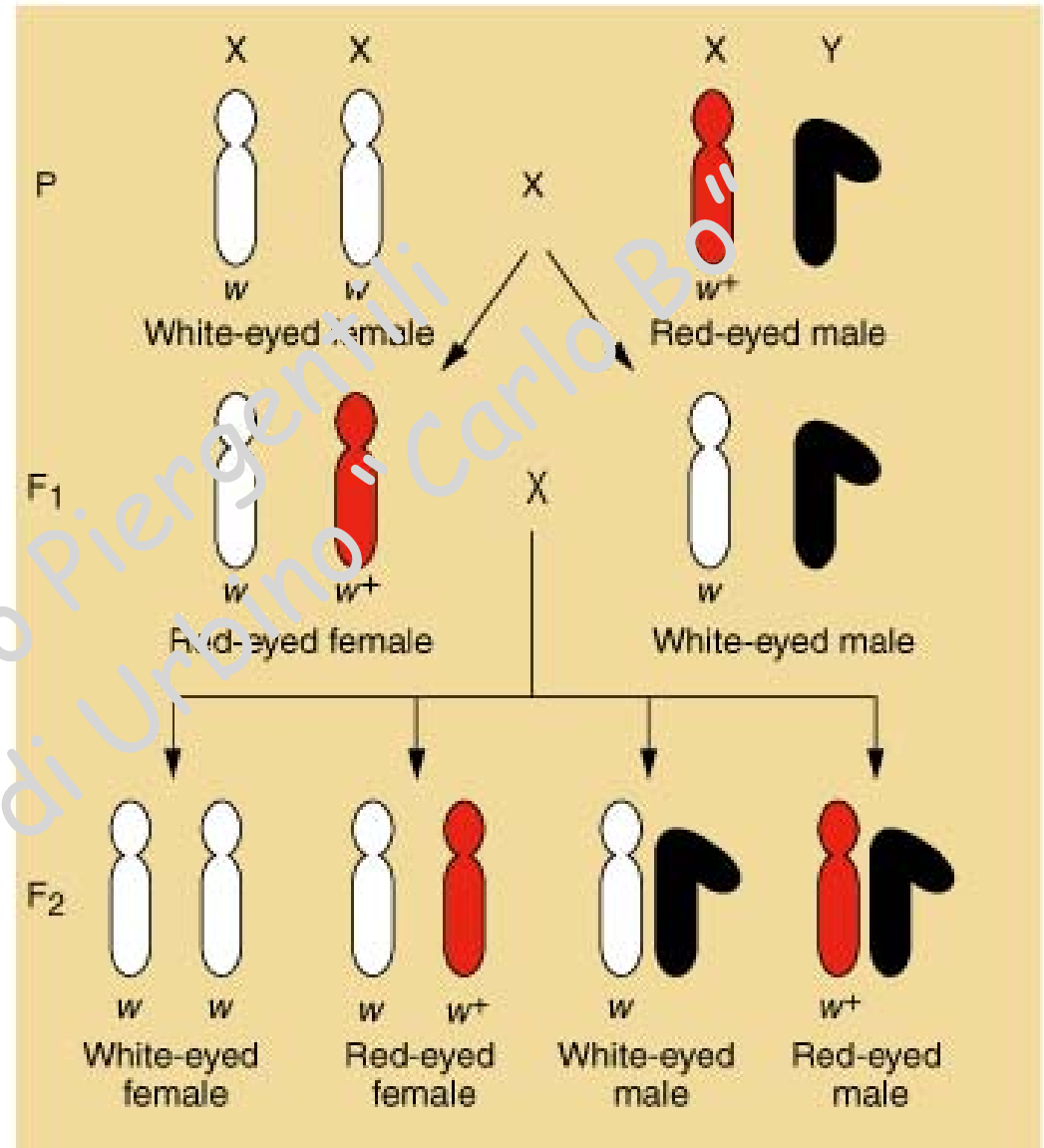
Equamente ripartiti tra maschi e femmine.

L'ipotesi di Morgan

Gli alleli per il colore dell'occhio sono localizzati sul cromosoma X e non sono invece presenti sul cromosoma Y.



Quindi
l'incrocio
reciproco
diventa...

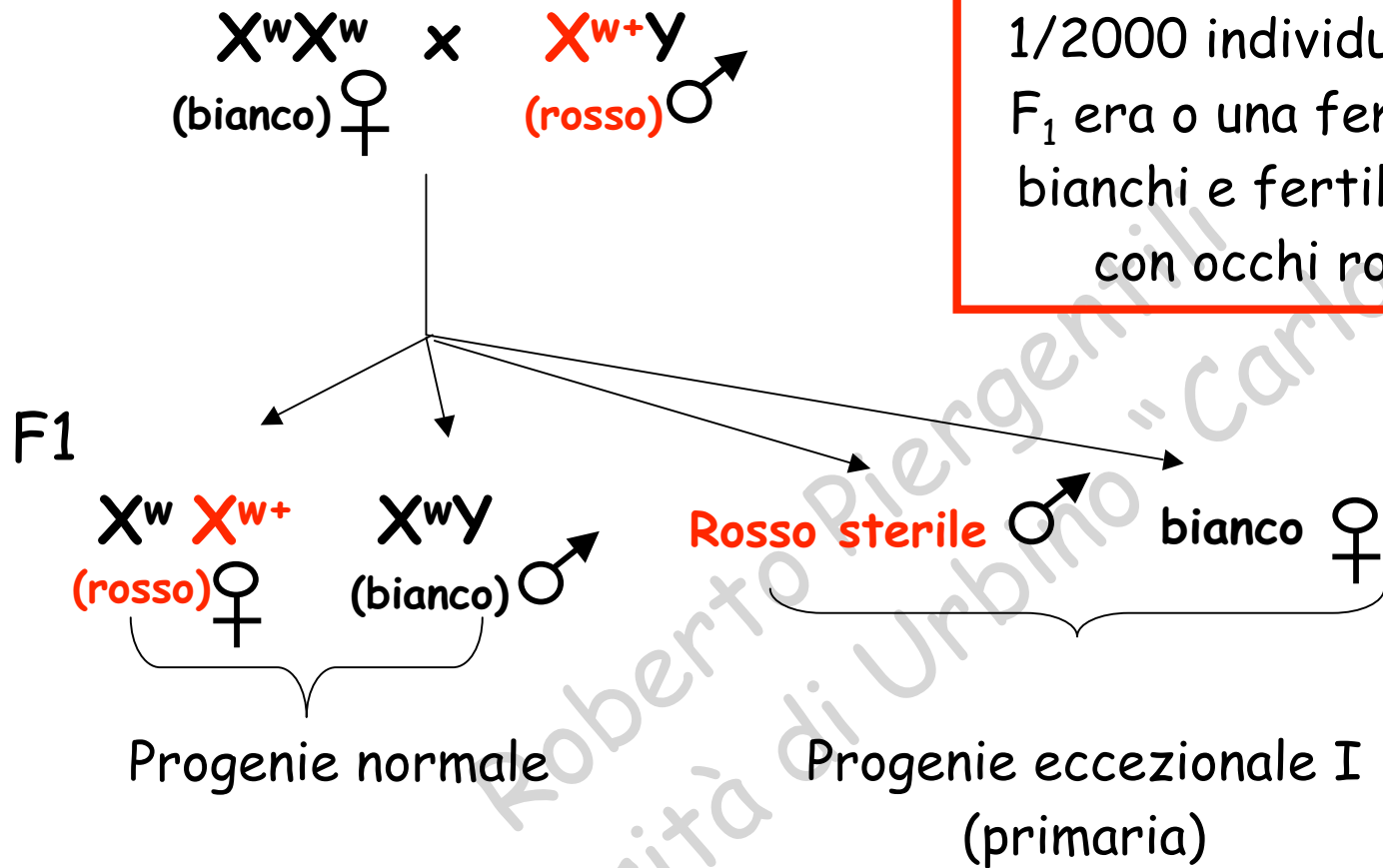


(b) Cross between a homozygous mutant female and a hemizygous wild-type male.

La scoperta di Bridges

Un allievo di Morgan (Calvin Bridges) trovò delle eccezioni nella progenie di questo incrocio che gli consentirono di **dimostrare** la teoria cromosomica.



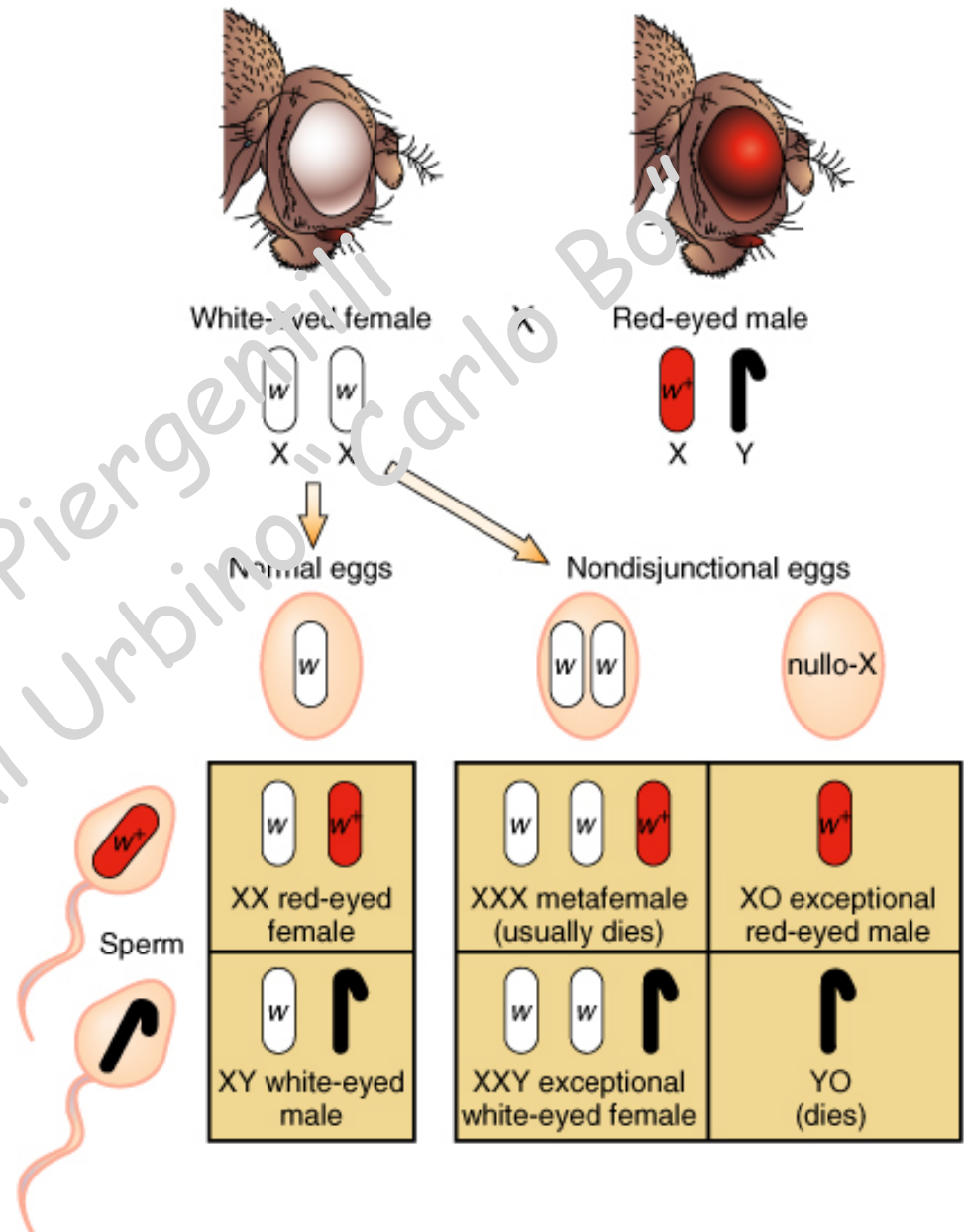


1/2000 individui della progenie F₁ era o una femmina con occhi bianchi e fertile, o un maschio con occhi rossi e sterile

Bridges ipotizzò che la progenie eccezionale primaria derivasse da un evento di non-disgiunzione meiotica dei cromosomi X della femmina.

La non-disgiunzione meiotica

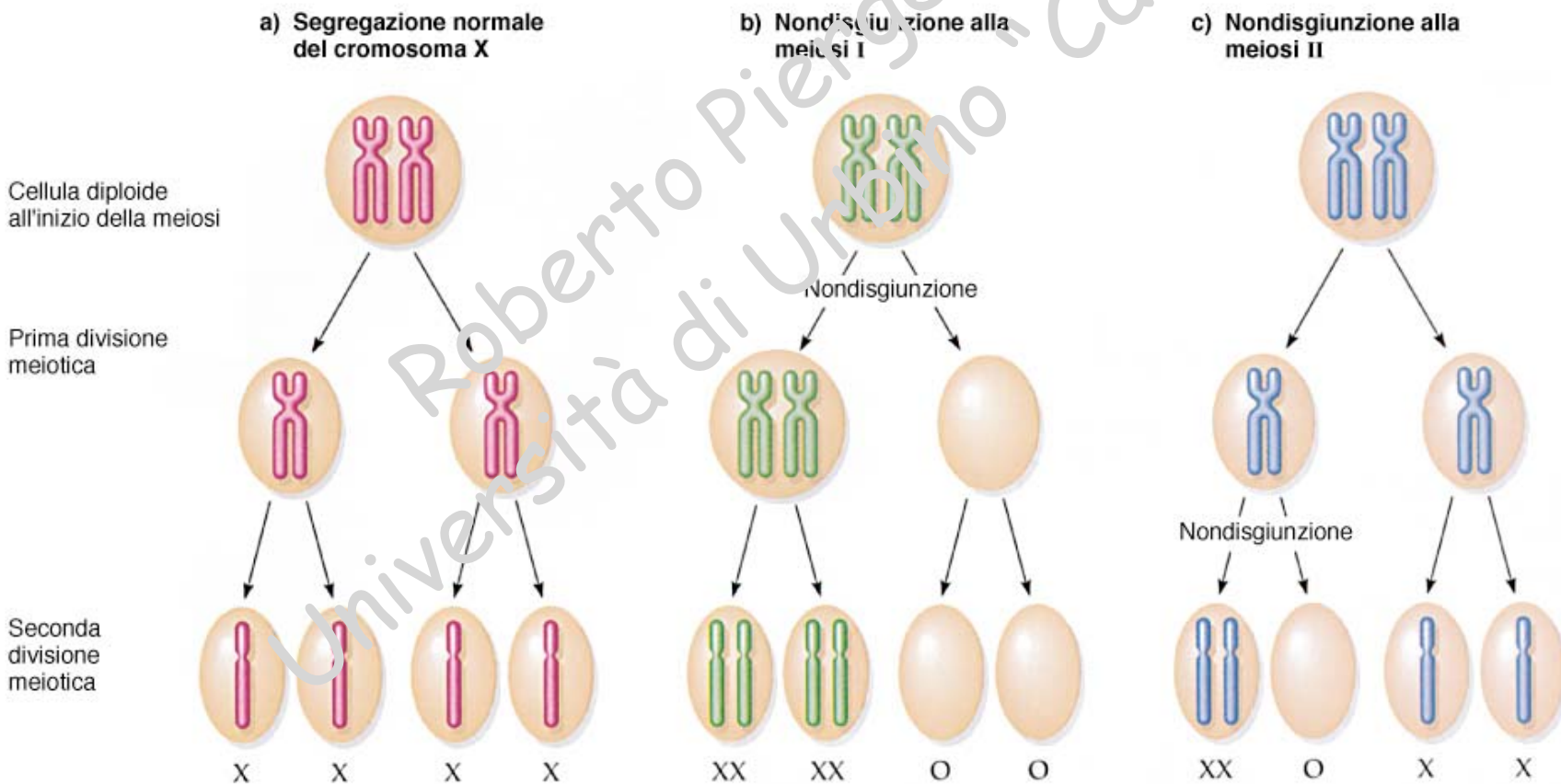
A causa di un *errore* durante la meiosi è possibile che due omologhi segreghino in una delle due cellule figlie, mentre nell'altra cellula non va alcuna copia di QUELLA coppia di omologhi. Ne discendono due gameti complementari, uno con un cromosoma in più ed uno con un cromosoma in meno rispetto al normale.

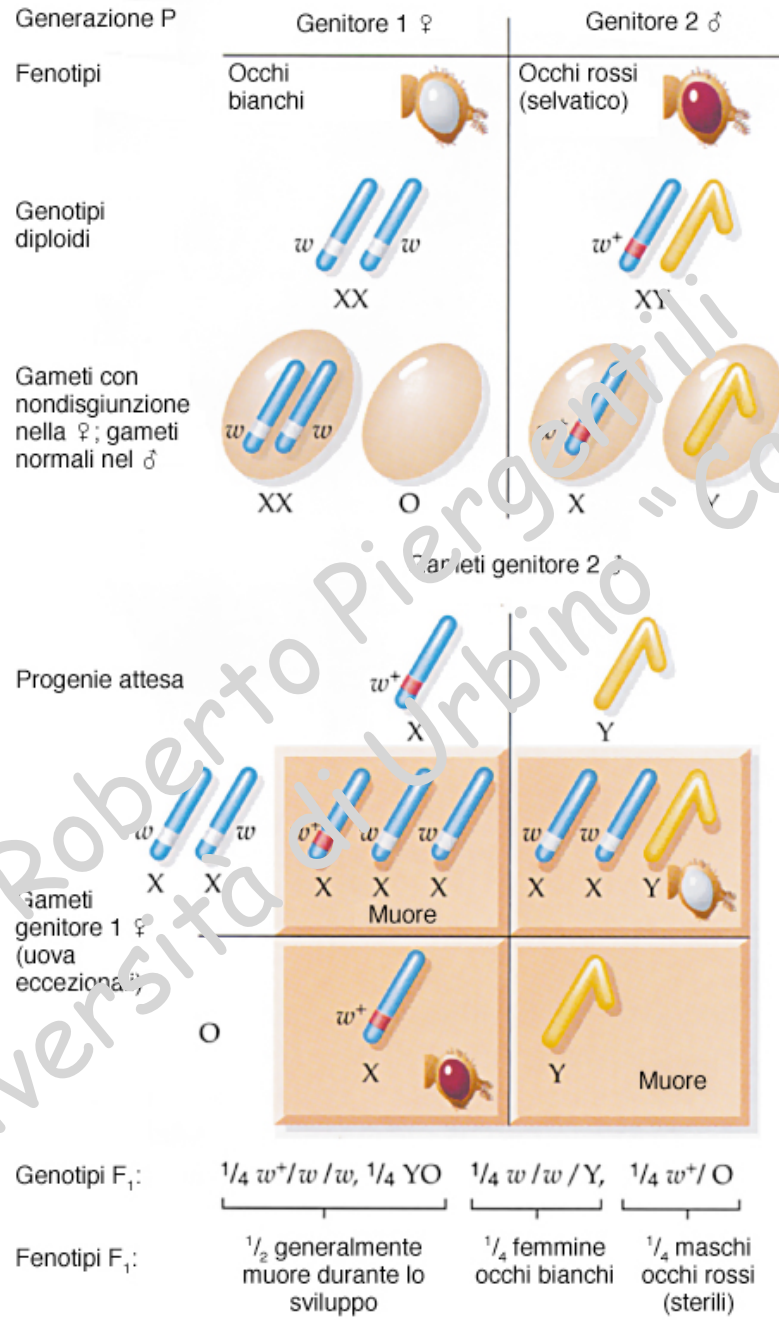


Non-disgiunzione I e II

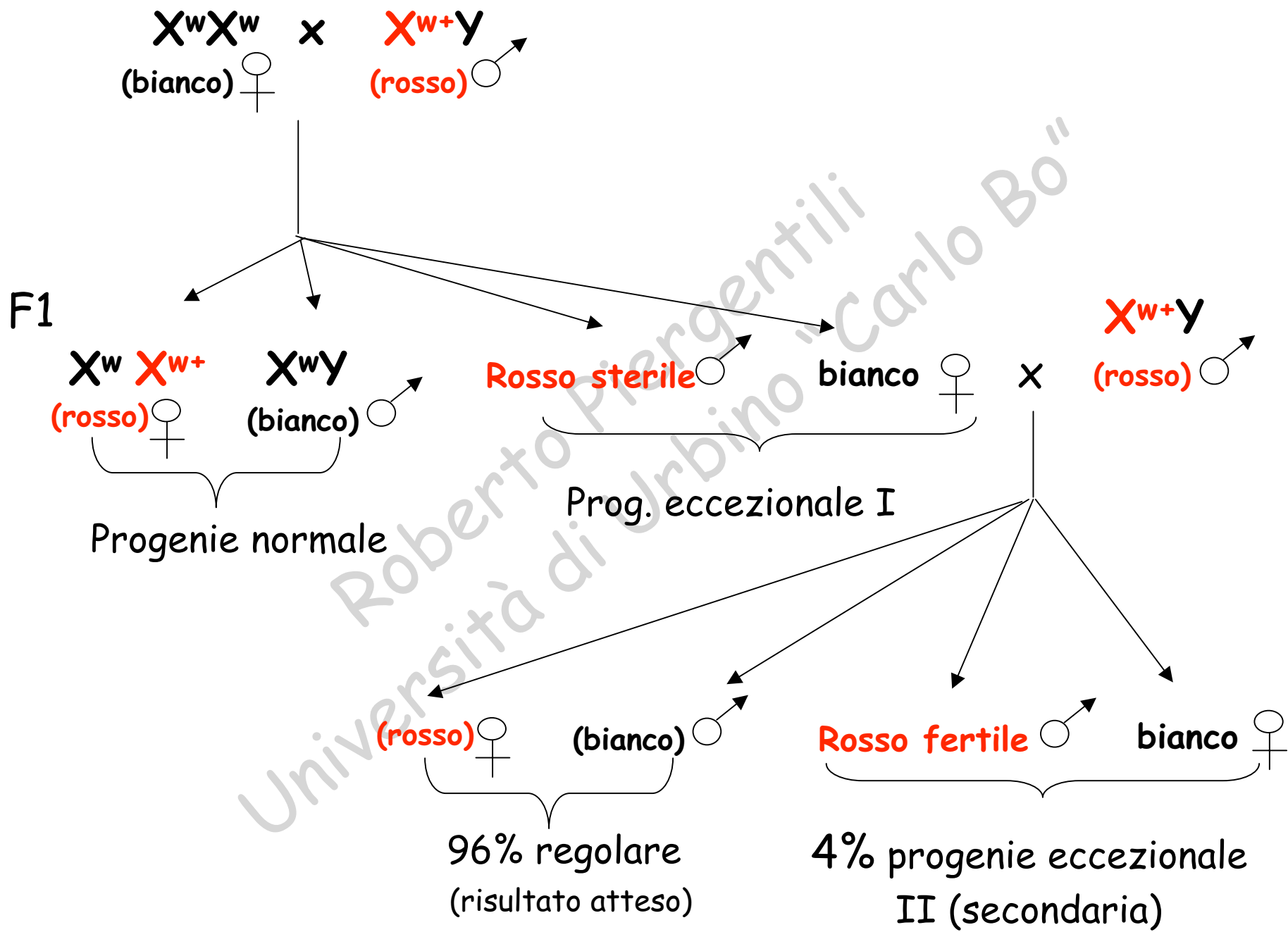
Figura 11.5

Nondisgiunzione meiotica a carico del cromosoma X. (La nondisgiunzione alla meiosi avviene nello stesso modo per gli autosomi e i cromosomi del sesso). (a) Segregazione normale del cromosoma X alla meiosi. (b) Nondisgiunzione dei cromosomi X alla meiosi I. (c) Nondisgiunzione dei cromosomi X alla meiosi II.



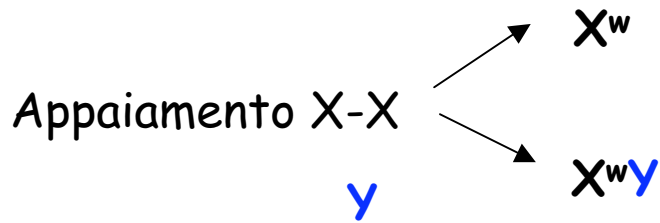


Roberto Piergentili
 Università di Urbino "Carlo Bo"



Progenie attesa dall' incrocio

$$X^w X^{wY} \text{ (bianco) } \text{♀} \times X^{w+} Y \text{ (rosso) } \text{♂}$$



Roberto Piergentili
Università di Urbino "Carlo Bo"

Gameti maschili

	X^{w+}	Y
X^w	$X^w X^{w+}$ (rosso) ♀	$X^w Y$ (bianco) ♂
X^{wY}	$X^{w+} X^{wY}$ (rosso) ♀	$X^w YY$ (bianco) ♂

Gameti femminili

Gameti formati da
una femmina X^wX^wY

gameti

Appaiamento X-X
 Y

X^w

X^w

X^w

X^wY

Appaiamento X-Y

X^w

X^w

Y

X^wX^w

Y

X^w

X^wY

Roberto Piergentili
Università di Urbino "Carlo Bo"



Spermi

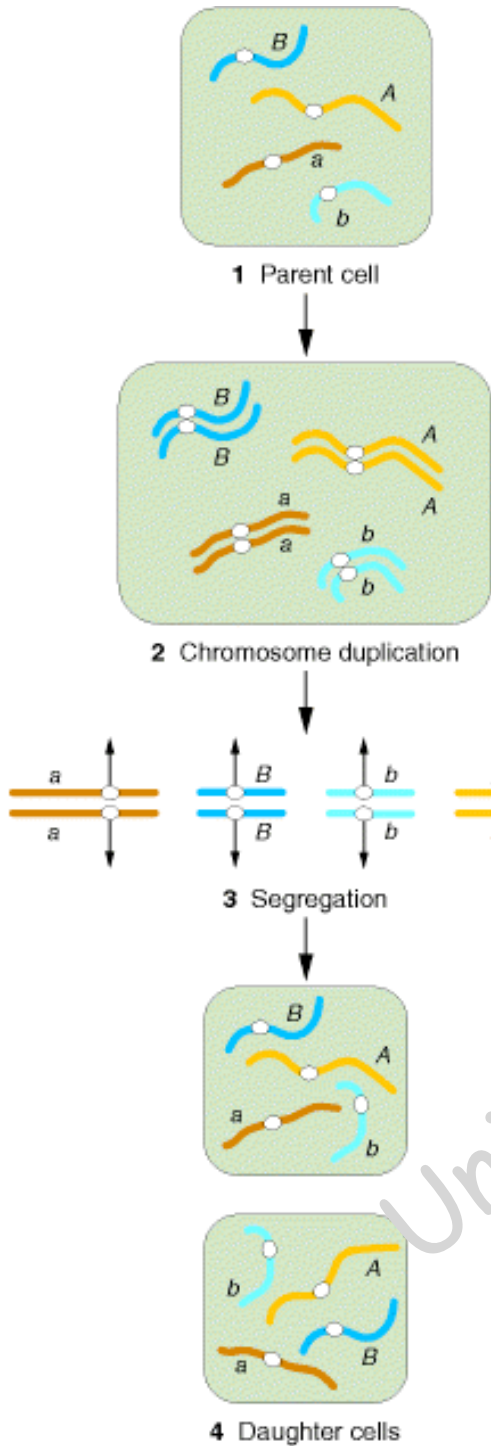
			Spermi	
			X^{W+} (50%)	Y (50%)
Uova	Appaiamento X-Y (16%)	$X^W X^W$ (4%)	$X^W X^W X^{W+}$ (letale) (2%)	$X^W X^{WY}$ (occhio bianco) (2%)
		Y (4%)	X^{W+Y} (occhio rosso; fertile) (2%)	YY (letale) (2%)
		X^W (4%)	$X^{W+} X^W$ (occhio rosso) (2%)	X^{WY} (occhio bianco) (2%)
		$X^W Y$ (4%)	$X^W X^{W+Y}$ (occhio rosso) (2%)	XYY (occhio bianco) (2%)
	Appaiamento X-X (84%)	$X^W Y$ (42%)	$X^W X^{W+Y}$ (occhio rosso) (21%)	$X^W YY$ (occhio bianco) (21%)
		X^W (42%)	$X^W X^{W+}$ (occhio rosso) (21%)	X^{WY} (occhio bianco) (21%)

In rosa è evidenziata la progenie eccezionale secondaria trovata da Bridges; notare che le altre caselle sono uguali a coppie (indistinguibili fenotipicamente) anche se derivano da eventi meiotici differenti!

Bridges riuscì a verificare
le sue ipotesi mediante
l'analisi citologica e
pertanto dimostrò la
teoria cromosomica
dell'ereditarietà.

La mitosi

La meiosi



Interphase. Chromosomes are unpaired.

Prophase. Chromosomes and centromeres have replicated, but centromeres have not split.

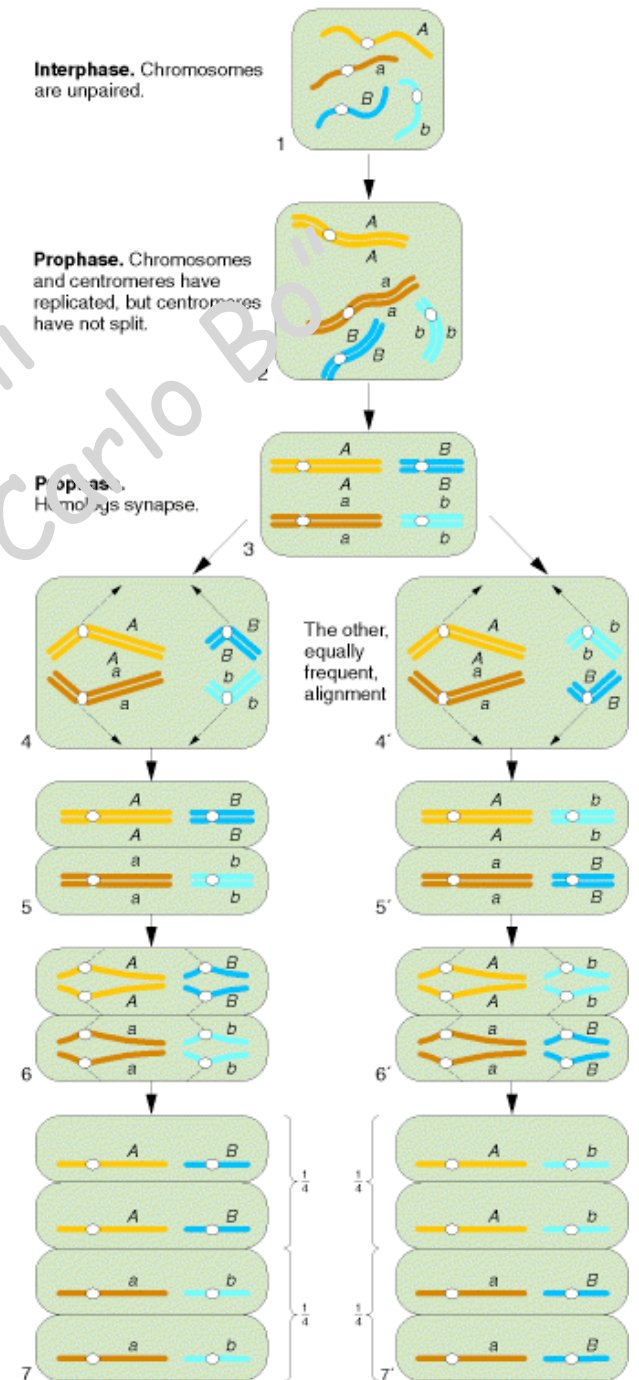
Prophase. Homologs synapse.

Anaphase. Centromeres attach to spindle and are pulled to poles of cell.

Telophase. Two cells form.

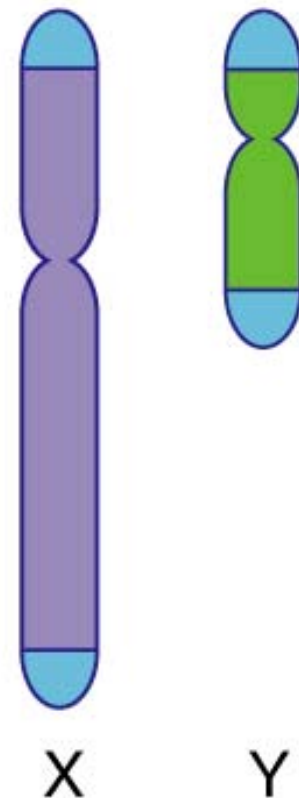
Second anaphase. New spindles form, and centromeres finally divide.

End of meiosis. Four cells produced from each meiosis.

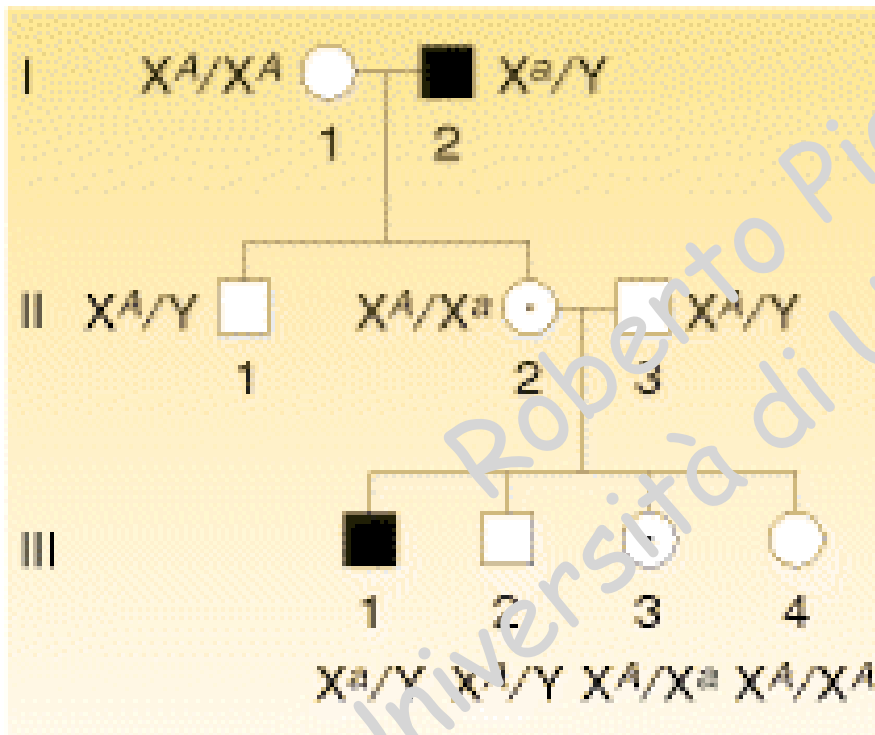


Riconoscere i geni legati all'X

A questo punto diventa possibile riconoscere tramite incroci se un certo carattere fenotipico è legato al sesso oppure no. Infatti, se è associato al cromosoma Y si manifesterà solo nei maschi, mentre se è associato all'X segregherà in maniera crociata: la madre lo trasmette al figlio maschio, il padre alla figlia femmina. Incroci reciproci daranno quindi risultati discordanti. Inoltre geni recessivi legati all'X si manifesteranno prevalentemente nei maschi, che sono **emizigoti** per quasi tutti i geni associati al sesso.



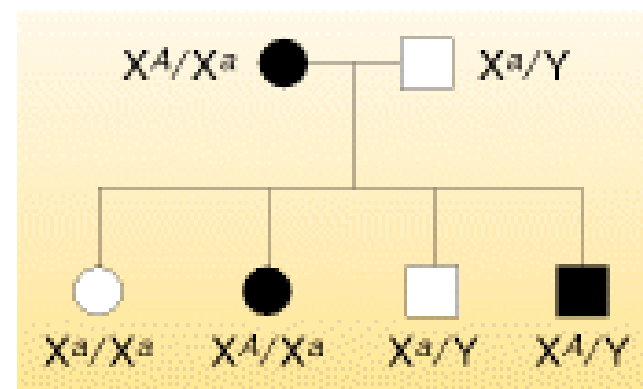
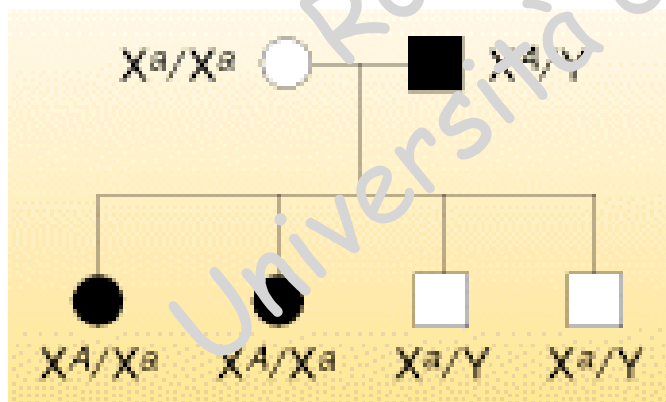
Malattie recessive legate all'X



- Fenotipo più frequente nei maschi che nelle femmine;
- nessun figlio o figlia di maschi affetta è malato, ma tutte le femmine sono portatrici; metà dei figli maschi di queste portatrici saranno affetti.

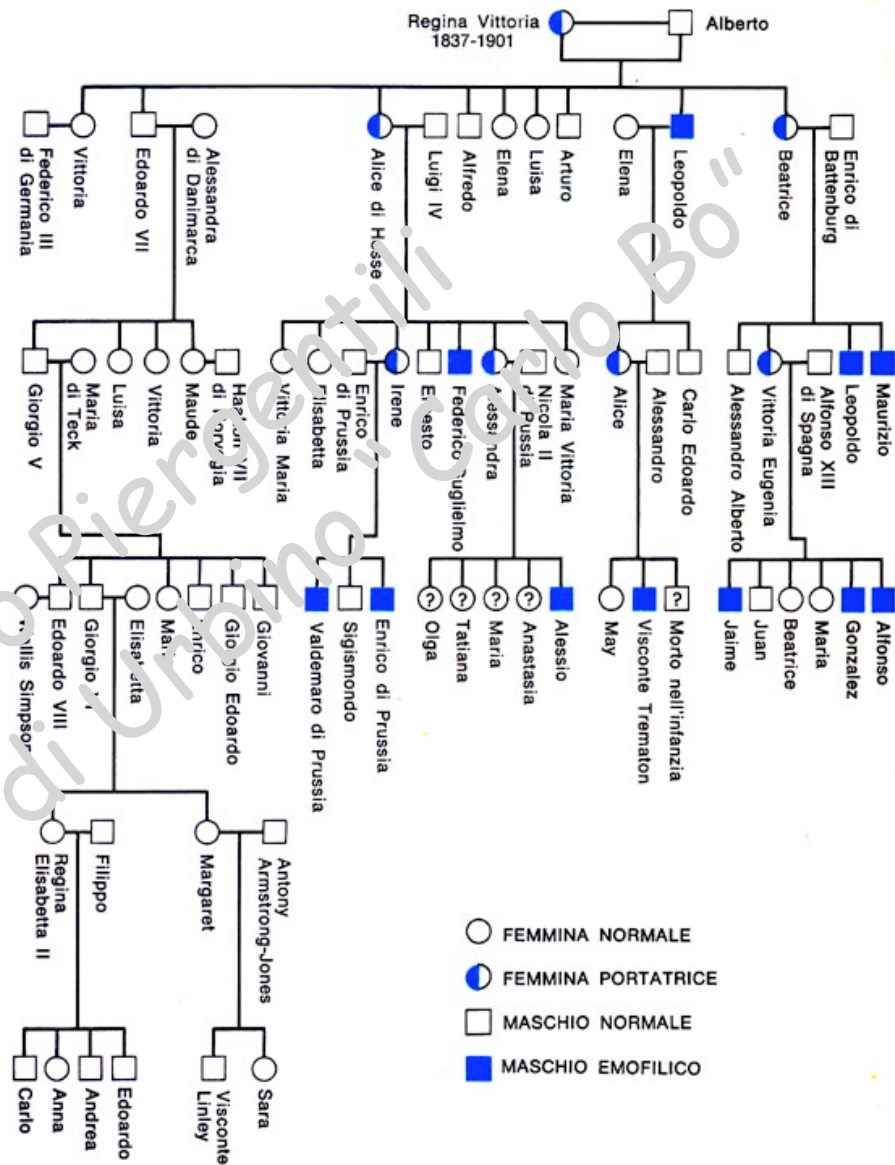
Malattie dominanti legate all'X

- I maschi affetti trasmettono la condizione a tutte le loro figlie, ma a nessuno dei figli maschi;
- le femmine affette eterozigoti che si sposano con maschi non affetti trasmettono la condizione a metà dei propri figli sia maschi che femmine



La famiglia reale inglese

...e i loro parenti!



11.6 La trasmissione dell'emofilia (carattere legato al sesso) nei discendenti della Regina Vittoria. È ancora presente il gene mutante nella famiglia reale d'Inghilterra?