

CAPITOLO 9

Citogenetica

L'ASSOCIAZIONE DI CITOLOGIA E GENETICA

Forse una ragione per cui le scoperte di Mendel (1865) non furono apprezzate dalla comunità scientifica del suo tempo era che i meccanismi della mitosi e della meiosi non erano ancora stati scoperti allora. Negli anni 1870-1900, nello studio delle cellule (*citologia*), furono compiuti grandi progressi. All'inizio del XX secolo, quando furono riscoperte le leggi di Mendel, si disponeva di una base citologica per capire le leggi statistiche della genetica in termini di unità fisiche. La *citogenetica* è una scienza "ibrida", che cerca di correlare gli eventi cellulari, specialmente quelli cromosomici, con i fenomeni genetici.

VARIAZIONI NEL NUMERO DEI CROMOSOMI

Ciascuna specie ha un numero caratteristico di cromosomi. La maggior parte degli organismi superiori è diploide, cioè ha due serie di cromosomi omologhi, una proveniente dal padre, l'altra dalla madre. Una variazione nel numero delle serie di cromosomi (cioè una variazione nella *ploidia*) si riscontra comunemente in natura. Si calcola che un terzo delle angiosperme abbia più di due serie di cromosomi (poliploidia). Il termine *euploidia* viene riferito a quegli organismi che hanno numeri cromosomici multipli di qualche numero di base (n).

1. La euploidia

- (a) **La monoploidia.** Un'unica serie di cromosomi (n) si trova tipicamente nei nuclei di alcuni organismi inferiori come i funghi. I monoploidi, tra gli organismi superiori, sono normalmente più piccoli e meno vigorosi dei diploidi normali. Pochi animali monoploidi possono sopravvivere: una notevole eccezione è rappresentata dai maschi delle api e delle vespe. Si conoscono piante monoploidi, ma esse sono normalmente sterili.
- (b) **La triploidia.** Tre serie di cromosomi ($3n$) possono originarsi dall'unione di un gamete monoploide (n) con un gamete diploide ($2n$). La serie di cromosomi in più del triploide si distribuisce in varie combinazioni nelle cellule germinali, dando come risultato gameti geneticamente non bilanciati. A causa della sterilità che li caratterizza, i triploidi non si trovano normalmente nelle popolazioni naturali.
- (c) **La tetraploidia.** Quattro serie di cromosomi ($4n$) possono originarsi nelle cellule corporee in seguito a un raddoppiamento somatico del numero cromosomico. Questo evento avviene spontaneamente oppure può essere indotto con un'elevata frequenza dalla esposizione a prodotti chimici quali l'alcaloide *colchicina*. I tetraploidi sono anche prodotti dall'unione di gameti diploidi ($2n$) non ridotti.

- (i) **L'autotetraploidia.** Il prefisso "auto" indica che la ploidia interessa soltanto serie di cromosomi omologhi. Il raddoppiamento somatico di un diploide produce quattro serie di cromosomi omologhi (autotetraploidia). L'unione di gameti diploidi non ridotti, della stessa specie, porterebbe allo stesso risultato. L'appaiamento meiotico dei cromosomi produce normalmente quadrivalenti (quattro cromosomi in sinapsi) che possono dar luogo a gameti geneticamente bilanciati se la *disgiunzione* avviene per due, cioè due cromosomi del quadrivalente vanno verso un polo e gli altri due verso il polo op-

posto. Se la disgiunzione non si stabilizza in questo modo per tutti i quadrivalenti, i gameti saranno geneticamente non bilanciati. La sterilità si esprimerà in rapporto alla produzione di gameti non bilanciati.

- (ii) **L'allotetraploidia.** Il prefisso "allo" indica che sono interessate serie non omologhe di cromosomi. L'unione di gameti non ridotti ($2n$) di diverse specie diploidi potrebbe produrre, in una sola fase, un allotetraploide che ha l'aspetto di una nuova specie e si comporta come tale. In alternativa, due specie di piante diploidi possono ibridarsi per produrre una F_1 diploide sterile. Questa sterilità deriva dalla incapacità di ciascuna serie di cromosomi di fornire una sufficiente omologia genetica che interessi l'appaiamento. Il diploide sterile può diventare fecondo se subisce un raddoppiamento del numero cromosomico. L'allotetraploide così prodotto ha due serie uguali di cromosomi che possono appaiarsi altrettanto efficacemente che nel diploide. I diploidi doppi di questo tipo, che si trovano solo nelle piante, sono chiamati *anfidiplidi*.

Esempio 9.1. Si chiami *AA* una serie di cromosomi di una specie diploide e *BB* l'altra.

$$\begin{array}{rcl}
 P: & AA & \times \quad BB \\
 F_1: & AB & \text{(ibrido sterile)} \\
 & \downarrow & \text{(raddoppiamento dei cromosomi)} \\
 \text{Anfidiplide:} & AAB & \text{(fecondo)}
 \end{array}$$

- (d) **La poliploidia.** Questo termine può venire applicato a qualunque organismo con più di $2n$ cromosomi. Livelli di ploidia più alti della tetraploidia non si riscontrano facilmente nelle popolazioni naturali, ma alcune delle più comuni piante coltivate sono poliploidi. Per esempio, il frumento da panificazione è esaploide ($6n$), alcune fragole sono ottaploidi ($8n$) e così via. Alcuni triploidi e tetraploidi presentano un fenotipo più robusto delle loro controparti diploidi, avendo spesso foglie, fiori e frutti più grandi (*gigantismo*). Molti frutti e piante ornamentali d'importanza commerciale sono poliploidi. Certe volte un tessuto specializzato all'interno di un organismo diploide può essere poliploide: per esempio, alcune cellule epatiche umane sono poliploidi. Un poliploide comune che dovrebbe ormai essere familiare al lettore è l'endosperma triploide del granturco e di altri cereali. I poliploidi offrono l'opportunità di studiare gli *effetti del dosaggio*, cioè come due o più alleli di un locus si comportano in presenza di una dose singola di un allele in alternativa. La dominanza si riferisce al mascheramento di un allele da parte di un altro: quando un allele nel polline è in grado di mascherare l'effetto di una doppia dose di un altro allele nell'endosperma che ne risulta, si dice che il primo presenta *xenia* sul secondo.

Esempio 9.2. Nel granturco, l'endosperma amilaceo è sotto il controllo di un gene *S* che presenta *xenia* nei confronti del suo allele che controlla, invece, l'endosperma zuccherino (*s*). Quattro genotipi sono possibili per queste cellule triploidi: per l'endosperma amilaceo = *SSS*, *SSs*, *Sss*; per l'endosperma zuccherino = *sss*.

Il termine *aploide*, nella sua accezione più stretta, si riferisce al numero cromosomico dei gameti. Per i diploidi ($2n$) il numero aploide è n ; per un allotetraploide ($4n$) il numero aploide (ridotto) è $2n$; per un alloesaploide ($6n$) il numero aploide è $3n$ e così via. Gli organismi inferiori come i batteri e i virus sono chiamati aploidi perché hanno una serie singola di elementi genetici. Tuttavia, dal momento che non formano gameti paragonabili a quelli degli organismi superiori, il termine monoploide sembrerebbe più appropriato.

2. L'aneuploidia.

Si possono verificare variazioni nel numero cromosomico, che non interessano intere serie di cromosomi, ma solo parti di una serie. A variazioni di questa natura viene attribuito il termine *aneuploidia* e il suffisso "-somia" fa parte di questa nomenclatura.

- (a) **La monosomia.** Gli organismi diploidi che mancano di un cromosoma in una coppia soltanto sono monosomici e hanno formula genomica $2n - 1$. Durante la meiosi il cromosoma singolo senza un partner con cui appaiarsi può andare verso l'uno o l'altro polo, ma più spesso resterà indietro, in anafase, e non verrà incluso in nessuno dei nuclei. Gli organismi monosomici possono così formare due tipi di gameti, n e $n - 1$. Nelle piante, i gameti $n - 1$ raramente funzionano. Negli animali, la perdita di un intero cromosoma spesso dà come risultato uno squilibrio genetico, che si manifesta con un'elevata mortalità o una fecondità ridotta.
- (b) **La trisomia.** I diploidi che hanno un cromosoma in più sono rappresentati dalla formula cromosomica $2n + 1$. Un paio di cromosomi ha un membro in più, cosicché durante la profase meiotica può formarsi una struttura trivalente. Se due cromosomi di questa struttura vanno verso un polo e il terzo cromosoma verso il polo opposto, allora i gameti saranno $n + 1$ e n rispettivamente. La trisomia può produrre fenotipi diversi, a seconda di quale cromosoma del corredo è presente in triplice copia. Nell'uomo, la presenza di un piccolo cromosoma in più (l'autosoma 21) ha un effetto assai deleterio che si conclude nella sindrome di Down o mongolismo.
- (c) **La tetrasomia.** Quando un cromosoma di un organismo altrimenti diploide è presente in quadruplica copia, questo evento si esprime come $2n + 2$. Per questo particolare cromosoma, durante la meiosi che, in questo caso, ha lo stesso problema discusso per gli autotetraploidi, si può formare un quadrivalente.
- (d) **La trisomia doppia.** Se due cromosomi diversi si trovano ciascuno in triplice copia, l'individuo che presenta trisomia doppia può essere indicato come $2n + 1 + 1$.
- (e) **La nullosomia.** Un organismo che ha perso un paio di cromosomi è detto nullosomico. Il risultato è solitamente letale per i diploidi ($2n - 2$). Alcuni poliploidi, tuttavia, possono perdere due omologhi di una serie e sopravvivere ancora. Per esempio, diversi nullosomici del frumento esaploide ($6n - 2$) presentano una forza e una fertilità ridotte, ma possono sopravvivere fino alla maturità a causa della ridondanza genetica che esiste nei diploidi.

VARIAZIONI NELLE DIMENSIONI DEI CROMOSOMI

In generale, i cromosomi della maggior parte degli organismi sono troppo piccoli e troppo numerosi per essere considerati buoni soggetti di indagine citologica. La *Drosophila* è stata considerata un organismo favorevole per gli studi di genetica perché produce numerosa prole all'interno di una piccola beuta in un breve lasso di tempo. Nelle specie di laboratorio si possono riconoscere molti fenotipi caratteristici. Si scoprì ben presto che il crossing over non avviene nei maschi di *Drosophila*, il che li rende eccezionalmente utili per l'analisi genetica. Più tardi si trovò anche che l'insolito meccanismo sessuale in questi maschi era un equilibrio fra determinanti maschili sugli autosomi e determinanti femminili sui cromosomi sessuali. Sebbene fosse noto da più di 30 anni che alcune specie di ditteri hanno cromosomi giganti in taluni organi corporei, la loro utilità negli studi citogenetici della *Drosophila* non fu riconosciuta fino al 1934. Nel corredo diploide di *Drosophila melanogaster*, vi sono solamente quattro paia di cromosomi, ma nelle cellule riproduttive e nella maggior parte delle cellule corporee la loro dimensione è assai modesta; cromosomi insolitamente grandi, 100 volte più grandi di quelli di altre parti del corpo, si trovano, invece, nelle cellule delle ghiandole salivari della larva. Si pensa che questi cromosomi giganti (fig. 9-1) siano composti di molti (da 100 a 1000) filamenti di cromatina (*cromonemi*) fusi insieme (stadio di *politene*). Le coppie cromosomiche si trovano in uno stato di profase continua con uno stretto appaiamento somatico fra omologhi per tutta la loro lunghezza. Si presume che le bande trasversali ben distinguibili siano costituite da gruppi di *cromomeri* (zone estremamente spiralizzate) dei duplicati dei cromosomi. La disposizione delle bande in ciascun cromosoma è una caratteristica costante entro una specie. In taluni casi un comportamento genetico anomalo può essere messo in relazione con le aberrazioni che si osservano facilmente nei cromosomi giganti.

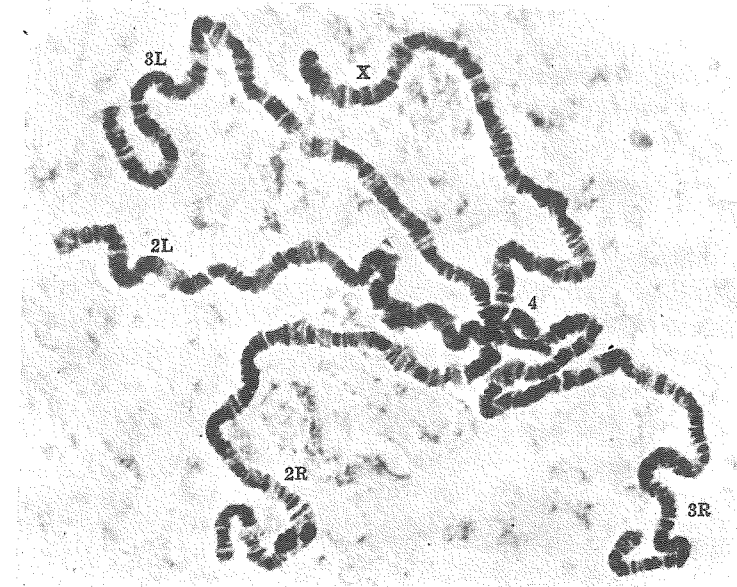


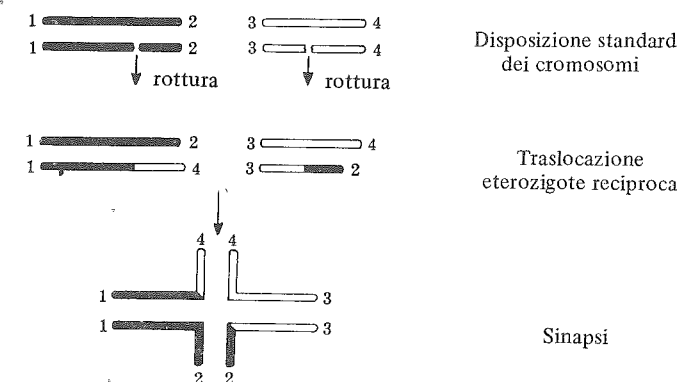
Fig. 9-1. Cromosomi delle ghiandole salivari di *Drosophila melanogaster*. (Per gentile concessione di B.P. Kaufmann.)

VARIAZIONI NELLA DISPOSIZIONE DEI SEGMENTI CROMOSOMICI

1. Le traslocazioni.

I cromosomi subiscono occasionalmente una rottura spontanea, o possono essere indotti da radiazioni ionizzanti a rompersi con un'elevata frequenza. I frammenti delle estremità di tali cromosomi si comportano come se fossero "appiccicosi" e possono ricongiungersi in combinazioni non omologhe (*traslocazioni*). Una traslocazione reciproca comporta lo scambio di segmenti fra due cromosomi non omologhi. Durante la meiosi, un individuo eterozigote per una traslocazione reciproca deve formare una figura a forma di croce al fine di influire sull'appaiamento di tutti i segmenti omologhi.

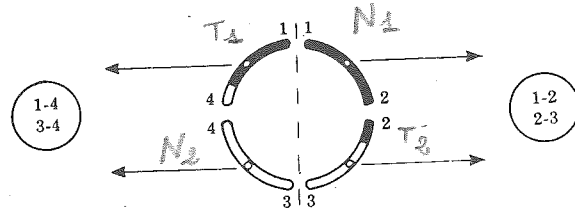
Esempio 9.3. Si supponga che una traslocazione reciproca avvenga fra i cromosomi 1-2 e 3-4.



Il solo modo in cui i gameti funzionali possono formarsi da una traslocazione eterozigote è l'alterna disgiunzione dei cromosomi.

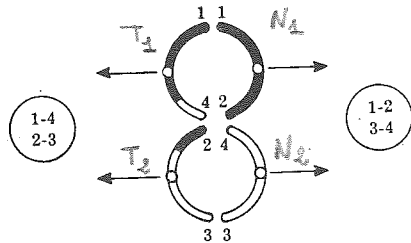
Esempio 9.4. Alla fine della profase meiotica che ha avuto inizio nell'esempio 9.3, si forma un anello costituito da quattro cromosomi. Se i cromosomi adiacenti si muovono verso i poli, come è indicato nello schema di seguito, tutti i gameti conterranno alcuni segmenti in più (duplicazioni) mentre mancheranno alcuni pezzi (delezioni).

Solitecaute-2



Esempio 9.5. Formando una "figura a 8" la disgiunzione alterna produce gameti funzionali.

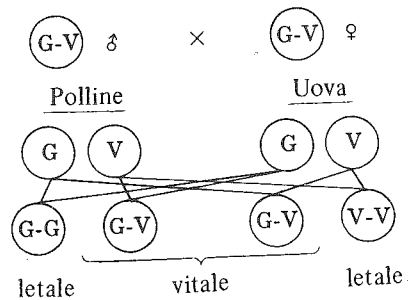
alternata



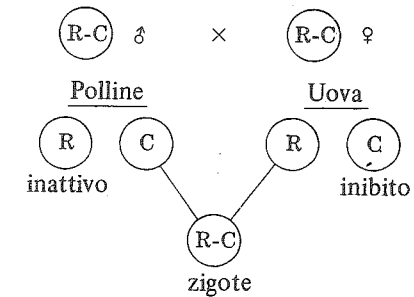
Gli eterozigoti per traslocazione hanno parecchie manifestazioni distinte. (1) La semisterilità è normalmente una loro caratteristica, a causa delle disgiunzioni adiacenti, come viene mostrato nell'esempio 9.4. (2) Alcuni geni che prima si trovavano su cromosomi non omologhi, non mostrano più di assortirsi in maniera indipendente. (3) L'espressione fenotipica di un gene può modificarsi quando viene traslocato in una nuova posizione del genoma. Gli *effetti di posizione* sono particolarmente evidenti quando i geni nell'eucromatina (zone che si colorano lievemente e che di solito contengono elementi genetici) scivolano vicino alle regioni eterocromatiche (zone che si colorano più intensamente e che sono presumibilmente prive di geni attivi).

(a) **I complessi di traslocazione.** Nel genere *Oenothera* è avvenuta una serie insolita di traslocazioni reciproche, che ha interessato tutte e sette le paia di cromosomi. Se si dà a ciascuna estremità cromosomica un numero diverso, la serie normale di 7 cromosomi sarà 1-2, 3-4, 5-6, 7-8, 9-10, 11-12 e 13-14; una serie di traslocazione sarà 2-3, 4-5, 6-7, 8-9, 10-11, 12-13 e 14-1. Una traslocazione eterozigote multipla come questa formerebbe durante la meiosi un anello di 14 cromosomi. La presenza di diversi geni letali in ciascuna delle due serie aploidi di 7 cromosomi intensifica l'eterozigosi strutturale. Dal momento che solo la segregazione alterna dall'anello può formare gameti vitali, ciascun gruppo di 7 cromosomi si comporta come se fosse un unico grande gruppo di associazione, con la ricombinazione ridotta alle estremità appaiate di ciascun cromosoma. Ogni serie di 7 cromosomi, che viene ereditata come unità singola, viene chiamata "complesso di Renner".

Esempio 9.6. Nella *Oenothera lamarckiana*, uno dei complessi di Renner viene chiamato *gaudens* e l'altro *velans*. La specie in gran parte si autoimpollina. I geni letali diventano efficaci solo nello stadio di zigote per cui solo gli zigoti *gaudens-velans* (G-V) sono vitali. Gli zigoti *gaudens-gaudens* (G-G) o *velans-velans* (V-V) sono letali.



Esempio 9.7. I due complessi di *Oenothera muricata* sono chiamati *rigens* (R) e *curvans* (C). I letali gametici in ciascun complesso agiscono in modo diverso nei gametofiti: il polline con il complesso *rigens* è inattivo; le uova con il complesso *curvans* vengono inibite. Solo il polline *curvans* e le uova *rigens* sono funzionali e danno luogo al complesso *rigens-curvans* nello zigote.



2. Le inversioni.

Si supponga che l'ordine normale dei segmenti di un cromosoma sia 1-2-3-4-5-6, che le rotture avvengano nelle regioni 2-3 e 5-6 e che il frammento rotto sia reinserito in senso inverso. Il cromosoma dopo aver subito l'inversione ha i segmenti disposti in questo modo: 1-2-5-4-3-6. Una delle maniere in cui possono avvenire le inversioni è indicata nella fig. 9-2. Un'inversione eterozigote ha un cromosoma in ordine inverso e il suo omologo nell'ordine giusto. Durante la meiosi, la configurazione sinaptica cerca di elevare al massimo l'appaiamento fra le regioni omologhe dei due cromosomi. Ciò si realizza normalmente grazie a un anello in uno dei cromosomi. Il crossing over all'interno del segmento che ha subito l'inversione dà luogo a gameti che non sono vitali a causa di varie duplicazioni e delezioni. I cromatidi non coinvolti nel crossing over saranno vitali. Come le traslocazioni, le inversioni producono semisterilità e rapporti di associazione alterati. Le inversioni sono talvolta chiamate "soppressori del crossing over". In realtà non impediscono ai crossing over di realizzarsi, ma impediscono ai loro prodotti di funzionare. Così, i geni all'interno del segmento invertito sono tenuti insieme e trasmessi come un solo grande gruppo associato. I sistemi letali bilanciati (cap. 6) implicano sia una traslocazione sia un'inversione per prevenire il recupero dei prodotti del crossing over e mantenere così l'eterozigosi generazione dopo generazione. In alcuni organismi, tali "inversioni" godono di un vantaggio selettivo, in certe condizioni ambientali, e predominano, nella popolazione, più dell'ordinamento cromosomico standard. Verranno considerati ora due tipi di eterozigoti per inversione, nei quali il crossing over si verifica all'interno del segmento invertito.

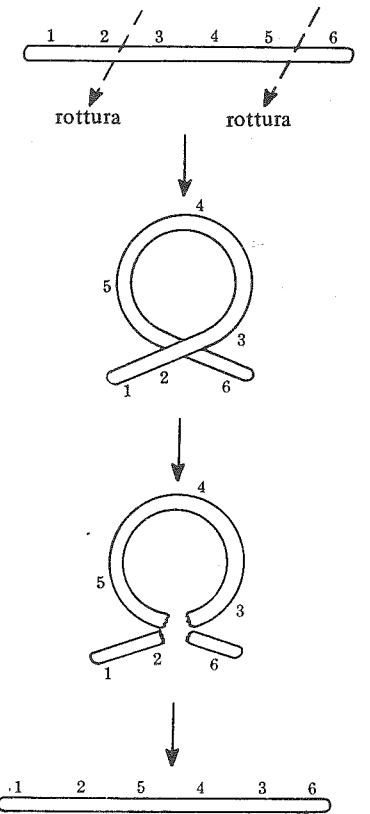
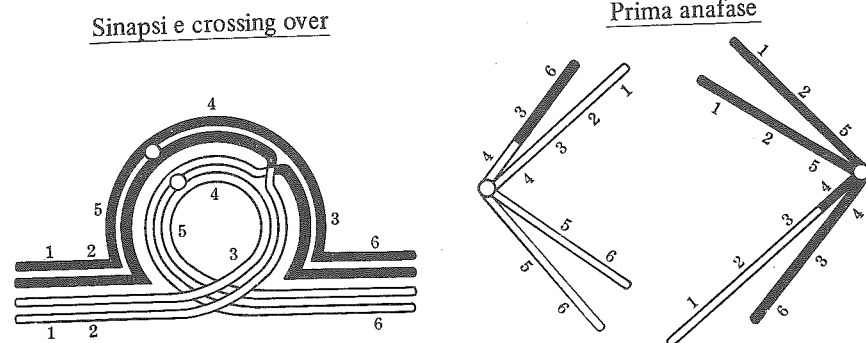


Fig. 9-2. Origine di un'inversione.

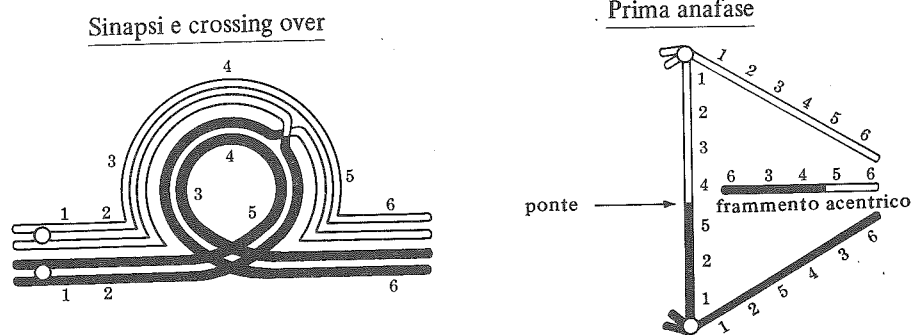
(a) **L'inversione pericentrica.** Il centromero si trova all'interno della zona invertita. Le figure della prima anafase meiotica appaiono normali, ma i due cromatidi di ciascun cromosoma normalmente hanno bracci di lunghezza dissimile a seconda del punto in cui è avvenuto il crossing over. Metà dei prodotti contengono duplicazioni e delezioni e non funzionano. L'altra metà dei gameti è funzionale: un quarto ha un ordinamento cromosomico normale, un quarto la disposizione invertita.

Esempio 9.8. Prendiamo il caso di un'inversione eterozigote come viene mostrato qui sotto con il crossing over nella zona 3-4.



(b) **L'inversione paracentrica.** Il centromero si trova fuori dal segmento invertito. Il crossing over all'interno di tale segmento produce un cromosoma *dicentrico* (che possiede due centromeri), il quale forma un ponte che, durante la prima anafase, va da un polo all'altro. Il ponte si romperà in qualche punto della sua lunghezza e i frammenti che ne risulteranno conterranno duplicazioni e/o delezioni. Inoltre si formerà un frammento *acentrico* (senza centromero) e, dal momento che normalmente non si muove verso alcun polo, non verrà incluso nei prodotti meiotici. Anche in questo caso metà dei prodotti non sono funzionali, e un quarto sono funzionali con un cromosoma normale, e un quarto sono funzionali con un cromosoma invertito.

Esempio 9.9. Si prenda il caso di un eterozigote per inversione come appare qui sotto con il crossing over nella zona 4-5.

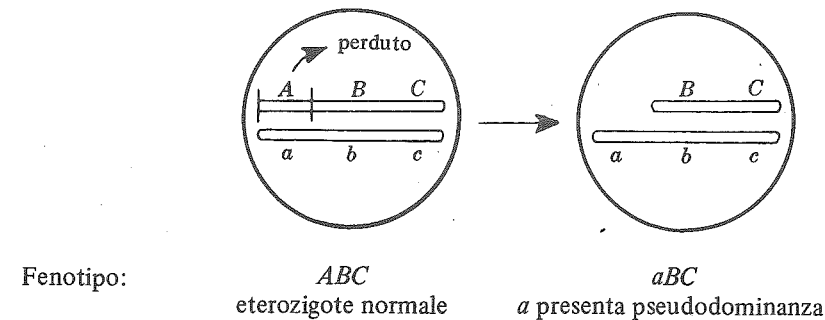


VARIAZIONI NEL NUMERO DEI SEGMENTI CROMOSOMICI

1. Le delezioni.

La perdita di un segmento cromosomico può essere così piccola da includere solo un singolo gene o parte di un gene. In questo caso gli effetti fenotipici possono assomigliare a quelli di un allele mutante in quel locus. Per esempio, il fenotipo "notch" (margine delle ali dentellato) nella *Drosophila*, già discusso nel problema 5.4, è una delezione legata al sesso, che agisce come una mutazione dominante; una delezione in un altro locus legato al sesso si comporta come una mutazione recessiva, producendo il colore giallo del corpo quando è allo stato omozigote. Le delezioni non riportano mai per mutazione alla condizione normale, in quanto il segmento di un cromosoma perso non può venire sostituito. In questo modo, così come in altri che saranno spiegati nei capitoli successivi, è possibile distinguere una delezione da una mutazione genica. La perdita di una qualche porzione considerevole di un cromosoma è normalmente letale per un organismo diploide a causa dello squilibrio genetico che si crea. Quando un organismo eterozigote per una coppia di alleli, *A* e *a*, perde una piccola porzione del cromosoma che porta l'allele dominante, l'allele recessivo sull'altro cromosoma si esprimerà fenotipicamente. Ciò si chiama *pseudodominanza*, ma è una definizione non appropriata, poiché la condizione in questo locus è emizigote piuttosto che dizigote.

Esempio 9.10. Una delezione nel segmento di cromosoma che porta il gene *A* dominante permette all'allele recessivo *a* di venire espresso fenotipicamente.



Una delezione eterozigote può venire scoperta citologicamente durante la profase meiotica, quando le forze di appaiamento fanno in modo che il segmento cromosomico normale si ripieghi ad anello nella regione in cui avviene la delezione (fig. 9-3).

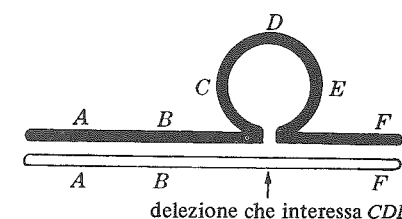
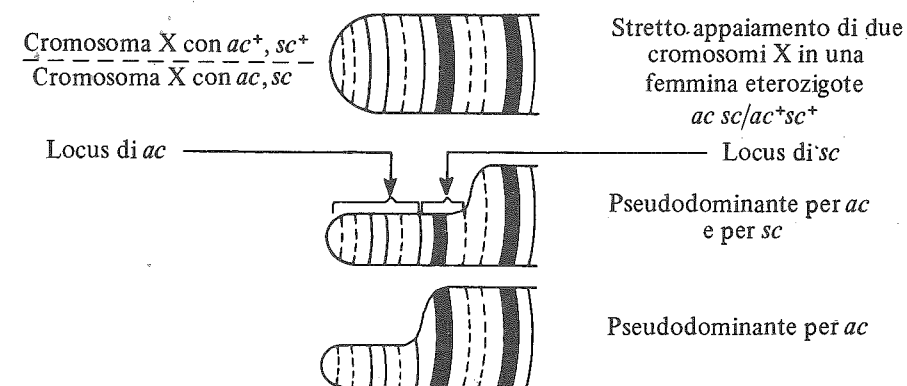


Fig. 9-3. Sinapsi in una delezione eterozigote.

Delezioni sovrapposte sono state largamente usate per localizzare la posizione fisica dei geni nel cromosoma (costruzione della mappa citologica).

Esempio 9.11. Un ceppo di femmine di *Drosophila*, prodotto in laboratorio, è eterozigote in fase di accoppiamento per due geni associati in corrispondenza di un'estremità del cromosoma X, *ac* ("achaete", con alcune setole assenti) e *sc* ("scute", setole ridotte sullo scutello). Una delezione in un solo cromosoma presenta pseudodominanza tanto per *ac* quanto per *sc*; in altri individui, un'altra delezione mostra pseudodominanza solo per *ac*; naturalmente le due delezioni si sovrappongono. Nei cromosomi giganti della *Drosophila*, l'assenza dei suddetti segmenti cromosomici si nota subito: l'effettiva localizzazione del gene *sc* è nella banda, o nelle bande, che differenzia le due delezioni sovrapposte.

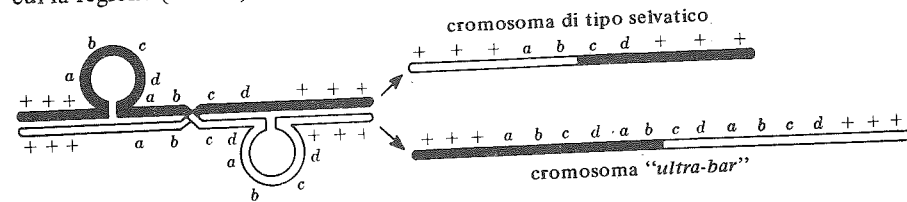


2. Le duplicazioni.

In un cromosoma possono comparire segmenti supplementari in molti modi. In senso generale, la loro presenza non è così dannosa per l'organismo quanto una delezione. Si suppone che alcune duplicazioni siano utili nell'evoluzione di nuovo materiale genetico. Poiché i vecchi geni possono continuare a provvedere alle richieste attuali dell'organismo, i geni superflui possono essere liberi di mutare in forme nuove senza perdita nell'adattabilità immediata. La ridondanza genetica, di cui questo è appunto un tipo, può proteggere l'organismo dagli effetti di un gene recessivo deleterio o da una delezione altrimenti letale. Durante l'appaiamento meiotico, il cromosoma portatore del segmento duplicato forma un anello per rendere massima la giustapposizione

delle regioni omologhe. In alcuni casi si sa che il materiale genetico supplementare causa un effetto fenotipico distinto. Una nuova collocazione di materiale cromosomico, senza alterare la sua quantità, può dar luogo a un fenotipo alterato (effetto di posizione).

Esempio 9.12. Si sa che una dimensione ridotta dell'occhio, nella *Drosophila*, chiamata "bar eye", occhio a sbarra, è associata a una regione duplicata del cromosoma X. Dal punto di vista genetico, la duplicazione si comporta come un fattore dominante. Moscerini di tipo selvatico nascono in colture di omozigoti con occhi "bar" con una frequenza di circa 1 su 1600. Con all'incirca la stessa frequenza viene anche prodotto un occhio assai piccolo, chiamato "ultra-bar". Questi fenotipi insoliti insorgono chiaramente in una coltura "bar" pura per sinapsi impropria e crossing over disuguale, come viene mostrato qui sotto, in cui la regione (a-b-c-d) è una duplicazione.



VARIAZIONI NELLA MORFOLOGIA DEI CROMOSOMI

E' già stato mostrato che una traslocazione può cambiare la struttura del cromosoma tanto geneticamente quanto morfologicamente. La lunghezza del cromosoma può essere più o meno grande, a seconda della misura del frammento traslocato. Un'inversione normalmente non la cambia, ma se include il centromero (cioè è un'inversione pericentrica), la posizione di questo può venire considerevolmente modificata. In alcuni casi le delezioni o le duplicazioni del cromosoma (o nella disposizione delle bande, nel caso dei cromosomi giganti della *Drosophila*), o come presenza di "rigonfiamenti" nella figura di appaiamento. I cromosomi con disuguale lunghezza dei bracci possono trasformarsi in *isocromosomi* con bracci di lunghezza uguale e geneticamente omologhi l'uno dell'altro in seguito a un'anomala divisione trasversale del centromero. Il cromosoma X telocentrico della *Drosophila* può modificarsi in un isocromosoma in seguito a un'errata divisione del centromero (fig. 9-4).

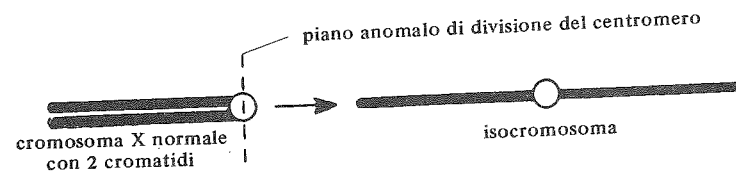
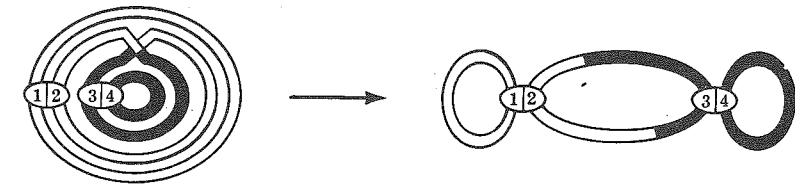


Fig. 9-4. Origine di un isocromosoma X.

Una volta rotto, un cromosoma può cambiare di forma a ciascuna divisione. Dopo la duplicazione di un cromosoma rotto, le estremità "appiccicose" dei cromatidi fratelli si fondono e, quando questi si muovono verso poli opposti, si forma un ponte, che si romperà in un qualche punto della sua lunghezza. Il ciclo si ripeterà nella divisione successiva. Questo seguito di eventi viene chiamato *ciclo di rottura-fusione-ponte*. Da questo ciclo può venir prodotto un tessuto a mosaico, che si presenta come chiazze irregolari di un fenotipo inaspettato, sul fondo di un tessuto normale (*variegazione*). La misura del carattere insolito generalmente è in rapporto inverso al periodo di sviluppo nel quale si è prodotta la rottura originaria. E cioè tanto prima la rottura si è prodotta, tanto più grande sarà la dimensione del tessuto anomalo. I cromosomi non sono sempre a forma di bastoncino. Alcune volte, negli organismi superiori, si trovano cromosomi ad anello.

lo. Se la rottura avviene a ciascuna estremità di un cromosoma, le estremità rotte possono riunirsi formando un cromosoma ad anello. I frammenti che si sono staccati non contengono il centromero e vanno perduti. Le conseguenze fenotipiche di queste delezioni variano a seconda dei geni specifici coinvolti. Il crossing over fra cromosomi ad anello può portare a strane figure in anafase.

Esempio 9.13. Un unico scambio in un omozigote ad anello produce un doppio ponte alla prima anafase.



La fusione in un braccio intero (*traslocazione Robertsoniana*) è una traslocazione eucentrica e reciproca tra due cromosomi acrocentrici, nella quale la rottura in un cromosoma avviene davanti, e la rottura nell'altro cromosoma immediatamente dietro il centromero. Il cromosoma più piccolo così formato è costituito dal materiale eterocromatico per lo più inerte che si trova vicino ai centromeri; di solito non porta geni essenziali e tende ad essere perduto. Una traslocazione robertsoniana risulta quindi in una riduzione del numero dei cromosomi (fig. 9-5).

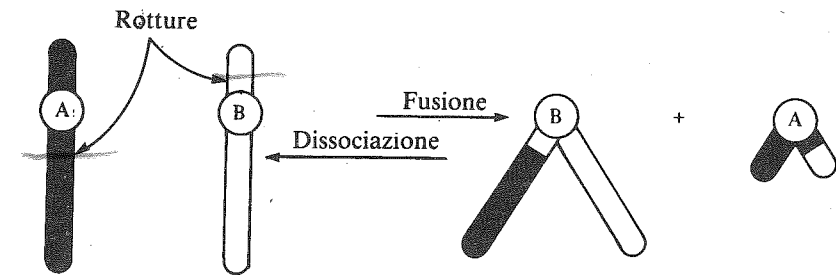


Fig. 9-5. Formazione di un cromosoma metacentrico in seguito a fusione di due cromosomi acrocentrici (traslocazione Robertsoniana). (Idea da Monroe W. Strickberger, *Genetics*, II ed., Macmillan, 1976, p. 524.)

Esempio 9.14. La specie umana possiede 46 cromosomi mentre le scimmie antropomorfe (scimpanzé, gorilla e orango) ne hanno 48. Sembra probabile che l'uomo sia evoluto da un comune antenato (oltre che per altri cambiamenti strutturali) per una fusione centrica di due acrocentrici, che ha prodotto un singolo grande cromosoma contenente il materiale genetico dei due acrocentrici. I riarrangiamenti strutturali dei cromosomi possono condurre all'isolamento riproduttivo e alla formazione di nuove specie. Il mulo è un ibrido ottenuto dall'incrocio del cavallo ($2n=64$) con l'asino ($2n=62$). Il mulo è sterile perché non c'è sufficiente omologia tra le due serie di cromosomi affinché si possano appaiare con successo alla meiosi.

CITOGNETICA UMANA

Tjio e Levan stabilirono nel 1956 che il numero diploide di cromosomi umani è di 46 (23 paia). L'assetto cromosomico somatico (*cariotipo*) di una cellula diventa un *idiogramma* quando i cromosomi vengono raggruppati come paia di omologhi. Un tempo, un cromosoma poteva essere distinto soltanto per la sua lunghezza e per la posizione del centromero al momento di massima condensazione (metafase). Nessun singolo autosoma poteva essere facilmente identificato ma un cromosoma poteva essere assegnato ad uno dei sette gruppi (A-G) secondo la classificazione di Denver (fig. 9-6). Il gruppo A consiste di cromosomi grandi, metacentrici

(1-3); il gruppo B contiene cromosomi submediani (4-5); il gruppo C ha cromosomi di dimensione media con centromero submediano (6-12); il gruppo D consiste di cromosomi di dimensione media (13-15) con un braccio molto corto (acrocentrici); i cromosomi nel gruppo E (16-18) sono un po' più piccoli di quelli del gruppo D, con centromero mediano o submediano; il gruppo F (19-20) contiene cromosomi piccoli, metacentrici; e infine il gruppo G comprende i più piccoli cromosomi acrocentrici (21, 22). I cromosomi del sesso X e Y non fanno parte dei gruppi degli autosomi ma sono di solito messi insieme in una parte dell'idiogramma. Il cromosoma Y può variare in dimensione da un individuo a un altro, ma di solito assomiglia agli autosomi del gruppo G. Il cromosoma X assomiglia a un autosoma del gruppo C.

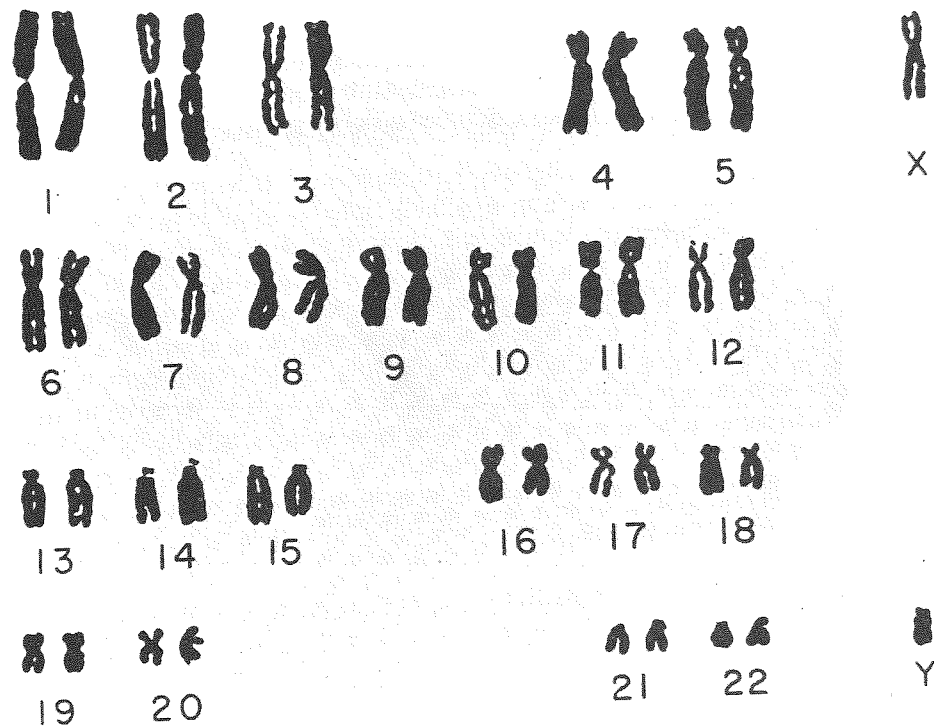


Fig. 9-6. Cariotipo dei cromosomi di un uomo normale. (Da *A Guide to Human Chromosome Defects*, 2da ed., a cura di L.P. Wisniewski e K. Hirschorn, The March of Dimes Birth Defects Foundation, White Plains, N.Y., BD:OAS XVI (6), 1980, per gentile concessione.)

Più di recente, speciali tecniche di colorazione (Giemsa, chinacrina) hanno evidenziato specifiche caratteristiche di bandeggio (bande G, bande Q ecc.) per ciascun cromosoma, permettendo di identificare singolarmente ogni cromosoma del cariotipo (fig. 9-7).

Il cromosoma X può essere identificato nelle femmine in molte cellule in fase di non divisione (*interfase*) come una mascherella di colore scuro chiamata *cromatina sessuale* o *Corpo di Barr* (dal Dr. Murray Barr), attaccata alla membrana nucleare. L'analogo della cromatina sessuale in certe cellule dei globuli bianchi è un'appendice "a bacchetta di tamburo" attaccata al nucleo multilobato dei leucociti neutrofili. La dott.ssa Mary Lyon ha ipotizzato che la cromatina sessuale risulti dalla condensazione (*eterocromatinizzazione*, (colore scuro)) e inattivazione di ogni cromosoma X in eccesso rispetto ad uno per cellula. I caratteri legati al sesso non sono espressi nelle femmine in dose doppia rispetto ai maschi, che hanno soltanto un cromosoma X. Ad un certo stadio precoce dello sviluppo embrionale delle femmine, uno dei due cromosomi X in una cellula viene inattivato, come meccanismo di *compensazione della dose genica*. In cellule diverse si inattiva uno dei due cromosomi in modo casuale, ma successivamente tutte le cellule figlie ritengono lo stesso cromosoma funzionale. Le femmine sono perciò un mosaico di due tipi di cellule; in alcune cellule è attivo un cromosoma X, in altre è attivo l'altro cromosoma X. Lo stesso principio si applica a tutti i mammiferi, oltre l'uomo.

Oggi è possibile fare un'indagine prenatale per identificare grossolane aberrazioni cromosomiche (poliploidie, aneuploidie, delezioni, traslocazioni ecc.), come pure per predire il sesso. Un campione di liquido può essere prelevato dalla "sacca d'acqua" (*amnion*) che circonda il feto in utero, procedimento questo chiamato *amniocentesi*. Le cellule che si trovano nel liquido amniotico sono di origine fetale. Tali cellule possono essere coltivate *in vitro* in una soluzione molto nutritiva, trattate con colchicina per fermare la divisione cellulare in metafase, sottoposte a trattamento con soluzione salina ipotonica per causare il rigonfiamento delle cellule e la distensione dei cromosomi, deposte su un vetrino, colorate e fotografate al microscopio. I singoli cromosomi sono quindi ritagliati dalla fotografia che ne risulta ed accoppiati come paia di omologhi a formare un idiogramma.

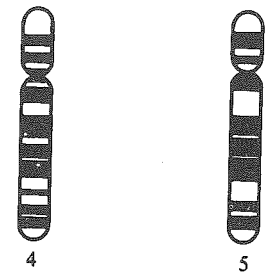


Fig. 9-7. Diagrammi dei quadri di bandeggio che contraddistinguono i cromosomi 4 e 5.

Esempio 9.15. Femmine aneuploidi con un solo cromosoma X (XO) hanno cariotipo $2n - 1 = 45$. Sono chiamate *femmine Turner* (da Henry Turner, che per primo le descrisse) e mostrano un gruppo di caratteristiche che insieme definiscono la *sindrome di Turner*: bassa statura, pterigio del collo, gonadi sottosviluppate, torace "a scudo", e intelligenza lievemente menomata. Le femmine Turner sono negative per la cromatina sessuale.

Esempio 9.16. Maschi anormali con un cromosoma X in più (XXY) hanno cariotipo $2n + 1 = 47$. Sono chiamati *maschi Klinefelter* (da Harry Klinefelter, che per primo li descrisse) e mostrano la *sindrome di Klinefelter*: sterilità, arti lunghi, sviluppo delle mammelle (ginecomastia), peli scarsi e deficienza mentale. I maschi Klinefelter sono positivi per la cromatina di Barr. Se qualche porzione del cromosoma X in più non è inattivata, questo può render conto delle differenze fenotipiche non solo tra i maschi Klinefelter XXY e i maschi normali XY, ma anche tra le femmine Turner XO e le femmine normali XX.

Esempio 9.17. Le "superfemmine" XXX (*metafemmine*) sono trisomiche con cariotipo di $2n + 1 = 47$ e mostrano due corpi di Barr. Il fenotipo di questi individui può variare da femmine normali e fertili a femmine simili a quelle con sindrome di Turner. Presentano un'alta incidenza di ritardo mentale.

Esempio 9.18. Maschi trisomici XYY, molto alti, furono dapprima riconosciuti nei manicomi e negli istituti di pena con frequenze relativamente elevate. Si pensò che la presenza di un cromosoma Y in più predisponesse questi maschi ad un comportamento antisociale, di qui il nome di "sindrome aggressiva di maschi alti". Successivamente si sono trovati più maschi XYY tra la popolazione non istituzionalizzata, mettendo in dubbio la validità della succitata ipotesi. I maschi XYY tendono comunque ad avere un QI subnormale e questo può contribuire ad un comportamento aggressivo.

Esempio 9.19. La sindrome di Down (che ha preso il nome del medico Langdon Down, mentre precedentemente era chiamata mongolismo o idiozia mongoloide) è di solito associata ad una condizione trisomica per uno dei più piccoli autosomi umani (21). È la più comune anomalia cromosomica tra i nati vivi (1/600 nascite). Questi sfortunati individui sono mentalmente ritardati, bassi, con forma degli occhi simile a quello delle razze Mongole, dita tozze, e lingua protrudente e gonfia. La probabilità di dare alla luce un bambino affetto da sindrome di Down per le donne di oltre 45 anni d'età è circa venti volte superiore a quella per le donne di 20 anni. La nondisgiunzione della coppia di cromosomi 21 durante la spermatogenesi può anche produrre un bambino con sindrome di Down, ma l'età paterna non sembra essere associata con la sua incidenza. In circa il 2-5% dei casi è presente un numero normale di cromosomi ($2n=46$), ma il cromosoma 21 in più è attaccato (traslocato) ad uno degli autosomi più grandi.

Esempio 9.20. Le monosomie autosomiche umane sono più rare delle trisomie, probabilmente perché mutazioni recessive dannose sull'omologo restante sono emizigoti e possono essere espresse. La maggior parte di casi di monosomie autosomiche sono mosaici di cellule diploidi normali ($2n$) e monosomiche ($2n-1$), risultanti da non-disgiunzioni mitotiche. Si conoscono pure mosaici dei cromosomi sessuali: per esempio, XO:XX, XO:XY, XXY:XX, così come mosaici autosomici quali 21-21:21-21-21 ecc.

Esempio 9.21. Neonati che hanno perso una porzione del braccio corto del cromosoma 5 hanno un pianto caratteristico simile al miagolio dei gatti; di qui il nome francese di sindrome del "cri du chat" (pianto del gatto). Questi neonati sono anche mentalmente ritardati, hanno una faccia a luna, naso a sella, mandibole piccole (micrognatia) e malformate, malformazioni auricolari.

Esempio 9.22. Delezioni di una parte del braccio lungo del cromosoma 22 producono un'anomalia conosciuta come *cromosoma di Filadelfia* (così chiamato perché fu scoperto in questa città). Si trova soltanto nel midollo osseo (insieme con cellule cromosomicamente normali) in circa il 90% di pazienti affetti da leucemia mieloide cronica (un tipo di tumore). Di solito il pezzo mancante di cromosoma 22 si trova traslocato su uno degli autosomi più grandi (più frequentemente il cromosoma 9).

PROBLEMI CON LA SOLUZIONE

VARIAZIONI NEL NUMERO DEI CROMOSOMI

9.1. Un autotetraploide di genotipo $AAaa$ forma solo gameti diploidi per assortimento casuale a partire dai quadrivalenti. Il locus di A è molto vicino al centromero cosicché il crossing over in quella zona è trascurabile. (a) Si determinino le frequenze attese degli zigoti prodotti per autofecondazione. (b) Quale riduzione nella frequenza del fenotipo recessivo è determinata da questo autotetraploide, in confronto a un diploide di genotipo Aa autoimpollinato?

Soluzione:

(a) Per geni che sono strettamente associati ai loro centromeri, la distribuzione degli alleli nei gameti segue lo stesso andamento dell'assortimento cromosomico. Si usi prima di tutto un casellario per determinare i tipi di combinazioni diverse di due alleli, e le frequenze con cui compaiono, attesi nei gameti dell'autotetraploide. Si noti che la diagonale rappresenta l'impossibilità di un dato cromosoma (o allele) di esistere con se stesso in un gamete. La tabella è simmetrica rispetto alla diagonale.

| | | | | |
|---|---|----|----|----|
| | A | A | a | a |
| A | - | AA | Aa | Aa |
| A | | - | Aa | Aa |
| a | | | - | aa |
| a | | | | - |

Il rapporto dei possibili gameti: $1AA : 4Aa : 1aa = 1/6 AA : 2/3 Aa : 1/6 aa$. Usando queste previsioni per i gameti si costruisca ora una scacchiera per gli zigoti onde prevedere i genotipi della progenie.

| | | | |
|--------|-----------|-----------|-----------|
| | 1/6 AA | 2/3 Aa | 1/6 aa |
| 1/6 AA | 1/36 AAAA | 2/18 AAAa | 1/36 AAaa |
| 2/3 Aa | 2/18 AAAa | 4/9 AAaa | 2/18 Aaaa |
| 1/6 aa | 1/36 AAaa | 2/18 Aaaa | 1/36 aaaa |

Il rapporto dei genotipi nella progenie è: $\frac{1}{36} AAAA : \frac{8}{36} AAAa : \frac{18}{36} AAaa : \frac{8}{36} Aaaa : \frac{1}{36} aaaa$.

(b) Se una dose dell'allele dominante è sufficiente a mascherare fenotipicamente una o più dosi dell'allele recessivo, allora ci si attende che il rapporto fenotipico sia $35A : 1a$. Ci si attende anche che un quarto della progenie di un eterozigote diploide autofecondato (Aa) sia di fenotipo recessivo. La riduzione nella frequenza del carattere recessivo è da $1/4$ a $1/36$, ovvero di 9 volte. Quando i genotipi omozigoti producono un fenotipo meno desiderabile degli eterozigoti, i poliploidi possono avere un'azione tampone, che riduce l'incidenza degli omozigoti.

9.2. Si prenda il caso di un autopoliploide di genotipo $AAaa$ con il locus di A a 50 unità di mappa, o più, lontano dal centromero cosicché in questa regione avviene sempre un crossing over e, in tal caso, i cromatidi avranno sempre un assortimento indipendente. Supponendo un assortimento casuale dei cromatidi nei gameti due a due, si determini: (a) il rapporto genotipico atteso nella progenie che risulta dall'autofecondazione di questo autopoliploide, (b) l'aumento dell'incidenza di genotipi eterozigoti, in confronto con i diploidi autofecondati di genotipo Aa .

Soluzione:

(a) L'assortimento casuale di 8 cromatidi dell'autotetraploide durante la profase meiotica richiede per essere rappresentato un casellario di 64 caselle, che configurano i gameti.

| | | | | | | | | |
|---|---|----|----|----|----|----|----|----|
| | A | A | A | A | a | a | a | a |
| A | - | AA | AA | AA | Aa | Aa | Aa | Aa |
| A | | - | AA | AA | Aa | Aa | Aa | Aa |
| A | | | - | AA | Aa | Aa | Aa | Aa |
| A | | | | - | Aa | Aa | Aa | Aa |
| a | | | | | - | aa | aa | aa |
| a | | | | | | - | aa | aa |
| a | | | | | | | - | aa |
| a | | | | | | | | - |

Tipi gametici in sintesi: 6 AA : 16 Aa : 6 aa ovvero un rapporto di 3 : 8 : 3. Servendosi ora di queste previsioni per i gameti si può costruire una scacchiera per gli zigoti onde ricavarne i dati attesi per la progenie.

| | | | |
|------|---------|---------|---------|
| | 3 AA | 8 Aa | 3 aa |
| 3 AA | 9 AAAA | 24 AAAa | 9 AAaa |
| 8 Aa | 24 AAAa | 64 AAaa | 24 Aaaa |
| 3 aa | 9 AAaa | 24 Aaaa | 9 aaaa |

Genotipi della progenie in sintesi: 9 AAAA : 48 AAAa : 82 AAaa : 48 Aaaa : 9 aaaa.

(b) L'autofecondazione di un diploide di genotipo Aa produce una progenie eterozigote al 50%. L'autofecondazione dell'autotetraploide produce $178/196 = 91\%$ di progenie eterozigote. L'aumento dal 50% al 91% è $41/50$, pari all'82%.

9.3. Il pericarpo è lo strato più esterno del chicco del granturco ed è di origine materna. Un gene dominante (B) produce un pericarpo marrone, mentre il suo allele recessivo (b) produce un pericarpo incolore. Il tessuto adiacente al pericarpo è l'aleurone (triploide). Quando è presente il gene dominante C, un pigmento purpureo viene depositato in esso; l'allele recessivo c dà come risultato un aleurone incolore. Di fatto, l'aleurone è uno strato singolo specializzato di cellule dell'endosperma. Anche il colore dell'endosperma è modificato da un paio di alleli: il giallo è determinato dall'allele dominante Y e il bianco dall'allele recessivo y. Tanto C quanto Y presentano xenia nei confronti dei loro rispettivi alleli. Una pianta che sia bbCcYy viene impollinata da una pianta di genotipo BbCcYy. (a) Quale rapporto fenotipico è atteso fra i chicchi delle piante figlie? (b) Se la F₁ viene impollinata da piante di genotipo bbccyy, in quale rapporto di colori ci si attende che appaiano i chicchi nella risultante F₂?

Soluzione:

(a) Se il pericarpo è incolore, allora il colore dell'aleurone appare in trasparenza. Se l'aleurone è pure incolore, allora il colore dell'endosperma diventa visibile. Dal momento che la pianta madre è bb, il pericarpo di tutti i semi della F₁ sarà incolore. Ogni seme con C avrà aleurone color porpora; solo se l'aleurone è incolore (cc) il colore dell'endosperma sarà visibile.

Generazione parentale: bbCcYy ♀ × BbCcYy ♂

F₁: $\frac{3}{4} C-$ = $\frac{3}{4}$ aleurone color porpora

$\frac{1}{4} ccc$ $\left\{ \begin{array}{l} \frac{3}{4} Y-- = \frac{3}{16} \text{ endosperma giallo} \\ \frac{1}{4} yyy = \frac{1}{16} \text{ endosperma bianco (incoloro)} \end{array} \right.$

(b) Ci si attende che metà degli embrioni della F₁ siano Bb e quindi attorno ai loro semi (F₂) si formerà un pericarpo marrone; l'altra metà ci si attende che sia bb e i suoi semi saranno protetti da un pericarpo incolore. Così metà dei semi delle piante F₁ saranno marroni; della restante metà, che ha pericarpo incolore, occorre mostrare solo quella parte di genotipo che è necessaria per stabilire il fenotipo.

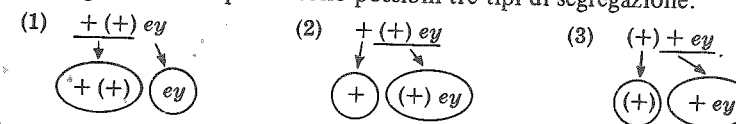
| | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|--|---------------------------------|--|
| <u>bb</u> | <u>F₁</u> | <u>Nucleo di fusione diploide</u> | <u>Nucleo dello spermatozoo</u> | <u>Tessuto triploide</u> |
| $\frac{1}{2} \times \frac{1}{4} CC$ | = | $\frac{1}{8} CC$ | + c | = $\frac{1}{8} CCc$ aleurone color porpora |
| $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} Cc$ | = | $\frac{1}{4} \left\{ \begin{array}{l} \frac{1}{8} CC \\ \frac{1}{8} cc \end{array} \right\}$ | + c | = $\frac{1}{8} CCc$ aleurone color porpora |
| | | $\left\{ \begin{array}{l} \frac{1}{16} YY \\ \frac{1}{16} yy \end{array} \right\}$ | + cy | = $\frac{1}{16} cccYYy$ endosperma giallo |
| | | | + cy | = $\frac{1}{16} cccyyy$ endosperma bianco |
| $\frac{1}{2} \times \frac{1}{4} cc$ | = | $\frac{1}{8} \left\{ \begin{array}{l} \frac{1}{16} ccYY \\ \frac{1}{16} ccyy \end{array} \right\}$ | + cy | = $\frac{1}{16} cccYYy$ endosperma giallo |
| | | | + cy | = $\frac{1}{16} cccyyy$ endosperma bianco |

In sintesi, colori dei semi della F₂: $\frac{1}{2}$ marroni : $\frac{1}{4}$ color porpora : $\frac{1}{8}$ gialli : $\frac{1}{8}$ bianchi.

9.4. "Eyeless" (ey), mancanza di occhi, è un gene recessivo sul minuscolo quarto cromosoma della Drosophila. Un maschio trisomico per questo cromosoma, con genotipo ++ey, viene incrociato con una femmina senza occhi di genotipo eyey. Si determinino i rapporti genotipici e fenotipici attesi nella progenie che risulta da un assortimento casuale dei cromosomi nei gameti.

Soluzione:

Nella formazione dei gameti nel triploide sono possibili tre tipi di segregazione.



Genotipi degli spermatozoi in sintesi: 1 ++ : 2 +ey : 2 + : 1 ey.

L'unione di questi spermatozoi con uova di genotipo ey dà come risultato la seguente progenie:

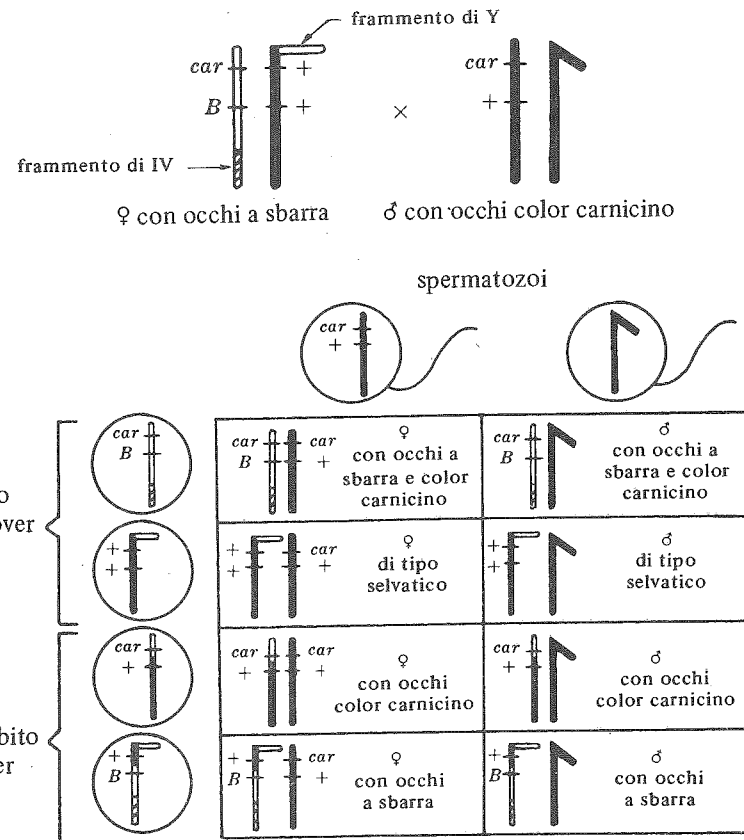
$\left. \begin{array}{l} 1 ++ ey \\ 2 + ey ey \\ 2 + ey \end{array} \right\} = 5 \text{ moscerini di tipo selvatico}$
 $1 ey ey = 1 \text{ moscerino senza occhi}$

VARIAZIONI NELLA DISPOSIZIONE DEI SEGMENTI CROMOSOMICI

9.5. Nel 1931, Stern scoprì, nella Drosophila, tre diverse traslocazioni, dalle quali ottenne femmine che possedevano cromosomi X eteromorfici: un cromosoma X aveva un pezzo di cromosoma Y attaccato; l'altro X era più corto e aveva un pezzo del IV cromosoma attaccato. Due geni legati al sesso vennero usati come marcatori per reperire i crossing over: il carattere recessivo "carnation" (car, color carnicino dell'occhio), e il carattere dominante "bar eye" (B, occhio a sbarra). Femmine diibride con occhi a sbarra e con cromosomi eteromorfici (entrambi gli alleli mutanti situati sulla porzione X del complesso cromosoma X-IV cromosoma) sono state incrociate con maschi emizigoti con occhi color carnicino e dotati di cromosomi normali. I risultati di questo esperimento hanno fornito la

prova citologica che il crossing over genetico comporta un effettivo scambio fisico fra i segmenti dei cromosomi omologhi. Si rappresentino schematicamente i risultati citogenetici attesi di questo incrocio, indicando tutti i genotipi e i fenotipi.

Soluzione:



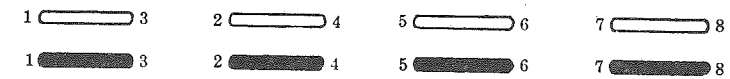
L'esistenza di un cromosoma X morfologicamente normale nella progenie maschile ricombinante con occhi color carnicino fornisce la prova citologica che il crossing over genetico sia correlato con uno scambio fisico fra cromosomi omologhi nei genitori. Allo stesso modo, tutti gli altri fenotipi si correlano con il quadro citologico.

9.6. Si consideri un organismo con quattro paia di cromosomi nell'ordine standard, con estremità che si chiameranno 1-2, 3-4, 5-6, 7-8. Il ceppo A incrociato con il ceppo standard dà un anello di quattro più due bivalenti durante la profase meiotica. Il ceppo B incrociato con il ceppo standard dà esso pure un anello di quattro più due bivalenti. In ciascuna delle quattro situazioni che seguiranno, si spieghi come un incrocio del ceppo A con il ceppo B possa produrre: (a) quattro bivalenti, (b) un anello di quattro più due bivalenti, (c) due anelli di quattro, (d) un anello di sei più un bivalente.

Soluzione:

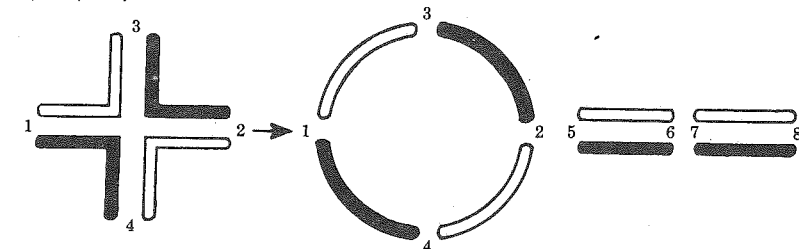
Un anello di quattro indica una traslocazione reciproca che coinvolge due cromosomi non omologhi. Come punto di partenza, si supponga che il ceppo A abbia subito una traslocazione singola reciproca dimodoché l'ordine sia 1-3, 2-4, 5-6, 7-8. Il ceppo B a sua volta presenta un anello di quattro con il ceppo standard, ma non si sa se la traslocazione coinvolga lo stesso cromosoma del ceppo A o cromosomi diversi. I risultati dell'incrocio di A x B indicheranno quali cromosomi B hanno avuto delle traslocazioni.

(a) La formazione di soli bivalenti indica che esiste una completa omologia fra i cromosomi dei ceppi A e B. Quindi il ceppo B ha la stessa traslocazione del ceppo A.



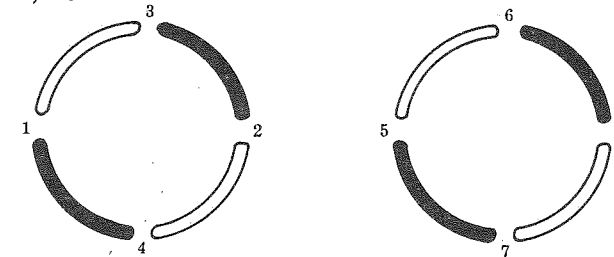
(b) Un anello di quattro indica che gli stessi cromosomi che sono stati interscambiati nel ceppo A sono anche interessati nel ceppo B, ma con diverse disposizioni delle estremità.

- A: 1-3, 2-4, 5-6, 7-8
- B: 1-4, 2-3, 5-6, 7-8



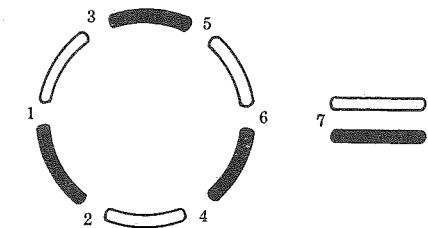
(c) Due anelli di quattro cromosomi ciascuno indicano che B differisce da A per due traslocazioni.

- A: 1-3, 2-4, 5-6, 7-8
- B: 1-4, 2-3, 5-7, 6-8



(d) Un anello di sei indica che B differisce da A per tre traslocazioni.

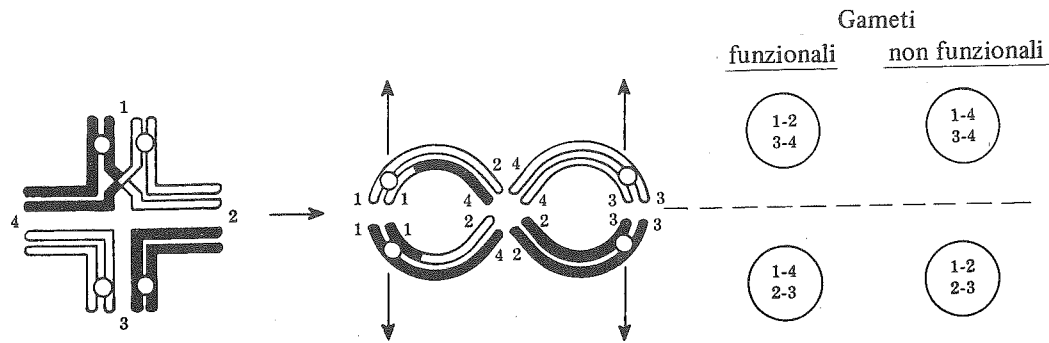
- A: 1-3, 2-4, 5-6, 7-8
- B: 1-2, 3-5, 4-6, 7-8



9.7. Il centromero del V cromosoma nel granturco è a circa 7 unità di mappa dall'estremità. Il gene "virescent seedling" (v) per il colore verde giallastro delle pianticelle sta a 10 unità di mappa da questa estremità, mentre un gene che accorcia la lunghezza dell'internodo ed è chiamato "brevis" (bv) sta a 12 unità di mappa. Il punto di rottura di una traslocazione è, infine, a 20 unità di mappa. Una pianta con una traslocazione eterozigote, che interessa i cromosomi V e VIII, di genotipo +bv_t/v+T viene impollinata da una pianta normale (che non ha avuto traslocazione, t) e che ha genotipo vbv_t/vbv_t. Se i gameti si formano esclusivamente per segregazione alternata dall'anello di cromosomi formato dalla traslocazione eterozigote, si preveda il rapporto tra genotipi e fenotipi della progenie che risulta da questo incrocio (considerando trascurabili i crossing over multipli).

Soluzione:

Prima di tutto si rappresenti l'effetto che il crossing over avrà fra il centromero e il punto di traslocazione. Si chiameranno 1-2 le estremità del V cromosoma e 3-4 quelle dell'VIII cromosoma. Una figura di appaiamento a forma di croce si forma durante la meiosi.



La segregazione alternata produce gameti per metà funzionali e per metà non funzionali (duplicazione-delezione). Si noti che quelli non funzionali derivano solo da cromatidi che hanno subito il crossing over: si impedisce così il ricupero di quei cromatidi che hanno subito un crossing over tra il centromero e il punto di traslocazione. Si impedisce anche, mediante il crossing over, che si rompa la combinazione dei geni in questa regione per cui essi vengono trasmessi come un'unità. La situazione è analoga al blocco di geni all'interno di un'inversione: anche qui essi sono tenuti insieme come un'unità genetica. I cromatidi che non hanno subito crossing over formeranno due tipi di gameti funzionali con la stessa frequenza: $+bvt$ e $v+T$. Gli zigoti attesi sono $\frac{1}{2} + bv t/v bv t = \text{"brevis"}$, omozigote per l'ordine cromosomico normale e $\frac{1}{2} v + T/v bv t = \text{"virescent"}$, eterozigote per la traslocazione.

9.8. L'endosperma raggrinzito del granturco è determinato da un gene recessivo *sh*, mentre l'endosperma ceroso da un altro recessivo *wx*. Entrambi questi loci sono associati nel IX cromosoma. Una pianta che è eterozigote per una traslocazione che interessa i cromosomi VIII e IX e che si sviluppa da un chicco rigonfio e amidaceo viene impollinata da una pianta che produce invece chicchi con endosperma raggrinzito e ceroso e che hanno cromosomi normali. La progenie è così costituita

- 171 piante con endosperma raggrinzito e amidaceo e spighe normali *sh + t P*
- 205 piante con endosperma rigonfio e ceroso e con spighe semisterili *+ wx T P*
- 82 piante con endosperma rigonfio e amidaceo e con spighe normali *+ + t*
- 49 piante con endosperma raggrinzito e ceroso e con spighe semisterili *sh wx T*
- 17 piante con endosperma raggrinzito e amidaceo e con spighe semisterili *sh + T 0*
- 40 piante con endosperma rigonfio e ceroso e con spighe normali *+ wx t 0*
- 6 piante con endosperma rigonfio e amidaceo e con spighe semisterili *+ + T 0*
- 3 piante con endosperma raggrinzito e ceroso e con spighe normali *sh wx t 0*

(a) A quale distanza sta ciascun locus dal punto di traslocazione? (b) Si disegni la figura di appaiamento del genitore con endosperma rigonfio e amidaceo, mettendo tutte le indicazioni.

Soluzione:

(a) Il punto di traslocazione può essere considerato come un locus genico perché produce un effetto fenotipico, cioè la semisterilità. Il simbolo convenzionale per la traslocazione è *T* e *t* viene usato per il cromosoma normale senza traslocazione. L'ordine genico nei genitori deve essere

$$\frac{+ wx T}{sh + t} \times \frac{sh wx t}{sh wx t}$$

perché i crossing over doppi possano produrre i fenotipi meno frequenti

$$++T = \text{piante con endosperma rigonfio e amidaceo e con spighe semisterili}$$

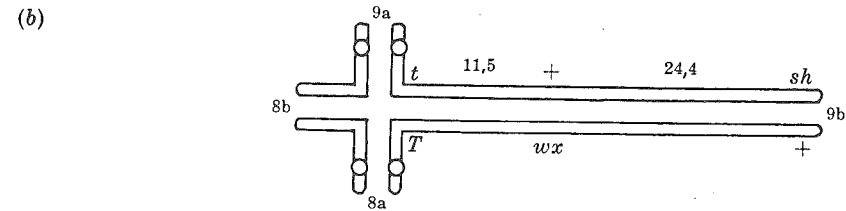
$$sh wx t = \text{piante con endosperma raggrinzito e ceroso e con spighe normali}$$

Le distanze di mappa sono calcolate nel solito modo per un incrocio di prova per tre punti.

$$\text{Distanza } sh-wx = (82 + 49 + 6 + 3)/573 = 24,4 \text{ unità di mappa}$$

$$\text{Distanza } wx-T = (17 + 40 + 6 + 3)/573 = 11,5 \text{ unità di mappa}$$

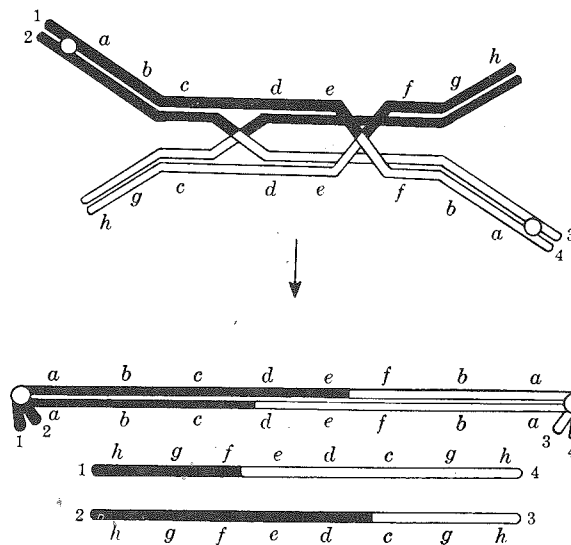
$$\text{Distanza } sh-T = 24,4 + 11,5 = 35,9 \text{ unità di mappa}$$



9.9. Un'inversione eterozigote presenta un cromosoma nell'ordine normale $a b c d e f g h$ e uno nell'ordine inverso $a b f e d c g h$. Un crossing over doppio fra quattro filamenti avviene nelle zone *f-e* e *d-c*. Si disegnano le figure della prima anafase e si mettano le indicazioni.

Soluzione:

Viene indicato qui sotto un modo in un certo senso più facile di disegnare i cromosomi in sinapsi, quando il crossing over avviene solo all'interno dell'inversione. Ciò non rappresenta naturalmente l'effettiva figura di appaiamento. Il crossing over nella regione *c-d* coinvolge i filamenti 2 e 3, quello nella regione *e-f* i filamenti 1 e 4.



sinapsi

prima anafase

(ponte doppio)

più

(due frammenti acentrici)

9.10. Otto regioni di un cromosoma di dittero sono facilmente riconoscibili citologicamente e vengono indicate con lettere da *a* a *h*. Quattro diverse razze, all'interno di questa specie, hanno i seguenti ordini cromosomici:

- (1) *ahbdcfeg*, (2) *aedcfbhg*, (3) *ahbdgef c*, (4) *aefcdbhg*

Supponendo che ciascuna razza si sia evoluta da un'altra per una singola inversione, si mostri come possano essersi originate le quattro razze.

Soluzione:

Un'inversione in (1) che interessa *cfeg* produce l'ordine in (3).

$$(1) \text{ ahbdcfeg } \rightarrow (3) \text{ ahbdgef c}$$

Nessuna inversione singola in (3) può produrre altri ordini cromosomici, ma un'inversione diversa in (1) può produrre l'ordine in (4).

$$(1) \text{ ahbdcfeg } \rightarrow (4) \text{ aefcdbhg}$$

La quarta razza, a sua volta, può dare nascita a (2) con un'inversione singola.

$$(4) \text{ aefcdbhg } \rightarrow (2) \text{ aedcfbhg}$$

Se (1) fosse l'antenato originario, l'evoluzione procederebbe così: $2 \leftarrow 4 \leftarrow 1 \rightarrow 3$. Se fosse, invece, (2), l'evoluzione sarebbe $2 \rightarrow 4 \rightarrow 1 \rightarrow 3$. Se fosse (3) l'evoluzione sarebbe $3 \rightarrow 1 \rightarrow 4 \rightarrow 2$. Se fosse (4) l'evoluzione sarebbe $2 \leftarrow 4 \rightarrow 1 \rightarrow 3$. Dal momento che non si sa quale dei quattro è l'antenato originario, si possono indicare in breve tutte queste possibilità, usando frecce a doppia punta: $2 \leftrightarrow 4 \leftrightarrow 1 \leftrightarrow 3$.

VARIAZIONI NELLA MORFOLOGIA DEI CROMOSOMI

- 9.11. Il colore giallo del corpo della *Drosophila* è prodotto da un gene recessivo y all'estremità del cromosoma X. Un maschio di colore giallo viene incrociato con una femmina (XX) con isocromosoma X, eterozigote per l'allele y . La progenie è di due tipi: femmine di colore giallo e femmine di tipo selvatico. Quale introspezione offre questo esperimento riguardo lo stadio (a 2 o 4 filamenti) in cui avviene il crossing over?

Soluzione:

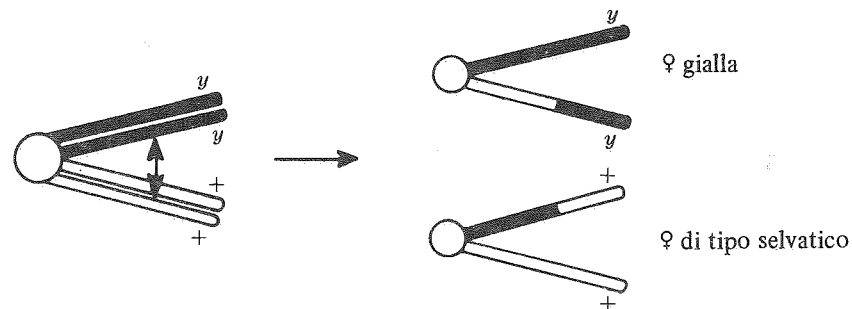
Si ammetta che il crossing over avvenga allo stadio di due filamenti, e cioè prima che il cromosoma si duplichi in due cromatidi.



Il maschio color giallo produce gameti con un cromosoma X portatore di y oppure con il cromosoma X privo di marcatori genetici. I moscerini trisomici X (XXX) raramente sopravvivono (superfemmine).

Quelli con XXY saranno femmine eterozigoti vitali di tipo selvatico con isocromosoma X. Il crossing over non produce progenie di colore giallo quando avviene nello stadio di due filamenti.

Si ammetta che esso avvenga dopo la duplicazione del cromosoma, cioè allo stadio di quattro filamenti:



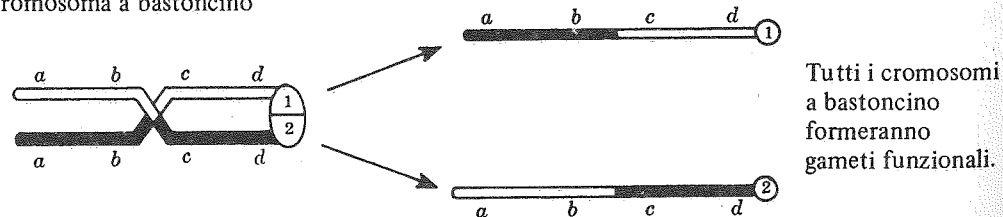
La comparsa di femmine gialle nella progenie è la prova che il crossing over avviene allo stadio di quattro filamenti.

- 9.12. I dati che provengono dagli studi sulla *Drosophila* indicano che cromosomi ad anello che non hanno subito crossing over (NCO) sono recuperati da eterozigoti con cromosomi ad anello e bastoncellari con frequenze uguali ai cromosomi bastoncellari pure NCO. Quale luce ha quest'informazione sul fatto che si verificano crossing over fra filamenti fratelli?

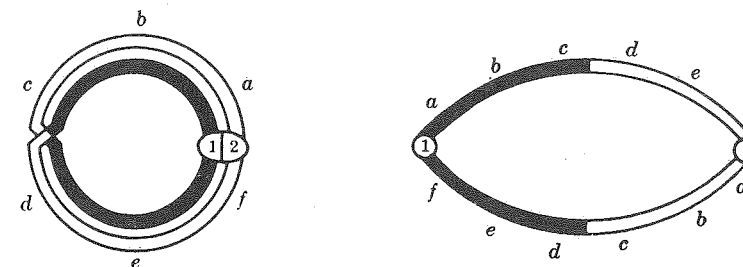
Soluzione:

Si rappresentino i risultati di un crossing over tra filamenti fratelli in un cromosoma a bastoncino e in uno ad anello.

(a) Cromosoma a bastoncino



(b) Cromosoma ad anello



Il doppio ponte all'anafase si romperà e produrrà gameti non funzionali con duplicazioni o delezioni. Questi non daranno origine a una progenie vitale. Il fatto che sia i cromosomi ad anello sia i cromosomi a bastoncino siano recuperati con la stessa frequenza è un argomento contro il verificarsi del crossing over tra filamenti fratelli.

Le moderne tecniche (che implicano l'autoradiografia con timidina marcata o la microscopia a fluorescenza di cellule in coltura che hanno incorporato 5-bromodesossitimidina al posto della timidina) rivelano che alcuni scambi tra filamenti fratelli avvengono per un meccanismo di riparo quando il DNA è danneggiato. Il danneggiamento del DNA è uno degli stadi iniziali che trasforma una cellula normale in una cellula tumorale. Perciò, un metodo per identificare potenziali agenti che inducono il cancro (cancerogeni) è l'analisi della capacità di reagenti chimici di indurre scambi tra filamenti fratelli.

PROBLEMI SUPPLEMENTARI

VARIAZIONI NEL NUMERO DEI CROMOSOMI

- 9.13. L'avena abissina (*Avena abyssinica*) risulta essere tetraploide con 28 cromosomi. L'avena comunemente coltivata (*Avena sativa*) è invece esaploide in questa stessa serie. Quanti cromosomi essa possiede?
- 9.14. Se in un locus esistono 2 alleli, A e a , in un autotetraploide possono formarsi cinque combinazioni genotipiche: $AAAA$, $AAAa$, $AAaa$, $Aaaa$, $aaaa$. Si supponga che A presenti xenia su a . Si determini per ciascuno dei cinque genotipi il rapporto fenotipico atteso ($A : a$) quando: (a) il locus è strettamente associato al suo centromero (assortimento cromosomico) e il genotipo si autofeconda, (b) il locus è soggetto a un assortimento cromosomico e il genotipo viene sottoposto a reincrocio con il doppio recessivo, (c) il locus è lontano dal centromero, in modo tale che i cromatidi possano avere un assortimento indipendente e il genotipo si autofeconda, (d) il locus si assortisce a lato dei cromatidi e il genotipo viene reincrociato con il doppio recessivo.
- 9.15. I loci dei geni A e B sono situati su cromosomi diversi. Una pianta diibrida autotetraploide di genotipo $AAaaBBbb$ si autoimpollina. Si supponga che si formino solamente gameti diploidi e che i loci di A e B siano molto vicini ai rispettivi centromeri (segregazione cromosomica). Si trovino i fenotipi attesi della progenie.
- 9.16. Il lampone (*Rubus idaeus*) ha 14 cromosomi. La mora selvatica (*Rubus caesius*) è invece un tetraploide con 28 cromosomi. I diibridi fra queste due specie sono individui F_1 sterili. Alcuni loro gameti non ridotti sono funzionali nei reincroci. Si determini il numero dei cromosomi e il livello di ploidia nel caso: (a) degli individui della F_1 ; (b) degli individui della F_1 reincrociati con *R. idaeus*; (c) degli individui della F_1 reincrociati con *R. caesius*; (d) del raddoppio cromosomico della F_1 (*R. maximus*).
- 9.17. Vi sono 13 paia di cromosomi nel cotone asiatico *Gossypium arboreum*, così come in una specie americana *G. thurberi*. Incroci interspecifici fra *G. arboreum* e *G. thurberi* sono sterili a causa dell'appaiamento molto irregolare dei cromosomi durante la meiosi. Il cotone americano coltivato, *Gossypium hirsutum*, ha 26 paia di cromosomi. Gli incroci di *G. arboreum* \times *G. hirsutum* o di *G. thurberi* \times *G. hirsutum* producono triploidi con 13 bivalenti (coppie di cromosomi) e 13 univalenti (cromosomi singoli non appaiati). Come si può usare quest'informazione citologica per interpretare l'evoluzione di *G. hirsutum*?

- 9.18. Il carattere endosperma pietroso, duro, nel granturco è prodotto ogni volta che due dei tre alleli di questo tessuto triploide sono F . In presenza dell'allele alternativo F' , in dose doppia o tripla, si produce, invece, un endosperma farinoso. Il colore bianco dell'endosperma è prodotto da una dose tripla di un allele y , recessivo, mentre l'allele Y dominante presenta xenìa e produce un endosperma giallo. I loci di F e di Y hanno un assortimento indipendente. (a) Negli incroci fra genitori di genotipo $FF'Yy$, quale rapporto fenotipico è atteso nei semi che costituiscono la progenie? (b) Il polline di una pianta di genotipo $FF'Yy$ feconda una pianta di genotipo $FFyy$. Si confrontino i rapporti fenotipici prodotti da questo incrocio con quelli prodotti dall'incrocio reciproco.
- 9.19. Il numero diploide del pisello da orto è $2n = 14$. (a) Quanti diversi trisomici possono formarsi? (b) Quanti diversi trisomici doppi possono formarsi?
- 9.20. Il numero diploide di un organismo è 12. Quanti cromosomi ci si aspetta in: (a) un monosomico, (b) un trisomico, (c) un tetrasomico, (d) un doppio trisomico, (e) un nullisomico, (f) un monoploide, (g) un triploide, (h) un autotetraploide?
- 9.21. L'endosperma zuccherino del granturco è regolato da un gene recessivo s sul cromosoma IV e l'endosperma amidaceo dal suo allele dominante S . Supponendo che $n + 1$ granuli pollinici non siano funzionali, si prevedano i rapporti genotipici e fenotipici dell'endosperma, attesi nella progenie risultante dall'incrocio del (a) diploide ss impollinato dal trisomico per il IV cromosoma con genotipo SSs ; (b) diploide Ss impollinato dal trisomico IV con genotipo SSs .
- 9.22. Un gene dominante w^+ produce fiori gialli in una certa specie di pianta, mentre il suo allele recessivo w produce fiori bianchi. Le piante trisomiche per il cromosoma che porta il locus per il colore produrranno gameti femminili funzionali n e $n + 1$, mentre il polline vitale ha solo il numero n . Si trovi il rapporto fenotipico atteso da ciascuno dei seguenti incroci:

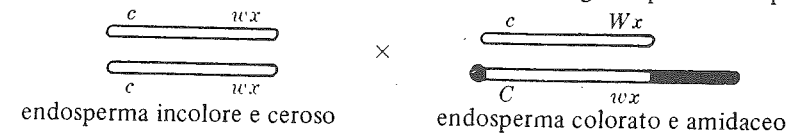
| | Genitore produttore di semi | | Genitore produttore di polline |
|-----|-----------------------------|---|--------------------------------|
| (a) | $++w$ | × | $++w$ |
| (b) | $+ww$ | × | $++w$ |
| (c) | $++w$ | × | $+w$ |
| (d) | $+ww$ | × | $+w$ |

- 9.23. L'endosperma raggrinzito è il prodotto di un gene recessivo sh presente nel III cromosoma del granturco; il suo allele dominante Sh produce chicchi rigonfi, pieni. Un altro gene recessivo pr sul V cromosoma conferisce all'aleurone il colore rosso, mentre il suo allele dominante Pr il colore purpureo. Una pianta diploide di genotipo $Sh/sh, Pr/pr$ è stata impollinata da una pianta trisomica per il III cromosoma, con genotipo $Sh/Sh/sh, Pr/pr$. Se i granuli pollinici $n + 1$ sono funzionali, si determini il rapporto fenotipico atteso negli endospermi della progenie.
- 9.24. Le donne normali possiedono due cromosomi sessuali (XX), gli uomini normali un singolo cromosoma X più un cromosoma Y, che porta i determinanti maschili. Raramente si trova una donna con marcate anomalie dei caratteri sessuali primari e secondari, che abbia solo un cromosoma X (X0). Le espressioni fenotipiche di questo stato monosomico X costituiscono la sindrome di Turner. Allo stesso modo si scoprono ogni tanto uomini con una costituzione XXY, che presentano anomalie corrispondenti, la sindrome di Klinefelter. Il daltonismo è un carattere recessivo legato al sesso. (a) Marito e moglie avevano entrambi una vista normale, mentre una loro figlia era daltonica e affetta da sindrome di Turner. Si rappresenti questo incrocio, includendo i gameti che hanno prodotto questa figlia. (b) In un'altra famiglia, la madre è daltonica e il padre ha la vista normale. Il loro figlio è affetto da sindrome di Klinefelter e ha vista normale. Da quali gameti egli si è formato? (c) Si supponga che gli stessi genitori citati in (b) abbiano messo al mondo un figlio daltonico affetto da sindrome di Klinefelter. Da quali gameti egli si è formato? (d) Il numero diploide normale nell'uomo è 46. I mongoloidi sono trisomici per il cromosoma 21. Si è registrato almeno un caso di mongoloide affetto da sindrome di Klinefelter. Quanti cromosomi ci si aspetta che possieda questo individuo?

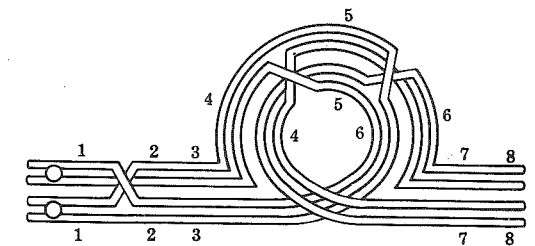
VARIAZIONI NELLA DISPOSIZIONE DEI SEGMENTI CROMOSOMICI

- 9.25. L'aleurone incolore dei chicchi del granturco è un carattere determinato da un gene recessivo c , che appartiene allo stesso gruppo di associazione (il nono) di un altro gene recessivo wx , responsabile dell'endosperma ceroso. Nel 1931, Creighton e McClintock hanno scoperto una pianta con un cromosoma IX normale, mentre il suo omologo aveva una protuberanza ad un'estremità e un frammento traslocato da un altro cromosoma all'altra. Una pianta diibrida con endosperma colorato e amidaceo, e con il cromo-

soma IX eteromorfo, mostrato qui sotto, è stata incrociata con una pianta dall'endosperma incolore e ceroso, e con cromosomi normali. I risultati di questo esperimento hanno fornito la prova citologica che il crossing over genetico comporta un effettivo scambio fisico fra segmenti cromosomici omologhi. Si rappresentino i risultati di questo incrocio, mostrando tutti i genotipi e i fenotipi.



- 9.26. Le punte dei pomodori a forma di capezzolo sono l'espressione fenotipica di un gene recessivo nt presente sul V cromosoma. Una pianta eterozigote (Nt/nt), che è anche eterozigote per una traslocazione reciproca che coinvolge i cromosomi V e VIII, viene reincrociata con una pianta con cromosomi normali (doppio recessivo). La progenie è così costituita: 48 piante con pomodori normali, fecondi : 19 piante con pomodori a capezzolo, fecondi : 11 piante con pomodori normali, semisterili : 37 piante con pomodori a capezzolo, semisterili. Qual è la posizione genetica del locus del gene Nt rispetto al punto di traslocazione?
- 9.27. Data un'inversione eterozigote pericentrica con un cromosoma nell'ordine normale (1 2 3 4 . 5 6 7 8) e l'altro nell'ordine invertito (1 5 . 4 3 2 6 7 8), si rappresenti la prima figura di anafase quando un crossing over doppio che coinvolge 4 filamenti interessa le regioni fra 4 e il centromero (.) e fra il centromero e 5.
- 9.28. Un crossing over doppio che interessa quattro filamenti avviene in un'inversione eterozigote. Il normale ordine cromosomico è (. 1 2 3 4 5 6 7 8); l'ordine cromosomico invertito (. 1 2 7 6 5 4 3 8). Un crossing over avviene fra 1 e 2, l'altro fra 5 e 6. Si disegnano le figure della prima anafase e si mettano le indicazioni.
- 9.29. Si disegni la figura della prima anafase prodotta da un'inversione eterozigote il cui cromosoma normale è (. a b c d e f g h) e, con l'ordine invertito, (. a b f e d c g h). Si mettano le indicazioni e si supponga che un crossing over doppio che interessa due filamenti avvenga nelle regioni $c-d$ e $e-f$.
- 9.30. Un cromosoma con i segmenti nell'ordine normale è (. a b c d e f g h). Un'inversione eterozigote presenta l'ordine anomalo (. a b f e d c g h). Un crossing over doppio che interessa tre filamenti coinvolge le regioni fra a e b e fra d ed e . Si disegnano le figure della prima e della seconda anafase e si mettano le indicazioni.
- 9.31. Data la figura di appaiamento per un'inversione eterozigote con 3 crossing over, come viene indicato a destra, si rappresenti la prima anafase.
- 9.32. Quattro razze di una specie sono caratterizzate da una variazione nell'ordine dei segmenti (da a ad h) di un certo cromosoma.
- Razza 1: $abcde fgh$ Razza 3: $gf e a c d b h$
 Razza 2: $gf e b d c a h$ Razza 4: $a c b d e f g h$
- Si postula che nel passato sia esistita una quinta razza, con un ordine cromosomico ancora diverso, ma che adesso essa sia estinta. Si spieghi l'origine evolutiva di queste razze in termini di differenza d'inversione singola. *Suggerimento*: si veda il problema 8.10.
- 9.33. Una specie di *Drosophila* si differenzia in cinque razze sulla base di diversità nella disposizione delle bande in uno dei suoi cromosomi giganti. Otto regioni del cromosoma sono indicate con lettere da a a h . Se ciascuna di queste razze è separata da un'unica inversione che si sovrappone, si ideino uno schema che spieghi l'evoluzione delle cinque razze. (1) $adghf e c b e$, (2) $f h g d a c b e$, (3) $f h c a d g b e$, (4) $f h g b c a d e$, (5) $f a d g h c b e$



VARIAZIONI NEL NUMERO DI SEGMENTI CROMOSOMICI

- 9.34. Negli animali superiori anche piccolissime delezioni, quando si tratta di omozigoti, sono di norma letali. Un gene recessivo w , nel topo, dà come risultato un'andatura anomala chiamata "waltzing", danzante. Un maschio *waltzing* viene incrociato con diverse femmine omozigoti normali. Fra le diverse centinaia di figli, uno era femmina danzante. Probabilmente, una delezione nel cromosoma che porta l'allele w^+ ha fatto apparire il carattere danzante come pseudodominante. Questa femmina con carattere danzante,

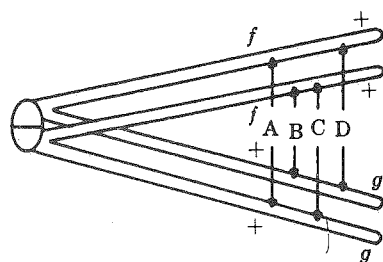
pseudodominante, è stata quindi incrociata con un maschio normale omozigote e ha prodotto solo prole normale. (a) Si elenchino i due possibili genotipi per la progenie normale risultante dall'incrocio di cui sopra. (b) Si supponga che due maschi, uno per ciascun genotipo prodotto in (a), siano reincrociati con la madre pseudodominante e che ciascuno produca 12 zigoti. Ammettendo che l'omozigosi per la delezione sia letale, si calcoli il numero atteso combinato di progenie danzante e normale.

VARIAZIONI NELLA MORFOLOGIA DEI CROMOSOMI

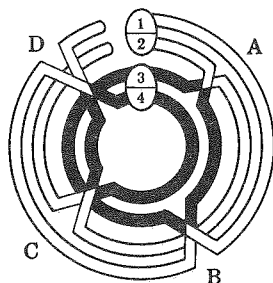
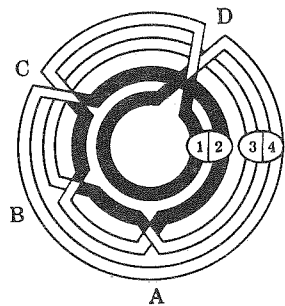
9.35. Il colore vermiglio dell'occhio ("vermilion") nella *Drosophila* è una condizione recessiva legata al sesso. L'occhio a sbarra ("bar") è una condizione dominante legata al sesso. Una femmina con isocromosoma X e con occhi vermigli, dotata anche di un cromosoma Y, ($\overset{\wedge}{XXY}$), viene incrociata con un maschio dagli occhi a sbarra. (a) Si preveda il rapporto fenotipico atteso nei moscerini della F_1 . (b) Quanta perdita per decessi è prevista nella generazione F_1 ? (c) Quale rapporto fenotipico è atteso nella F_2 ?

9.36. Due caratteri recessivi legati al sesso nella *Drosophila* sono l'occhio color granato ("garnet", g) e le setole biforcute ("forked", f). Gli isocromosomi X di femmine eterozigoti per questi geni sono rappresentati nello schema qui a destra.

Un crossing over fra due cromatidi attaccati allo stesso centromero viene chiamato scambio reciproco; un crossing over fra due cromatidi attaccati a centromeri diversi è uno scambio non reciproco. Circa il 7% delle figlie risultanti da queste femmine con isocromosoma X erano $+/+fg$, il 7% $f+/++$, il 7% $fg/+g$ e il restante $f+/+g$. (a) Quali degli scambi singoli (A, B, C o D nello schema) potevano produrre le figlie: (1) $+/+fg$ e $f+/+g$, (2) $f+/++$ e $fg/+g$? (b) E' probabile che siano coinvolti in uno scambio più dei cromatidi attaccati allo stesso centromero che dei cromatidi attaccati a centromeri diversi? (c) Il fatto che non sia stata trovata né progenie omozigote di tipo selvatico né progenie con occhi color granato e setole biforcute fa un po' di luce sul numero dei cromatidi che subiscono uno scambio in un qualunque locus?



9.37. Dato l'omozigote ad anello a sinistra (qui sotto), si disegni la figura della prima anafase, quando i crossing over avvengono nelle posizioni: (a) A e B; (b) A e C; (c) A e D.



9.38. Dato l'eterozigote a destra (qui sopra) con cromosomi ad anello e a bastoncino, si rappresenti la figura della prima anafase, quando i crossing over avvengono nelle posizioni: (a) A e B; (b) A e C; (c) A e D.

CITOGNETICA UMANA

9.39. La non disgiunzione meiotica dei cromosomi sessuali in uno dei due genitori può produrre un bambino con sindrome di Klinefelter (XXY) o con sindrome di Turner (XO). Il daltonismo è causato da un gene recessivo legato al sesso. (a) Se una donna daltonica e un uomo con visione normale generano un bambino Klinefelter daltonico, in quale genitore è avvenuto l'evento di non disgiunzione? (b) Se una donna

eterozigote con visione normale e un uomo con visione normale producono un bambino Klinefelter daltonico, questo come può essere spiegato?

9.40. Si spieghi che tipo di spermatozoi anormali si uniscono ad un uovo normale per produrre una progenie XYY. Specificamente, come sorge un tale gamete anormale?

9.41. Nei mosaici di linee cellulari XX e XO, il fenotipo può variare da una sindrome di Turner completa ad una femmina in apparenza completamente normale. Allo stesso modo, in mosaici XO/XY, le variazioni fenotipiche si estendono da una sindrome di Turner completa ad un maschio in apparenza normale (ma non fertile). Come si possono spiegare queste variazioni?

9.42. Il *mosaicismo* è la presenza in un individuo di due o più linee cellulari di differente costituzione cromosomica, ciascuna derivata dallo stesso zigote. In contrasto, la fusione di linee cellulari derivanti da diversi zigoti produce una *chimera*. Il mosaicismo risulta da tre tipi di divisioni postzigotiche (mitotiche) anormali: (1) non disgiunzione durante la prima divisione mitotica dello zigote, (2) non disgiunzione durante divisioni mitotiche più tardive e (3) anafase ritardata, dove in un membro di una coppia di cromosomi i cromatidi non segregano dalla piastra metafasica, e quel cromatidio non viene incluso nei nuclei delle cellule figlie (l'intero cromosoma viene perciò perduto). Supponendo che la non disgiunzione di cromatidi riguardi soltanto un membro di una coppia di cromosomi dell'assetto diploide, (a) si specifichi quale cariotipo mosaico ci si attende da una non disgiunzione durante la prima divisione di uno zigote. (b) Se la prima divisione è normale, ma la seconda implica un evento di non disgiunzione, che tipo di mosaico ci si aspetta? (c) Che tipo di mosaico risulta da una anafase ritardata dei cromosomi sessuali nelle femmine? (d) Che tipo di mosaico risulta da un'anafase ritardata dei cromosomi sessuali nei maschi?

9.43. Si supponga che parte del braccio corto di un cromosoma 5 si attacchi in modo non reciproco all'estremità del braccio lungo di un cromosoma 13 nell'assetto diploide. Questa viene considerata una traslocazione bilanciata perché è presente tutto il materiale genetico e il fenotipo è normale. Una copia del braccio corto del cromosoma 5 produce la sindrome *cri du chat*; tre copie conducono a precoce morte postnatale. Se un individuo con una tale traslocazione ha bambini da un partner cromosomicamente normale, si predicano le aspettative (a) cromosomiche e (b) fenotipiche.

9.44. Circa il 2% dei pazienti con sindrome di Down hanno un numero normale di 46 cromosomi. Il cromosoma 21 in più è stato traslocato non reciprocamente su un altro autosoma del gruppo D o G. Questi individui sono considerati *mongoloidi da traslocazione* e poiché questa condizione tende ad essere ereditaria viene anche chiamata *mongolismo familiare*. (a) Si supponga che un genitore fenotipicamente normale abbia 45 cromosomi, uno dei quali è una traslocazione del centromero e del braccio lungo di un cromosoma del gruppo D (14 o 15) e del braccio lungo senza il centromero di un cromosoma del gruppo G (21). I bracci corti di ciascun cromosoma (che probabilmente non portano alcun gene vitale) vengono perduti nelle precedenti divisioni cellulari. Se i gameti di questo genitore traslocato si uniscono a quelli di un individuo diploide normale, si predicano le aspettative cromosomiche e fenotipiche della progenie. (b) Supponendo che in un genitore la traslocazione sia avvenuta tra i cromosomi 21 e 22, che il centromero della traslocazione sia quello del cromosoma 22 (i centromeri *simili* vanno ai poli opposti) e l'altro genitore sia un diploide normale, si predicano le aspettative cromosomiche e fenotipiche dei loro figli. (c) Si faccia la stessa analisi richiesta in (b), supponendo che il centromero del cromosoma traslocato 21/22 sia quello del cromosoma 21. (d) Supponendo che in un genitore la traslocazione sia 21/21 e che l'altro genitore sia un diploide normale, si predicano le aspettative cromosomiche e fenotipiche dei loro figli. (e) Fra la progenie vivente delle parti (c) e (d) quali sono i rischi di avere un figlio Down?

9.45. La fotografia che accompagna questo problema è in fondo al libro. Essa mostra i cromosomi di una cellula umana. Si ritaglino i cromosomi e si costruisca un cariotogramma. Non si guardi la risposta finché non si hanno le soluzioni alle seguenti domande. (a) Il cariotogramma è di un maschio o di una femmina? (b) Che tipi di anomalie cromosomiche possono essere presenti in questo paziente?

RISPOSTE AI PROBLEMI SUPPLEMENTARI

9.13. 42

9.14.

| Genotipo | (a) | (b) | (c) | (d) |
|----------|------------|-----------|--------------|--------------|
| 1 | tutti A | tutti A | tutti A | tutti A |
| 2 | tutti A | tutti A | 783 A : 1 a | 27 A : 1 a |
| 3 | 35 A : 1 a | 5 A : 1 a | 20,8 A : 1 a | 3,7 A : 1 a |
| 4 | 3 A : 1 a | 1 A : 1 a | 2,48 A : 1 a | 0,87 A : 1 a |
| 5 | tutti a | tutti a | tutti a | tutti a |

9.15. 1225 AB : 35 Ab : 35 aB : 1 ab

9.16. (a) 21, triploide; (b) 28, tetraploide; (c) 35, pentaploide; (d) 42, esaploide

9.17. Una metà dei cromosomi di *G. hirsutum* hanno un'omologia con *G. arboreum* e l'altra metà con *G. thurberi*. Il raddoppiamento del numero di cromosomi dell'ibrido sterile (*G. thurberi* X *G. arboreum*) potrebbe produrre un anfidiplode con le caratteristiche citologiche di *G. hirsutum*.

9.18. (a) $\frac{3}{8}$ semi con endosperma pietroso e giallo : $\frac{1}{8}$ semi con endosperma pietroso e bianco : $\frac{3}{8}$ semi con endosperma farinoso e giallo : $\frac{1}{8}$ semi con endosperma farinoso e bianco;

(b)

| | Incrocio originario | Incrocio reciproco |
|------------------------------|---------------------|--------------------|
| endosperma pietroso e bianco | $\frac{1}{2}$ | $\frac{1}{4}$ |
| endosperma pietroso e giallo | $\frac{1}{2}$ | $\frac{1}{4}$ |
| endosperma farinoso e bianco | | $\frac{1}{4}$ |
| endosperma farinoso e giallo | | $\frac{1}{4}$ |

9.19. (a) 7; (b) 21

9.20. (a) 11; (b) 13; (c) 14; (d) 14; (e) 10; (f) 6; (g) 18; (h) 24;

9.21. (a) 2 SSS (endosperma amidaceo) : 1 sss (endosperma zuccherino); (b) $\frac{1}{8}$ SSS : $\frac{1}{8}$ SSS : $\frac{1}{8}$ Sss : $\frac{1}{8}$ sss; $\frac{5}{8}$ con endosperma amidaceo : $\frac{3}{8}$ con endosperma zuccherino

9.22. (a) 17 piante con fiori gialli : 1 con fiori bianchi; (b) 5 piante con fiori gialli : 1 con fiori bianchi; (c) 11 piante con fiori gialli : 1 con fiori bianchi; (d) 3 piante con fiori gialli : 1 con fiori bianchi

9.23. $\frac{1}{24}$ chicchi rigonfi con aleurone purpureo : $\frac{5}{24}$ chicchi rigonfi con aleurone rosso : $\frac{3}{24}$ chicchi con endosperma raggrinzito e aleurone purpureo : $\frac{1}{24}$ chicchi con endosperma raggrinzito e aleurone rosso

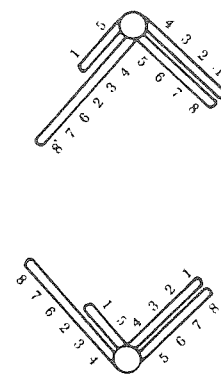
9.24. (a) P: $X^cX^c \times X^cY$; gameti: X^c O ; F_1 : X^cO ; (b) X^c X^cY ; (c) X^cX^c Y ; (d) 48

9.25.

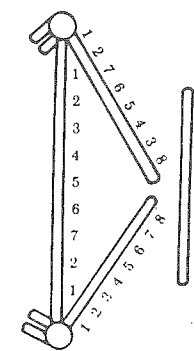
| | Gameti che non hanno subito il crossing over | | Gameti che hanno subito il crossing over | |
|----------|---|---|---|---|
| | c Wx | C wx | c wx | C Wx |
| c wx | c Wx c wx semi con endosperma incolore e amidaceo | C wx c wx semi con endosperma colorato e ceroso | c wx c wx semi con endosperma incolore e ceroso | C Wx c wx semi con endosperma colorato e amidaceo |

9.26. 26,1 unità di mappa dal punto di traslocazione.

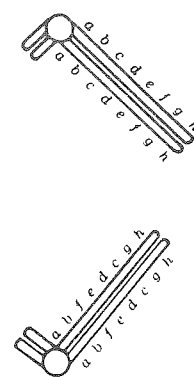
9.27.



9.28.



9.29.



9.30.

Prima anafase: una diade, un cromatidio ad ansa e un frammento acentrico. Seconda anafase: la diade si spezza in due monadi, l'ansa forma un ponte e il frammento acentrico si perde.

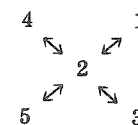
9.31.

Due cromatidi ad ansa e due frammenti acentrici.

9.32.

Se l'ordine della razza estinta (5) era *gfedbc ah* oppure *acdbefgh*, allora: $1 \leftrightarrow 4 \leftrightarrow 5 \leftrightarrow 2 \leftrightarrow 3$.

9.33.



9.34.

(a) $+w$ e $+(-)$ (delezione eterozigote); (b) 9 topi danzanti : 12 normali

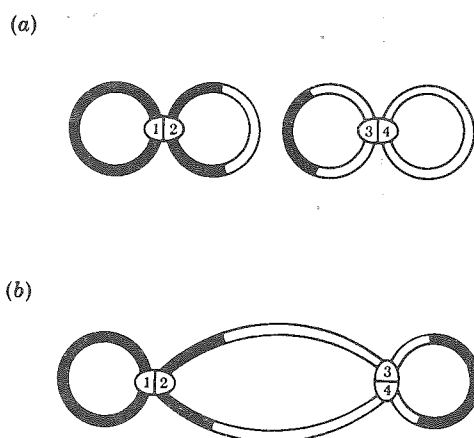
9.35.

(a) Tutte le femmine hanno occhi vermigli ($\overset{\Delta}{XXX}Y$); tutti i maschi hanno occhi a sbarra (XY). (b) Il 50% di perdita per decessi; l'assenza di cromosoma X è letale (YY); le superfemmine ($\overset{\Delta}{XXX}$) normalmente muoiono. (c) Come in (a).

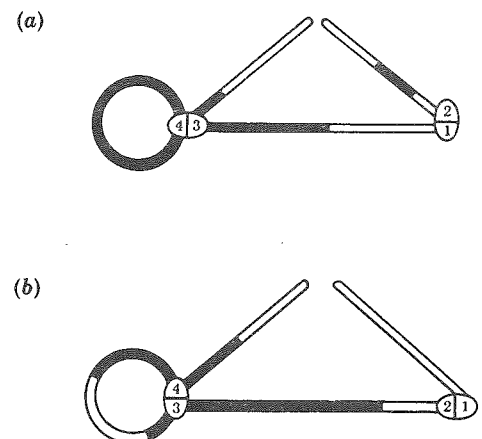
9.36.

(a) (1) D o C; (2) B o A; (b) No. Gli scambi reciproci rispetto a quelli che non lo sono avvengono in un rapporto di 1 : 1, indicando che i cromatidi attaccati allo stesso centromero sono interessati in uno scambio con la stessa frequenza dei cromatidi attaccati a centromeri diversi. Le femmine di genotipo $f+/+g$ che risultano da crossing over singoli di tipo C non possono essere distinte dai cromatidi che non hanno subito lo scambio. (c) Due scambi nella regione dei geni che controllano i caratteri "occhi color granato" e "setole biforcute" coinvolgenti tutti e quattro i filamenti, come anche uno scambio non reciproco fra *f* e il centromero, sono necessari per produrre omozigoti di tipo selvatico e femmine con occhi color granato e setole biforcute. L'assenza di tali scambi convalida la supposizione che solo due dei quattro cromatidi subiscano uno scambio in un locus qualsiasi.

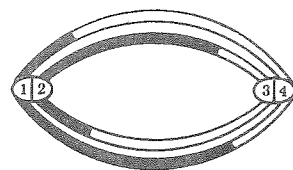
9.37.



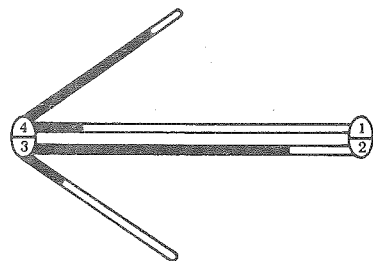
9.38.



(c)



(c)



- 9.39. (a) La non disgiunzione dei due cromosomi X è avvenuta nella madre nella prima divisione meiotica oppure la non disgiunzione dei due cromatidi è avvenuta nella seconda divisione meiotica. (b) La non disgiunzione durante la seconda divisione meiotica dei cromatidi fratelli del cromosoma X che porta il gene recessivo per il daltonismo produrrebbe un uovo con due cromosomi X recanti soltanto gli alleli per il daltonismo. Alternativamente, se avviene un crossing over tra il centromero e il locus per il daltonismo, seguito da una non disgiunzione dei cromosomi X alla prima divisione meiotica, ci si aspetta che uno dei quattro prodotti meiotici contenga due alleli recessivi per il daltonismo.
- 9.40. Una non disgiunzione dei cromatidi fratelli Y durante la seconda divisione meiotica produce uno spermatozoo con due cromosomi Y. L'altro prodotto della stessa divisione meiotica non disgiunzionale non conterrebbe cromosomi del sesso e quando si unisce a un uovo normale ci si attende una femmina Turner XO.
- 9.41. Se la non disgiunzione mitotica avviene precocemente nell'embriogenesi, è probabile che il mosaicismo sia diffuso per tutto il corpo. Se avviene tardi nell'embriogenesi, il mosaicismo può essere limitato ad un organo soltanto o ad un insieme di tessuti. Se le cellule cromosomicamente anormali sono abbondanti nel tessuto riproduttivo o nei tessuti endocrini responsabili della produzione di ormoni sessuali, è probabile che siano maggiormente espressi gli effetti sulla sterilità.
- 9.42. (a) Metà delle cellule dell'individuo dovrebbero essere trisomiche ($2n + 1 = 47$); l'altra metà dovrebbe essere monosomica ($2n - 1 = 45$). (b) Si stabiliscono tre linee cellulari (45/46/47). Ciascuna linea dovrebbe riprodursi normalmente, escludendo ulteriori anomalie mitotiche. (c) XX/XO; cromatina sessuale positiva, sindrome di Turner. (d) XY/XO; può assomigliare a una sindrome di Turner o essere un ermafrodita con caratteristiche fisiche di entrambi i sessi.
- 9.43. (a) 1 cariotipo normale : 1 traslocazione bilanciata : 1 deficiente per il braccio corto del cromosoma 5 : 1 con tre copie del braccio corto del cromosoma 5. (b) 2 normali : 1 sindrome *cri du chat* : 1 bambino morto precocemente.
- 9.44. (a) 1 normale fenotipicamente e cromosomicamente ($2n = 46$) : 1 portatore di traslocazione, fenotipicamente normale ($2n - 1 = 45$) : 1 monosomico ($2n - 1 = 45$) per un cromosoma del gruppo G (incompatibile con la vita; abortito precocemente nella gravidanza) : 1 traslocazione trisomica Down per il braccio lungo del cromosoma 21 ($2n = 46$). Tra la progenie nata viva ci si aspetta 1/3 cromosomicamente normali : 1/3 portatori di traslocazione : 1/3 con sindrome di Down. (b) 1 normale fenotipicamente e cromosomicamente ($2n = 46$) : 1 portatore di traslocazione 21/22, fenotipicamente normale ($2n - 1 = 45$) : 1 monosomico per il cromosoma 21, abortito precocemente durante la gravidanza ($2n - 1 = 45$) : 1 con traslocazione 21/22 che è essenzialmente trisomico per i bracci lunghi del 21 ($2n = 46$) e fenotipicamente con sindrome di Down. (c) 1 normale fenotipicamente e cromosomicamente ($2n = 46$) : 1 portatore di traslocazione 21/22, fenotipicamente normale ($2n - 1 = 45$) : 1 monosomico per il 22, abortito precocemente nella gravidanza ($2n - 1 = 45$) : 1 con cromosoma traslocato 21/22 che è essenzialmente trisomico per i bracci lunghi del 22 ($2n = 46$), fenotipo non specificato. (d) 1 monosomico ($2n - 1$) per il 21, abortito precocemente nella gravidanza : 1 cromosoma traslocato 21/21 che è essenzialmente trisomico per i bracci lunghi del 21 e fenotipicamente Down. (e) 1 su 3 per la parte (c); 100% per la parte (d).
- 9.45. (a) Maschio (b) L'idiogramma contiene un cromosoma in più del gruppo G ($2n + 1 = 47$). Non si può determinare se il cromosoma in più è 21, 22 o Y. Se il paziente ha le caratteristiche fisiche della sindrome di Down, il cromosoma in più è il 21.

CAPITOLO 10

I fattori citoplasmici

GLI EFFETTI MATERNI

Alcuni attributi della progenie non sono espressione dei suoi geni, ma piuttosto di quelli della madre. Può trattarsi di effetti effimeri oppure essi possono persistere attraverso tutto l'arco dell'esistenza di un individuo. Le sostanze che producono effetti materni non si perpetuano da sé, ma devono venir sintetizzate ex novo in ogni generazione filiale da parte dell'appropriato genotipo materno.

Esempio 10.1. Un gene dominante *K* nella tignola della farina (*Ephestia*) produce una sostanza di tipo ormonale, chiamata *cinurenina*, che è implicata nella sintesi di pigmento. Il genotipo recessivo *kk* non dà cinurenina e non permette la sintesi di pigmento. Le femmine con gene *K* producono uova contenenti una piccola quantità di cinurenina. Per un breve tempo durante lo sviluppo precoce, una larva può utilizzare questa riserva di cinurenina per produrre pigmento anche se il suo genotipo è *kk*. Il colore sbiadisce via via che la larva cresce perché la cinurenina fornita dalla madre viene consumata.

Esempio 10.2. Il senso di avvolgimento della conchiglia nella chiocciola *Limnaea* può essere *destrorso*, come una vite che si avvita verso destra, o *sinistrorso*, come una vite che si avvita verso sinistra. Il genotipo materno organizza il citoplasma dell'uovo in modo tale che la segmentazione dello zigote seguirà l'uno o l'altro di questi due modelli senza tener conto del genotipo dello zigote stesso. Se la madre possiede il gene dominante *s*⁺, tutta la sua progenie avrà la conchiglia con avvolgimento destrorso; se possiede un genotipo *ss*, tutta la sua progenie avrà una conchiglia con avvolgimento sinistrorso. Questo tipo di conchiglia persisterà per tutta la vita dell'individuo.

I PLASMAGENI

Il comportamento di alcuni elementi genetici indica che essi non sono situati sui cromosomi. La più piccola unità extracromosomica è chiamata *plasmagene*. Tutti i plasmageni di una cellula costituiscono il *plasmone*. Il citoplasma contiene parecchi organelli che possono avere continuità fisica da una generazione all'altra. Si ammette che essi non si formino *ex novo* (cioè siano sintetizzati dalla cellula a partire da particelle elementari), ma siano prodotti per duplicazione di un organello preesistente. I centrioli, che organizzano le regioni dei poli durante la divisione, probabilmente si riproducono come i granuli basali (qualche volta chiamati blefaroplasti o cinetosomi), ai quali si attaccano ciglia e flagelli. I mitocondri e i plastidi probabilmente si sviluppano da strutture indifferenziate come i proplastidi. Il fatto che nei mitocondri e nei plastidi sia stato trovato DNA, è una prova che indica come questi organelli potrebbero essere i vettori di un'informazione genetica. Altri organelli quali i microsomi, i lisosomi, l'apparato di Golgi, ecc. possono pure essere la sede di plasmageni, ma non vi sono prove al momento che consentano di limitare il sito dei fattori genetici extranucleari a queste strutture.

I caratteri con una base extranucleare sono identificati dalle prove accumulate in base a un certo numero di criteri diagnostici, come viene esemplificato nei seguenti casi.

- (1) Differenze negli incroci reciproci, che non possono essere attribuite al fatto che si tratti di caratteri legati al sesso o a qualche altra base cromosomica, tendono a coinvolgere fattori extranucleari.
 - (a) Quando la progenie presenta solo le caratteristiche della madre, è in atto un'eredità di tipo materno. Se questo si può attribuire a contributi citoplasmici diversi da parte del padre e della madre, allora si sospetta un'eredità mediante plasmageni.