
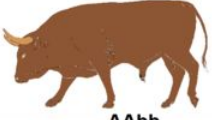




Dihybrid Inheritance







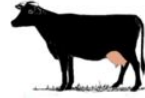









P	 aaBB	 AAbb
F ₁	 AaBb	 AaBb

A = allele for solid colour
a = allele for spotting

B = allele for black
b = allele for brown

Capital letter means dominant allele.

Lower case means recessive allele.

F ₂	AB	Ab	aB	ab
AB	 AABB	 AABb	 AaBB	 AaBb
Ab	 AABb	 AAbb	 AaBb	 Aabb
aB	 AaBB	 AaBb	 aaBB	 aaBb
ab	 AaBb	 Aabb	 aaBb	 aabb

Le leggi di Mendel

Le basi dell'ereditarietà e le malattie monogeniche

INDICE

In copertina

Incrocio diibrido.

https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Law_of_independant_assortment.png

G. Mendel. Le conoscenze, il metodo e il percorso

Il contesto scientifico ai tempi di Mendel

RICAPITOLANDO ...

La ricerca: da Mendel alla scoperta del DNA

Genetica classica. Il carattere mendeliano

Malattie genetiche. Malattie monogeniche

Author credits.

Sitografia

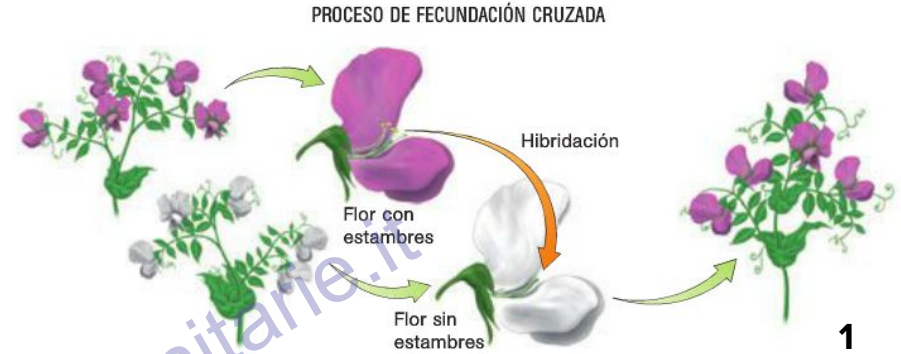
MENDEL

Le conoscenze, il metodo, il percorso

BioTechnologySanitarie.it

Mendel. Le conoscenze, il metodo, il percorso

- Chi era Mendel?
- Quando è vissuto?
- Perché era interessato agli studi sull'ereditarietà?
- Perché si è dedicato allo studio dei piselli?
- Quali sono state le sue conclusioni?
- Il suo lavoro è stato riconosciuto subito?





4

MENDEL (1822 - 1884) Nato Johann, prende il nome di Gregor quando diventa monaco agostiniano

MENDEL **BIOLOGO, MATEMATICO, MONACO**

INFANZIA. Aiutando il padre nella fattoria di famiglia (in Moravia) impara ad incrociare le piante e a curare le api.

1840 - 1843. All'Università di Olomouc (in Moravia) studia filosofia, fisica e matematica mentre Nestler vi conduce studi sull'ereditarietà in piante e animali.



P. Anselm Rambousek P. Antonin Alt P. Thomas Bratranek P. Josef Lindenthal P. Gregor Mendel
P. Benedikt Fogler P. Paul Křížkovský P. Baptist Vorthey P. Cyrill Napp P. Alipius Winkelmeyer P. Wenzel Šembera

Plate III. Gregor Johann Mendel among his Fellow-Monks

MENDEL insieme ai suoi confratelli nel monastero St. Thomas di Brno (attualmente nella Repubblica Ceca)

MENDEL BIOLOGO, MATEMATICO, MONACO

6 AGOSTO 1847

MONASTERO ST. THOMAS

Mendel prende i voti e diventa monaco agostiniano.

Probabilmente anche per poter continuare gli studi.

Infatti l'ordine considerava lo studio la più alta forma di orazione.



Impollinazione artificiale tra due fiori di melo

MENDEL BIOLOGO, MATEMATICO, MONACO

1853

Mendel conosce due accademici che avranno una grossa influenza sui suoi studi.

Andreas von Ettingshausen gli insegna il calcolo combinatorio.

Franz Unger lo aggiorna sulle tecniche più avanzate di impollinazione artificiale.



Pisum sativum (pisello odoroso)

MENDEL

BIOLOGO, MATEMATICO, MONACO

1856 -1863

Mendel porta avanti la sua ricerca personale sull'ereditarietà dei caratteri.

1. Sceglie il soggetto: *Pisum sativum*
2. Ottiene le linee pure e le incrocia
3. Archivia i risultati di centinaia e centinaia di generazioni.
4. Elabora matematicamente i risultati

Analizziamo i punti, uno per uno

1. Pisum sativum



Pisum sativum (pisello odoroso)

Leguminosa coltivata in tutto il mondo fin dal neolitico.

I semi vengono utilizzati per l'alimentazione umana e animale

1. Pisum sativum

La scelta di Mendel è oculata.












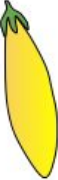


- I piselli possono essere seminati più volte l'anno.
- Ogni baccello contiene da 2 a 10 semi.
- I caratteri su cui può lavorare sono 7 (slide successiva) e ogni carattere presenta solo due varianti.

Abbondanza di
materiale da
analizzare.

1856-1863 →
5000 piante

I sette caratteri delle piante di pisello usate da Mendel nei suoi esperimenti sull'ereditarietà

1. Pisum sativum

<u>Fiori</u> Colore	<u>Semi</u> Forma Colore polpa		<u>Baccello</u> Forma Colore		<u>Stelo</u> Altezza Posizione fiore	
 viola	 liscio	 gialla	 turgido	 verde	 alta	 assiale
 bianco	 rugoso	 verde	 corrugato	 giallo	 nana	 terminale

2. Linee pure ed incroci

Prima di iniziare ad incrociare le piante di pisello lavora per due anni per ottenere linee pure.

In altre parole deve essere sicuro di partire con piante che incrociandosi tra di loro trasmettano solo quella variante del carattere. Dalle piante con piselli verdi per esempio deriveranno solo piante con piselli verdi. Viceversa piante con piselli gialli mostreranno sempre la stessa caratteristica nelle generazioni successive.

2. Linee pure ed incroci



Quindi inizialmente Mendel, per ottenere linee pure con cui partire nei suoi esperimenti, incrocia per più generazioni solo individui con la stessa variante di uno dei 7 caratteri.

Piselli a seme verde con piselli a seme verde, piselli a semi gialli con piselli a semi gialli. E così via per ognuna delle varianti dei 7 caratteri.



Fiore violetto di pisello

2. Linee pure ed incroci



C'è da tenere presente che le piante di pisello hanno fiori con entrambi gli organi sessuali. In questi casi il polline dalle **antere** (organo maschile) cade spontaneamente sulla parte superiore del carpello o **pistillo** (organo femminile) procedendo quindi alla fecondazione. In natura si ha quindi un' *autoimpollinazione*.



2. Linee pure ed incroci



Mendel nei suoi esperimenti interviene direttamente.

Asporta le antere dal fiore prima che raggiungano la maturazione, evitando così l'autoimpollinazione.

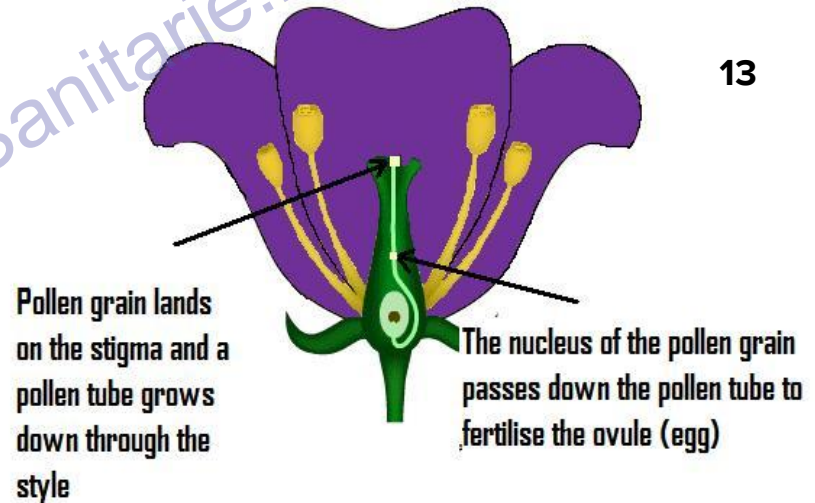
Preleva il polline da un'altra pianta e feconda il carpello della prima pianta (*fecondazione incrociata*).



2. Linee pure ed incroci

Per capire meglio cosa avviene in natura ecco di lato il disegno che evidenzia l'organo femminile e quello maschile di un fiore qualsiasi e l'impollinazione diretta del pistillo di un fiore da parte del polline del medesimo fiore

(*autoimpollinazione* o *autogamia*)



2. Linee pure ed incroci

Nella foto di lato, invece, viene mostrata la f*fecondazione incrociata* (detta anche *impollinazione eterogama*) tra due fiori di melo. Le antere con il polline di un fiore vengono messe a contatto con il pistillo del fiore di un individuo diverso della stessa specie.



Impollinazione artificiale tra due fiori di melo

3. Incroci ed archiviazione dei risultati

Negli anni successivi ai primi due, dopo aver ottenuto le linee pure per ognuno dei sette caratteri e per ciascuna delle due varianti, si dedica a diversi incroci ma non in modo confuso. Ha un progetto preciso che parte dall'esigenza di avere migliaia di risultati.

Sa che le leggi della probabilità si basano sui grandi numeri e quindi grandi numeri deve ottenere.

3. Incroci ed archiviazione dei risultati

Con metodo e molta pazienza incrocia le piante che differiscono per le varianti di un solo carattere alla volta.

Piante con piselli a seme verde con piante con piselli a semi giallo.

Piante con piselli a semi lisci con piante con piselli a semi rugosi.

Piante con fiori bianchi con piante a fiori violetti.

3. Incroci ed archiviazione dei risultati

I caratteri sono ben evidenti e non ha nessuna difficoltà a registrare i risultati.

Usa un metodo preciso anche per le registrazioni.







Generazione di piante sottoposte al primo incrocio = **P** (da parens che in latino significa genitore)

Il risultato del primo incrocio o prima generazione filiale = **F₁**

Il risultato dell'incrocio di due individui della prima generazione filiale ovvero la seconda generazione filiale = **F₂**

3. Incroci ed archiviazione dei risultati

INCROCI DI LINEE PURE: prima generazione

P		x	
F₁			
P		x	
F₁			

14

I risultati di ogni incrocio tra linee pure differenti per le due varianti di un solo carattere hanno sempre lo stesso risultato: la prima generazione filiale è costituita da individui tutti uguali tra di loro perché manifestano la stessa variante.

3. Incroci ed archiviazione dei risultati

Questi i risultati per tutti i 7 caratteri presi in considerazione

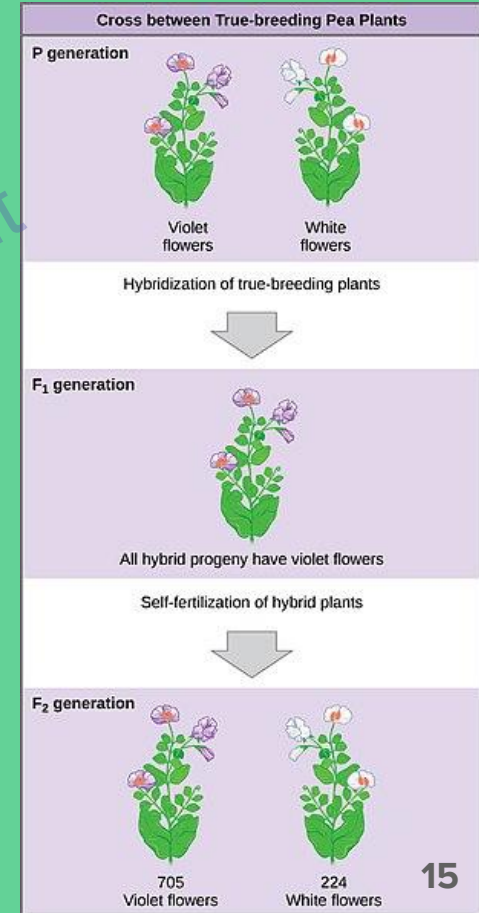
Tipo di incrocio	Risultato in F ₁
seme liscio x seme rugoso	seme liscio
seme giallo x seme verde	seme giallo
fiore violetto x fiore bianco	fiore violetto
baccello turgido x baccello corrugato	baccello turgido
baccello verde x baccello giallo	baccello verde
fiore assiale x fiore terminale	fiore assiale
pianta alta x pianta nana	pianta alta

L'ipotesi

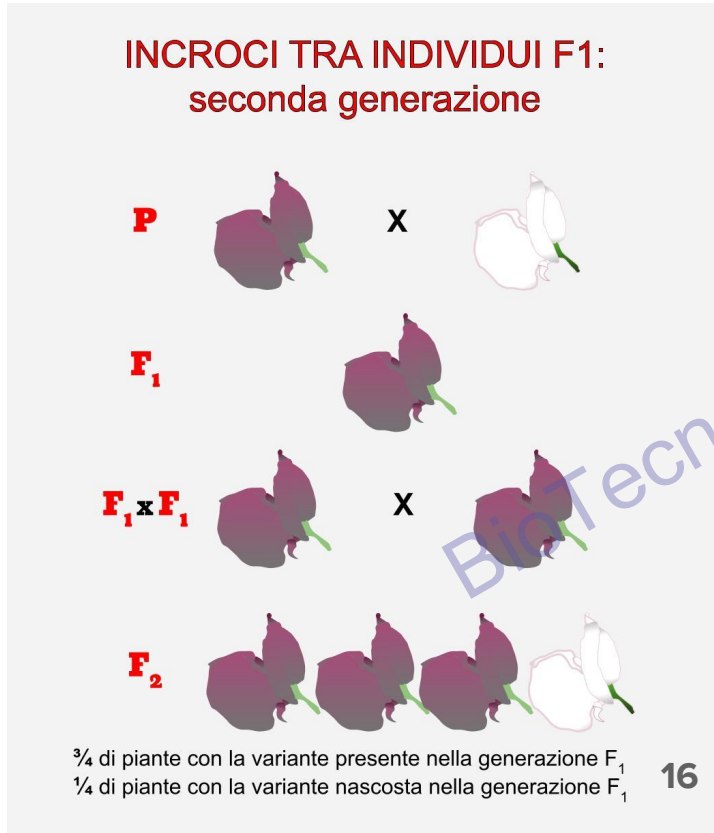
Come spiegare che tutti gli individui della prima generazione filiale sono uguali?

Tra le due varianti dello stesso carattere (aspetto dei semi o colore dei fiori o lunghezza della pianta ...) una delle due nasconde l'altra o meglio domina sull'altra? Può essere una cosa definitiva anche per le generazioni successive?

Per rispondere a questa domanda Mendel deve aspettare gli esiti della seconda generazione e ... osserva e conta.



3. Incroci ed archiviazione dei risultati



Di lato i risultati ottenuti da Mendel lasciando le piantine appartenenti alla prima generazione filiale libere di autoimpollinarsi.

Per ognuno dei sette caratteri considerati ha sempre avuto la stessa situazione nella generazione F₂:

- $\frac{3}{4}$ di piante con la variante espressa nella generazione F₁
- $\frac{1}{4}$ di piante con la variante nascosta nella generazione F₁

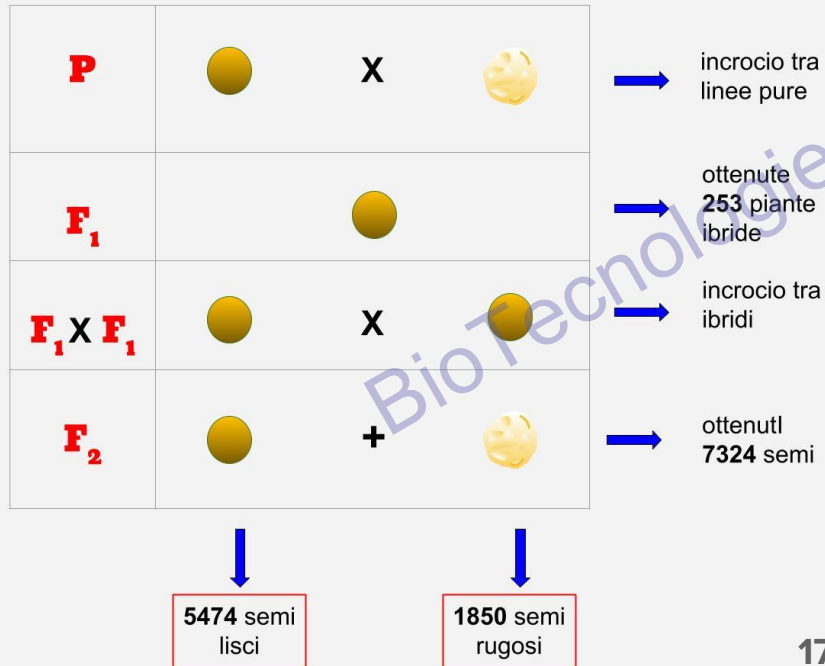
3. Incroci ed archiviazione dei risultati

Visto che lo stesso Mendel nel suo lavoro scritto nel 1865 e pubblicato nel 1866, **Experiments on Plant Hybridization** (2), usa i termini ibridi per gli individui della prima generazione filiale e i termini dominante per la variante espressa nella generazione F_1 e recessivo per la variante che ricompare nella generazione F_2 , d'ora in poi verranno utilizzati anche in questa presentazione.

Nella pagina successiva sono riportati i dati sperimentali ottenuti dallo studioso

3. Incroci ed archiviazione dei risultati

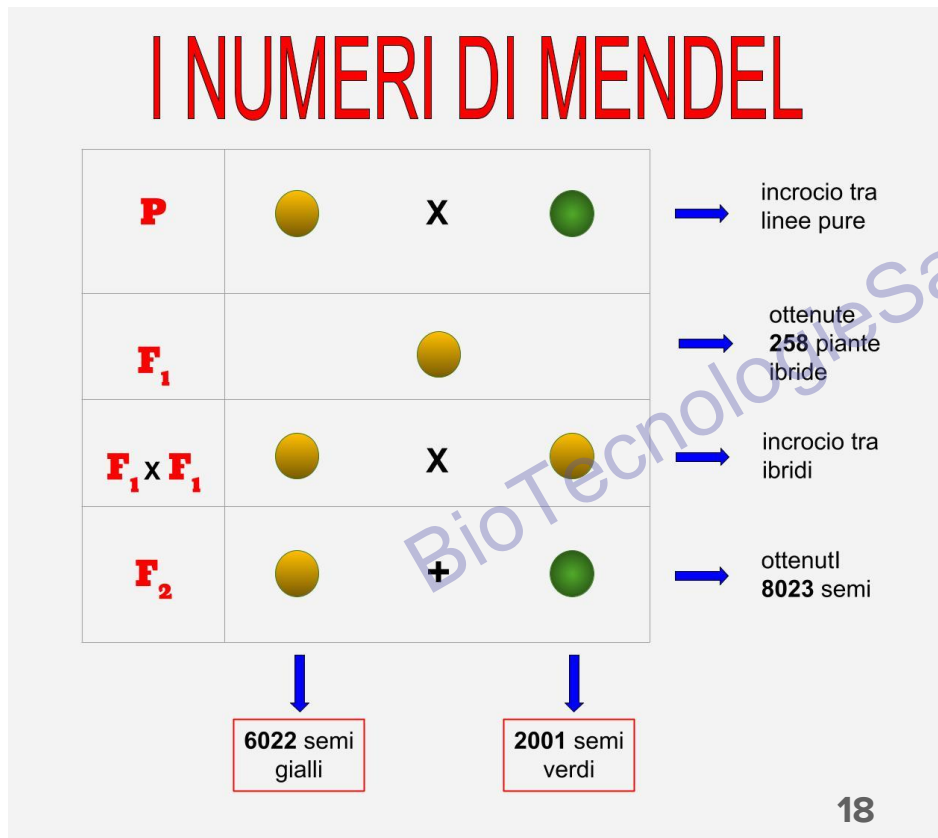
I NUMERI DI MENDEL



17

Questi i dati ottenuti da Mendel nel secondo anno di esperimenti con l'incrocio degli ibridi della prima generazione che differivano per l'aspetto dei semi (semi lisci e rugosi). E queste le sue conclusioni tratte dalla pubblicazione. Da ciò si deduce il rapporto 2,96 a 1
“Therefrom the ratio 2.96 to 1 is deduced”(2)

3. Incroci ed archiviazione dei risultati



Altri dati ottenuti da Mendel nel secondo anno di esperimenti con gli incroci degli ibridi della prima generazione che differivano per il colore dell'album dei semi (giallo e verde). E queste le sue conclusioni tratte dalla pubblicazione. Il loro rapporto, quindi, è di 3,01 a 1
“Their ratio, therefore, is as 3.01 to 1”(2)

3. Incroci ed archiviazione dei risultati

Lo studioso si sofferma anche sulla distribuzione dei piselli all'interno dei singoli baccelli rilevando che ad esempio per quanto riguarda il colore o l'aspetto dei semi la variante recessiva non è mai presente in più di 5 unità su un numero massimo di 9 semi per baccello.

Così come nei baccelli ben sviluppati è raro trovare varianti recessive.

Tutto ciò fa capire quanto era minuziosa la sua ricerca e rigoroso il metodo applicato.

3. Incroci ed archiviazione dei risultati

Ho riportato soltanto 2 dei sette esperimenti condotti da Mendel (aspetto e colore dei semi).

Come si può leggere a pagina 12 e 13 della sua pubblicazione (2) i numeri hanno sempre confermato il rapporto

3:1

anche negli altri 5 esperimenti relativi ai rimanenti caratteri.

Il passo successivo

I dati raccolti però non bastano a Mendel. Fanno solo capire che la variante recessiva ricompare.

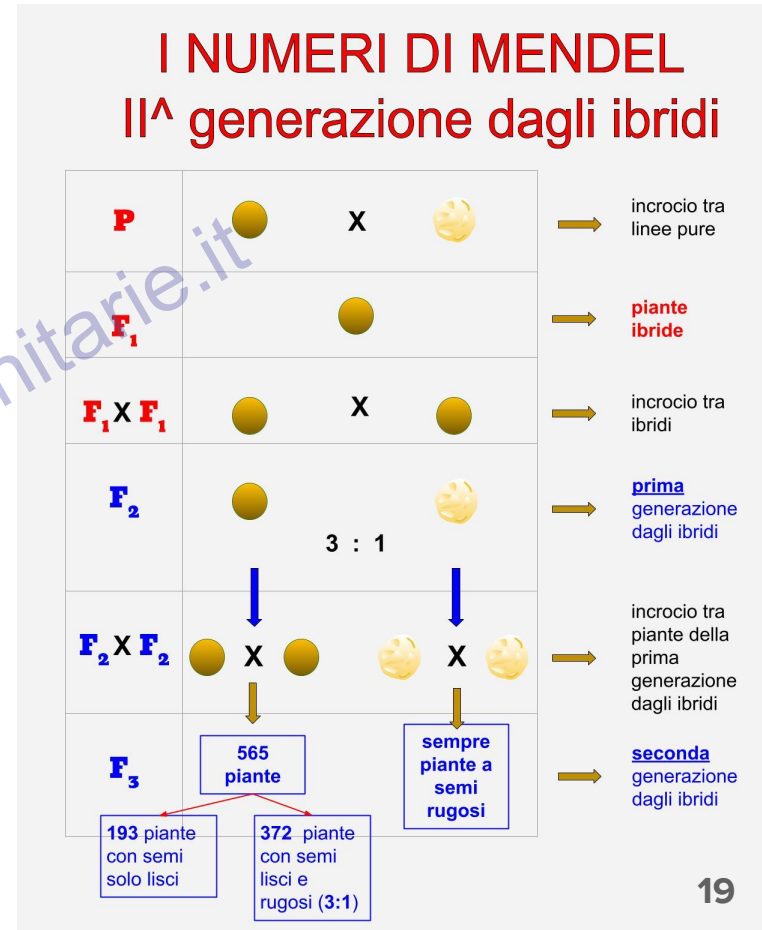
A questo punto vuole verificare cosa succede con l'incrocio delle piante ottenute dalla prima generazione degli ibridi, cioè con l'incrocio delle piante della generazione F_2 .

Dall'incrocio di piante con variante recessiva ottiene sempre piante con la variante recessiva.

I dati dell'incrocio di piante con la variante dominante, in uno dei suoi esperimenti, sono riportati nella slide successiva.

3. Incroci ed archiviazione dei risultati

L'esperimento indicato nell'immagine di lato riguarda l'incrocio tra piante della prima generazione ottenuta dagli ibridi che differivano per l'aspetto dei semi, liscio e rugoso. Oltre ai numeri già citati c'è da evidenziare il rapporto tra forme ibride e costanti che in questo caso risulta 1,93:1 (2)



4. Elaborazione matematica dei risultati

I dati degli altri sei esperimenti sui restanti caratteri sono tutti allineati sui numeri ottenuti dal primo.

Ed ecco le conclusioni di Mendel.

“Since the members of the first generation spring directly from the seed of the hybrids, it is now clear that the hybrids form seeds having one or other of the two differentiating characters, and of these one-half develop again the hybrid form, while the other half yield plants which remain constant and receive the dominant or the recessive characters in equal numbers” (2)

4. Elaborazione matematica dei risultati

La traduzione letterale è la seguente.

Poiché i membri della prima generazione (la F_2 nelle immagini) derivano direttamente dal seme degli ibridi, è ormai chiaro che gli ibridi formano semi aventi l'uno o l'altro dei due caratteri differenzianti, e di questi una metà sviluppano nuovamente la forma ibrida, mentre l'altra metà produce piante che rimangono costanti e ricevono in egual numero i caratteri dominanti o recessivi.

Ciò porta alla definizione delle prime due leggi di Mendel.

4. Elaborazione matematica dei risultati: legge della dominanza

Intanto Mendel afferma che ogni carattere è espresso da due varianti. Le chiama *fattori ereditari* distinguendo una forma dominante ed una recessiva.

Per poter spiegare i suoi risultati conclude che incrociando due linee pure che differiscono per un solo carattere si ottiene sempre una prima generazione filiale in cui tutti gli individui sono uguali (ibridi) ed esprimono la variante dominante (**legge dell'uniformità degli ibridi o della dominanza**). Ma tutti gli individui hanno ricevuto dai genitori ambedue le forme, altrimenti non si spiegherebbero i risultati degli esperimenti successivi.

4. Elaborazione matematica dei risultati

Lo stesso Mendel nei suoi scritti trova la maniera di semplificare l'esposizione cominciando ad usare delle lettere. Maiuscole per la variante dominante e minuscole per le varianti recessive.

Proviamo anche noi a vedere cosa succede incrociando due ibridi della prima generazione filiale ottenuti da linee pure che differiscono per l'aspetto del seme liscio o rugoso.

$$F_1 = Ll$$

Ogni ibrido formerà metà dei gameti con il fattore L e metà con il fattore l.

Vediamo cosa succede con gli incroci.

4. Elaborazione matematica dei risultati

Incrocio tra due ibridi della
generazione F_1

Ll x **Ll**

50% **L** e 50% **l**

50% **L** e 50% **l**

gameti

Possibili incroci



LL Ll Ll ll

3 : 1

$\frac{3}{4}$ degli individui esprimono la variante dominante e $\frac{1}{4}$ la variante recessiva

4. Elaborazione matematica dei risultati: legge della segregazione

Quanto riprodotto nella scheda precedente viene riassunto nella **legge della segregazione**, la seconda legge di Mendel.

“... gli ibridi formano semi aventi l'uno o l'altro dei due caratteri differenzianti, e di questi una metà sviluppano nuovamente la forma ibrida, mentre l'altra metà produce piante che rimangono costanti e ricevono in egual numero i caratteri dominanti o recessivi.”

LL

1

forma dominante

Ll Ll

2

forma ibrida

ll

1

forma recessiva

4. Elaborazione matematica dei risultati: legge della segregazione

La stessa legge può essere espressa, in termini più moderni, anche in questo modo:

quando un individuo produce gameti, i fattori ereditari si separano, cosicché ciascun gamete ne riceve soltanto una copia.

Attualmente, con lo sviluppo delle conoscenze che Mendel all'epoca non aveva, si parla di geni al posto dei fattori ereditari e di alleli al posto delle varianti.

Ma questo argomento verrà esposto più avanti. Per il momento seguiamo ancora il percorso di Mendel.

Il passo successivo

L'interesse di Mendel non si ferma qui.

Cosa succede se si incrociano piante che differiscono per più di un carattere alla volta?

INCROCI TRA PIANTE CHE DIFFERISCONO PER 2 CARATTERI



Piante a
seme giallo liscio

X



Piante a
seme verde rugoso

3. Incroci con più caratteri ed archiviazione dei risultati

Mendel indica con le lettere i due caratteri che decide di incrociare.

A	seme liscio	a	seme rugoso
B	albume giallo	b	albume verde

All'inizio incrocia le linee pure

$AB \times ab$

Ottiene in prima generazione (F_1) individui tutti uguali tra di loro con le due varianti dominanti → **semi gialli e lisci**

3. Incroci con più caratteri ed archiviazione dei risultati

Le piante in seconda generazione sono **15**; producono in totale **556** semi così distribuiti in base ai caratteri.

315 a seme liscio e giallo

101 a seme rugoso e giallo

108 a seme liscio e verde

32 a seme rugoso e verde

Questi semi appaiono spesso contemporaneamente nello stesso baccello.

3. Incroci con più caratteri ed archiviazione dei risultati

Mendel non può certo formulare una legge sulla base di un solo esperimento e di un numero così esiguo di risultati. E poi vuole capire.

Così l'anno successivo semina i piselli ottenuti e trascrive puntigliosamente tutti i risultati di colore e aspetto dei semi; evidenzia anche il numero effettivo di piante cresciute e quindi i semi che non hanno germogliato.

Chi vuole può seguire i ragionamenti mendeliani a partire da pagina 17 (2) e leggere anche i successivi esperimenti con lo stesso obiettivo del primo.

4. Elaborazione matematica dei risultati: legge dell'assortimento indipendente dei caratteri

Ciò che ci interessa sono le sue conclusioni che portano alla formulazione della **legge dell'assortimento indipendente dei caratteri**.

Incrociando due individui che differiscono per due caratteri espressi ciascuno da una coppia di varianti, ciascuna variante viene ereditata indipendentemente dall'altra.

Le varianti si distribuiscono in un rapporto di 9:3:3:1

4. Elaborazione matematica dei risultati: legge dell'assortimento indipendente dei caratteri

Confrontate i numeri ottenuti dal primo esperimento ...

315 a seme liscio e giallo

101 a seme rugoso e giallo

108 a seme liscio e verde

32 a seme rugoso e verde

... con il rapporto 9:3:3:1

EXPERIMENTS IN PLANT
HYBRIDIZATION

(1865)
GREGOR MENDEL

Read at the February 8th, and March 8th, 1865, meetings of the Brünn Natural History Society

Mendel, Gregor. 1866. Versuche über Pflanzenhybriden. Verhandlungen des naturforschenden Vereines in Brünn, Bd. IV für das Jahr 1865, Abhandlungen, 3–47

MENDEL BIOLOGO, MATEMATICO, MONACO

1865 -1866

Mendel presenta i suoi risultati ma il mondo scientifico di allora non è ancora pronto ad accettare completamente le sue conclusioni, troppo innovative. Appoggia solo il contributo dei genitori attraverso i gameti, già noto, ma non la trasmissione indipendente delle varianti.

IL CONTESTO SCIENTIFICO AI TEMPI DI MENDEL

BioTechnologyCenter.it

Contesto scientifico ai tempi di Mendel

Buona parte dell'800 è stata dominata dal “*modello del mescolamento*”. Si riteneva cioè che i fattori ereditari dei genitori si trasmettessero ai figli esattamente come quando mescoliamo i colori delle tempere per dipingere: blu e rosso danno il viola, rosso e verde il giallo e così via. Con l'andare del tempo qualsiasi popolazione sarebbe stata caratterizzata dall'uniformità ma la realtà che ci circonda contraddice ampiamente tale modello. Molto difficile quindi per la comunità scientifica di allora poter accettare una teoria rivoluzionaria come quella di Mendel.

RICAPITOLANDO ...

BioTechnologySanitarie.it

RICAPITOLANDO ... le conoscenze

- ★ **Johann Mendel** (1822-1884) ha buone conoscenze teoriche e pratiche delle tecniche per incrociare le piante; all'università studia matematica e frequenta ambienti accademici in cui si esplora l'ereditarietà; è un buon osservatore.
- ★ Nel 1847 **prende i voti** (probabilmente per poter continuare a studiare) e sceglie il nome Gregor come monaco agostiniano.
- ★ **1853**: conosce due professori universitari che lo introducono rispettivamente al calcolo combinatorio e alle tecniche più avanzate di fecondazione incrociata

RICAPITOLANDO ... le conoscenze

- ★ **1856 - 1863** Mendel porta avanti la sua ricerca personale sull'ereditarietà. È convinto, al contrario dell'opinione diffusa del mondo accademico di allora, che i fattori ereditari vengano trasmessi immutati dai genitori alla prole. L'idea predominante allora era che venissero trasmessi mescolati come quando si mescolano i colori.
Dal punto di vista biologico l'unica conoscenza di Mendel era l'esistenza dei gameti. Non aveva idea di cosa fosse il DNA, i cromosomi, i geni ... quindi il suo linguaggio era molto diverso da quello attuale.

RICAPITOLANDO ... il metodo

- ★ Pianifica un **esperimento complesso, con metodo scientifico**
 - Sceglie il soggetto: *Pisum sativum*.
Le piante di pisello possono essere seminate più volte l'anno e i piselli nei baccelli sono numerosi. Gli esemplari da esaminare sono un buon campione statistico.
 - Sceglie 7 caratteri ben chiari e distinguibili da osservare e li studia singolarmente. (slide 11)
 - Ottiene le linee pure e le incrocia (slide 12 - 18)
 - Archivia i risultati di centinaia e centinaia di generazioni. (slide 19 - 31)
 - Elabora matematicamente i risultati ed ottiene le prime due leggi (slide 32 - 38)

RICAPITOLANDO ... il metodo







- ★ Sulla base dei risultati ottenuti amplia il perimetro di sperimentazione e **decide di studiare contemporaneamente la trasmissione di due caratteri** (slide 39 - 44)
 - Ottiene le linee pure e le incrocia
 - Archivia i risultati di numerose generazioni.
 - Elabora matematicamente i risultati e formula la terza legge.
- ★ **1865 - 1866** Mendel presenta i suoi risultati ([Experiments in Plant Hybridization](#)) ma le sue conclusioni sono troppe innovative per i tempi.

Nelle slide successive vengono ricordate le 3 leggi schematicamente

RICAPITOLANDO ... i risultati: prima legge

Dai risultati dei suoi incroci tra piante di pisello che differiscono per un solo carattere Mendel capisce che ognuno di essi si presenta in una forma dominante e in una recessiva. Per esempio il colore viola dei fiori domina sul bianco e la polpa gialla dei piselli sulla verde. Come fa a dedurlo? Osservando i risultati della prima (F_1) e della seconda generazione (F_2)







INCROCI DI LINEE PURE: prima generazione

P		X	
F₁			
P		X	
F₁			

RICAPITOLANDO ... i risultati: prima legge

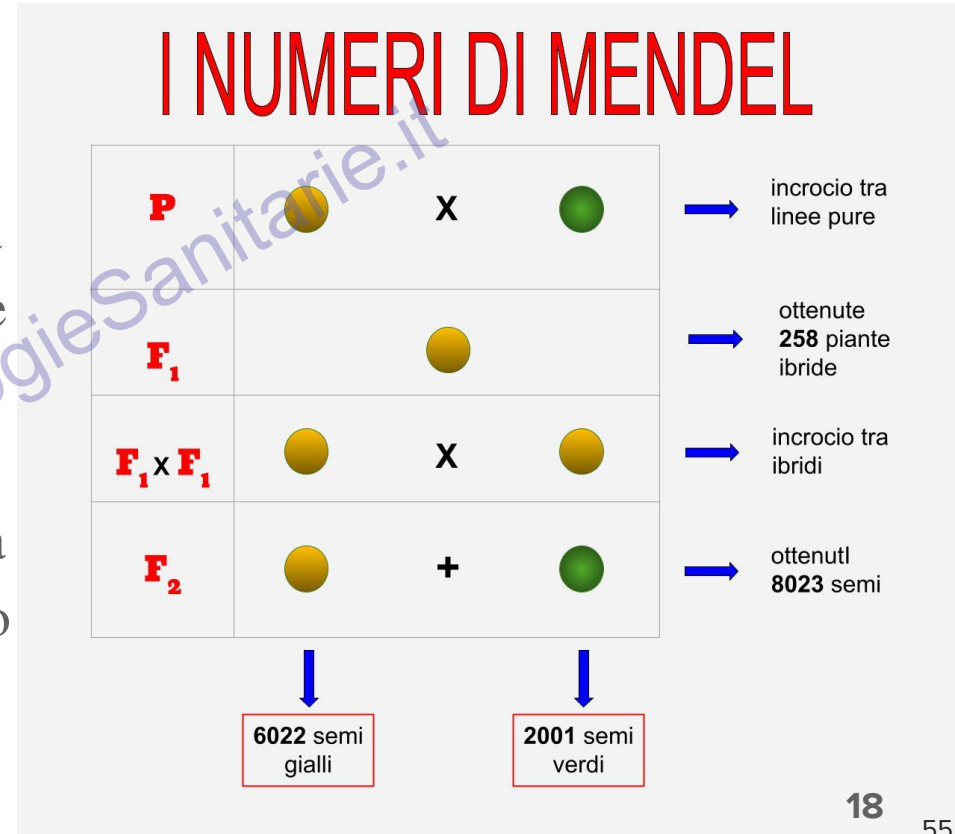
Incrociando due linee pure (generazione parentale **P**) che differiscono per il colore dei fiori o il colore della polpa dei piselli si ottiene sempre una prima generazione filiale **F₁** in cui tutti gli individui sono uguali ed esprimono la variante dominante (**legge dell'uniformità degli ibridi o della dominanza**).

INCROCI DI LINEE PURE: prima generazione

P		x	
F₁			
P		x	
F₁			

RICAPITOLANDO ... i risultati: seconda legge

La variante recessiva è destinata a ricomparire, quando si incrociano tra di loro gli individui della prima generazione F_1 . Qualsiasi carattere venga esaminato le due varianti, dominante e recessiva, si presentano nel **rapporto 3:1** nella generazione F_2 . Questo raccontano i numeri degli esperimenti di Mendel ancora oggi validi.



RICAPITOLANDO ... i risultati: seconda legge

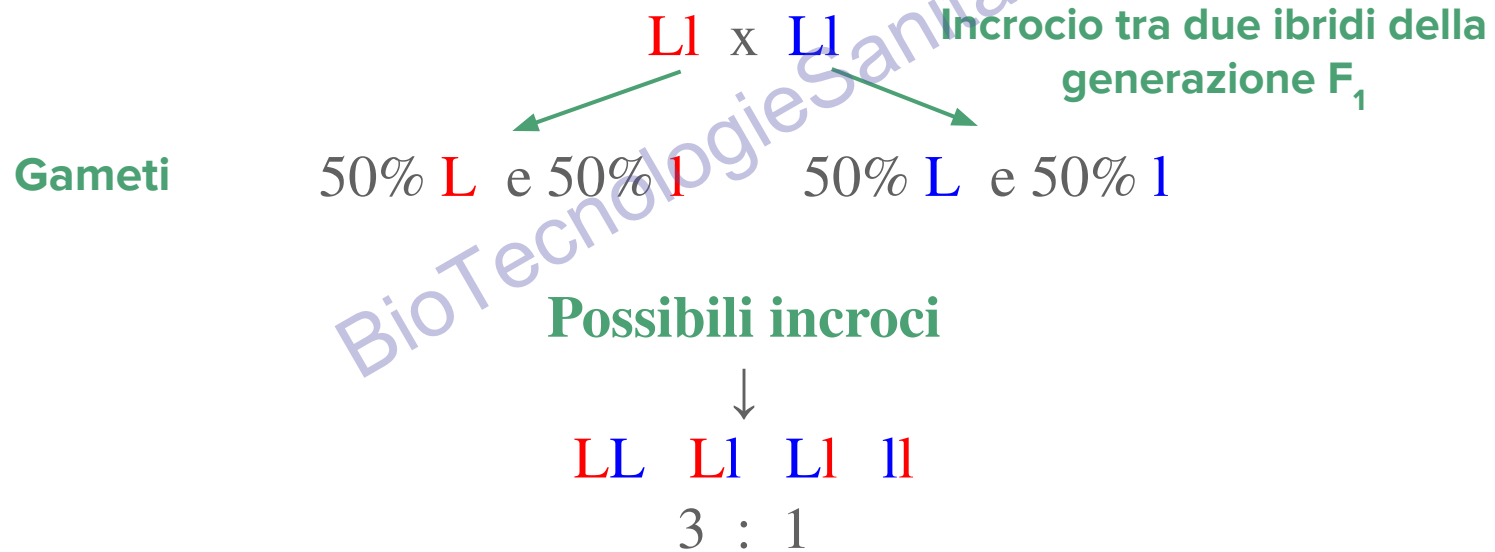
Quindi la generazione F_1 è formata da individui tutti uguali che manifestano la variante dominante ma nello stesso tempo mascherano la variante recessiva. L'unica spiegazione possibile per lo scienziato è che quando un individuo produce gameti, le varianti dei caratteri ereditari si separano, cosicché ciascun gamete ne riceve soltanto una copia.

Questa è **la seconda legge di Mendel o legge della segregazione.**

La slide successiva chiarisce ulteriormente l'argomento.

RICAPITOLANDO ... i risultati: seconda legge

Chiamiamo **L** la variante dominante della polpa gialla ed **l** quella recessiva



$\frac{3}{4}$ degli individui esprimono la variante dominante e $\frac{1}{4}$ la variante recessiva

RICAPITOLANDO ... i risultati: terza legge

Successivamente Mendel studia la trasmissione contemporanea di due caratteri.

Riporto i dati estratti dalla pubblicazione dello scienziato.

Incrocia due piante di pisello che differiscono per l'aspetto del seme (liscio e rugoso) e per il colore dell'albume (giallo e verde). Generazione **P**.

Ottiene una prima generazione F_1 di piante tutte a semi gialli e lisci ma ibride secondo la legge della dominanza.

Incrocia due di queste piante.

Nella prossima slide i risultati.

RICAPITOLANDO ... i risultati: terza legge

Le piante in seconda generazione F_2 sono **15**; producono in totale **556** semi così distribuiti in base ai caratteri.

315 a seme liscio e giallo

101 a seme rugoso e giallo

108 a seme liscio e verde

32 a seme rugoso e verde

È evidente che le varianti di entrambi i caratteri sono state trasmesse in modo indipendente l'una dall'altra vista anche la presenza di nuove combinazioni rispetto alla generazione parentale (seme rugoso e giallo - seme liscio e verde)

RICAPITOLANDO ... i risultati: terza legge

I risultati successivi ottenuti mescolando a due a due i famosi 7 caratteri scelti fin dall'inizio da Mendel confermano sempre la stessa proporzione.

Le varianti si distribuiscono in un **rapporto di 9:3:3:1**

Tutto ciò porta lo scienziato alla formulazione della **legge dell'assortimento indipendente dei caratteri** (terza legge).

Incrociando due individui che differiscono per due caratteri espressi ciascuno da una coppia di varianti, ciascuna variante viene ereditata indipendentemente dall'altra.

LA RICERCA: DA MENDEL ALLA SCOPERTA DEL DNA

BioTechnologieSanitarie.it

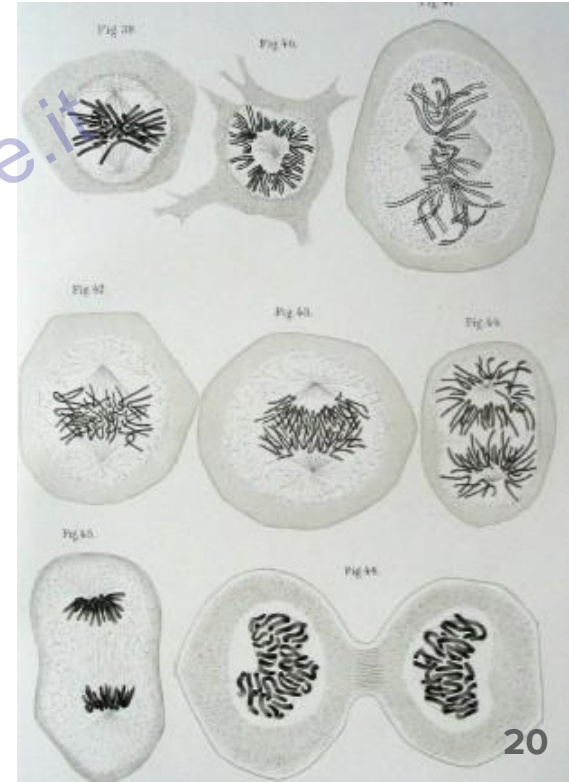
La ricerca: da Mendel alla scoperta del DNA

- Che ne è stato dei risultati delle ricerche di Mendel?
- Dal momento che ancora oggi se ne parla e le sue leggi sono alla base dell'ereditarietà, pur con qualche limite, è ovvio che qualcuno ha trovato la sua pubblicazione. Quando e dove è successo? e soprattutto chi è stato?
- Tra la pubblicazione dei risultati mendeliani (1865 - 1866) e la presentazione del modello tridimensionale del DNA (1953) quali sono state le tappe della ricerca scientifica che hanno aiutato a capire cosa sono i fattori ereditari di Mendel dal punto di vista chimico?

La ricerca: da Mendel alla scoperta del DNA

Come ho spesso ripetuto le conoscenze scientifiche del periodo sono piuttosto limitate. Gameti a parte, nulla si sa sulla divisione cellulare, studiata soprattutto negli anni successivi alla pubblicazione di Mendel. È il biologo tedesco **Walther Flemming** a descrivere il nucleo, la cromatina e la mitosi e a immortalare le sue osservazioni al microscopio in una serie di disegni.

A destra uno dei 100 disegni di Flemming (1882)



La ricerca: da Mendel alla scoperta del DNA

Più o meno nello stesso periodo il belga *Van Beneden* descrive la meiosi con la formazione dei gameti.

Le sperimentazioni mendeliane sono trovate e riprese 34 anni dopo la pubblicazione, nel **1900**. Quattro scienziati, lavorando in modo indipendente uno dall'altro, aprono la strada all'era della genetica.

De Vries basa i suoi studi sul mutazionismo sulle leggi di Mendel.

Von Tschermak, agronomo austriaco, le verifica.

Correns, botanico tedesco, ci basa i suoi studi. Conferma le prime due ma non la terza. Come mai?

La ricerca: da Mendel alla scoperta del DNA

Correns scopre che alcuni caratteri della pianta che sta studiando sono legati al sesso dei genitori e la loro trasmissione dipende dalla loro presenza su un sesso piuttosto che sull'altro.

Ecco la prima eccezione! Ma ce ne saranno anche altre.

Sillman, negli Stati Uniti, è l'unico oltreoceano a utilizzare le leggi di Mendel nei suoi esperimenti di ibridazione del grano.

Nel frattempo un anatomista tedesco, *von Waldeyer-Hartz*, dà il nome di cromosomi (1888) ai filamenti della cromatina scoperti da Flemming.

La ricerca: da Mendel alla scoperta del DNA

Gli ultimi anni dell'Ottocento e i primi del Novecento vedono un approfondimento degli studi sui cromosomi.

Il genetista statunitense **Sutton** osserva i cromosomi della cavalletta e ne conta 23, di cui 22 appaiati in 11 coppie. Intuisce che le coppie formate da una copia materna e una paterna possono essere associate ai fattori ereditari di Mendel.

Il tedesco **Boveri** scopre il centrosoma e la sua importanza nella formazione del fuso mitotico. Stabilisce, inoltre, che i cromosomi presenti nella cellula madre vengono ereditati dalle cellule figlie nella divisione cellulare e senza alcuna variazione.

La ricerca: da Mendel alla scoperta del DNA

Inoltre riesce a dimostrare in maniera definitiva che i cromosomi si dimezzano nelle cellule germinali.

A Sutton e Boveri che lavorarono in modo indipendente si deve **la teoria cromosomica dell'ereditarietà**. Sempre Sutton usa per la prima volta il termine divisione riduzionale a proposito della divisione che porta alla formazione dei gameti.

Bateson, biologo inglese, è il primo ad usare pubblicamente il termine **genetica** per descrivere gli studi sull'eredità e lo fa nel **1906** alla terza conferenza internazionale sulle tecniche di ibridazione di genere e di specie a Londra.

La ricerca: da Mendel alla scoperta del DNA

Bateson, britannico, viene ricordato nella storia della genetica non solo per questo fatto ma soprattutto per le sue ricerche. È lui insieme ad altri due connazionali, *Punnett* e *Saunders*, a scoprire un'altra importante eccezione alle leggi mendeliane: **il linkage genetico**. La slide successiva descrive l'esperimento che i tre programmano per verificare le leggi di Mendel e i cui risultati li portano ad affermare che non sempre due caratteri vengono trasmessi alla progenie in maniera indipendente. Le loro conclusioni risentono ancora di una terminologia non in linea con le attuali conoscenze scientifiche ma sono assolutamente corrette.

IL LINKAGE GENETICO: esperimento di Bateson, Punnet e Saunders

Nell'intento di confermare le tre leggi di Mendel i tre scienziati ripropongono l'esperimento di Mendel, sempre sulle piante di pisello odoroso.

Incrociano i seguenti caratteri:

colore dei fiori → viola (P) e rosso (p)

forma dei grani di polline → lungo (L) e rotondo (l)

Seguendo lo schema mendeliano incrociano due linee pure (PPLL x ppll) ottenendo una prima generazione di ibridi che lasciano liberi di autoimpollinarsi.

Con grande sorpresa non ottengono la ripartizione mendeliana 9:3:3:1

I dati ottenuti si possono spiegare solo supponendo che ci sia un'associazione tra le varianti dominanti e un'associazione tra le varianti recessive. Il che è la prima vera eccezione alla terza legge di Mendel; non sempre due caratteri si trasmettono in modo indipendente.

Numeri attesi	Numeri ottenuti
216	284
72	21
72	21
24	55

La ricerca: da Mendel alla scoperta del DNA

Non possiamo non ricordare a questo punto anche il contributo alla teoria cromosomica dell'ereditarietà portato da *Morgan*, biologo e genetista statunitense e dai suoi collaboratori, *Muller* e *Sturtevant*. Essi riescono a dimostrare che i fattori ereditari di Mendel sono localizzati sui cromosomi con una disposizione lineare e nello stesso tempo sono soggetti a mutazioni.

Si comincia a parlare di geni ma dal punto di vista chimico sono ancora degli illustri sconosciuti.

Morgan ha come oggetto dei suoi studi la *Drosophila melanogaster* (più nota come moscerino della frutta).

La ricerca: da Mendel alla scoperta del DNA

Tra i tanti incroci di tipo mendeliano che fa con questo insetto hanno avuto una notevole importanza quelli destinati a capire la presenza di esemplari ad occhi bianchi in una popolazione che in genere ha occhi rossi.

Egli arriva alla conclusione che si tratta di un carattere recessivo legato al cromosoma X.



Esemplare di *Drosophila melanogaster* dagli occhi bianchi

La ricerca: da Mendel alla scoperta del DNA

La scoperta dell'eredità legata al sesso è un'altra tappa fondamentale nelle ricerche genetiche.

Si deve ad una genetista e microbiologa statunitense, *Nettie M. Stevens*, l'identificazione delle differenze tra i cromosomi che si riflettono sulle differenze sessuali. Nel 1905 isola il cromosoma Y nel coleottero della farina (*Tenebrio molitor*). Non a caso aveva collaborato anche Morgan alle sue ricerche.

Negli anni successivi l'obiettivo della comunità scientifica è molto chiaro: stabilire la natura chimica di geni e cromosomi.

La ricerca: da Mendel alla scoperta del DNA

Nel **1941** *E. L. Tatum* e *G. W. Beadle*, biologi statunitensi, inducendo mutazioni tramite radiazioni nella muffa del pane (*Neurospora crassa*), capiscono che le mutazioni indotte provocano dei cambiamenti enzimatici.

Da qui l'ipotesi: **un gene → un enzima.**

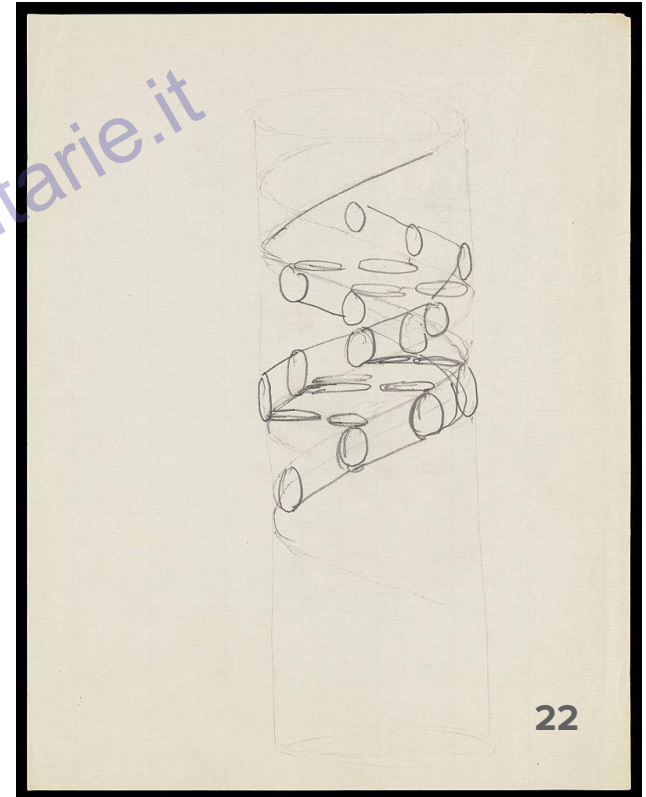
Gli enzimi sono proteine e quindi si è passati a: **un gene → una proteina.**

Tre anni più tardi *O. T. Avery*, uno tra i primi biologi molecolari, riesce a dimostrare che cromosomi e geni sono formati da DNA.

La ricerca: da Mendel alla scoperta del DNA

Nel 1953 *J. D. Watson* (biologo molecolare statunitense) e *F. Crick* (biologo molecolare britannico) presentano il modello tridimensionale del DNA. Va ricordato anche il contributo fondamentale di *R. Franklin* (biochimica britannica).

A destra uno schizzo a matita eseguito da F. Crick nel 1953 □

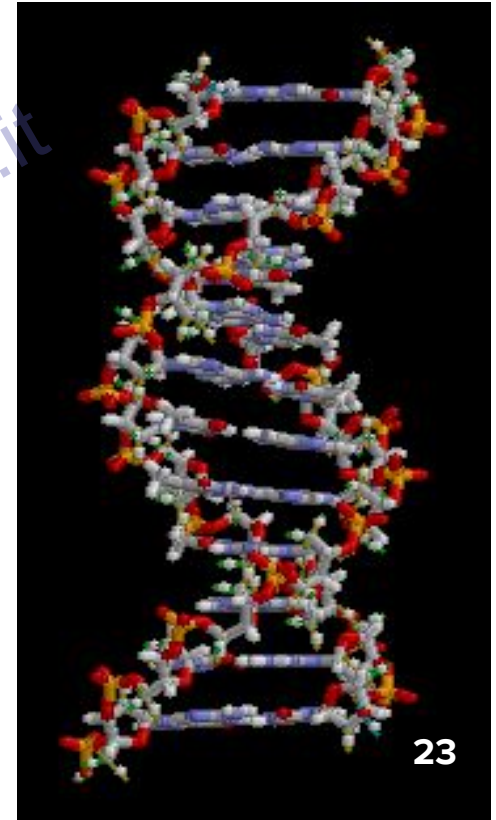


La ricerca: da Mendel alla scoperta del DNA

L'aver decifrato la modalità con cui i nucleotidi si legano tra di loro per dare vita alla doppia elica del DNA è sicuramente un evento epocale nella storia della genetica e non solo.

Il **1953** fa da spartiacque tra quello che è considerato il *periodo mendeliano* (genetica classica o formale) e il *periodo post-mendeliano* (genetica molecolare).

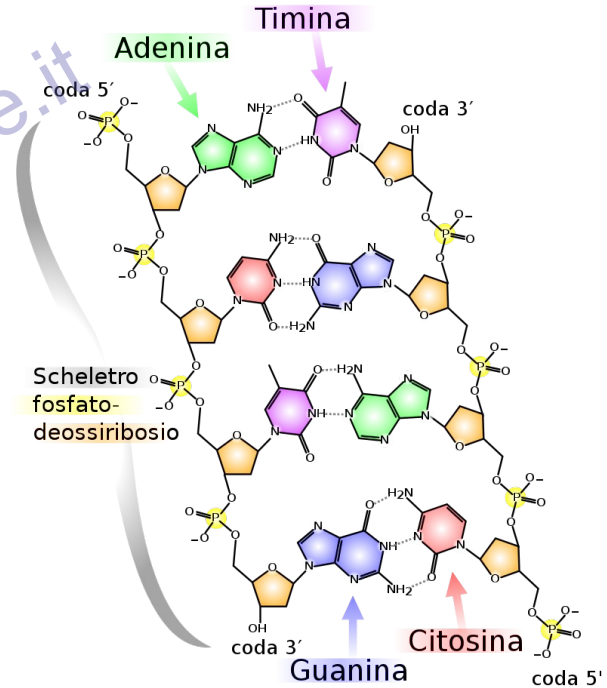
A destra una gif animata della struttura tridimensionale del DNA □



La ricerca: da Mendel alla scoperta del DNA

Scopo della seconda parte di questa presentazione è approfondire il solo periodo mendeliano e fornire tutti gli elementi necessari per capire i meccanismi dell'ereditarietà sostenuta da un solo gene e le relative malattie dovute a mutazioni sempre e solo di un unico gene. Perché in tal caso si trasmettono alla prole seguendo le leggi mendeliane.

A destra la struttura chimica del DNA □



GENETICA CLASSICA

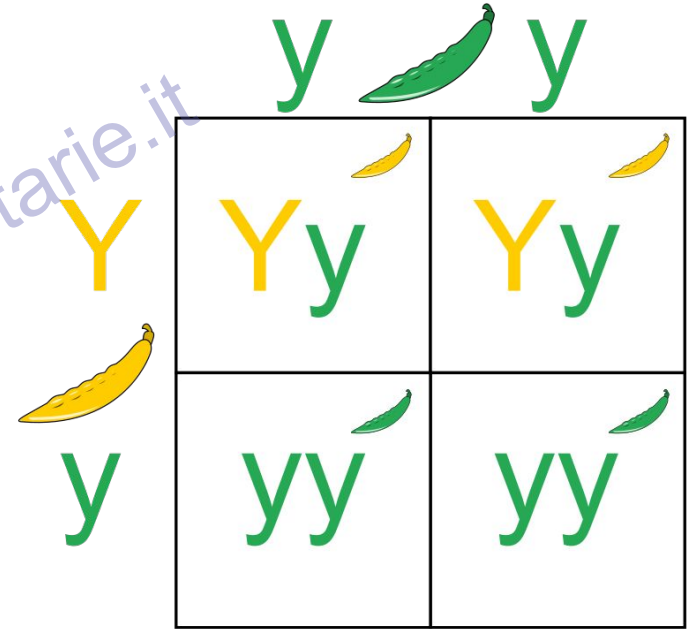
IL CARATTERE MENDELIANO

BioTechnologySanDiego.it

Genetica classica

Il carattere mendeliano

- Cosa bisogna sapere per capire bene l'argomento?
- Le leggi di Mendel al giorno d'oggi valgono ancora? Ci sono delle eccezioni?
- Qual è la terminologia attualmente utilizzata?
- Che tipo di ereditarietà è associata ad esse?
- Quali sono gli strumenti più usati per calcolare le probabilità di trasmissione di anomalie genetiche?



Quadrato di Punnet

25

Genetica classica. Il carattere mendeliano

Per capire bene l'argomento è necessario conoscere:

- la struttura chimica del [DNA](#);
- l'[associazione del DNA con gli istoni](#) e i suoi livelli di compattazione;
- la struttura di un cromosoma;
- il concetto elementare di gene;
- le dinamiche della divisione cellulare e in particolare della [meiosi](#).

I link portano a pagine del sito in cui sono affrontati i singoli argomenti. Nelle pagine successive di questa presentazione vengono descritti cromosomi e geni.

Genetica classica. Le leggi di Mendel sono attuali?

Le leggi di Mendel sono ancora attuali? Dopo quanto è stato esposto la domanda è superflua. È chiara la loro validità come è chiaro che nel tempo mentre si approfondivano le conoscenze scientifiche apparivano sempre più evidenti i loro limiti. Ricordate il linkage genetico? (slide 55) Non sempre la legge dell'assortimento indipendente dei caratteri è valida. *Bateson, Punnet* e *Saunders* avevano supposto che la ripartizione nella generazione F_2 del loro esperimento non avesse rispettato i risultati attesi a causa di un'associazione tra le varianti dominanti e un'associazione tra le varianti recessive.

Con le conoscenze attuali possiamo dare una spiegazione più razionale. La vedremo nelle prossime slide.

Genetica classica. Le conoscenze attuali: il gene

Mendel ignorava totalmente le caratteristiche chimico-fisiche di quelli che chiamava fattori ereditari e che nella prima metà del '900 vennero indicati come **geni**. Oggi sappiamo che sono segmenti del DNA o in modo più specifico unità di trascrizione perché contengono le informazioni per la sintesi di proteine e di tutte le forme di RNA presenti nella cellula.

Quindi anche la teoria un gene → un enzima, poi sostituito da un gene → una proteina è stata abbondantemente superata.

Inoltre sappiamo che i geni sono presenti allineati, uno dietro l'altro, nella struttura più compattata del DNA, ossia il **cromosoma**.

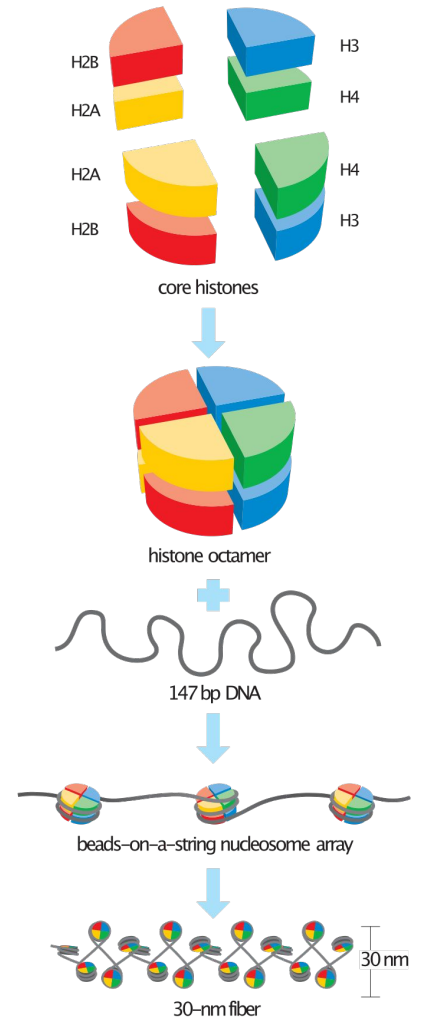
Ricordiamo allora qualche dettaglio in più del cromosoma.

Genetica classica: il cromosoma

In una cellula umana il *DNA nucleare* (esiste anche un DNA mitocondriale) è costituito da 3.200 miliardi di nucleotidi ed è suddiviso in 46 molecole lineari. Nel nucleo il DNA è associato a proteine chiamate istoni. È questa la struttura chimica della **cromatina**. La figura 26 ne illustra l'unità strutturale, il nucleosoma.

A seconda, poi, della fase del ciclo cellulare e della funzione esercitata dal DNA esso subisce diversi tipi di avvolgimenti insieme agli istoni.

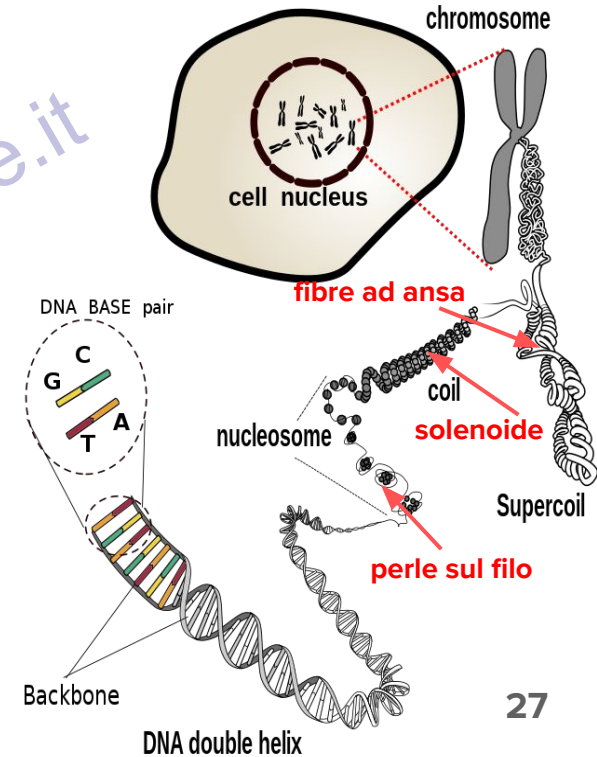
Segui il link blu per ulteriori dettagli



Genetica classica: il cromosoma

La figura 27 descrive i diversi livelli di compattamento del DNA che varia moltissimo.

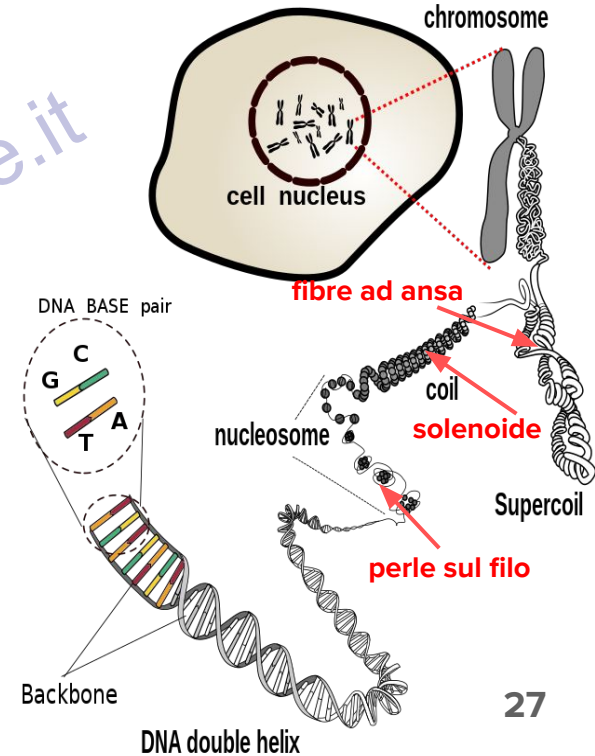
- Perle sul filo: \varnothing 11 nm - il DNA è semplicemente avvolto intorno agli istoni senza ulteriori ripiegamenti. In questo livello l'acido nucleico può replicarsi ed essere trascritto. I geni sono nella fase “**switch on**”; siamo nell'interfase del ciclo cellulare.
- Solenoid: \varnothing 30 nm - risultato del primo ripiegamento grazie alle interazioni tra gli istoni di diversi nucleosomi. Più la cromatina viene ripiegata e meno sono disponibili i geni che passano alla fase “**switch off**”.



Genetica classica: il cromosoma

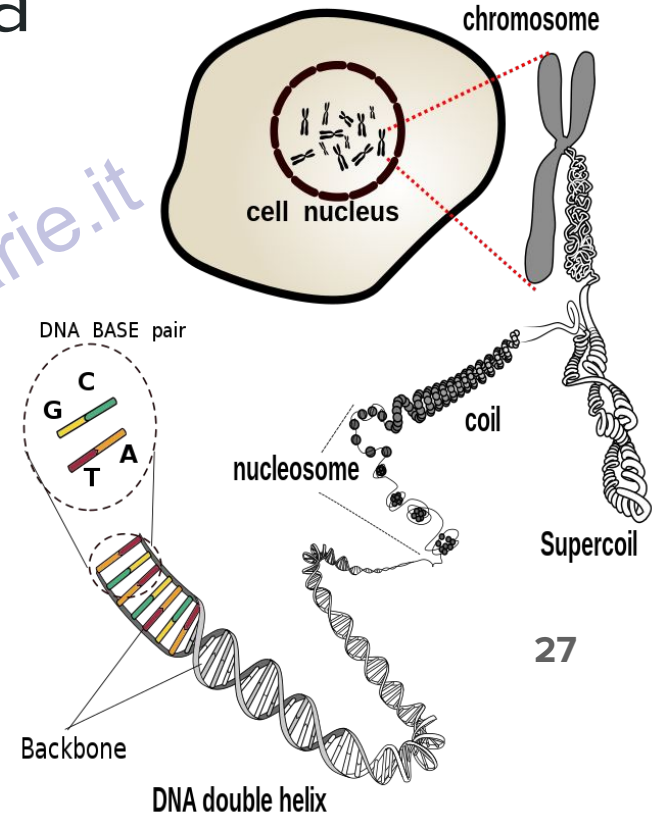
Andiamo avanti con i livelli organizzativi.

- Fibre ad ansa: \varnothing 300 nm; la cromatina si ripiega ulteriormente su se stessa. Inizia il superavvolgimento che la porterà alla struttura del cromosoma
- Cromosoma: \varnothing 1400 nm per il cromosoma nella sua interezza. Questo è il tipo di organizzazione che assume la cromatina durante la divisione cellulare.



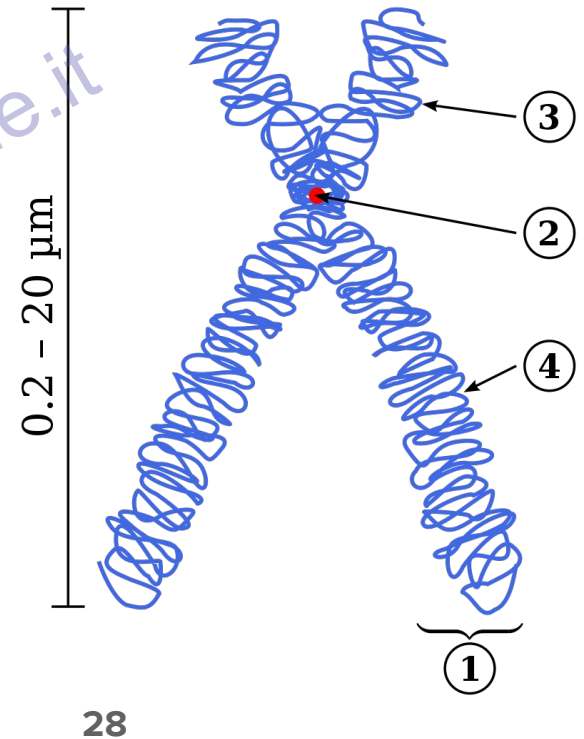
Genetica classica: il cromosoma

Nella cromatina si verifica il superavvolgimento che la porta alla struttura del cromosoma solo dopo che è avvenuta la replicazione semiconservativa del DNA nella fase S del ciclo cellulare. La replicazione è un evento fondamentale che garantisce alle cellule figlie di ricevere lo stesso DNA della cellula madre. Quindi il cromosoma non può essere costituito da un filamento ma da due, i **cromatidi**, che corrispondono alle due copie del DNA autoduplicatosi.



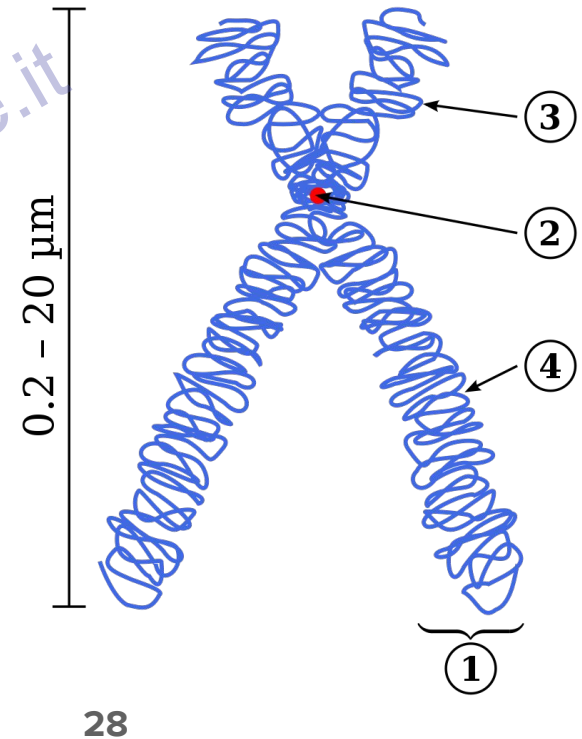
Genetica classica. Il cromosoma: struttura

La figura 28 descrive la struttura del cromosoma, dopo la replicazione del DNA e il superavvolgimento. Quindi il cromosoma è costituito dai due cromatidi ① che, essendo il risultato di un'autoduplicazione, sarebbe più opportuno chiamare **cromatidi fratelli**. Il ② è il **centromero** che lega i due cromatidi e che non è sempre in posizione centrale, tanto è vero che ogni cromatidio ha in genere un **braccio corto** ③ e un **braccio lungo** ④.



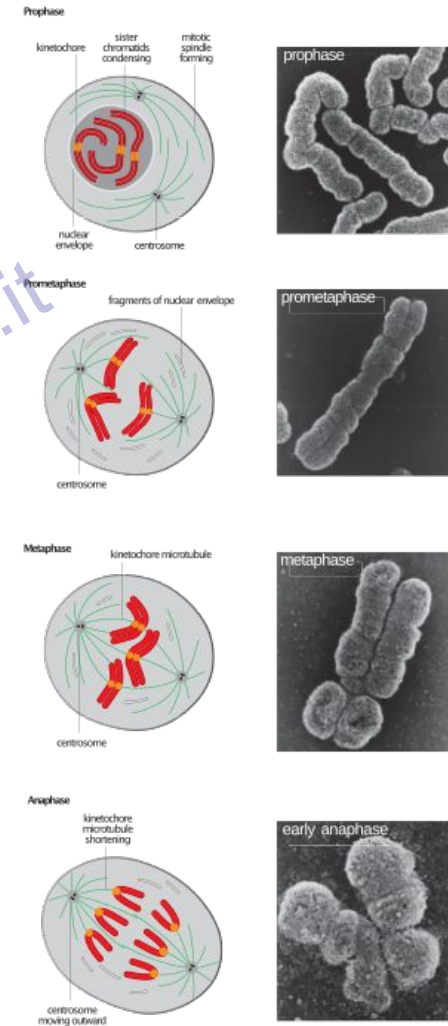
Genetica classica. Il cromosoma: struttura

Ricordo che il diametro del cromosoma è pari a 1400 nm nella sua interezza. Ogni cromatidio ha uno spessore di 700 nm. La lunghezza è riportata di lato ed è un fattore importante perché è uno dei parametri che differenzia i cromosomi (notate il range).
Altra osservazione altrettanto importante. Questa è la struttura in cui viene rappresentata normalmente la cromatina durante la metafase della mitosi e della meiosi ma in realtà la forma non è una X.



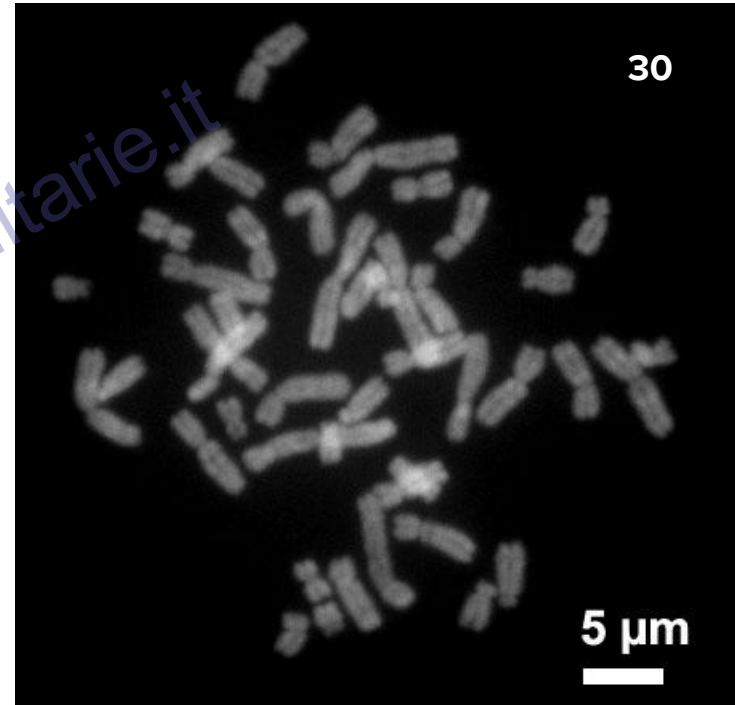
Genetica classica. Il cromosoma

L'immagine a destra (figura 29) è composta da disegni che descrivono profase, prometafase, metafase e telofase della mitosi di una cellula. Accanto ai disegni sono state posizionate le foto scattate al microscopio elettronico dei cromosomi di un vertebrato in momenti analoghi. Dalla terza foto dall'alto si vede meglio come il cromosoma sia formato da due cromatidi, frutto della replicazione del DNA nella fase S del ciclo cellulare ma soprattutto è ben visibile che i due cromatidi sono affiancati, non sono a X. Siamo nella metafase. È solo nella anafase che cominciano a separarsi.



Genetica classica. Il cromosoma: immagini

La figura 30 scattata al microscopio a fluorescenza durante la metafase è un'ulteriore dimostrazione di quanto già esposto nella slide precedente. I due cromatidi fratelli in moltissimi casi sono uniti per tutta la lunghezza da proteine chiamate **coesine**. Se questo non avvenisse sarebbe molto più complicato per le cellule figlie essere geneticamente uguali alla madre.



Cromosomi umani durante la metafase, tratti da un linfocita di una femmina

Genetica classica. Il cromosoma: struttura

Quindi il centromero, caratterizzato tra l'altro da sequenze ripetute di nucleotidi, è semplicemente il punto in cui i cromatidi fratelli sono appaiati più strettamente.

I cromatidi fratelli iniziano a separarsi solo all'inizio dell'anafase per la degradazione delle coesine dovute all'azione dell'enzima separasi.

Ogni cromatidio, alla fine della divisione cellulare diventerà un cromosoma. I cromosomi non sono mai singoli ma sempre accoppiati in tutte le specie che si riproducono sessualmente.

Genetica classica. Cariotipo e carigramma

Sappiamo fin dal 1956, grazie agli studi su colture cellulari in vitro di [Joe Hin Tjio](#) e [Albert Levan](#), che i cromosomi umani sono **46**, distribuiti in **23 coppie**. 22 coppie sono **autosomi** e la coppia 23 è formata da eterosomi o **cromosomi sessuali**.



31

Cariogramma di maschio umano

Genetica classica. Cariotipo e carigramma

Nel 1960 fu data la prima definizione di **cariotipo**, inteso come il patrimonio dei cromosomi di una specie per quanto riguarda il loro numero e le loro caratteristiche morfologiche.

L'immagine che ci sta accompagnando in queste slide è relativa ad un maschio umano.



31

Cariogramma di maschio umano

Genetica classica. Cariotipo e carigramma

L'immagine si ottiene da un prelievo di sangue che viene centrifugato per isolare i globuli bianchi. Sulle cellule viene indotta la mitosi, poi bloccata in metafase grazie alla colchicina. Serve la piastra metafasica e quindi le cellule vengono lisate immergendole in una soluzione ipotonica. La piastra metafasica viene colorata (banding), per esempio col metodo di Giemsa, che evidenzia bande caratteristiche ben evidenti nell'immagine. A questo punto la piastra può essere fotografata, i cromosomi isolati e distribuiti a seconda delle dimensioni e delle caratteristiche morfologiche nelle 23 coppie tipiche della specie umana. In questo modo si ottiene il **cariogramma**.



31

Cariogramma di maschio umano

Genetica classica. Cariotipo e carigramma

Il carigramma è molto utile nella diagnostica a vari livelli ma per l'argomento che stiamo affrontando è fondamentale per capire come si trasmettono i caratteri ereditari. Adesso state bene attenti alla terminologia!

Ogni **coppia** di cromosomi è formata da una **copia** di origine materna e da una **copia** di origine paterna.



31

Cariogramma di maschio umano

Genetica classica. Coppie e copie di cromosomi

In altre parole ognuno di noi ha ricevuto un cromosoma dal padre e uno dalla madre per ciascuna delle 23 coppie di cromosomi.

Ciò è reso possibile dal fatto che innanzi tutto ogni essere umano si riproduce sessualmente e quindi i suoi organi sessuali producono **gameti**: la femmina cellule uovo e il maschio spermatozoi.

Tutti i gameti hanno un corredo cromosomico dimezzato, solo 23 cromosomi, uno per ciascuna coppia. E questo è il risultato della meiosi.

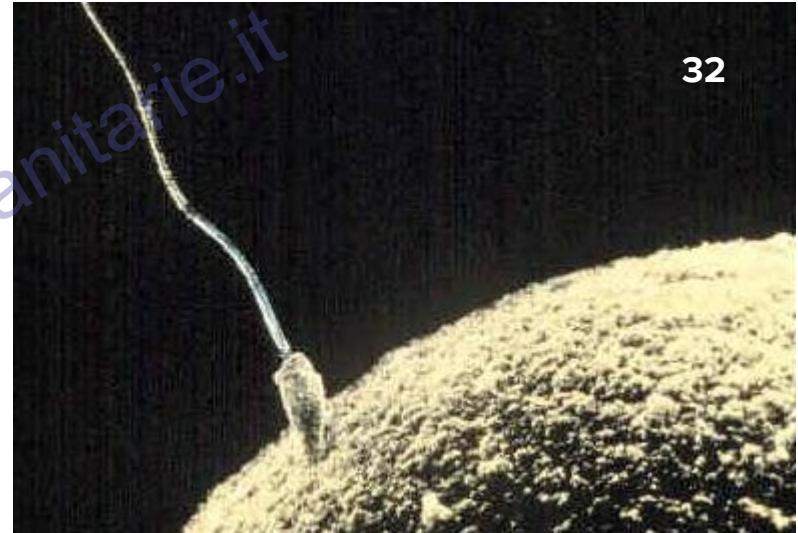


Uno spermatozoo sta penetrando nella cellula uovo

Genetica classica. Coppie e copie di cromosomi

Nel momento della fecondazione, quando lo spermatozoo penetra nella cellula uovo, si ripristina l'esatto numero dei cromosomi identificativo della specie umana: 23 cromosomi paterni più 23 cromosomi materni ricostituiscono le 23 coppie.

Ora, tutto quanto è stato proposto è essenziale per riuscire a capire bene l'eredità mendeliana.



Uno spermatozoo sta penetrando nella cellula uovo

Genetica classica. Geni e cromosomi

I cromosomi ospitano i geni, quelli che Mendel chiamava fattori ereditari. Considerando che i cromosomi umani sono 46 e che i geni codificanti proteine, secondo le stime più recenti, sono poco più di 20.000 è chiaro che ogni cromosoma può essere associato a qualche decina o a qualche centinaio di geni.

Essi sono allineati uno dietro l'altro nel cromosoma. La deduzione è semplice in quanto sappiamo che ogni gene è una sequenza di nucleotidi, con le informazioni necessarie per la sintesi di proteine e di RNA.

L'immagine della slide successiva introduce all'uso dell'attuale terminologia partendo da un tipico carattere mendeliano: le lentiggini.

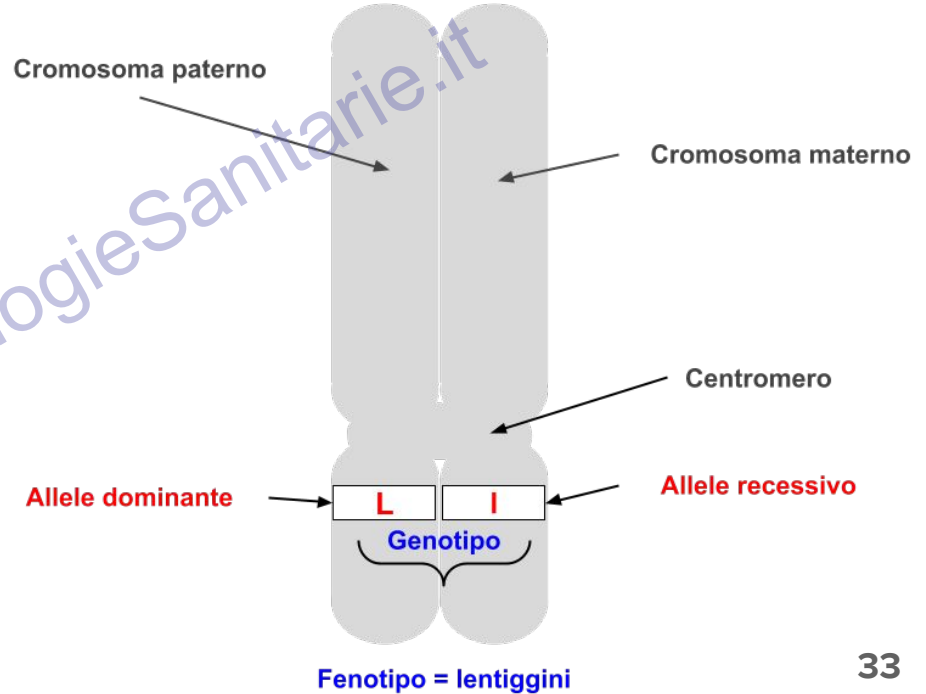


UN TIPICO CARATTERE MENDELIANO LE LENTIGGINI

Diego mal tollera le sue **lentiggini** e vorrebbe almeno sapere da cosa dipendono anche se qualche sospetto ce l'ha visto che non è l'unico in famiglia ad averle.

Le lentiggini sono la conseguenza di un **aumentato numero di melanociti negli strati basali dell'epidermide**; si rompe quindi l'equilibrio tra melanociti e cheratinociti e si ha la formazione di queste macule sulla pelle per l'accumulo di melanina.

Avere le lentiggini è un fattore genetico. Responsabile è la variante **dominante** di un gene. Chiamiamo la variante dominante **L** e la variante recessiva **l**



UN TIPICO CARATTERE MENDELIANO

LE LENTIGGINI (2)

La prima legge di Mendel afferma che ogni carattere è espresso da due varianti:

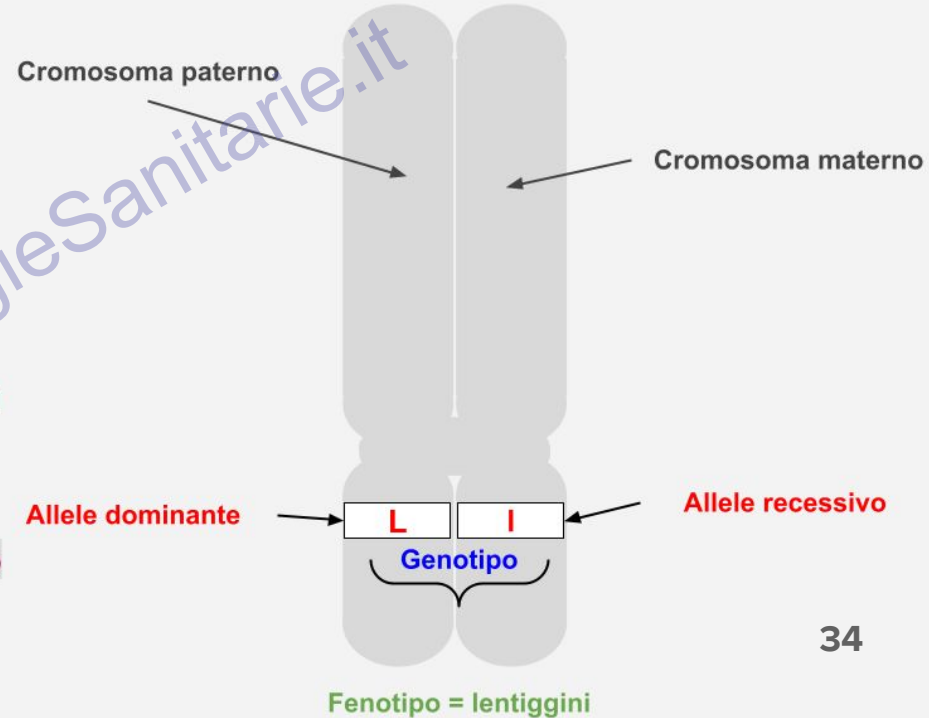
- una forma dominante
- una forma recessiva

La modalità di scrittura è stata proposta dallo stesso Mendel. Una volta scelta la lettera, la maiuscola esprime la forma dominante e la minuscola la forma recessiva.

In questo modo viene rappresentato il **genotipo** cioè l'insieme dei geni associati a un carattere.

Un gene può avere due stati alternativi o varianti che oggi prendono il nome di **alleli**. Nella sezione di genetica molecolare vedremo che possono esserci anche più di due stati alternativi per qualche gene.

Il **fenotipo**, invece, è l'insieme delle caratteristiche morfologiche e funzionali, espressione del genotipo e dell'ambiente. Le lentiggini sono sicuramente l'espressione di un gene nella sua variante dominante ma d'estate, complice il sole, si evidenziano di più.



UN TIPICO CARATTERE MENDELIANO

LE LENTIGGINI (3)

Chiediamoci ora se il genotipo di Diego avrebbe potuto essere diverso da **LI**.

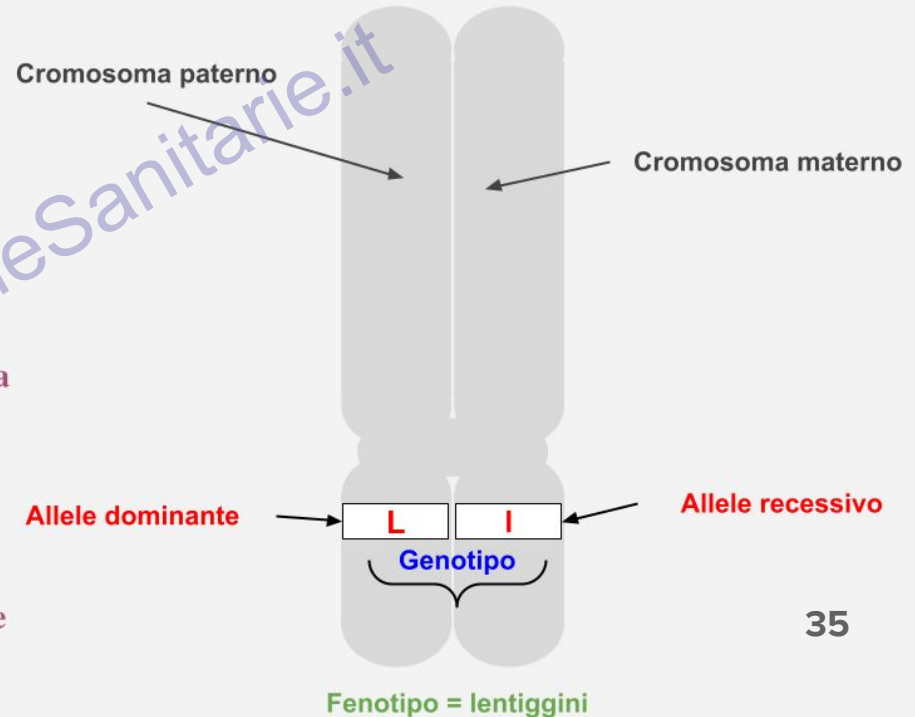
Perché siano presenti le lentiggini è necessario che almeno uno dei due alleli sia la variante dominante però ambedue gli alleli potrebbero essere la variante dominante. Tutto dipende dal genotipo dei genitori e da quale allele hanno trasmesso al figlio. Questo è un aspetto che vedremo nella prossima slide.

Per adesso fissiamo l'attenzione sulla terminologia.

Per quanto riguarda il gene responsabile delle sue lentiggini **LI** Diego è **ETEROZIGOTE** perché ha sia la variante dominante che quella recessiva.

Se il suo genotipo fosse **LL** sarebbe **OMOZIGOTE DOMINANTE**

Quindi chi non ha le lentiggini che genotipo dovrebbe avere? e con quale termine lo indicheremmo? La risposta nella slide successiva.



Genetica classica. Terminologia

La risposta alla domanda della slide precedente è molto semplice. Chi non ha lentiggini deve avere entrambi gli alleli recessivi. Il suo genotipo sarà **ll** (elle minuscola, elle minuscola) e sarà quindi un **OMOZIGOTE RECESSIVO**.

L'altro aspetto importante quando si affronta la genetica è capire come fare a calcolare la probabilità che un carattere si trasmetta ai figli (progenie). C'è un metodo complesso ed uno molto più semplice. Partiamo da quello più complesso ma che aiuta a capire.

Genetica classica. Terminologia

Riprendiamo il genotipo di Diego

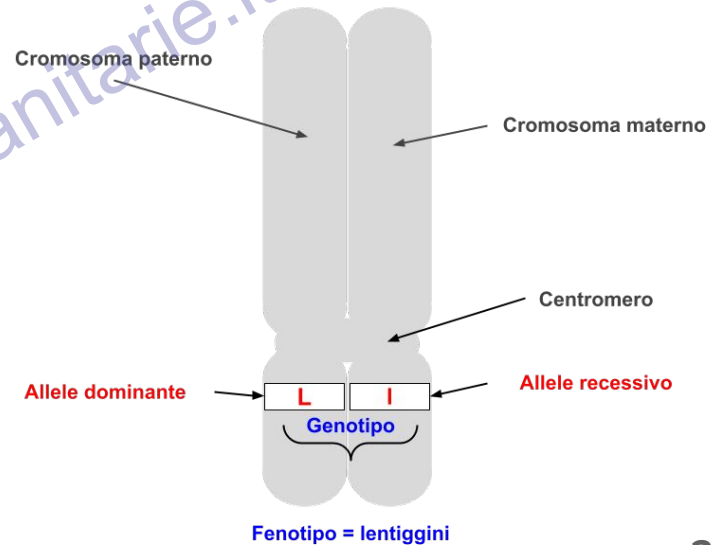
LI.

Ha ereditato l'allele dominante dal padre e l'allele recessivo dalla madre.

Ipotizziamo quali possono essere i genotipi dei genitori.

La risposta nella prossima slide.

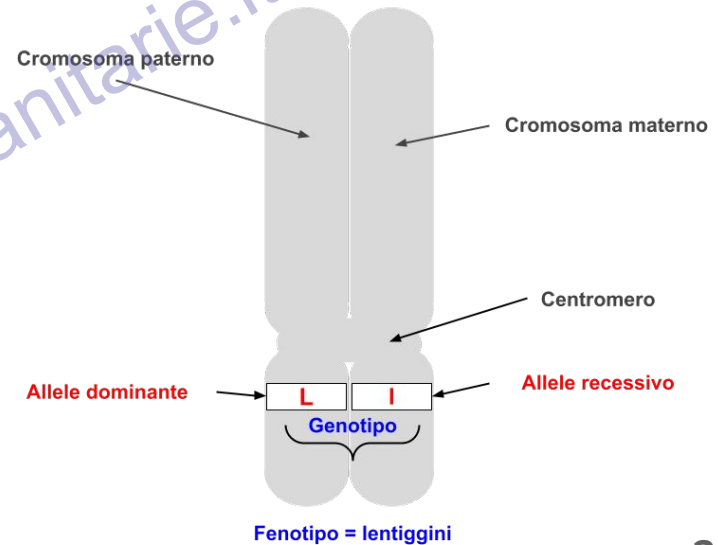
GENOTIPO ETEROZIGOTE DI UN INDIVIDUO CON LENTIGGINI



Genetica classica. Terminologia

Il **padre** ha sicuramente le lentiggini ma può essere sia omozigote dominante (**LL**) che eterozigote (**LI**). In entrambi i casi può trasmettere l'allele dominante al figlio. L'unica cosa sicura della **madre** è che ha trasmesso a Diego l'allele recessivo ma può avere anche lei le lentiggini e sarebbe eterozigote (**LI**). Può non averle e allora sarebbe per forza omozigote recessiva (**ll**). Verifichiamo cosa sarebbe potuto succedere al momento del concepimento di Diego se entrambi i genitori fossero eterozigoti.

GENOTIPO ETEROZIGOTE DI UN INDIVIDUO CON LENTIGGINI



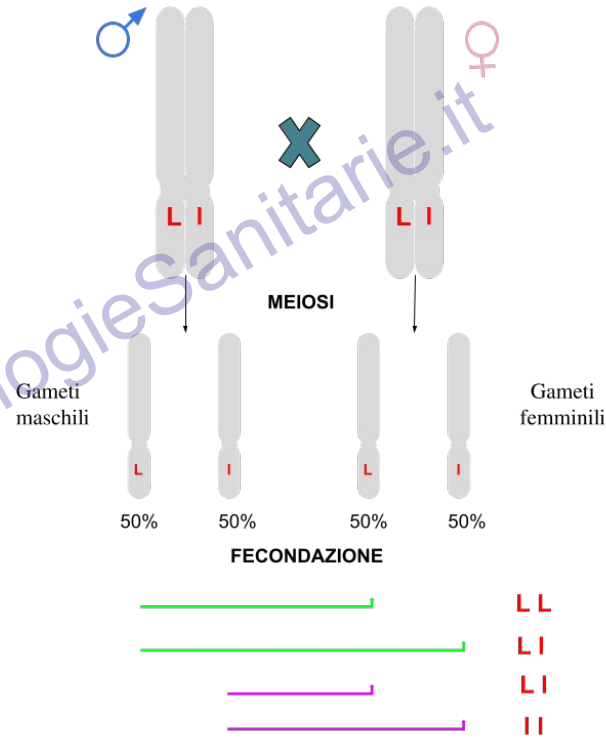
INCROCIO TRA ETEROZIGOTI PER 1 CARATTERE

Nell'incrocio ho usato i due simboli per il sesso maschile e femminile per distinguere il padre e la madre di Diego ma preciso che il sesso non ha nessuna relazione con la trasmissione delle lentiggini. Siamo partiti dall'ipotesi che entrambi siano eterozigoti.

Ognuno aveva prodotto i gameti cioè le sue cellule sessuali grazie alla meiosi.

I gameti hanno la metà dei cromosomi perché durante la meiosi i due cromosomi di ciascuna coppia si separano. Quindi metà degli spermatozoi del padre di Diego aveva l'allele dominante e metà l'allele recessivo. Lo stesso per la madre di Diego.

Al momento della fecondazione cosa sarebbe potuto succedere? l'allele dominante paterno si sarebbe potuto riunire sia con l'allele dominante materno che con quello recessivo con la stessa probabilità generando o un omozigote dominante oppure un eterozigote. Ma se fosse stato l'allele recessivo a penetrare nella cellula uovo oltre alla combinazione eterozigote si sarebbe potuta avere anche la configurazione di omozigote recessivo. Nessuna lentiggine in quest'ultimo caso.



Quindi avremo le seguenti percentuali per le probabili combinazioni:

- 25% omozigote dominante
- 50% eterozigote
- 25% omozigote recessivo

Genetica classica. Gli incroci

Immaginate ora di dover presentare con la stessa modalità un incrocio tra due individui che differiscono per due o più caratteri. Complicato vero? perché bisogna rappresentare sia il processo di segregazione e di assortimento indipendente dei caratteri (terza legge di Mendel) che i risultati della fecondazione.

Per fortuna in nostro aiuto arriva la matematica e **R. Punnet**. Lo abbiamo già conosciuto, ricordate? a proposito del linkage genetico (slide 54 e 55). Punnet ha inventato un diagramma che prende il suo nome: il **quadrato di Punnet**.

QUADRATO DI PUNNETT - INCROCIO MONOIBRIDO

Ecco il quadrato di Punnet relativo al **carattere lentiggini**.

Intanto conosciamo un altro termine: si tratta di un **incrocio monoibrido** (un solo carattere) e il titolo lo mette in evidenza.

All'esterno del quadrato si dispongono le lettere relative ai gameti dei due individui che si incrociano. In questo caso abbiamo detto che il sesso non ha importanza e quindi non è necessario indicarlo. I possibili gameti sono due, uno per l'allele dominante e uno per l'allele recessivo. In questo modo si soddisfa il requisito della segregazione.

Gli incroci successivi, riportati nelle caselle interne ricordano molto la "battaglia navale".

Molto più semplice calcolare la probabilità che si abbia un omozigote dominante (uno su quattro - 25%), un eterozigote (due su quattro - 50%) o un omozigote recessivo (uno su quattro - 25%)

	L	I
L	LL	LI
I	LI	II

Genetica classica. Gli incroci diibridi

Punnett formulò il suo quadrato nel lontano 1905 ma è tuttora molto usato. Ovviamente questo metodo consente di prevedere i genotipi ma i fenotipi sono facilmente deducibili dalla conoscenza degli alleli dominanti e recessivi.

Poniamoci ora il problema di un **incrocio diibrido** in cui i caratteri in gioco sono due. Scegliamo due tra i sette caratteri mendeliani relativi alla pianta di pisello: il colore dei fiori (l'allele per il viola domina sull'allele per il bianco) e l'altezza della pianta (l'allele per la pianta alta domina sull'allele per la pianta nana).

Incrociamo due individui eterozigoti per entrambi i caratteri e costruiamo il quadrato di Punnett.

Quadrato di Punnett - Incrocio diibrido

Si incrociano due piante di *Pisum sativum* che differiscono per il colore dei fiori (viola domina sul bianco) e per l'altezza (la variante rampicante domina sulla nana). Entrambe le piante sono eterozigoti per i due caratteri. Quali sono i possibili genotipi della generazione filiale?

I genotipi delle due piante sono identici **VvHh**

È importante scrivere una legenda perché siano chiare le lettere utilizzate.

V = colore viola (allele dominante)

v = colore bianco (allele recessivo)

H = pianta rampicante (allele dominante)

h = pianta nana (allele recessivo)

Secondo la terza legge di Mendel gli alleli segregano in modo indipendente e quindi le combinazioni sono: **VH, Vh, vH, vh**

Vanno poste sui due lati esterni del quadrato come nell'esempio precedente.

I genotipi si leggono all'interno dei 16 riquadri.

I fenotipi vengono trattati nella slide successiva.

	VH	Vh	vH	vh
VH	VVHH	VVHh	VvHH	VvHh
Vh	VVHh	VVhh	VvHh	Vvhh
vH	VvHH	VvHh	vvHH	vvHh
vh	VvHh	Vvhh	vvHh	vvhh

Quadrato di Punnett - Incrocio diibrido (2)

Riprendiamo il quesito della slide precedente ma con domande diverse.

Si incrociano due piante di *Pisum sativum* che differiscono per il colore dei fiori (viola domina sul bianco) e per l'altezza (la variante rampicante domina sulla nana). Entrambe le piante sono eterozigoti per i due caratteri. Quali sono i loro fenotipi e quali potrebbero essere quelli della generazione filiale?

Le piante da incrociare sono entrambe rampicanti e a fiori viola. Nella generazione filiale grazie alla trasmissione indipendente dei caratteri i fenotipi risultano distribuiti secondo la proporzione

9:3:3:1

9 sono piante rampicanti a fiori viola (genotipi sottolineati)

3 sono piante rampicanti a fiori bianchi (genotipi inclinati)

3 sono piante nane a fiori viola (genotipi evidenziati in bianco)

1 è una pianta nana a fiori bianchi (evidenziata in grigio)

16 genotipi per 4 fenotipi diversi

	VH	Vh	vH	vh
VH	<u>VVHH</u>	<u>VVHh</u>	<u>VvHH</u>	<u>VvHh</u>
Vh	<u>VVHh</u>	VVhh	<u>VvHh</u>	Vvhh
vH	<u>VvHH</u>	<u>VvHh</u>	vvHH	vvHh
vh	<u>VvHh</u>	Vvhh	vvHh	vvhh

Genetica classica. Gli incroci tribridi

Proviamo ora a complicarci la vita e ad aggiungere un terzo carattere. Per esempio il colore della polpa dei piselli: la variante gialla domina sulla verde. Per questo carattere la scelta va su G (maiuscolo) per l'allele dominante e su g (minuscolo) per l'allele recessivo.

Incrociamo sempre due eterozigoti per tutti e tre i caratteri.

Il loro genotipo sarà: **VvHhGg**

Come si possono individuare i vari gameti? La matematica ci dice che essendo tre caratteri, ognuno dei quali è rappresentato da 2 alleli, il numero totale dei gameti è:

$$2^3 = 8$$

Genetica classica. Gli incroci tribridi

Partiamo da qui, 8 gameti.

Intanto dimezziamo il genotipo: ogni allele deve essere presente una sola volta! Scriviamo di seguito tutti gli alleli dominanti con la lettera maiuscola:

VHG

Poi procediamo per gradi. Dobbiamo trovare tutte le possibili combinazioni tra lettere maiuscole e minuscole. Lasciamo invariata la V maiuscola e scriviamo le combinazioni tra acca e gi come abbiamo imparato con due caratteri. Poi riscriviamo le stesse combinazioni ma con la v minuscola.

Facile, no'

VHG VhG VHg Vhg

vHG vhG vHg vhg

Nella prossima slide il quadrato di Punnett con i risultati.

Quadrato di Punnett - Incrocio triibrido

	VHG	VhG	VHg	Vhg	vHG	vhG	vHg	vhg
VHG	VVHHGG	VVhHGG	VVHHGg	VVhHGg	VvHHGG	VvHhGG	VvHHGg	VvHhGg
VhG	VVhHGG	VVhhGG	VVhHGg	VVhhGg	VvHhGG	VvhhGG	VvHhGg	VvhhGg
VHg	VvHHGg	VVhHGG	VVHHgg	VVhHgg	VvHHGG	VvHhGG	VvHHGg	VvHhgg
Vhg	VVhHGG	VVhhGg	VVhHgg	VVhhgg*	VvHhGG	VvhhGg	VvHhgg	Vvhhgg*
vHG	VvHHGG	VvHhGG	VvHHGg	VvHhGg	vvHHGG	vvHhGG	vvHHGg	vvHhGg
vhG	VvHhGG	VvhhGG	VvHhGg	VvhhGg	vvHhGG	vvhhGG	vvHhGg	vvhhGg
vHg	VvHHGg	VvHhGg	VvHHgg	VvHhgg	vvHHGg	vvHhGg	vvHHgg	vvHhgg
vhg	VvHhGg	VvhhGg	VvHhgg	Vvhhgg*	vvHhGg	vvhhGg	vvHhgg	vvhhgg

Questo è il risultato dell'incrocio tra due piante di *Pisum sativum* che differiscono per tre caratteri: 64 possibili combinazioni.

Nonostante il quadrato di Punnett faciliti il compito, questo risulta comunque laborioso.

La slide successiva dettaglia i risultati.

Genetica classica. Gli incroci triibridi

Dall'incrocio tra gli 8 gameti femminili di *Pisum sativum* e gli 8 gameti maschili si hanno:

- 64 possibili combinazioni
- 27 genotipi diversi
- 8 fenotipi

Legenda per i fenotipi:

VVhHgg piante con tutti e 3 caratteri dominanti (a fiori viola, alte e piselli gialli) = 27

VVhhGG piante con due caratteri dominanti e uno recessivo (a fiori viola, nane e piselli gialli) = 9

vvHHGG piante con due caratteri dominanti e uno recessivo (a fiori bianchi, alte e piselli gialli) = 9

VVHHgg piante con due caratteri dominanti e uno recessivo (a fiori viola, alte e piselli verdi) = 9 (sfondo bianco)

VVhhgg* piante con 1 solo carattere dominante e due recessivi (a fiori viola, nane e piselli verdi) = 3

vvhhGG piante con 1 solo carattere dominante e due recessivi (a fiori bianchi, nane e piselli gialli) = 3

vvHHgg piante con 1 solo carattere dominante e due recessivi (a fiori bianchi, alte e piselli verdi) = 3

vvhhgg piante con tutti e tre i caratteri recessivi (a fiori bianchi, nane e piselli verdi) = 1

Genetica classica. Gli incroci triibridi

Dai risultati elencati nella slide precedente si deduce che:

- gli 8 fenotipi sono distribuiti secondo il seguente rapporto
27:9:9:9:3:3:3:1
- se non fosse solo un lavoro teorico ma il risultato di un vero incrocio si potrebbe dedurre che i caratteri si sono trasmessi in modo indipendente tanto è vero che si sono mescolati tra loro dando origine ad individui con nuovi fenotipi.

E se fossero più di tre caratteri? esiste una regola generale che aiuta a calcolare genotipi e fenotipi. Indicando con n il numero di geni coinvolti (o di coppie alleliche, il che è la stessa cosa) si può arrivare alla seguente formulazione: **genotipi = 3^n** **fenotipi = 2^n**

Genetica classica. Il carattere mendeliano

Finalmente abbiamo in mano tutti gli elementi che ci consentono di capire qual è il limite della terza legge di Mendel.

Associamo quanto è emerso dalla costruzione dei vari quadrati di Punnett con i risultati del famoso esperimento di Bateson, Sutton e Punnett. I tre scienziati avevano cambiato uno dei sette caratteri mendeliani e introdotto nell'incrocio la forma dei grani di polline abbinato al solito colore dei fiori nelle varianti viola e bianco.

L'incrocio con i due caratteri non diede la solita distribuzione dei fenotipi nel rapporto 9:3:3:1.

Genetica classica. Il carattere mendeliano

La risposta oggi la conosciamo bene ma i tre scienziati più di un secolo fa l'avevano intuita. Scrissero di un'associazione tra varianti dominanti e varianti recessive.

Praticamente i due caratteri utilizzati non erano su due coppie di cromosomi diverse ma sullo stesso cromosoma (linkage genetico) per cui non potevano segregare in modo indipendente. Quindi i sette caratteri mendeliani della slide 11 hanno tutte le proprietà fondamentali perché siano rispettate le leggi di Mendel. Vediamole nella prossima slide.

Genetica classica. Il carattere mendeliano

Perché un carattere ereditario sia mendeliano, in altre parole perché possa rispettare le famose tre leggi di Mendel, deve:

- essere **monogenico**, cioè determinato da un solo gene;
- essere **diallelico**, con sole due varianti;
- deve poter **segregare indipendentemente** dagli altri caratteri presi in considerazione e quindi i relativi geni devono essere collocati in coppie di cromosomi diversi;
- deve presentare **dominanza completa** (la variante viola e la variante bianca dei fiori di pisello non davano mai colori intermedi)

Genetica classica. Il carattere mendeliano

Inizialmente erano stati elencati numerosi caratteri mendeliani riguardanti l'uomo ma con il progredire delle conoscenze su geni e cromosomi e i relativi meccanismi dell'ereditarietà la lista si è notevolmente accorciata. Non sono più considerati tratti mendeliani perché riconducibili a più di un gene il colore dell'iride e dei capelli, la capacità di arrotolare la lingua, la fossetta sul mento, la forma del naso a patata o a punta, il lobo dell'orecchio libero o attaccato o la capacità di muovere le orecchie, il picco della vedova (l'attaccatura dei capelli al centro della fronte a V o meno), le dita dei piedi staccate o attaccate tra loro e tanti altri.

Genetica classica. Il carattere mendeliano

Per il momento rimangono nell'elenco dei caratteri mendeliani nell'uomo la presenza delle lentiggini, l'abilità di sentire l'odore particolare di mandorle amare dell'acido cianidrico, la capacità di sentire il sapore della feniltiocarbammide, il cerume umido o secco (rispettivamente dominante e recessivo), la brachidattilia (scarsa lunghezza delle dita dei piedi e delle mani) che tra l'altro ha numerosissime versioni e inoltre numerose malattie genetiche, oggi ben conosciute che sono l'oggetto del prossimo capitolo.

MALATTIE GENETICHE MALATTIE MONOGENICHE

BioTechnologySalute.it

Malattie genetiche.

- Che cos'è una malattia genetica?
- C'è differenza se la malattia genetica colpisce le cellule sessuali o le cellule somatiche?
- Tutte le malattie genetiche sono ereditarie?
- Quali sono le malattie genetiche mendeliane e come si classificano?
- Quale strumento è più utile per studiare la trasmissione di un eventuale disordine genetico all'interno di una famiglia?
- Che cos'è la trasmissione verticale? e la trasmissione trasversale?

Malattie genetiche. Definizione

Le malattie genetiche sono patologie causate da **mutazioni**, cioè variazioni del DNA che possono coinvolgere un gene, una porzione di cromosoma o l'intero genoma.

Le mutazioni, quindi, possono essere geniche, cromosomiche o genomiche.

Quando le mutazioni si verificano nelle cellule somatiche non sono ereditabili dai figli e le relative malattie genetiche si dice che **non sono ereditarie**. Se, al contrario, si verificano nelle cellule sessuali vengono trasmesse alla progenie e sono quindi **ereditarie**.

Malattie genetiche. Malattie monogeniche

Seguendo i criteri di un carattere mendeliano a noi interessano solo le malattie genetiche dovute a mutazioni di un singolo gene e che siano ereditarie. Le malattie monogeniche ereditarie infatti si trasmettono in accordo alle leggi mendeliane.

Altra classificazione importante riguarda il tipo di cromosoma. Se la mutazione colpisce gli autosomi le relative patologie saranno autosomiche e potranno essere **dominanti o recessive autosomiche**.

Nel caso che sia coinvolto il cromosoma X saranno distinguibili in **dominanti legate al cromosoma X** e **recessive legate al cromosoma X**.

Nelle prossime slide analizzeremo qualche esempio non dal punto di vista patologico ma strettamente genetico.

Malattie autosomiche dominanti

Le malattie autosomiche dominanti sono dovute ad un allele mutato che domina sull'allele normale. Indichiamo con un generico **C** l'allele mutato e con **c** l'allele normale. L'individuo che ne è affetto può essere eterozigote **Cc** (la maggiore evidenza clinica) oppure omozigote dominante **CC**

Se è eterozigote avrà ricevuto l'allele dominante da un genitore malato **Cc** (molto probabilmente eterozigote vista la casistica medica) mentre l'altro genitore è sano **cc**. Verifichiamo tutto ciò con il quadrato di Punnett.

	C	c
c	Cc	cc
c	Cc	cc

Malattie autosomiche dominanti

Oltre a verificare la conferma di quanto detto analizziamo meglio il quadrato di Punnett. Intanto non indichiamo il sesso perché la trasmissione ereditaria è indipendente da esso. Inoltre gli alleli del genitore omozigote recessivo possono anche non essere riportati due volte perché gli incroci non cambiano.

	C	c
c	Cc	cc
c	Cc	cc

C'è poi una conclusione più generale che possiamo dedurre? Sì.

La probabilità per la prole di ereditare l'allele dominante da un genitore affetto è in questo caso 1 su 2 cioè il **50%**.

Malattie autosomiche dominanti

Cosa succede invece se l'individuo affetto è omozigote dominante CC? Intanto entrambi i genitori devono essere affetti dalla malattia e saranno probabilmente tutti e due eterozigoti. Il quadrato di Punnet di lato ci dice che i genotipi parentali possono dare origine in tre casi su quattro ad un individuo affetto dalla malattia (75%) e solo in un caso su quattro ad un individuo sano. Inoltre la probabilità che il malato sia omozigote dominante è pari al 25%

	C	c
C	<u>CC</u>	Cc
c	Cc	cc

Malattie autosomiche dominanti

Che differenza ci può essere tra un omozigote dominante e un eterozigote dal punto di vista clinico? La condizione di eterozigosi è associata ad una sintomatologia più o meno rilevante in grado di far distinguere il soggetto malato da uno sano. L'omozigosi dominante è invece più grave e a volte letale, come nell'acondroplasia o nanismo.

Quindi ricapitolando in una malattia autosomica dominante:

- sono **affetti sia maschi che femmine** ed entrambi possono trasmettere la patologia;
- visto che statisticamente l'eterozigosi prevale sull'omozigosi dominante **un individuo affetto ha il 50% di trasmettere la malattia alla prole** sempre che l'altro genitore sia sano.
- **la trasmissione è verticale**, non salta nessuna generazione

Malattie autosomiche dominanti

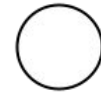
Esiste poi la possibilità che nasca un individuo affetto da una malattia genetica autosomica dominante da due genitori sani. La cosa si può spiegare con una mutazione avvenuta durante la gametogenesi cioè la formazione dei gameti del padre o della madre.

C'è uno strumento che consente di studiare l'ereditarietà all'interno di una famiglia ed è l'**albero genealogico** (detto anche **pedigree**). Viene sfruttato per obiettivi molto diversi.

Le prossime slide sono dedicate prima ad una panoramica sui simboli da utilizzare e poi ad un esempio sul tipo di malattia genetica che stiamo esaminando.

SIMBOLI ALBERO GENEALOGICO (1)

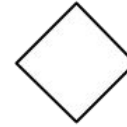
L'immagine illustra i più importanti simboli usati negli alberi genealogici per studiare in una famiglia sia in orizzontale (fratelli, sorelle e cugini) che in verticale (nonni, genitori ...) i fenotipi e in qualche caso anche i genotipi.



femmina



maschio



nesso non specificato



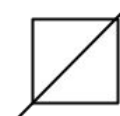
femmina affetta



maschio affetto



bambini con numero e sesso specificato



individuo deceduto



eterozigoti per il carattere autosomico



aborto spontaneo



morte prenatale

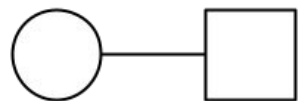


proband = punto di partenza per lo studio di una malattia genetica in famiglia

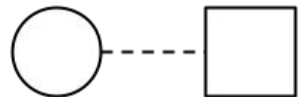


portatore del carattere recessivo legato al cromosoma X

SIMBOLI ALBERO GENEALOGICO (2)



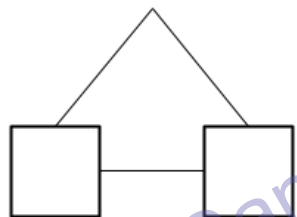
matrimonio



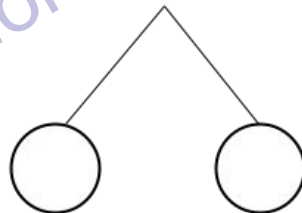
accoppiamento
extraconiugale



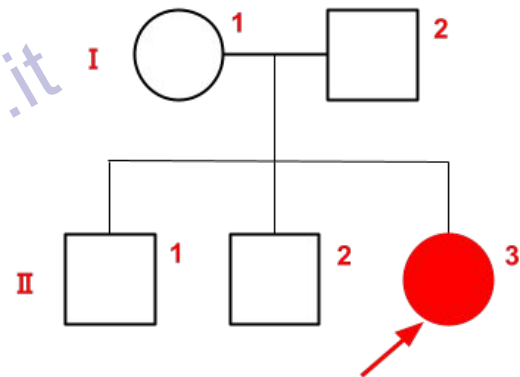
accoppiamento
tra consanguinei



gemelli
monozigoti



gemelle
eterozigoti



Esempio di albero genealogico.
Le generazioni vengono indicate con i numeri romani e gli individui delle generazioni vengono numerati per poter indicare il **proband** (in questo caso II, 3)

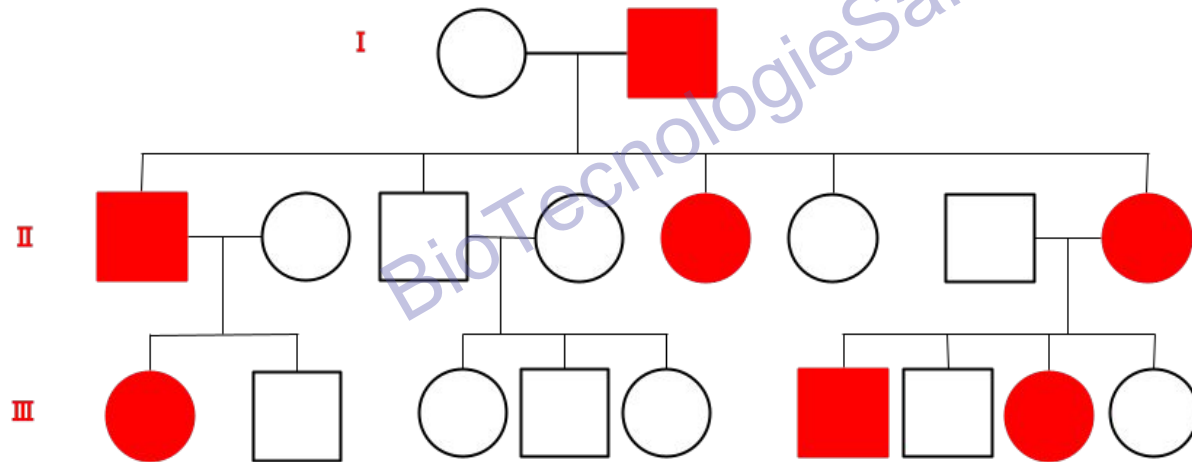
Malattie autosomiche dominanti

Nell'esempio di albero genealogico proposto nella slide precedente è interessante osservare un **proband** (in italiano lo traducono con probando ma molti preferiscono mantenere il termine inglese). Che significato ha? stabilisce il punto di inizio di una variazione genetica che ha interessato uno dei due genitori sani durante la loro gametogenesi. Il risultato è una figlia con un disordine genetico non presente nelle generazioni precedenti. Argomento già affrontato nella slide 113.

La prossima slide è dedicata all'esame di un albero genealogico relativo ad una malattia autosomica dominante.

Malattie autosomiche dominanti

MALATTIA AUTOSOMICA DOMINANTE ALBERO GENEALOGICO

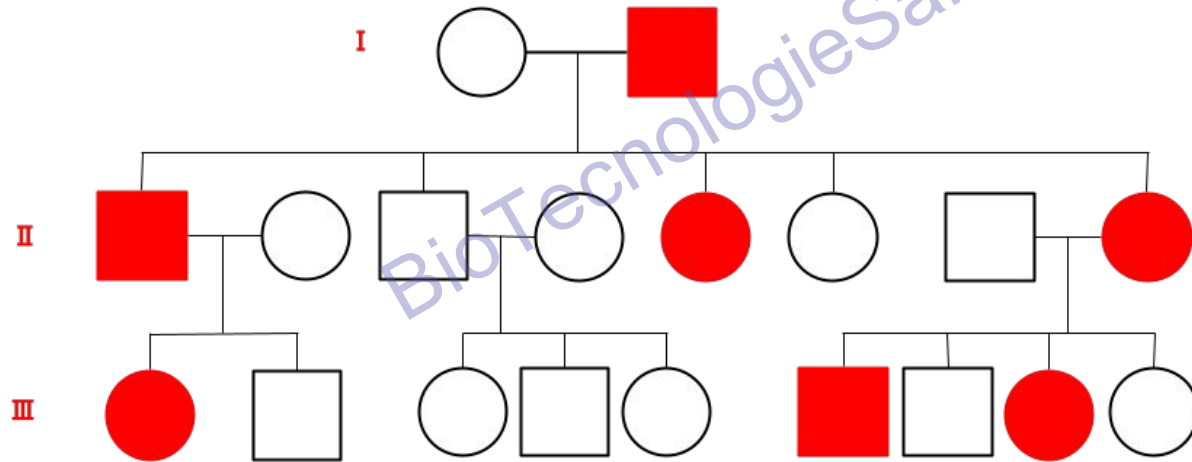


Cosa ci dice l'albero genealogico di lato? La prima generazione (**I**) è formata da una coppia con un maschio affetto da malattia genetica autosomica dominante e una femmina sana.

Hanno 5 figli, 2 maschi e tre femmine. Un maschio malato e 2 femmine su tre. Questa è la seconda generazione (**II**).

Malattie autosomiche dominanti

MALATTIA AUTOSOMICA DOMINANTE ALBERO GENEALOGICO



Vediamo ora cosa succede con la terza generazione (III). Il figlio maschio affetto si sposa con una femmina sana. Hanno due figli; la femmina è affetta. Il figlio maschio sano sposa una femmina sana e tutti e tre i figli sono sani, come ci si aspetta. Due figlie non hanno prole. Una delle figlie affette si sposa con un maschio sano e trasmette la malattia a due figli su quattro.

Malattie autosomiche dominanti

Per completare il discorso sulle malattie autosomiche dominanti ecco una breve lista di patologie ben note:

- **ipercolesterolemia familiare**, la più diffusa con frequenza di 1 individuo su 500, caratterizzata da una concentrazione plasmatica elevata di lipoproteine a bassa densità (LDL);
- **polidattilia**, le dita delle mani e/o dei piedi sono in numero superiore al normale;
- **rene policistico**, si manifesta in età adulta ed è caratterizzata dalla comparsa di cisti che nel tempo sostituiscono il tessuto funzionale del rene (frequenza 1: 1250);
- **nanismo acondroplastico**, il nanismo è dovuto ad un difetto di crescita delle ossa lunghe;

Malattie autosomiche dominanti

- **corea di Huntington**, la patologia si manifesta in età adulta ed è di natura neurodegenerativa; colpisce il coordinamento muscolare e porta ad un declino cognitivo e a problemi psichiatrici;
- **sindrome di Marfan**, caratterizzata da disordini del tessuto connettivo che si riflettono su morfologia e funzionalità di vari organi.

Dall'elenco si deduce che alcune di queste malattie si manifestano non fin dalla nascita ma in età adulta. Ulteriori dettagli su alcune di queste patologie li potete trovare nella sezione di igiene nella seguente pagina: [malattie genetiche autosomiche dominanti](#)

Passiamo ora alle malattie autosomiche recessive.

Malattie autosomiche recessive

Quando c'è in gioco un allele mutato recessivo è chiaro che per la manifestazione evidente del fenotipo (in questo caso si parla sempre di segni clinici) è necessario che **il genotipo sia omozigote recessivo (cc)**.

Osservate il quadrato di Punnett a destra.

Questa volta l'allele mutato è **c** (minuscolo).

Quindi un individuo eredita la malattia genetica solo da due genitori eterozigoti, entrambi portatori (carrier) dell'allele recessivo ma con una situazione clinica perfettamente normale. La probabilità che sia trasmessa la malattia è di un caso su quattro (25%).

	C	c
C	<u>CC</u>	Cc
c	Cc	cc

Malattie autosomiche recessive

Nel 75% dei casi la malattia non si manifesta ma solo in un caso su tre l'individuo non solo è sano ma non potrà mai trasmettere l'allele recessivo (**CC**) come si può notare dal quadrato di Punnet.

C'è sempre un 50% di probabilità che la prole (**Cc**) pur essendo sana possa trasmettere alla successiva generazione la variazione genetica.

Nel caso di malattie autosomiche recessive acquista notevole importanza la **consanguineità**. Infatti in questo caso è più facile che entrambi i genitori siano portatori dell'allele recessivo frutto della mutazione.

	C	c
C	CC	Cc
c	Cc	cc

Malattie autosomiche recessive

Vediamo ora di ricapitolare le caratteristiche più importanti relative a questo tipo di malattie genetiche mendeliane oltre alla **consanguineità**:

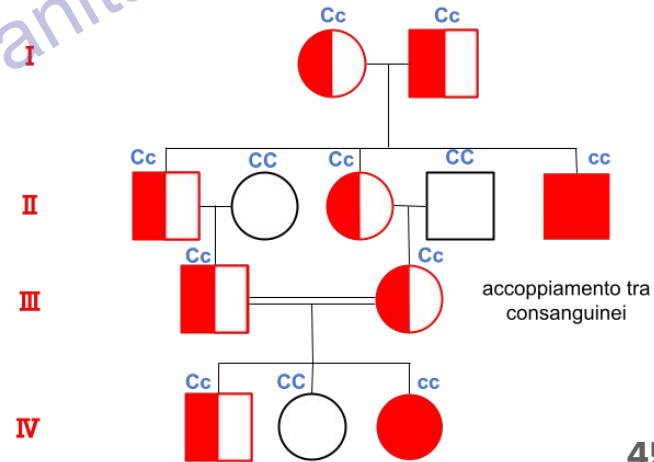
- ne sono **affetti sia maschi che femmine**;
- di solito **i genitori di un individuo affetto sono entrambi eterozigoti**, cioè carrier dell'allele recessivo ma sono sani;
- quindi la probabilità di trasmissione della malattia è del **25%**;
- la **distribuzione è più trasversale che non verticale (salto di generazione)**, cioè più diffusa nella stessa generazione che non in più generazioni

Malattie autosomiche recessive

L'albero genealogico di lato chiarisce i punti elencati nella slide precedente compreso il problema della consanguineità.

È importante fare un paragone tra gli alberi genealogici sui due tipi di malattie autosomiche perché diversi esercizi si basano proprio sulle differenze tra alberi genealogici per stabilire se si tratta di malattie dominanti o recessive.

MALATTIA AUTOSOMICA RECESSIVA ALBERO GENEALOGICO



45

Malattie autosomiche recessive

Vediamo ora qualche esempio schematico di malattia autosomica recessiva. Sono quasi tutte patologie legate al metabolismo. Maggiori dettagli li potete trovare nella sezione di igiene alla voce [malattie genetiche autosomiche recessive](#).

Albinismo. Si tratta di una patologia determinata dall'assenza o deficienza di melanina, pigmento che viene prodotto nella cute e nei suoi annessi, nell'iride e nella coroide da cellule specializzate. I granuli di melanina si dispongono intorno al nucleo delle cellule a protezione del DNA. La carenza o la mancanza di melanina provoca quindi conseguenze più o meno gravi a carico della cute e dell'apparato visivo.

Malattie autosomiche recessive

Fenilchetonuria, malattia del metabolismo proteico che ha una frequenza di 1:10.000 nati vivi. La variazione genetica che ne è responsabile (il gene mutato è presente nel cromosoma 12) comporta il malfunzionamento di un enzima, la fenilalanina-idrossilasi che converte l'amminoacido essenziale fenilalanina nella tirosina, precursore di un importante neurotrasmettitore, la dopamina. L'accumulo di fenilalanina provoca ritardo mentale e altre gravi conseguenze se la malattia non viene diagnosticata in tempo.

Malattie autosomiche recessive

Galattosemia. Questa malattia genetica è potenzialmente mortale in quanto chi ne è affetto non riesce a metabolizzare il galattosio, monosaccaride che insieme al glucosio forma lo zucchero del latte (lattosio); grazie alla carenza di un enzima specifico si accumula un metabolita intermedio tossico nel fegato e nei reni. Si sviluppano di conseguenza problemi fisici e mentali. Ci sono diversi tipi di questa patologia; la causa nella galattosemia classica è la mutazione del gene GALT, presente nel cromosoma 9.

Malattie autosomiche recessive

Fibrosi cistica. La causa è una serie di mutazioni a carico del gene CFTR presente nel cromosoma 7 che normalmente codifica una grossa proteina collocata nella membrana cellulare la quale controlla il passaggio di acqua e di ioni. La mutazione provoca il malfunzionamento di questa proteina i cui effetti si fanno sentire soprattutto a livello delle ghiandole esocrine in quanto viene prodotto un muco denso e viscoso e sudore ricco di sali. Il che, per esempio, blocca le vie respiratorie o non fa raggiungere l'intestino agli enzimi digestivi.

Malattie autosomiche recessive

Malattia di Tay-Sachs. Si tratta di una patologia neurodegenerativa dovuta alla carenza di enzimi deputati alla degradazione dei gangliosidi. I gangliosidi sono glicolipidi presenti soprattutto nel sistema nervoso. Il gene si trova sul cromosoma 15. L'accumulo dei gangliosidi nel cervello provoca morte prematura. Ci sono diverse forme di questa malattia perché si può manifestare nei primi mesi di vita, in età giovanile (2 - 8 anni) oppure dai dieci anni in su anche se la diagnosi viene fatta solo in età adulta. Si tratta di una malattia genetica molto rara; la frequenza è di 1:360.000 tranne che in una popolazione ebrea per le loro barriere culturali.

Malattie autosomiche recessive

Anemia falciforme. La patologia è provocata da una mutazione puntiforme (coinvolge una sola base azotata) del gene HbA che codifica l'emoglobina (proteina fondamentale per il trasporto dell'ossigeno e che dà origine allo stroma dei globuli rossi). Il gene HbA diventa HbS che così codifica l'emoglobina in modo anomalo. Diventa quindi il responsabile del cambiamento morfologico dei globuli rossi che da cellule discoidali e flessibili si trasformano in strutture a falce o a mezzaluna, piuttosto rigide che quindi fanno fatica a scorrere nei vasi sanguigni più piccoli, rimanendo intrappolati. Le conseguenze sono evidenti perché viene a mancare l'ossigeno nei tessuti.

Malattie legate al sesso: cromosoma X

Le **malattie legate al sesso** sono anche dette **eterocromosomiche**.

Il termine eterocromosomiche dipende dal fatto che i cromosomi sessuali, quelli che determinano il sesso, sono X e Y.

XX → femmina (omozigoti) XY → maschio (emizigoti).

Il **cromosoma X**, per dimensioni, è l'ottavo cromosoma umano. Ha un'alta densità genica: contiene il 5% (155 milioni di paia di basi) del DNA della femmina in quanto presente in duplice copia. Nel maschio la quota si riduce al 2-2,5% per la presenza di una sola copia.

Il cromosoma X contiene centinaia di geni (si stima circa 1200 di cui conosciuti sono circa 1100). Pochi di questi però intervengono nella determinazione secondaria del sesso.

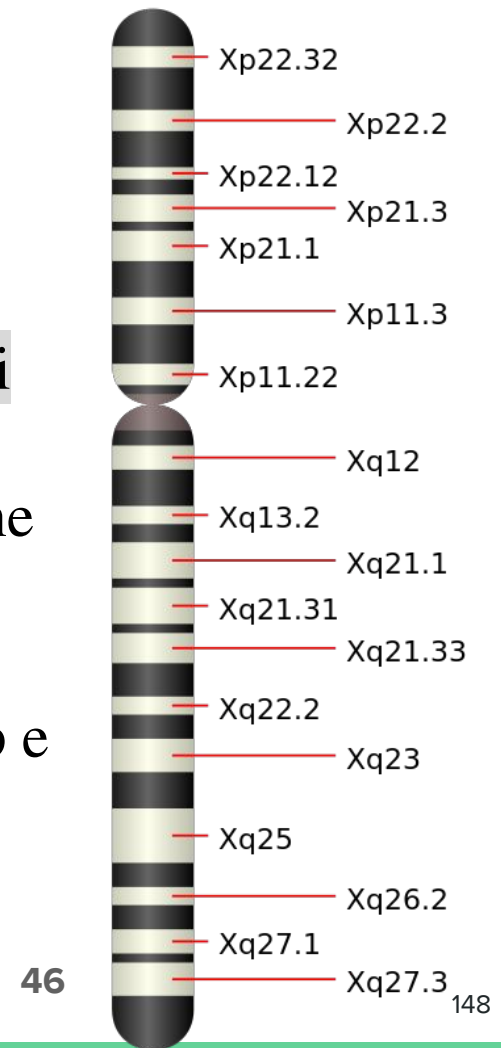
Malattie legate al sesso: cromosoma X

Per chiarire meglio l'argomento ricordo che le espressioni fenotipiche della mascolinità e della femminilità sono regolate da geni presenti per lo più sugli autosomi. Sul cromosoma X, invece, si trovano i geni che controllano i tipici ormoni sessuali: testosterone e estrogeni. La determinazione primaria del sesso la vedremo trattando il cromosoma Y.

Una curiosità: al cromosoma X è legata la **tetracromia** ovvero la capacità di alcune donne di vedere oltre 100 milioni di sfumature di colore grazie alla presenza di 4 tipi di coni nella retina anziché i classici tre.

Malattie legate al sesso: cromosoma X

Di lato la struttura del cromosoma X. Primeggiano i segmenti non codificanti. Dagli studi attuali risulta che solo l'1,7% del cromosoma codifica per proteine funzionanti. Il resto del cromosoma è formato da sequenze ripetute. Da notare il braccio corto individuato dalla lettera p e il braccio lungo indicato da q. I vari locus, sede dei geni o comunque di sequenze significative, sono numerati come di prassi.



Malattie legate al sesso: cromosoma X

Altro fenomeno da tenere presente per quanto riguarda il cromosoma X è l'**inattivazione dell'X** o **Lyonizzazione** che si verifica nel sesso femminile. Il secondo termine ricorda la scienziata che lo ha scoperto e studiato, Mary Lyon.

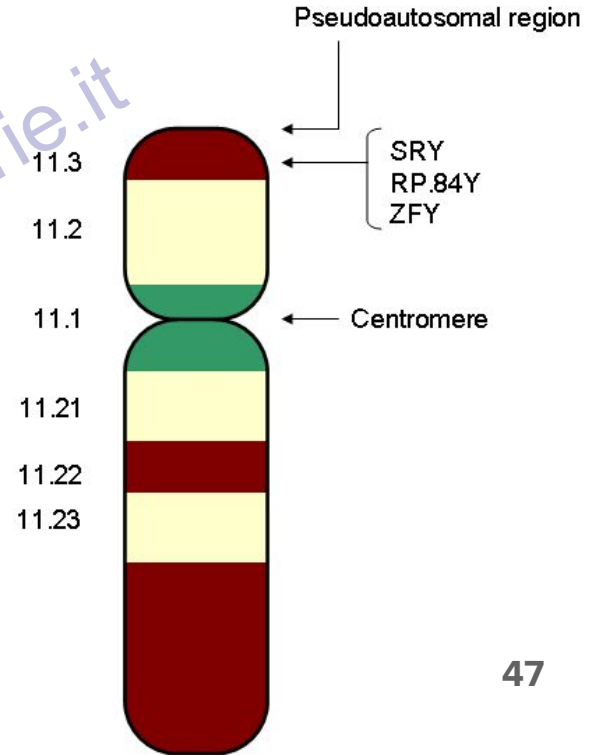
Durante lo sviluppo dell'embrione femminile, allo stadio di circa 1000 cellule, uno dei due cromosomi X, in modo del tutto casuale, viene inattivato permanentemente. Il cromosoma inattivato va a costituire un agglomerato di eterocromatina nel nucleo così da essere silenziato. In altre parole non è più funzionale dal punto di vista trascrizionale. In questa sede l'argomento ci interessa per le implicazioni cliniche in caso di malattia genetica come vedremo.

Malattie legate al sesso: cromosoma Y

Il cromosoma Y è lungo circa $\frac{1}{3}$ rispetto al cromosoma X e quindi contiene molti meno geni (si stima circa 90). Lo abbiamo già accennato nella slide 146.

La parte distale del braccio lungo è costituita da eterocromatina e quindi non codificante.

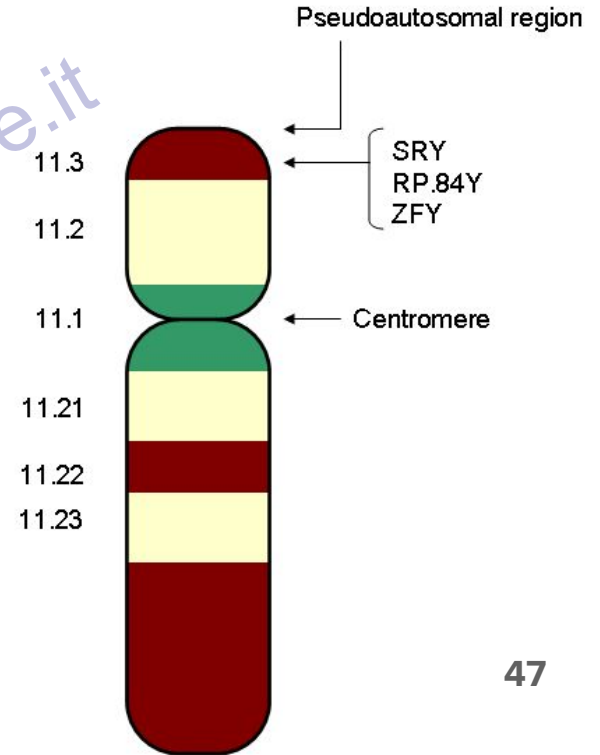
Sul braccio corto è presente la **regione SRY** (Sex-determining region Y - Regione determinante il sesso sul cromosoma Y)



Malattie legate al sesso: cromosoma Y

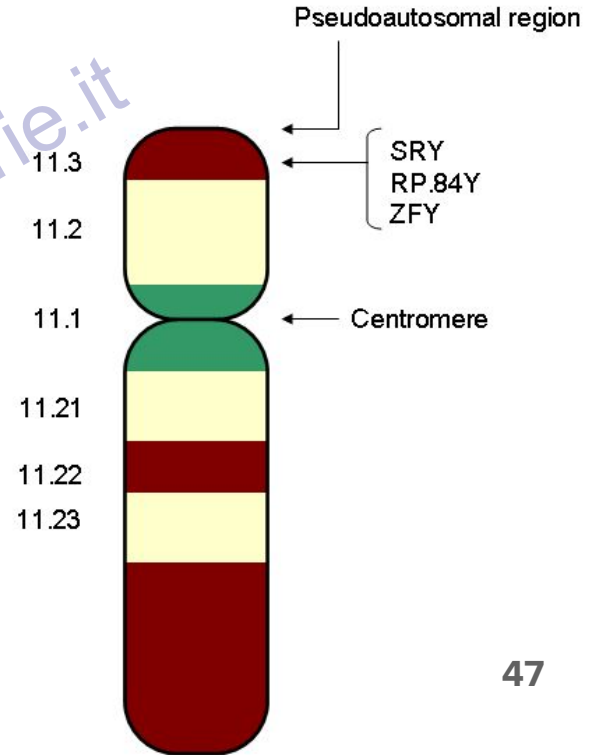
La proteina (SRY) codificata da tale gene è coinvolta nella **determinazione primaria del sesso** cioè determina il tipo di gameti che produce l'individuo e di conseguenza anche il tipo di gonade (testicoli nel maschio e ovaie nella femmina).

Nel cromosoma X invece è presente il gene DAX1 che codifica per un fattore antitesticolare, praticamente un inibitore della mascolinità. Quindi cosa succede nei due sessi?



Malattie legate al sesso: cromosoma Y

Nel maschio dove sono prodotte sia la proteina SRY che il fattore antitesticolare, la proteina SRY sopprime l'inibitore della mascolinità. Nella femmina, invece, dove non viene prodotta la proteina SRY, il fattore antitesticolare può agire indisturbato. Nel cromosoma Y inoltre sono presenti geni (maschio-specifici) che non compaiono nel cromosoma X.

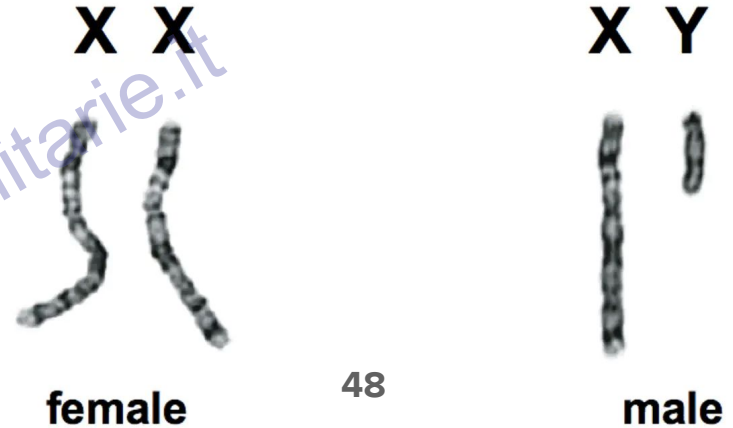


Malattie legate al sesso: cromosoma Y

I geni maschio-specifici sono anche detti Y-linked. Analogamente quelli presenti solo nel cromosoma X sono X-linked.

L'immagine di lato evidenzia la struttura cromosomica di una femmina e di un maschio.

Riepilogate velocemente le più importanti caratteristiche strutturali e funzionali dei due cromosomi sessuali, possiamo ora affrontare le malattie genetiche legate al sesso.



48

Malattie legate al sesso: definizione

È ovvio a questo punto che quando si parla di malattie genetiche legate al sesso si intendono quelle patologie che coinvolgono i cromosomi X e Y dove è localizzato il gene con mutazione. Esse si dividono in:

- **malattie legate alla X**
- **malattie legate alla Y**

Le seconde sono veramente molto rare e quindi dedicheremo la nostra attenzione al primo gruppo

Malattie legate alla X

Si tratta di patologie che seguono l'eredità mendeliana perché coinvolgono un solo gene.

Anche in questo caso si può parlare di alleli dominanti e recessivi ma bisogna tenere conto dell'omozigosi femminile (XX) e della emizigosi maschile (XY) nel classificarle in dominanti e recessive.

- **Malattie genetiche legate alla X o X-linked dominanti.** Perché si manifesti il quadro clinico basta un allele dominante sia nel maschio che nella femmina
- **Malattie genetiche legate alla X o X-linked recessive .** Il maschio è affetto quando compare un solo allele recessivo nella sua X; al contrario la femmina deve avere l'allele recessivo in entrambi i suoi cromosomi X. Tutto ciò comporta notevoli differenze.

Malattie X-linked dominanti

Cominciamo subito con le **malattie legate alla X dominanti**.

Ci facciamo aiutare dagli alberi genealogici per comprendere cosa succede a seconda che sia affetto il padre o la madre. L'allele dominante mutato lo chiamiamo **A** mentre l'allele normale sarà **a**. L'allele dominante compare solo sul cromosoma X paterno.



♀ ♂	X_A	Y
X_a	$X_A X_a$	$X_a Y$
X_a	$X_A X_a$	$X_a Y$



♀ ♂	X_a	Y
X_A	$X_A X_a$	$X_A Y$
X_a	$X_a X_a$	$X_a Y$

In realtà questa riga potrebbe essere omessa in questo quadrato, vero?

Malattie X-linked dominanti

Il quadrato di Punnet a sinistra mostra l'incrocio tra il padre affetto e la madre sana. Il padre trasmette il suo unico cromosoma X alle figlie femmine e con questo anche l'allele dominante. Per questo motivo il **100% delle figlie sarà affetto dalla malattia genetica.**

 	X_A	Y
X_a	$X_A X_a$	$X_a Y$
X_a	$X_A X_a$	$X_a Y$

 	X_a	Y
X_A	$X_A X_a$	$X_A Y$
X_a	$X_a X_a$	$X_a Y$

In realtà questa riga potrebbe essere omessa in questo quadrato, vero?

Malattie X-linked dominanti

Il quadrato di Punnet a destra mostra l'incrocio tra il padre sano e la madre eterozigote, affetta dalla malattia genetica. In questo caso **la probabilità che la madre trasmetta l'allele dominante sia ai figli maschi che alle figlie femmine è del 50%**.

♀ ♂	X_A	Y
X_a	$X_A X_a$	$X_a Y$
X_a	$X_A X_a$	$X_a Y$

♀ ♂	X_a	Y
X_A	$X_A X_a$	$X_A Y$
X_a	$X_a X_a$	$X_a Y$

In realtà questa riga potrebbe essere omessa in questo quadrato, vero?

Malattie X-linked dominanti

Un altro dato da evidenziare è che spesso le figlie femmine sono affette in modo più lieve e più variabile rispetto ai maschi. Ciò si deve all'inattivazione dell'X.

Esempi di questo tipo di patologie sono:

- la **condrodipiasia** che comporta alterazioni delle cartilagini con deformazioni scheletriche e conseguenti disarmonie;
- la **nefrite ereditaria** o sindrome di Alport in cui si osservano alterazioni nella sintesi delle fibre di collagene di tipo IV con conseguenti segni di sofferenza renale (ematuria, proteinuria, ipertensione arteriosa ...)
- l'**ipertricosi** è una malattia genetica molto rara caratterizzata da un eccesso di peluria fin dalla nascita.

Malattia legata all'X dominante

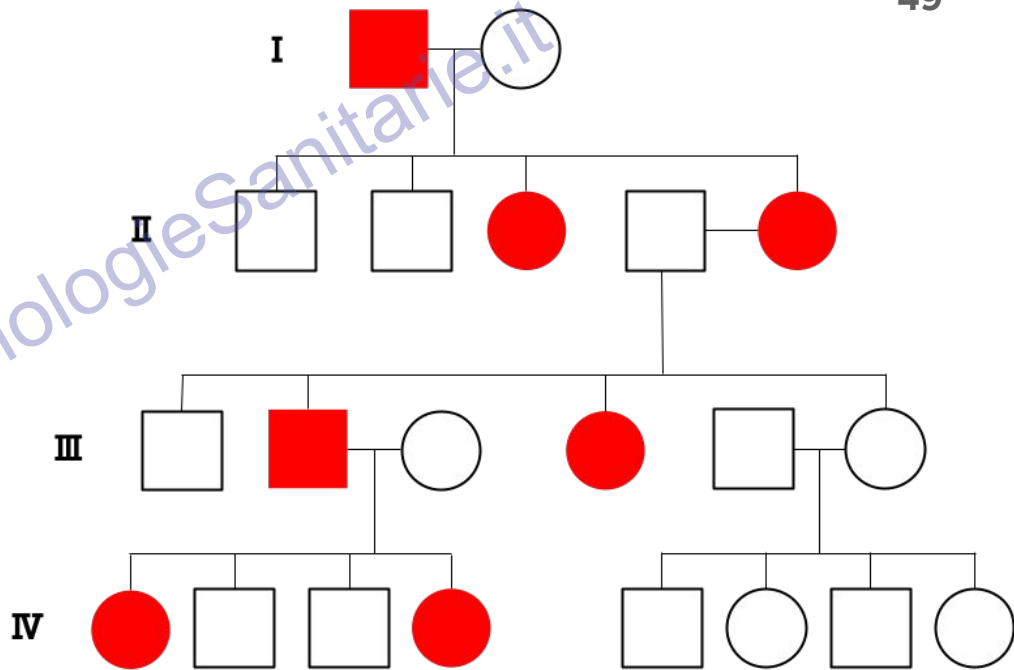
Albero genealogico

49

Prima di passare all'esame delle malattie X-linked recessive è importante ricapitolare quanto detto sull'ereditarietà di quelle dominanti.

L'albero genealogico di lato ci ricorda che il padre affetto trasmette la malattia al 100% delle figlie mentre la madre affetta trasmette l'allele dominante sia alle femmine che ai maschi, al 50%.

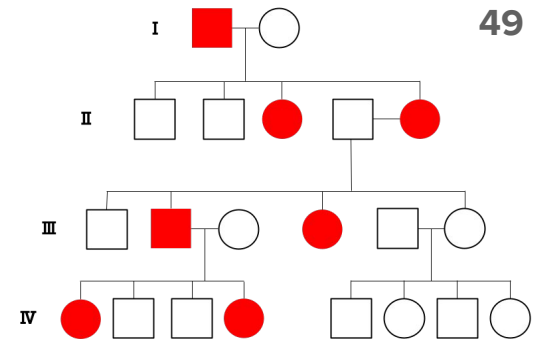
Quali altre conclusioni possiamo trarre? la risposta nella slide successiva.



Malattie X-linked dominanti

- un maschio non può mai trasmettere la malattia ad un figlio maschio;
- questo fatto comporta che mediamente il numero delle femmine affette è superiore a quello dei maschi (cosa confermata nell'albero genealogico in esame);
- i caratteri dominanti legati al cromosoma X non saltano le generazioni.

Malattia legata all'X dominante
Albero genealogico





Malattie X-linked recessive



Nelle malattie X-linked recessive risulta colpito il sesso maschile in quanto basta l'allele recessivo presente nell'unico cromosoma X perché si manifesti la patologia.

Diverso il caso della femmina in quanto devono essere presenti gli alleli recessivi in ambedue i cromosomi. Quindi la femmina per essere malata deve essere una omozigote recessiva e aver ricevuto da entrambi i genitori l'allele recessivo. Essendo, nella maggior parte dei casi, malattie severe ed essendo manifeste nel maschio questo accade molto raramente. Ma la femmina può essere una portatrice sana. Vediamo meglio la situazione con l'aiuto dei quadrati di punnet nella prossima slide.

Malattie X-linked recessive

Questa volta indichiamo con **A** l'allele normale e **a** sarà quello mutato cioè recessivo. A sinistra viene valutato l'incrocio tra la femmina eterozigote, portatrice sana (carrier) e il maschio sano. A destra invece l'incrocio riguarda una femmina sana e un maschio malato; poiché gli alleli materni sono uguali viene valutata una sola riga.

 	X_A	Y
X_A	$X_A X_A$	$X_A Y$
X_a	$X_A X_a$	$X_a Y$

 	X_a	Y
X_A	$X_A X_a$	$X_A Y$

Malattie X-linked recessive

Cosa si deduce dal quadrato di Punnett a sinistra? che la situazione di eterozigosi della femmina può essere pericolosa per gli eventuali figli maschi. **Il 50% dei nati maschi potrebbe essere malato. Il 50% delle figlie femmine potrebbe essere portatrice sana.**

♀ \ ♂	X_A	Y
X_A	$X_A X_A$	$X_A Y$
X_a	$X_A X_a$	$X_a Y$

♀ \ ♂	X_a	Y
X_A	$X_A X_a$	$X_A Y$

Malattie X-linked recessive

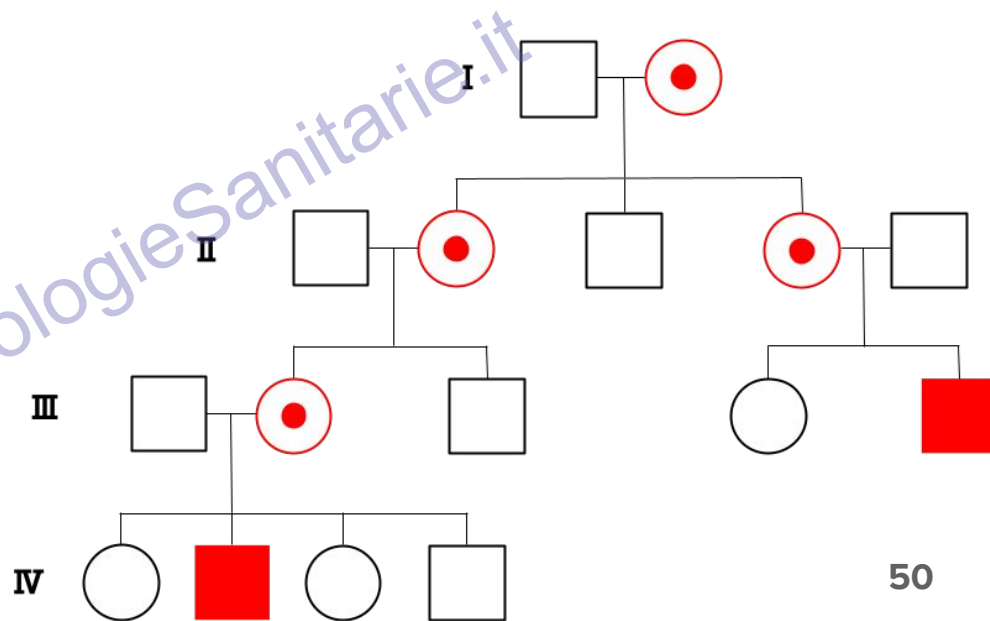
Invece il quadrato di Punnett a destra evidenzia il fatto che il cromosoma X del maschio che ospita l'allele recessivo non ha alcuna conseguenza sulla prole maschile perché in questo sesso il cromosoma X è sempre ereditato dalla madre. Se invece viene ereditato dalle figlie femmine è compensato dal cromosoma X materno con l'allele dominante. Le figlie quindi non saranno mai malate ma sempre portatrici sane.

♀ \ ♂	X_A	Y
X_A	$X_A X_A$	$X_A Y$
X_a	$X_A X_a$	$X_a Y$

♀ \ ♂	X_a	Y
X_A	$X_A X_a$	$X_A Y$

Analizziamo ora l'albero genealogico di lato. Le generazioni sono quattro. Nella prima la madre è una portatrice sana (carrier) mentre il padre è sano. Hanno tre figli (II generazione) di cui due figlie carrier. Entrambe le figlie hanno a loro volta due figli (III generazione). La prima coppia ha un maschio sano e una femmina carrier ma la seconda coppia ha un maschio malato. La stessa cosa succede nel passaggio alla quarta generazione. Come si spiega l'albero genealogico? La risposta nella slide successiva

Malattia X-linked recessiva Albero genealogico

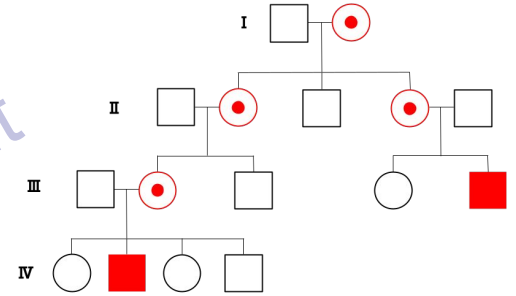


Malattie X-linked recessive

Malattia X-linked recessiva Albero genealogico

Queste le osservazioni da fare:

- non c'è mai trasmissione maschio-maschio, come abbiamo già visto nelle malattie X-linked dominanti
- solo i maschi sono affetti;
- la malattia non è presente in tutte le generazioni (caratteristica tipica del carattere recessivo);
- la trasmissione quindi è diversa da quanto abbiamo visto con l'allele mutato dominante; in questo caso si parla di trasmissione diagonale o di mossa del cavallo del gioco degli scacchi.



Malattie X-linked recessive

Meritano qualche cenno le malattie genetiche X-linked recessive in quanto abbastanza diffuse e note. Più dettagli in questo [link](#).

- **Daltonismo**, si presenta con una frequenza di 800 casi su 10000 maschi (molto minore nelle femmine). Si tratta di un difetto del sistema visivo che comporta l'incapacità di distinguere i colori. La forma più diffusa riguarda il rosso e il verde.
- **Distrofia muscolare di Duchenne**. La mutazione colpisce il gene DMD che codifica per una proteina strutturale del muscolo, la distrofina. Le conseguenze sono una progressiva debolezza muscolare che coinvolge anche l'attività respiratoria e cardiaca. È letale tra i 10 e i 20 anni.

Malattie X-linked recessive

- **Emofilia.** La patologia è caratterizzata da anomalie nella coagulazione del sangue per carenza di due proteine del plasma coinvolte nel processo. Pertanto si parla di due forme di emofilia: la **A**, la più diffusa, legata alla carenza del fattore VIII e la **B** associata alla scarsa funzionalità del fattore IX.

L'emofilia A è dovuta alla mutazione del gene specifico per il fattore VIII che si trova all'estremità del braccio lungo del cromosoma X. Il gene che determina l'emofilia B è più vicino al centromero.

L'anomalia nella coagulazione provoca emorragie, ecchimosi frequenti e sanguinamento prolungato delle ferite.

Author credits

1	Fecondazione incrociata - https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Planteamiento_experimental_de_Mendel.png
2	Ritratto ovale di Mendel - https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Portrait_of_Mendel_in_oval_Wellcome_M0014816.jpg
3	Semi di pisello odoroso - https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Pisum_sativum_var.arvense_seeds.JPG
4	G. Mendel - https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Gregor-mendel-39282-1-402.jpg
5	Mendel con i suoi confratelli - https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Mendel_with_other_monks_Wellcome_L0000527.jpg

Author credits

6	Impollinazione artificiale - https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Pollinisation_artificielle.JPG
7	Pisum sativum - https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Pisum_sativum_J1.JPG
8	Pisum sativum (coltura a spalliera) - Di Rasbak - Opera propria, CC BY-SA 3.0, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=194843
9	Pisum sativum (illustrazione) - Pubblico dominio, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=9268
10	Baccelli di Pisum sativum - By Rasbak - Own work, CC BY-SA 3.0, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=194762
11	I caratteri studiati da Mendel nei piselli - di Loretta Sebastiani (R&D studio associato)

Author credits

12	Fiore di pisello - Von Nikolai Fokscha - www.satimex.de, CC BY-SA 3.0, https://de.wikipedia.org/w/index.php?curid=2005543
13	Self-pollination - https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Self_pollination.jpg
14	Mendel: incroci tra linee pure - di Loretta Sebastiani (R&D studio associato)
15	P, F1, F2 generations - https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Figure_12_01_02.jpg
16	Mendel: incroci tra individui della prima generazione - di Loretta Sebastiani (R&D studio associato)
17	I numeri di Mendel (incroci tra ibridi)Semi lisci e rugosi - di Loretta Sebastiani (R&D studio associato)
18	I numeri di Mendel (incroci tra ibridi)Semi gialli e verdi- di Loretta Sebastiani (R&D studio associato)

Author credits

19	I numeri di Mendel. La seconda generazione dagli ibridi - di Loretta Sebastiani (R&D studio associato)
20	Uno dei tanti disegni di Flemming - By Walther Flemming (1843-1905) - aus dem Werk Zellsubstanz, Kern und Zelltheilung, Public Domain, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=5333026
21	Esemplare di Drosophila melanogaster dagli occhi bianchi - https://commons.wikimedia.org/wiki/File:White-eyed_Drosophila.jpg
22	Schizzo a matita della struttura tridimensionale del DNA fatto da Crick nel 1953 - By https://wellcomeimages.org/indexplus/obf_images/a2/0c/23cf65b022b84aa38d0dad401daf.jpg Gallery: https://wellcomeimages.org/indexplus/image/L0051225.html , CC BY 4.0, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=36144909

Author credits

23	Struttura tridimensionale del DNA. Gif animata - By brian0918™ - Own work, Public Domain, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=404735
24	Struttura chimica del DNA - Di Nessun autore leggibile automaticamente. Giac83 presunto (secondo quanto affermano i diritti d'autore). - Nessuna fonte leggibile automaticamente. Presunta opera propria (secondo quanto affermano i diritti d'autore)., CC BY-SA 3.0, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=2126919
25	Quadrato di Punnet - Di Pbroks13 - Opera propria, CC BY-SA 3.0, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=5013770
26	Unità di base della cromatina - By David O Morgan - The Cell Cycle. Principles of Control., Attribution, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=89674546

Author credits

27	Livelli di compattamento della cromatina - By File:Chromosome-es.svg: KES47 / derivative work: KES47 - File:Chromosome-es.svg, CC BY 3.0, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=10856406
28	Struttura del cromosoma - By File:Chromosome-upright.png Original version: Magnus Manske, this version with upright chromosome: User:Dietzel65 Vector: derivative work Tryphon - Own work based on: Chromosome-upright.png, CC BY-SA 3.0, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=5285797
29	Fasi della mitosi in cui sono visibili i cromosomi di un vertebrato - By David O Morgan - The Cell Cycle. Principles of Control., Attribution, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=89955214
30	Cromosomi umani durante la metafase - By Steffen Dietzel - Own work, CC BY-SA 3.0, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1369763

Author credits

31	Cariotipo di un maschio (specie umana) - By Courtesy: National Human Genome Research Institute - Extracted image from http://www.genome.gov/glossary/resources/karyotype.pdf , Public Domain, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=583512
32	Momento della fecondazione: lo spermatozoo penetra nella cellula uovo - Di Sconosciuto - http://www.pdimages.com/web9.htm , Pubblico dominio, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=392819
33	Un tipico carattere mendeliano. Le lentiggini - di Loretta Sebastiani (R&D studio associato)
34	Un tipico carattere mendeliano. Le lentiggini (2) - di Loretta Sebastiani (R&D studio associato)
35	Un tipico carattere mendeliano (3) - di Loretta Sebastiani (R&D studio associato)

Author credits

36	Genotipo eterozigote di un individuo con le lentiggini - di Loretta Sebastiani (R&D studio associato)
37	Incrocio tra eterozigoti per 1 carattere - di Loretta Sebastiani (R&D studio associato)
38	Quadrato di Punnett - Incrocio monoibrido - di Loretta Sebastiani (R&D studio associato)
39	Quadrato di Punnett - Incrocio diibrido - di Loretta Sebastiani (R&D studio associato)
40	Quadrato di Punnett - Incrocio diibrido (2) - di Loretta Sebastiani (R&D studio associato)
41	Quadrato di Punnett - Incrocio triibrido - di Loretta Sebastiani (R&D studio associato)

Author credits

42	Simboli albero genealogico (1) - di Loretta Sebastiani (R&D studio associato)
43	Simboli albero genealogico (2) - di Loretta Sebastiani (R&D studio associato)
44	Malattia autosomica dominante. Albero genealogico - di Loretta Sebastiani (R&D studio associato)
45	Malattia autosomica recessiva. Albero genealogico - di Loretta Sebastiani (R&D studio associato)
46	Struttura del cromosoma X . Di Mysid - Made by Mysid, based on http://ghr.nlm.nih.gov/chromosome=X (National Library of Medicine)., Pubblico dominio, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1527493

Author credits

47	Struttura del cromosoma Y - Di Je_at_uwo (talk) (Uploads) - Je_at_uwo (talk) (Uploads), Pubblico dominio, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=34313095
48	I cromosomi sessuali X e Y nel maschio e nella femmina - By AmandaCXZ - Own work, CC BY-SA 4.0, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=84685043
49	Malattia legata all'X dominante. Albero genealogico - di Loretta Sebastiani (R&D studio associato)
50	Malattia X-linked recessiva. Albero genealogico - di Loretta Sebastiani (R&D studio associato)

Sitografia

1	https://www.agraria.org/coltivazionierbacee/pisello.htm
2	Experiments on Plant Hybridization - http://www.esp.org/foundations/genetics/classical/gm-65.pdf
3	Leggi di Mendel - https://www.mcurie.edu.it/files/belli.silvana/LEGGI di Mendel pdf.pdf
4	Genetica generale - http://www.unife.it/medicina/scienzemotorie/minisiti-LT/biologia-apPLICATA-esercizio-fisico/Materiale%20didattico/principi-di-biologia-e-genetica-2019-2020-materiale-didattico-prof-ssa-rizzo/mendel
5	microbiologiaitalia.it - https://www.microbiologiaitalia.it/didattica/gli-esperimenti-pionieristici-di-mendel-cenni-storici-e-le-leggi/
6	The Chromosomes in Heredity by Sutton - https://www.journals.uchicago.edu/doi/pdfplus/10.2307/1535741

Sitografia

7	Did Sutton and Boveri propose the so-called Sutton-Boveri Chromosome Hypothesis? - https://core.ac.uk/download/pdf/206696323.pdf
8	On the Origin of Mendelian Genetics - https://watermark.silverchair.com/26-3-753.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAac485yvgAAAapwwggKYBqkqkiG9w0BBwagggKJMIICHQIBADCCAn4GCSqGSIb3DOEHATAeBgIghkgBZOMEAS4wEQOMKBcUmER4VPjv1xrdAgEQgICT_19JmLCNPUA8_Cpbyql1MgjMaYPfN4JMsRDMGmlB5fhrmXtS-EOa8fp3afqeU0eBwbSvBv1ag10h6EHRuoAePg7uhjr4zso1sNK_sl9gzDiLbgOkiyhcRdo5_133dYh5egatjq4Vuy8VGFIn-Z03Zm3HFkzmlT5Hi9LVEA3IsjsB7xXXxZCP1rzTfkX369fODG_--seYOGawN-Pe3J9A-1slTRP5dVhlfyX2bQrp-1Gc4qbyXgmEYZvF1f-RJbUzHMc-5yY5x11URoQo82erXvK_plLkcmwsSJuek9tR2hILfLo8HDN3q1UDo7on_3MdXODIiyTO43R9z7LNQUSE97hG3Svs_i65umW3deU1Vro4KFar6mHMTshIE6-5P5hmnM1FpJdteutz-N7NVY8u3xNTqsAa21R96B9IMjyOJoVAREM-7KyJbw_QYbWVVF4oNy9g-Lu8op9uIicLP8Zj1dc4D2314WURdevCtiEizGi0i2mEuxGtr-mEna9DM53e2zVZKzNQjuDEL72ctWgy01Q-UALNZqYsD727cM7jxhB4HW5WXGwP2QSaU6Um1mB4HeIT-Rgnf2LZa2516aYvdyPk8gyRihjWJPxsv0z4gevlDPor3PDR9vYzwYAI-iMEf_KRpbjFyxoDKjM4yryQfSzahORyg3VD8USCFeaD1JO8iIOGTqH2ZqNg9JWOGaee1sxJOSLswcWj377oQbLIUX5p3PTQ5skbZ3COIUgHe67Ad2H9zdbTT6ZAOJJDREjVxn_kNxUXBM0XnrEas0w
9	Treccani (la riscoperta delle leggi di Mendel e lo sviluppo della genetica agraria) - https://www.treccani.it/enciclopedia/la-genetica-nel-novecento_%28II-Contributo-italiano-alla-storia-del-Pensiero:-Scienze%29/

Sitografia

10	L'abero genealogico - https://www.docenti.unina.it/webdocenti-be/allegati/materiale-didattico/132490
11	Eredità legata al sesso https://docs.univr.it/documenti/Avviso/all/all400593.pdf
12	Le malattie genetiche https://www.docenti.unina.it/webdocenti-be/allegati/materiale-didattico/34162783
13	Malattie genetiche e mutazioni www.unife.it/medicina/scienzemotorie/minisiti-LT/patologie-sensibili-allattivita-motoria/modulo-di-genetica-medica/aa-2015-16/malattie-genetiche-ereditarie-e-mutazioni_2.pdf