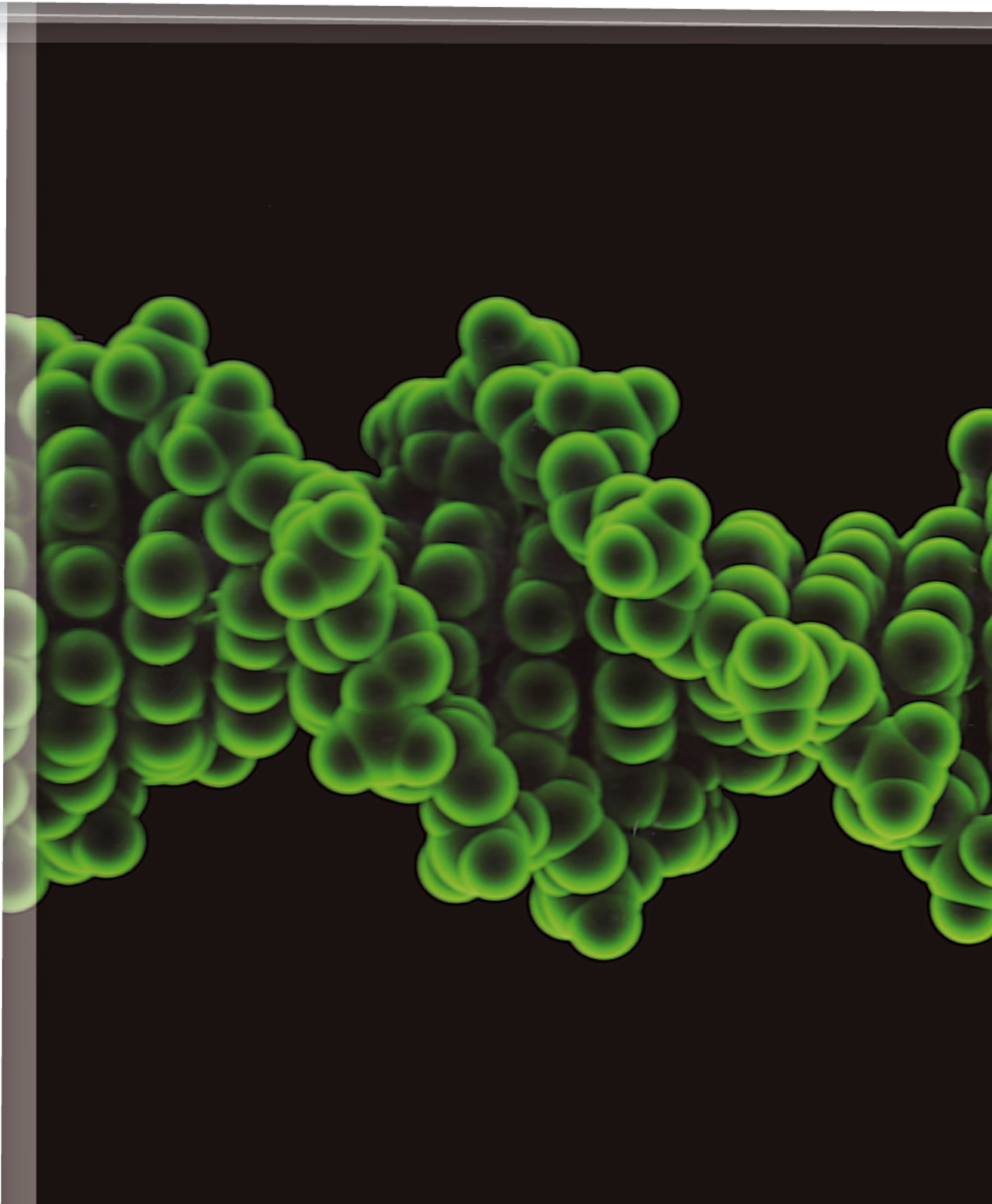


D.P. Snustad • M.J. Simmons

V edizione

# Principi di Genetica





Principi di

# GENETICA

QUINTA EDIZIONE

**D. Peter Snustad**

Università del Minnesota

**Michael J. Simmons**

Università del Minnesota



Titolo originale:

D.P. Snustad - M.J. Simmons

Principles of GENETICS

Copyright © 1997, 2000, 2003, 2006, 2009, 2012, 6<sup>a</sup> ed., John Wiley & Sons

Principi di GENETICA - 5<sup>a</sup> Ed.

Copyright © 2000, 2004, 2007, 2010, 2014, EdiSES S.r.l. - Napoli

9 8 7 6 5 4 3 2 1 0

2018 2017 2016 2015 2014

Le cifre sulla destra indicano il numero e l'anno dell'ultima ristampa effettuata

*A norma di legge è vietata la riproduzione, anche parziale,  
del presente volume o di parte di esso con qualsiasi mezzo.*

L'Editore

*In copertina:* l'immagine mostrata in copertina rappresenta un modello tridimensionale di una molecola di DNA. I due filamenti della molecola sono avvolti a costituire una doppia elica.

*Stampato presso*

Tipolitografia Petruzzi Corrado & Co. s.n.c.

Zona Ind. Regnano Città di Castello (PG)

*per conto della*

EdiSES - Piazza Dante, 89 - Napoli

www.edises.it

info@edises.it

ISBN 978 88 7959 839 2

## Traduzione a cura di

---

**Serena Aceto**

Università degli Studi di Napoli “Federico II”

**Laura Ciapponi**

Università degli Studi di Roma “La Sapienza”

**Silvana Dolfini**

Università degli Studi di Milano

**Raffaella Elli**

Università degli Studi di Roma “La Sapienza”

**Daniela Ghisotti**

Università degli Studi di Milano

**Ennio Giordano**

Università degli Studi di Napoli “Federico II”

**Roberto Mantovani**

Università degli Studi di Milano

**Liana Marcucci**

Università degli Studi di Roma “La Sapienza”

**Paola Vanda Riva**

Università degli Studi di Milano

**Giuseppe Saccone**

Università degli Studi di Napoli “Federico II”

**Isabella Saggio**

Università degli Studi di Roma “La Sapienza”

**Marco Venturin**

Università degli Studi di Milano

## Revisione a cura di

---

**Prof. Luciano Gaudio**

Università degli Studi di Napoli “Federico II”

**Prof. Catello Polito**

Università degli Studi di Napoli “Federico II”

## Dedicato

A Judy, mia moglie nonché la mia migliore amica  
**D.P.S.**

Alla mia famiglia, specialmente a Benjamin  
**M.J.S.**

# Autori

**D. Peter Snustad** è Professore Emerito presso l'Università del Minnesota, Twin Cities. In questa Università ha conseguito la Laurea in Scienze, mentre ha conseguito Master e Ph.D. presso l'Università della California, Davis. Ha cominciato la sua carriera accademica al Dipartimento di Agronomia e Genetica Vegetale dell'Università del Minnesota nel 1965, è divenuto un membro ufficiale del nuovo Dipartimento di Genetica nel 1966, e infine si è trasferito al Dipartimento di Biologia Vegetale nel 2000. Durante i suoi 43 anni di servizio presso l'Università del Minnesota, ha tenuto corsi di tutti i livelli dalla biologia generale alla genetica biochimica avanzata. La sua ricerca iniziale era incentrata sul batteriofago T4 e sulla sua interazione con l'ospite, *Escherichia coli*. Negli anni '80 il suo gruppo di ricerca si è orientato verso il controllo genetico del citoscheletro in *Arabidopsis thaliana* e la famiglia genica della glutammina sintetasi in *Zea mays*. I suoi riconoscimenti includono i premi commemorativi Morse-Amoco e Stanley Dagley per l'insegnamento. Un amore imperituro per la natura canadese lo ha portato a restare nel vicino Minnesota.

**Michael J. Simmons** è Professore presso il Dipartimento di Genetica, Biologia cellulare e Sviluppo dell'Università del Minnesota, Twin Cities. Ha conseguito la Laurea in Biologia al St. Vincent College di Latrobe, Pennsylvania, e Master e Ph.D. in Genetica presso l'Università del Wisconsin, Madison. È stato titolare di vari corsi, tra cui quelli di genetica e di genetica di popolazioni. È stato inoltre mentore di numerosi studenti impegnati in progetti di ricerca nel suo laboratorio. Nelle prime fasi della sua carriera ha ricevuto il premio Morse-Amoco per l'insegnamento dall'Università del Minnesota come riconoscimento ai suoi contributi all'istruzione universitaria. La sua attività di ricerca è incentrata sul significato genetico degli elementi trasponibili presenti nel genoma di *Drosophila melanogaster*. Ha lavorato per i comitati di consulenza dei National Institutes of Health ed è stato membro dell'Editorial Board della rivista *Genetics* per 21 anni. Il pattinaggio artistico, una delle sue attività preferite, è particolarmente compatibile con il clima del Minnesota.

# Prefazione

Negli ultimi anni la scienza della genetica è andata incontro a enormi cambiamenti. Il DNA dei genomi, anche di quelli più grandi, adesso può essere analizzato in gran dettaglio; le funzioni dei singoli geni possono essere studiate con una serie impressionante di nuove tecniche; gli organismi possono essere modificati geneticamente introducendo nei loro genomi geni estranei o alterati. Anche i modi di insegnare e imparare la genetica sono cambiati. I dispositivi elettronici per trasmettere e accedere alle informazioni sono ormai diffusi; nuovi e coinvolgenti materiali di supporto sono in via di sviluppo e in molte università le aule sono state riorganizzate in modo da includere strategie di “apprendimento attivo”. La nuova edizione di *Principi di Genetica* è stata preparata tenendo conto di questi progressi scientifici e didattici.

## Obiettivi

*Principi di Genetica* bilancia le nuove conoscenze con i principi fondamentali. Come nelle precedenti edizioni, gli obiettivi principali che ci si è riproposti sono:

- **Focalizzare i principi fondamentali della genetica** presentando gli importanti concetti di genetica classica, molecolare e di popolazioni con attenzione e in modo approfondito. La comprensione degli attuali progressi in genetica e l'apprezzamento del loro significato pratico dovrebbero basarsi su un forte fondamento. Inoltre, la trattazione dell'ampiezza e della profondità di ciascuna delle differenti aree della genetica – classica, molecolare e di popolazioni – dovrebbe essere bilanciata e la sempre crescente massa di informazioni in genetica dovrebbe essere organizzata attraverso una rete di concetti chiave robusta ma flessibile.
- **Focalizzare il processo scientifico** mostrando come i concetti scientifici si sviluppano dalle osservazioni e dalla sperimentazione. Questo libro fornisce numerosi esempi che illustrano come i principi genetici siano emersi dal lavoro di differenti scienziati. Viene enfatizzato il concetto che la genetica è un processo dinamico di osservazioni, sperimentazioni e scoperte.
- **Focalizzare la genetica umana** includendo esempi umani e mostrando l'importanza della genetica nella società. L'esperienza ci ha insegnato che i nostri studenti sono interessati maggiormente alla genetica umana e che, a causa di questo interesse, comprendono più facilmente concetti complessi illustrati con esempi umani. Di conseguenza, sono stati utilizzati esempi umani per illustrare i principi genetici ogni volta che è stato possibile. Sono state anche incluse discussioni su Progetto Genoma Umano, mappatura dei geni umani, malattie genetiche umane, terapia genica e consulenza genetica. Argomenti come lo screening genetico, il DNA profiling, l'ingegneria genetica, la clonazione, la ricerca sulle cellule staminali e la terapia genica hanno aperto accessi dibattiti sugli aspetti sociali, legali ed etici legati alla genetica. È importante riuscire a coinvolgere gli studenti in discussioni su tali argomenti e si spera che questo libro di testo possa fornire loro degli stimoli per farlo.
- **Focalizzare lo sviluppo di capacità critiche** enfatizzando l'analisi dei dati sperimentali e dei problemi. La genetica è sempre stata un po' diversa dalle altre discipline biologiche, a causa della grande importanza data alla soluzione dei problemi. In que-

sto testo è stata sottolineata la natura analitica della genetica in molti modi – nello sviluppo dei principi in genetica classica, nella discussione degli esperimenti in genetica molecolare e nella presentazione dei calcoli in genetica di popolazioni. In tutto il libro è stata messa in risalto l'integrazione delle evidenze sperimentali con l'analisi logica nello sviluppo dei concetti chiave. Alla fine di ogni capitolo ci sono due gruppi di problemi risolti – la sezione *Esercizi di base*, che comprende semplici problemi che illustrano l'analisi genetica di base, e la sezione *Verifica delle conoscenze*, che comprende problemi più complessi che integrano concetti e tecniche differenti. Ogni capitolo riporta anche una serie di *Domande e problemi*, che aiuta gli studenti a comprendere i concetti del capitolo e a sviluppare capacità analitiche. Inoltre, ciascun capitolo comprende anche un *Approfondimento sulla soluzione dei problemi*, un inserto che propone un problema, elenca fatti e concetti pertinenti e quindi analizza il problema e ne presenta una soluzione. In questa edizione è stato aggiunto il nuovo inserto "Risolvi!", per fornire agli studenti la possibilità di valutare la propria comprensione dei concetti incontrati nel testo.

## Contenuti e organizzazione della quinta edizione

---

L'organizzazione di questa edizione di *Principi di Genetica* è simile a quella delle edizioni precedenti. Tuttavia, alcuni argomenti sono stati approfonditi e molti passaggi sono stati riscritti per evidenziare il modo in cui la scienza della genetica sia cambiata nel corso degli ultimi anni. Durante la selezione del materiale da includere in questa edizione di *Principi di Genetica*, si è cercato di essere esaurienti ma non enciclopedici.

Il testo comprende 24 capitoli – uno in meno rispetto alla precedente edizione. I Capitoli 1-2 introducono la scienza della genetica, le caratteristiche di base della riproduzione cellulare e alcuni degli organismi modello per la genetica; i Capitoli 3-8 presentano i concetti di genetica classica e le procedure di base per l'analisi genetica dei microrganismi; i Capitoli 9-13 presentano gli argomenti della genetica molecolare, tra cui la replicazione del DNA, la trascrizione, la traduzione e la mutazione; i Capitoli 14-17 trattano argomenti più avanzati di genetica molecolare e genomica; i Capitoli 18-21 trattano la regolazione dell'espressione genica e le basi genetiche dello sviluppo, dell'immunità e del cancro; i Capitoli 22-24 presentano i concetti della genetica quantitativa, di popolazioni ed evolutiva.

Come nelle precedenti edizioni, si è cercato di produrre un testo che possa essere adattato a differenti tipologie di corso. Molti insegnanti preferiscono presentare gli argomenti secondo modalità simili alle nostre, iniziando con la genetica classica, affrontando poi la genetica molecolare e infine la genetica quantitativa, di popolazioni ed evolutiva. In ogni caso, questo testo è costruito in modo tale da permettere ai docenti di presentare i vari argomenti in differenti sequenze. Ad esempio, si può iniziare con la genetica molecolare di base (Capitoli 9-13), poi presentare la genetica classica (Capitoli 3-8) e successivamente procedere verso argomenti più avanzati di genetica molecolare (Capitoli 14-21), terminando il corso con la genetica quantitativa, di popolazioni ed evolutiva (Capitoli 22-24). In alternativa, i docenti possono inserire la genetica quantitativa e di popolazioni tra la classica e la molecolare.

## Organizzazione didattica della quinta edizione

---

Questo testo presenta speciali caratteristiche ideate per sottolineare la rilevanza degli argomenti discussi, per facilitare la comprensione di importanti concetti e per assistere gli studenti nel valutare l'apprendimento.



- *Brevi storie di apertura dei capitoli.* Ogni capitolo si apre con una breve storia che sottolinea l'importanza degli argomenti discussi nel capitolo stesso.
- *Contenuto del capitolo.* I paragrafi principali di ciascun capitolo sono elencati in maniera appropriata nella prima pagina del capitolo stesso.
- *Sommari dei paragrafi.* Il contenuto di ognuno dei paragrafi principali del testo è brevemente riassunto all'inizio del relativo paragrafo. Tali sommari di apertura servono a focalizzare l'attenzione sulle idee più importanti sviluppate in un capitolo.
- *Punti chiave.* Questi supporti per l'apprendimento sono presenti alla fine di ogni paragrafo principale di un capitolo. Hanno lo scopo di aiutare gli studenti a ripetere per gli esami e a ricapitolare le idee più importanti del capitolo.
- *Approfondimenti.* Nel testo, determinati argomenti sono presentati in inserti di Approfondimento separati. Il materiale contenuto in tali inserti supporta o sviluppa concetti, tecniche o strumenti che sono stati introdotti nel capitolo.
- *All'avanguardia.* Questi inserti mettono in evidenza nuovi e importanti sviluppi in genetica, spesso oggetto di ricerche in corso.
- *Approfondimenti sulla soluzione dei problemi.* Ogni capitolo contiene un inserto che guida gli studenti attraverso l'analisi e la soluzione di un problema rappresentativo. Sono stati selezionati problemi che riguardano argomenti importanti presenti nei vari capitoli. L'inserto elenca i fatti e i concetti che sono rilevanti per il problema e quindi spiega come ottenere la soluzione.
- *Risolvi!* Ciascuno di questi inserti propone un problema relativo ai concetti incontrati nel testo. I due inserti "Risolvi!" di ciascun capitolo, permettono agli studenti di verificare la propria comprensione dei concetti chiave.
- *Esercizi di base.* Alla fine di ogni capitolo sono presentati diversi problemi svolti per rinforzare i concetti fondamentali sviluppati nel capitolo. Questi semplici esercizi sono stati concepiti per illustrare l'analisi genetica di base o per enfatizzare informazioni importanti.
- *Verifica delle conoscenze.* Ogni capitolo presenta anche alcuni problemi svolti più complessi che aiutano gli studenti a sviluppare le loro capacità analitiche e di risoluzione dei problemi. I problemi di questa sezione sono concepiti per integrare differenti concetti e tecniche. Nell'analisi di ogni problema si cerca di guidare passo per passo lo studente verso la soluzione.
- *Domande e problemi.* Ogni capitolo termina con una serie di domande e problemi di varia difficoltà organizzati secondo la successione degli argomenti trattati nel capitolo. Le domande e i problemi più difficili sono indicati con numeri verdi. Questi gruppi di domande e problemi forniranno agli studenti l'opportunità di potenziare la loro comprensione dei concetti proposti nei capitoli e di sviluppare ulteriormente le loro abilità analitiche.
- *Appendici.* Ciascuna Appendice presenta materiale tecnico utile all'analisi genetica.
- *Glossario.* Questa sezione del libro definisce i termini più importanti. Gli studenti la troveranno utile per fare chiarezza sugli argomenti e prepararsi per gli esami.
- *Risposte.* Alla fine del libro sono state incluse le risposte alle domande e ai problemi con numero dispari.

## Materiale di supporto per i docenti

---

I docenti che utilizzano il testo a scopo didattico possono scaricare dal sito [www.edises.it](http://www.edises.it), previa registrazione all'area docenti, le immagini del libro in formato PowerPoint.

# Indice generale

## CAPITOLO 1

### La scienza della genetica 1

*Il genoma personale 1*

Un invito 2

Tre importanti pietre miliari  
nella genetica 2

MENDEL: I GENI E LE REGOLE DELL'EREDITARIETÀ 2

WATSON E CRICK: LA STRUTTURA DEL DNA 3

IL PROGETTO GENOMA UMANO:

LA DETERMINAZIONE DELLA SEQUENZA DEL DNA  
E LA CATALOGAZIONE DEI GENI 4

Il DNA come materiale genetico 6

REPLICAZIONE DEL DNA: LA PROPAGAZIONE  
DELL'INFORMAZIONE GENETICA 6

ESPRESSIONE GENICA: L'USO DELL'INFORMAZIONE  
GENETICA 7

MUTAZIONE: IL CAMBIAMENTO DELL'INFORMAZIONE  
GENETICA 9

La genetica e l'evoluzione 10

I livelli dell'analisi genetica 11

GENETICA CLASSICA 12

GENETICA MOLECOLARE 12

GENETICA DI POPOLAZIONI 12

La genetica nel mondo: le applicazioni  
della genetica nelle attività umane 13

LA GENETICA IN AGRICOLTURA 13

LA GENETICA IN MEDICINA 15

LA GENETICA NELLA SOCIETÀ 15

## CAPITOLO 2

### La riproduzione cellulare 18

*Dolly 18*

Le cellule e i cromosomi 19

L'AMBIENTE CELLULARE 19

LE CELLULE PROCARIOTICHE ED EUCARIOTICHE 20

IL CROMOSOMA: IL SITO IN CUI SONO LOCALIZZATI  
I GENI 20

LA DIVISIONE CELLULARE 23

La mitosi 24

La meiosi 27

**RISOLVI!** Quanto DNA contengono le cellule  
umane in meiosi? 27

MEIOSI I 30

MEIOSI II E RISULTATI DELLA MEIOSI 31

**RISOLVI!** Quante combinazioni di cromosomi  
ci sono nello sperma? 32

I cicli vitali di alcuni organismi modello  
in genetica 32

*SACCHAROMYCES CEREVISIAE, IL LIEVITO  
DI BIRRA 32*

*ARABIDOPSIS THALIANA, UNA PIANTA A CRESCITA  
RAPIDA 33*

*MUS MUSCULUS, IL TOPO 35*

**APPROFONDIMENTO SULLA SOLUZIONE  
DEI PROBLEMI** Conteggio di cromosomi  
e cromatidi 36

## CAPITOLO 3

### Mendelismo: I principi alla base dell'ereditarietà 40

*La nascita della genetica:  
una rivoluzione scientifica 40*

Lo studio di Mendel dell'ereditarietà 41

L'ORGANISMO SPERIMENTALE DI MENDEL,  
IL PISELLO DA ORTO 41

INCROCI TRA MONOIBRIDI: LE LEGGI DELLA  
DOMINANZA E DELLA SEGREGAZIONE 42

INCROCI TRA DIIBRIDI: LA LEGGE  
DELL'ASSORTIMENTO INDIPENDENTE 44

Applicazioni delle leggi di Mendel 46

IL METODO DEL QUADRATO DI PUNNETT 46

IL METODO DELLA BIFORCAZIONE  
O DELLO SCHEMA RAMIFICATO 46

IL METODO DELLA PROBABILITÀ 47

**RISOLVI!** L'uso delle probabilità in un  
problema di genetica 48

## Verifica delle ipotesi genetiche 49

IL TEST DEL CHI-QUADRO 50

**RISOLVI!** Applicando il test del  $\chi^2$  52

## Principi mendeliani in genetica umana 53

ALBERI GENEALOGICI 53

SEGREGAZIONE MENDELIANA NELLE FAMIGLIE UMANE 54

CONSULENZA GENETICA 55

**APPROFONDIMENTO SULLA SOLUZIONE DEI PROBLEMI** Come formulare previsioni in base agli alberi genealogici 56

## CAPITOLO 4

### Estensioni del mendelismo 63

*La genetica si diffonde oltre il giardino del monastero di Mendel 63*

## Variabilità allelica e funzione genica 64

DOMINANZA INCOMPLETA E CODOMINANZA 64

ALLELI MULTIPLI 65

SERIE ALLELICHE 66

SAGGIO DELL'ALLELISMO DELLE MUTAZIONI GENICHE 66

**RISOLVI!** Un test di allelismo 67

VARIABILITÀ DEGLI EFFETTI DELLE MUTAZIONI 68

LA FUNZIONE DEI GENI È LA PRODUZIONE DI POLIPEPTIDI 68

**APPROFONDIMENTO** Simboli genetici 68

PERCHÉ ALCUNE MUTAZIONI SONO DOMINANTI E ALTRE RECESSIVE? 70

## Azione genica: dal genotipo al fenotipo 71

INFLUENZA DELL'AMBIENTE 72

EFFETTI DELL'AMBIENTE SULL'ESPRESSIONE DEI GENI UMANI 72

PENETRANZA ED ESPRESSIVITÀ 72

INTERAZIONI GENICHE 73

EPISTASI 74

PLEIOTROPIA 77

**APPROFONDIMENTO SULLA SOLUZIONE DEI PROBLEMI** Dalle vie metaboliche ai rapporti fenotipici 78

## Inincrocio: un altro sguardo agli alberi genealogici 78

EFFETTI DELL'ININCROCIO 79

ANALISI GENETICA DELL'ININCROCIO 80

**RISOLVI!** Incrocio combinato 83

MISURAZIONE DELLE RELAZIONI GENETICHE 83

## CAPITOLO 5

### Le basi cromosomiche del mendelismo 91

*Sesso, cromosomi e geni 91*

## I cromosomi 92

IL NUMERO CROMOSOMICO 92

I CROMOSOMI SESSUALI 92

## La teoria cromosomica dell'ereditarietà 94

L'EVIDENZA SPERIMENTALE CHE COLLEGA L'EREDITARIETÀ DEI GENI AI CROMOSOMI 94

LA NON-DISGIUNZIONE COME PROVA DELLA TEORIA CROMOSOMICA 95

**RISOLVI!** Non-disgiunzione dei cromosomi sessuali 97

LE BASI CROMOSOMICHE DEI PRINCIPI DI MENDEL DELLA SEGREGAZIONE E DELL'ASSORTIMENTO INDIPENDENTE 97

**APPROFONDIMENTO SULLA SOLUZIONE DEI PROBLEMI** Ereditarietà legata al sesso e autosomica 99

## I geni legati al sesso negli esseri umani 100

L'EMOFILIA, UN DISORDINE DELLA COAGULAZIONE DEL SANGUE LEGATO AL CROMOSOMA X 100

IL DALTONISMO, UN DISTURBO GENETICO LEGATO AL CROMOSOMA X CHE COLPISCE LA VISTA 100

I GENI SUL CROMOSOMA Y UMANO 102

**RISOLVI!** Calcolo del rischio dell'emofilia 102

I GENI PRESENTI SIA SUL CROMOSOMA X CHE SUL CROMOSOMA Y 102

## I cromosomi sessuali e la determinazione del sesso 102

LA DETERMINAZIONE DEL SESSO NEGLI ESSERI UMANI 103

LA DETERMINAZIONE DEL SESSO IN *DROSOPHILA* 104

LA DETERMINAZIONE DEL SESSO IN ALTRI ANIMALI 105

## La compensazione del dosaggio dei geni legati al cromosoma X 106

IPERATTIVAZIONE DEI GENI LEGATI AL CROMOSOMA X NEI MASCHI DI *DROSOPHILA* 106

INATTIVAZIONE DEI GENI LEGATI AL CROMOSOMA X NELLE FEMMINE DEI MAMMIFERI 106

## CAPITOLO 6

---

### Variazioni nel numero e nella struttura dei cromosomi 113

*Cromosomi, agricoltura e civiltà 113*

#### Tecniche citologiche 114

ANALISI DEI CROMOSOMI MITOTICI 114

IL CARIOTIPO UMANO 116

VARIAZIONI CITOGENETICHE: UNA RASSEGNA GENERALE 117

#### Poliploidia 118

POLIPLIODI STERILI 118

POLIPLIODI FERTILI 119

#### **RISOLVI!** Appaiamento dei cromosomi nei poliploidi 120

LA POLIPLOIDIA TESSUTO-SPECIFICA E LA POLITENIA 121

#### Aneuploidia 122

LA TRISOMIA NEGLI ESSERI UMANI 123

MONOSOMIA 124

#### **APPROFONDIMENTO** Amniocentesi e biopsia coriale 126

#### **APPROFONDIMENTO SULLA SOLUZIONE DEI PROBLEMI** Schema della non-disgiunzione dei cromosomi del sesso 127

DELEZIONI E DUPLICAZIONI DI SEGMENTI CROMOSOMICI 127

#### Riarrangiamenti della struttura cromosomica 129

INVERSIONI 129

TRASLOCAZIONI 130

CROMOSOMI COMPOSTI E TRASLOCAZIONI ROBERTSONIANE 132

#### **RISOLVI!** Polline abortito nelle traslocazioni eterozigoti 132

## CAPITOLO 7

---

### Associazione, crossing over e mappe cromosomiche negli eucarioti 138

*La prima mappa cromosomica al mondo 138*

#### Associazione, ricombinazione e crossing over 139

PRIME EVIDENZE DELLA CONCATENAZIONE E DELLA RICOMBINAZIONE 139

IL CROSSING OVER COME BASE FISICA DELLA RICOMBINAZIONE 141

PROVE CHE IL CROSSING OVER DETERMINA RICOMBINAZIONE 142

I CHIASMI E IL MOMENTO DEL CROSSING OVER 143

#### Mappe cromosomiche 144

CROSSING OVER COME MISURA DELLA DISTANZA DI MAPPA 145

MAPPATURA PER RICOMBINAZIONE CON REINCROCI A DUE PUNTI 145

MAPPATURA PER RICOMBINAZIONE CON REINCROCI A TRE PUNTI 146

#### **RISOLVI!** Mappatura di due geni con reincrocio di prova 147

FREQUENZA DI RICOMBINAZIONE E DISTANZA DI MAPPA 149

#### **APPROFONDIMENTO SULLA SOLUZIONE DEI PROBLEMI** Usare la mappa genetica per predire il risultato di un incrocio 150

#### Mappe citogenetiche 152

LOCALIZZAZIONE DEI GENI MEDIANTE L'UTILIZZO DI DELEZIONI E DUPLICAZIONI 152

DISTANZA GENETICA E DISTANZA FISICA 154

#### **RISOLVI!** Mappatura citologica di un gene di *Drosophila* 154

#### Analisi di associazione nell'uomo 155

#### Ricombinazione ed evoluzione 157

SIGNIFICATO EVOLUTIVO DELLA RICOMBINAZIONE 157

INVERSIONI COME SOPPRESSORI DELLA RICOMBINAZIONE 157

CONTROLLO GENETICO DELLA RICOMBINAZIONE 159

## CAPITOLO 8

---

### La genetica dei batteri e dei loro virus 168

*Batteri multiresistenti agli antibiotici: una bomba a orologeria? 168*

#### Virus e batteri in genetica 169

#### La genetica dei virus 170

IL BATTERIOFAGO T4 171

IL BATTERIOFAGO LAMBDA 172

#### La genetica dei batteri 175

GENI MUTANTI NEI BATTERI 175

TRASFERIMENTO GENICO UNIDIREZIONALE NEI BATTERI 176

## Meccanismi di scambio genetico nei batteri 177

TRASFORMAZIONE 178

CONIUGAZIONE 181

PLASMIDI ED EPISOMI 185

### APPROFONDIMENTO SULLA SOLUZIONE

**DEI PROBLEMI** Mappatura dei geni con la coniugazione in *E. coli* 186

I FATTORI F' E LA SEDUZIONE 187

TRASDUZIONE 188

**RISOLVI!** Come si possono mappare geni strettamente concatenati usando i diploidi parziali? 189

Il significato evolutivo dello scambio genetico nei batteri 192

**RISOLVI!** Come evolve il genoma batterico? 192

**ALL'AVANGUARDIA** Batteri resistenti agli antibiotici 192

## CAPITOLO 9

### Il DNA e la struttura molecolare dei cromosomi 198

*La scoperta della nucleina 198*

Funzioni del materiale genetico 199

Dimostrazione che l'informazione genetica è contenuta nel DNA 199

LA PROVA CHE IL DNA MEDIA LA TRASFORMAZIONE 200

DIMOSTRAZIONE CHE IL DNA PORTA L'INFORMAZIONE GENETICA NEL BATTERIOFAGO T2 201

DIMOSTRAZIONE CHE IN ALCUNI VIRUS L'INFORMAZIONE GENETICA È CONTENUTA NELL'RNA 203

Struttura del DNA e dell'RNA 203

LA NATURA DELLE SUBUNITÀ CHIMICHE CHE COMPONGONO IL DNA E L'RNA 204

STRUTTURA DEL DNA: LA DOPPIA ELICA 205

### APPROFONDIMENTO SULLA SOLUZIONE

**DEI PROBLEMI** Calcolare il contenuto in basi del DNA 208

STRUTTURA DEL DNA: FORME ALTERNATIVE DELLA DOPPIA ELICA 209

**RISOLVI!** Quali sono alcune delle caratteristiche importanti del DNA a doppio filamento? 209

STRUTTURA DEL DNA: SUPERAVVOLGIMENTI NEGATIVI *IN VIVO* 210

Struttura del cromosoma nei procarioti e nei virus 211

Struttura dei cromosomi negli eucarioti 213

COMPOSIZIONE CHIMICA DEI CROMOSOMI DEGLI EUCARIOTI 213

UNA SOLA GRANDE MOLECOLA DI DNA PER CROMOSOMA 214

I TRE LIVELLI DI IMPACCHETTAMENTO DEL DNA NEI CROMOSOMI DEGLI EUCARIOTI 214

**RISOLVI!** Quanti nucleosomi ci sono in un cromosoma X umano? 224

CENTROMERI E TELOMERI 218

LE SEQUENZE DI DNA RIPETUTE 220

**ALL'AVANGUARDIA** Il progetto 1000 genomi 222

## CAPITOLO 10

### Replicazione del DNA e dei cromosomi 226

*I gemelli monozigoti sono davvero identici? 226*

Caratteristiche fondamentali della replicazione del DNA *in vivo* 227

REPLICAZIONE SEMICONSERVATIVA 227

**RISOLVI!** Comprendere la replicazione semiconservativa del DNA 230

ORIGINI DI REPLICAZIONE SPECIFICHE 231

### APPROFONDIMENTO SULLA SOLUZIONE

**DEI PROBLEMI** Predire il profilo di marcatura con <sup>3</sup>H dei cromosomi 232

VISUALIZZAZIONE DELLE FORCINE DI REPLICAZIONE MEDIANTE AUTORADIOGRAFIA 233

REPLICAZIONE BIDIREZIONALE 234

La replicazione del DNA nei procarioti 237

**APPROFONDIMENTO** La sintesi del DNA *in vitro* 237

SINTESI CONTINUA DI UN FILAMENTO E SINTESI DISCONTINUA DELL'ALTRO FILAMENTO 238

CHIUSURA COVALENTE DELLE INTERRUZIONI NEL DNA PER AZIONE DELLA DNA LIGASI 239

INIZIO DELLA REPLICAZIONE DEL DNA 240

INIZIO DI CATENE DI DNA CON INNESCHI DI RNA 240

SVOLGIMENTO DEL DNA AD OPERA DI ELICASI, PROTEINE CHE LEGANO IL DNA E TOPOISOMERASI 242

TANTE DNA POLIMERASI E CORREZIONE DI BOZZE 245  
IL PRIMOSOMA E IL REPLISOMA 248  
REPLICAZIONE A CERCHIO ROTANTE 249

## Aspetti peculiari della replicazione dei cromosomi eucariotici 251

IL CICLO CELLULARE 251  
REPLICONI MULTIPLI IN OGNI CROMOSOMA 251  
DUE O PIÙ DNA POLIMERASI A OGNI SINGOLA FORCINA DI REPLICAZIONE 252

**RISOLVI!** Comprendere la replicazione del cromosoma X umano 253

DUPLICAZIONE DEI NUCLEOSOMI ALLA FORCINA DI REPLICAZIONE 254

TELOMERASI: LA REPLICAZIONE DELLE ESTREMITÀ DEI CROMOSOMI 255

LUNGHEZZA DEI TELOMERI E INVECCHIAMENTO NELL'UOMO 256

## CAPITOLO 11

### Trascrizione e maturazione dell'RNA 263

*Conservazione e trasmissione dell'informazione attraverso codici semplici 263*

#### Trasferimento dell'informazione genetica: il dogma centrale 264

TRASCRIZIONE E TRADUZIONE 264  
CINQUE TIPI DI MOLECOLE DI RNA 266

#### Il processo dell'espressione genica 266

UN INTERMEDIO: L'mRNA 266  
ASPETTI GENERALI DELLA SINTESI DELL'RNA 268

**APPROFONDIMENTO SULLA SOLUZIONE DEI PROBLEMI** Distinzione tra gli RNA trascritti dal DNA stampo virale e quelli trascritti dal DNA stampo della cellula ospite 269

#### Trascrizione nei procarioti 270

RNA POLIMERASI: ENZIMI COMPLESSI 270  
INIZIO DELLE CATENE DI RNA 271  
ALLUNGAMENTO DELLE CATENE DI RNA 271  
TERMINAZIONE DELLE CATENE DI RNA 272  
TRASCRIZIONE, TRADUZIONE E DEGRADAZIONE CONTEMPORANEE DELL'MRNA 272

#### Trascrizione e maturazione dell'RNA negli eucarioti 274

**RISOLVI!** Inizio della trascrizione negli eucarioti ad opera della RNA polimerasi II 276

CINQUE RNA POLIMERASI/CINQUE GRUPPI DI GENI 276

**ALL'AVANGUARDIA** Rimodellamento della cromatina ed espressione genica 278

INIZIO DELLE CATENE DI RNA 278

ALLUNGAMENTO DELLA CATENA DI RNA E AGGIUNTA DEL CAP DI METIL GUANOSINA AL 5' 280

TERMINAZIONE PER TAGLIO DELLA CATENA E AGGIUNTA DELLA CODA DI POLI(A) AL 3' 281

EDITING DELL'RNA: ALTERAZIONE DELL'INFORMAZIONE CONTENUTA NELLE MOLECOLE DI mRNA 282

**RISOLVI!** Formazione dell'estremità 3' di un trascritto della RNA polimerasi II 282

#### Geni interrotti negli eucarioti: esoni e introni 283

ALCUNI GENI EUCARIOTICI SONO MOLTO LUNGI 284

INTRONI: SIGNIFICATO BIOLOGICO? 284

#### Rimozione delle sequenze introniche tramite splicing dell'RNA 285

SPLICING DEI PRECURSORI DEI tRNA: ATTIVITÀ NUCLEASICA E LIGASICA SPECIFICHE 286

SPLICING AUTOCATALITICO 286

SPLICING DEI PRE-mRNA: snRNA, snRNP E SPLICEOSOMA 288

## CAPITOLO 12

### La traduzione e il codice genetico 294

*L'anemia falciforme: gli effetti devastanti della sostituzione di una singola coppia di basi 294*

#### La struttura delle proteine 295

I POLIPEPTIDI: VENTI SUBUNITÀ AMINOACIDICHE DIFFERENTI 295

LE PROTEINE: COMPLESSE STRUTTURE TRIDIMENSIONALI 296

#### Un gene-un polipeptide colineare 298

BEADLE E TATUM: UN GENE-UN ENZIMA 298  
COLINEARITÀ TRA LA SEQUENZA CODIFICANTE DI UN GENE E IL SUO PRODOTTO POLIPEPTIDICO 300

#### Sintesi proteica: la traduzione 301

UNO SGUARDO GENERALE ALLA SINTESI PROTEICA 302

COMPONENTI RICHIESTI PER LA SINTESI PROTEICA: I RIBOSOMI 303

COMPONENTI RICHIESTI PER LA SINTESI PROTEICA: GLI RNA TRANSFER 305

TRADUZIONE: LA SINTESI DEI POLIPEPTIDI UTILIZZANDO STAMPI DI mRNA 308

**RISOLVI!** Controllo della traduzione negli eucarioti 310

## Il codice genetico 314

LE PROPRIETÀ DEL CODICE GENETICO:  
UNA VISIONE GENERALE 314

TRE NUCLEOTIDI PER CODONE 314

LA DECIFRAZIONE DEL CODICE 317

CODONI D'INIZIO E DI TERMINAZIONE 317

UN CODICE DEGENERATO E ORDINATO 318

## APPROFONDIMENTO SULLA SOLUZIONE DEI PROBLEMI

Predire sostituzioni aminoacidiche indotte da mutageni 319

UN CODICE QUASI UNIVERSALE 320

## Interazioni codoni-tRNA 320

RICONOSCIMENTO DEI CODONI DA PARTE  
DEI tRNA: IPOTESI DEL VACILLAMENTO 321

MUTAZIONI A SOPPRESSORE CHE PRODUCONO tRNA  
CON ALTERATE CAPACITÀ DI RICONOSCIMENTO 321

**RISOLVI!** Effetti delle sostituzioni di coppie di basi nella regione codificante del gene *HBB* 323

**ALL'AVANGUARDIA** La selenocisteina, il 21° aminoacido 324

# CAPITOLO 13

## Mutazione, riparazione del DNA e ricombinazione 329

*Xeroderma Pigmentosum: un difetto nella riparazione del DNA danneggiato nell'uomo 329*

La mutazione: fonte della variabilità genetica necessaria per l'evoluzione 330

## Basi molecolari della mutazione 331

**RISOLVI!** Sostituzioni di coppie nucleotidiche nel gene umano *HBB* 332

MUTAZIONI INDOTTE 333

MUTAZIONI INDOTTE DA SOSTANZE CHIMICHE 335

## APPROFONDIMENTO SULLA SOLUZIONE DEI PROBLEMI

Predire sostituzioni aminoacidiche indotte da mutageni chimici 338

MUTAZIONI INDOTTE DA RADIAZIONI 339

MUTAZIONI INDOTTE DA ELEMENTI GENETICI  
TRASPONIBILI 341

ESPANSIONE DI RIPETIZIONI DI TRIPLETTE  
NUCLEOTIDICHE E MALATTIE UMANE  
EREDITARIE 341

## La mutazione: caratteristiche fondamentali del processo 342

LA MUTAZIONE: SOMATICA O GERMINALE 342

LA MUTAZIONE: SPONTANEA O INDOTTA 343

LA MUTAZIONE: UN PROCESSO DI SOLITO CASUALE  
E NON ADATTATIVO 344

LA MUTAZIONE: UN PROCESSO REVERSIBILE 345

## La mutazione: effetti fenotipici 346

MUTAZIONI CON EFFETTI FENOTIPICI: SOLITAMENTE  
DANNOSE E RECESSIVE 347

EFFETTI DELLE MUTAZIONI NEI GENI DELLE GLOBINE  
UMANE 348

LA MUTAZIONE NELL'UOMO: BLOCCHI NELLE  
VIE METABOLICHE 349

**ALL'AVANGUARDIA** Selezione di pre-embrioni di otto cellule per rilevare mutazioni della Tay-Sacks 350

MUTAZIONI LETALI CONDIZIONALI: UN POTENTE  
STRUMENTO PER GLI STUDI GENETICI 351

Corrispondenze tra mutazioni e geni identificate mediante test di complementazione 352

**RISOLVI!** Come puoi assegnare le mutazioni ai geni? 354

Identificazione di sostanze chimiche mutagene: il test di Ames 356

## Meccanismi di riparazione del DNA 358

RIPARAZIONE DIPENDENTE DALLA LUCE 358

RIPARAZIONE PER ESCISSIONE 358

ALTRI MECCANISMI DI RIPARAZIONE 359

Malattie umane ereditarie causate da difetti nella riparazione del DNA 362

## Meccanismi di ricombinazione del DNA 364

LA RICOMBINAZIONE: TAGLIO E RICUCITURA DELLE  
MOLECOLE DI DNA 365

LA CONVERSIONE GENICA: SINTESI DI RIPARAZIONE  
DEL DNA ASSOCIATA CON LA RICOMBINAZIONE 367

# CAPITOLO 14

## Le tecniche della genetica molecolare 377

*Trattamento del nanismo ipofisario con l'ormone della crescita umano 377*

Tecniche fondamentali usate per identificare, amplificare e clonare i geni 378

LA SCOPERTA DELLE ENDONUCLEASI DI  
RESTRIZIONE 379

**RISOLVI!** Quanti frammenti di restrizione *NotI*  
ci sono nel genoma di scimpanzè? 379

LA PRODUZIONE *IN VITRO* DI MOLECOLE DI DNA  
RICOMBINANTE 382

AMPLIFICAZIONE DELLE MOLECOLE DI DNA  
RICOMBINANTE NEI VETTORI DI CLONAGGIO 383

CLONAGGIO DI GENI GRANDI E DI REGIONI GENOMICHE  
IN VETTORI BAC, PAC E YAC 385

AMPLIFICAZIONE DI SEQUENZE DI DNA TRAMITE  
LA REAZIONE DI POLIMERIZZAZIONE A CATENA  
(PCR) 386

Costruzione e analisi di librerie  
di DNA 388

Costruzione di librerie genomiche 388

Costruzione di librerie di cDNA 389

ANALISI DI LIBRERIE DI DNA PER L'ISOLAMENTO DI  
GENI D'INTERESSE 390

**RISOLVI!** Come puoi clonare uno specifico  
frammento di restrizione *NotI* dal genoma  
di orangutan? 391

L'analisi molecolare di DNA, RNA  
e proteine 392

ANALISI DEL DNA MEDIANTE IBRIDAZIONE  
PER SOUTHERN BLOT 392

ANALISI DELL'RNA MEDIANTE IBRIDAZIONE  
PER NORTHERN BLOT 394

**APPROFONDIMENTO** Identificazione del gene  
mutante che causa la fibrosi cistica 395

ANALISI DEGLI RNA CON LA TECNICA RT-PCR 396

ANALISI DELLE PROTEINE CON LA TECNICA DEL  
WESTERN BLOTTING 396

L'analisi molecolare di geni e  
cromosomi 398

MAPPE FISICHE DI MOLECOLE DI DNA BASATE SUI SITI  
DI TAGLIO DEGLI ENZIMI DI RESTRIZIONE 398

SEQUENZE NUCLEOTIDICHE DI GENI E CROMOSOMI 399

**APPROFONDIMENTO SULLA SOLUZIONE  
DEI PROBLEMI** Determinazione delle  
sequenze nucleotidiche di elementi  
genetici 402

## CAPITOLO 15

### Genomica 409

*Il genoma dei Neandertal: cosa ci ha  
rivelato sui nostri antenati* 409

**APPROFONDIMENTO** GENBANK 412

Genomica: Un quadro generale 414

Correlazione tra mappe genetiche,  
citologiche e fisiche dei cromosomi 414

MAPPE DEI POLIMORFISMI DI LUNGHEZZA  
DEI FRAMMENTI DI RESTRIZIONE (RFLP)  
E DEI MICROSATELLITI (STR) 415

MAPPE CITOGENETICHE 417

MAPPE FISICHE E BANCHE DI CLONI 417

Clonaggio posizionale dei geni 419

CAMMINI E SALTI CROMOSOMICI 420

Il Progetto Genoma Umano 421

MAPPATURA DEL GENOMA UMANO 421

SEQUENZIAMENTO DEL GENOMA UMANO 422

IL PROGETTO HAPMAP NELL'UOMO 426

Saggi su RNA e proteine per lo studio  
delle funzioni del genoma 427

SEQUENZE ESPRESSE 428

IBRIDAZIONI SU ARRAY E GENE-CHIP 428

UTILIZZO DELLA GREEN FLUORESCENT PROTEIN  
COME MARCATORE DELLA SINTESI PROTEICA 431

Genomica comparativa 432

BIOINFORMATICA 433

**APPROFONDIMENTO SULLA SOLUZIONE  
DEI PROBLEMI** Uso della bioinformatica  
per lo studio di sequenze di DNA 434

GENOMI PROCARIOTICI 436

UN BATTERIO VIVENTE CON UN GENOMA SINTETICO 437

I GENOMI DEI CLOROPLASTI E DEI MITOCONDRI 438

**RISOLVI!** Cosa sappiamo del genoma  
mitocondriale del mammut lanoso  
estinto? 440

GENOMI EUCARIOTICI 442

**RISOLVI!** Cosa possiamo imparare sulle  
sequenze di DNA utilizzando la  
bioinformatica? 442

L'EVOLUZIONE DEI GENOMI DEI CEREALI 444

L'EVOLUZIONE DEI GENOMI DEI MAMMIFERI 445

## CAPITOLO 16

### Applicazioni della genetica molecolare 452

*Terapia genica per combattere la cecità  
congenita* 452

Uso della tecnologia del DNA  
ricombinante per l'identificazione  
di geni umani e diagnosi molecolare  
delle malattie umane 453



LA MALATTIA DI HUNTINGTON 453

**APPROFONDIMENTO** La sindrome dell'X fragile e l'espansione di ripetizioni trinucleotidiche 456

**APPROFONDIMENTO SULLA SOLUZIONE DEI PROBLEMI** Analisi per gli alleli mutanti che causano ritardo mentale da X fragile 458

LA FIBROSI CISTICA 458

Diagnosi molecolare delle malattie umane 461

Terapia genica nell'uomo 463

DNA profiling 468

TEST DI PATERNITÀ 472

APPLICAZIONI FORENSI 472

**RISOLVI!** Come può il DNA profiling risolvere i problemi di identità incerta? 472

Produzione di proteine eucariotiche nei batteri 474

L'ORMONE DELLA CRESCITA UMANO 474

PROTEINE CON APPLICAZIONI INDUSTRIALI 475

Piante e animali transgenici 476

ANIMALI TRANSGENICI: MICROINIEZIONI DI DNA IN UOVA FECONDATE E TRASFUSIONE DI CELLULE STAMINALI EMBRIONALI 476

PIANTE TRANSGENICHE: IL PLASMIDE TI DI *AGROBACTERIUM TUMEFACIENS* 477

Genetica inversa: dissezione dei processi biologici attraverso l'inibizione dell'espressione genica 480

MUTAZIONI KNOCKOUT NEL TOPO 480

INSERZIONI DI T-DNA E DI TRASPOSONI 482

INTERFERENZA A RNA 484

**RISOLVI!** Come l'interferenza a RNA può essere usata per trattare il linfoma di Burkitt? 484

## CAPITOLO 17

### Elementi genetici trasponibili 491

*Il mais: un alimento di base con un retaggio culturale 491*

Elementi trasponibili: una visione d'insieme 492

Elementi trasponibili nei batteri 493

ELEMENTI IS 493

**RISOLVI!** Accumulo di geni per la resistenza ai farmaci 495

TRASPOSONI COMPOSITI 495

L'ELEMENTO TN3 495

Elementi trasponibili cut-and-paste negli eucarioti 497

ELEMENTI *Ac* E *Ds* NEL MAIS 497

ELEMENTI *P* E DISGENESI DEGLI IBRIDI IN *DROSOPHILA* 499

**APPROFONDIMENTO SULLA SOLUZIONE DEI PROBLEMI** Analizzare l'attività dei trasposoni nel mais 500

Retrovirus e retrotrasposoni 501

**ALL'AVANGUARDIA** Piccoli RNA reprimono l'attività dell'elemento *P* 502

RETROVIRUS 502

ELEMENTI SIMILI AI RETROVIRUS 506

RETROPOSONI 507

Elementi trasponibili nell'uomo 508

Il significato genetico ed evolutivo degli elementi trasponibili 510

TRASPOSONI COME MUTAGENI 510

TRASFORMAZIONE GENETICA CON TRASPOSONI 511

**RISOLVI!** Riarrangiamenti cromosomici mediati da trasposoni 512

I TRASPOSONI E L'ORGANIZZAZIONE DEL GENOMA 512

## CAPITOLO 18

### Regolazione dell'espressione genica nei procarioti 518

*Il sogno di d'Hérelle di curare la dissenteria nell'uomo con la terapia fagica 518*

Espressione genica costitutiva, inducibile e reprimibile 520

Regolazione positiva e negativa dell'espressione genica 521

Operoni: gruppi di geni regolati in modo coordinato 524

L'operone del lattosio in *E. coli*: induzione e repressione da catabolita 525

INDUZIONE 526

**RISOLVI!** Mutazioni costitutive nell'operone *lac* di *E. coli* 527

**APPROFONDIMENTO SULLA SOLUZIONE DEI PROBLEMI** Verifica la comprensione dell'operone *lac* 530

REPRESSIONE DA CATABOLITA 531

INTERAZIONI PROTEINE-DNA CHE CONTROLLANO LA TRASCRIZIONE DELL'OPERONE *lac* 532

L'operone del triptofano in *E. coli*: repressione e attenuazione 533

REPRESSIONE 534

ATTENUAZIONE 534

**RISOLVI!** Regolazione dell'operone istidina di *Salmonella typhimurium* 536

**ALL'AVANGUARDIA** Il riboswitch della lisina 538

Controllo traduzionale dell'espressione genica 539

Meccanismi di regolazione post-traduzionali 540

## CAPITOLO 19

### Regolazione dell'espressione genica negli eucarioti 545

*I tripanosomi africani: un guardaroba di travestimenti molecolari* 545

Modalità di regolazione dell'espressione genica negli eucarioti: una panoramica 546

DIMENSIONI DELLA REGOLAZIONE GENICA DEGLI EUCARIOTI 546

TRASCRIZIONE CONTROLLATA DEL DNA 546

SPlicing ALTERNATIVO DELL'RNA 547

**RISOLVI!** Contare gli mRNA 548

CONTROLLO CITOPLASMATICO DELLA STABILITÀ DELL'RNA MESSAGGERO 548

Induzione dell'attività trascrizionale da parte di fattori ambientali e biologici 549

LA TEMPERATURA: I GENI HEAT-SHOCK 549

MOLECOLE SEGNALE: GENI CHE RISPONDONO AGLI ORMONI 549

Controllo molecolare della trascrizione negli eucarioti 551

LE SEQUENZE DI DNA COINVOLTE NEL CONTROLLO DELLA TRASCRIZIONE 552

**APPROFONDIMENTO SULLA SOLUZIONE DEI PROBLEMI** Definizione delle sequenze richieste per l'espressione genica 553

PROTEINE COINVOLTE NEL CONTROLLO DELLA TRASCRIZIONE: I FATTORI DI TRASCRIZIONE 554

Regolazione post-trascrizionale dell'espressione genica mediante RNA interference 555

VIE METABOLICHE E REGOLATIVE DELLA RNAi 556

FONDI DI SHORT INTERFERING RNA E microRNA 557

**RISOLVI!** L'uso della RNAi nella Ricerca Cellulare 558

Espressione genica ed organizzazione della cromatina 559

EUCROMATINA ED ETEROCROMATINA 559

ORGANIZZAZIONE MOLECOLARE DEL DNA TRASCRIZIONALMENTE ATTIVO 560

RIMODELLAMENTO DELLA CROMATINA 561

METILAZIONE DEL DNA 562

IMPRINTING 563

**ALL'AVANGUARDIA** L'epigenetica nei gemelli 563

Attivazione ed inattivazione di interi cromosomi 565

INATTIVAZIONE DEI CROMOSOMI X NEI MAMMIFERI 566

IPERATTIVAZIONE DEL CROMOSOMA X IN *DROSOPHILA* 566

IPOATTIVAZIONE DEL CROMOSOMA X IN *CAENORHABDITIS* 567

## CAPITOLO 20

### Il controllo genetico dello sviluppo animale 573

*Terapia delle cellule staminali* 573

L'analisi genetica dello sviluppo 574

Attività dei geni materni durante lo sviluppo 576

GENI AD EFFETTO MATERNO 576

DETERMINAZIONE DEGLI ASSI DORSO-VENTRALE ED ANTERO-POSTERIORE NEGLI EMBRIONI DI *DROSOPHILA* 577

**RISOLVI!** Una mutazione ad effetto materno nel gene *cinnamon* 577

Attività dei geni zigotici durante lo sviluppo 580

SEGMENTAZIONE DEL CORPO 580

FORMAZIONE DEGLI ORGANI 583

**RISOLVI!** Cecità come adattamento alla vita nelle caverne 584

SPECIFICAZIONE DEI TIPI CELLULARI 584

**APPROFONDIMENTO SULLA SOLUZIONE DEI PROBLEMI** Dissezione di una via di sviluppo mediante l'uso di mutazioni 586

Analisi genetica dello sviluppo nei vertebrati 586

GENI DEI VERTEBRATI OMOLOGHI A QUELLI DEGLI INVERTEBRATI 586

IL TOPO: MUTAZIONI INSERZIONALI CASUALI E MUTAZIONI KNOCKOUT GENE-SPECIFICHE 587

STUDI CON LE CELLULE STAMINALI DEI MAMMIFERI 588

CLONAZIONE RIPRODUTTIVA 589

CAMBIAMENTI GENETICI DURANTE IL DIFFERENZIAMENTO DELLE CELLULE IMMUNITARIE DEI VERTEBRATI 590

## CAPITOLO 21

### Le basi genetiche del cancro 596

*La storia molecolare di una famiglia 596*

Il cancro: una malattia genetica 597

LE MOLTEPLICI FORME DI CANCRO 597

CANCRO E CICLO CELLULARE 598

CANCRO E MORTE CELLULARE PROGRAMMATA 599

LE BASI GENETICHE DEL CANCRO 599

Oncogeni 600

RETROVIRUS CHE INDUCONO TUMORI E ONCOGENI VIRALI 600

**RISOLVI!** Gli oncogeni virali *v-erbB* e *v-fms* 601

OMOLOGHI CELLULARI DEGLI ONCOGENI VIRALI: I PROTO-ONCOGENI 602

ONCOGENI CELLULARI MUTANTI E CANCRO 602

RIARRANGIAMENTI CROMOSOMICI E CANCRO 604

Geni oncosoppressori 606

CANCRO EREDITARIO E IPOTESI DEI DUE COLPI DI KNUDSON 606

**APPROFONDIMENTO SULLA SOLUZIONE DEI PROBLEMI** Stima dei tassi di mutazione nel retinoblastoma 608

RUOLO DELLE PROTEINE SOPPRESSORI DI TUMORE NELLE CELLULE 608

pRB 608

p53 610

**RISOLVI!** A valle di p53 610

pAPC 612

phMSH2 613

pBRCA1 E pBRCA2 614

**APPROFONDIMENTO** Cancro e consulenza genetica 615

Vie genetiche che portano al cancro 615

## CAPITOLO 22

### Ereditarietà dei caratteri complessi 622

*Malattie cardiovascolari: una combinazione di fattori genetici e ambientali 622*

Caratteri complessi 623

CARATTERI COMPLESSI QUANTIFICABILI 623

FATTORI GENETICI E AMBIENTALI INFLUENZANO I CARATTERI QUANTITATIVI 623

PIÙ GENI INFLUENZANO I CARATTERI QUANTITATIVI 623

CARATTERI SOGLIA 625

Statistica della genetica quantitativa 626

DISTRIBUZIONI DI FREQUENZA 626

LA MEDIA E LA CLASSE MODALE 627

LA VARIANZA E LA DEVIATIONE STANDARD 628

Analisi dei caratteri quantitativi 629

L'IPOTESI MULTIFATTORIALE 629

SCOMPOSIZIONE DELLA VARIANZA FENOTIPICA 629

EREDITABILITÀ IN SENSO LATO 630

**RISOLVI!** Stima delle componenti ambientali e genetiche della varianza 630

EREDITABILITÀ IN SENSO STRETTO 631

PREVISIONE DEI FENOTIPI 632

**RISOLVI!** Ereditabilità in senso stretto 633

SELEZIONE ARTIFICIALE 633

**APPROFONDIMENTO** Selezione artificiale 634

LOCI DEI CARATTERI QUANTITATIVI 635

**APPROFONDIMENTO SULLA SOLUZIONE DEI PROBLEMI** Scoprire la dominanza nei QTL 638

Correlazioni tra parenti 639

CORRELAZIONE DEI FENOTIPI QUANTITATIVI TRA PARENTI 640

INTERPRETAZIONE DELLE CORRELAZIONI TRA PARENTI 640

## Genetica quantitativa del comportamento umano 643

INTELLIGENZA 643

PERSONALITÀ 644

## CAPITOLO 23

### Genetica di popolazioni 649

*Una colonia lontana* 649

#### La teoria delle frequenze alleliche 650

STIMA DELLE FREQUENZE ALLELICHE 650

RELAZIONE TRA FREQUENZE GENOTIPICHE E ALLELICHE: IL PRINCIPIO DI HARDY-WEINBERG 651

APPLICAZIONI DEL PRINCIPIO DI HARDY-WEINBERG 651

ECCEZIONI AL PRINCIPIO DI HARDY-WEINBERG 653

**RISOLVI!** Gli effetti dell'inincrocio sulle frequenze di Hardy-Weinberg 655

UTILIZZO DELLE FREQUENZE ALLELICHE NELLA CONSULENZA GENETICA 655

#### La selezione naturale 656

IL CONCETTO DI "FITNESS" 656

SELEZIONE NATURALE A LIVELLO DI GENE 657

**RISOLVI!** Selezione contro un allele recessivo deleterio 658

#### La deriva genetica casuale 660

CAMBIAMENTI CASUALI DELLE FREQUENZE ALLELICHE 660

EFFETTI DELLE DIMENSIONI DELLE POPOLAZIONI 661

**APPROFONDIMENTO SULLA SOLUZIONE DEI PROBLEMI** Applicazione della deriva genetica all'isola di Pitcairn 662

#### Popolazioni in equilibrio genetico 662

SELEZIONE BILANCIATA 663

BILANCIAMENTO MUTAZIONE-SELEZIONE 664

BILANCIAMENTO MUTAZIONE-DERIVA 665

## CAPITOLO 24

### Genetica evolutiva 671

*Da dove veniamo? Chi siamo?*

*Dove andiamo?* 671

#### La nascita della teoria evolutiva 672

LA TEORIA DELL'EVOLUZIONE DI DARWIN 672

GENETICA EVOLUTIVA 673

#### Variabilità genetica nelle popolazioni naturali 674

VARIABILITÀ FENOTIPICA 674

VARIABILITÀ DELLA STRUTTURA CROMOSOMICA 675

VARIABILITÀ DELLA STRUTTURA DELLE PROTEINE 676

VARIABILITÀ DELLE SEQUENZE NUCLEOTIDICHE 676

#### Evoluzione molecolare 677

LE MOLECOLE COME "DOCUMENTI DELLA STORIA EVOLUTIVA" 678

FILOGENESI MOLECOLARE 678

TASSI DI EVOLUZIONE MOLECOLARE 679

**APPROFONDIMENTO SULLA SOLUZIONE DEI PROBLEMI** Uso del DNA mitocondriale per stabilire una filogenesi 680

L'OROLOGIO MOLECOLARE 682

**RISOLVI!** Calcolo dei tempi di divergenza 682

VARIABILITÀ DEI TASSI EVOLUTIVI DELLE SEQUENZE PROTEICHE 682

VARIABILITÀ DEI TASSI EVOLUTIVI DELLE SEQUENZE DI DNA 683

LA TEORIA NEUTRALE DELL'EVOLUZIONE MOLECOLARE 684

**RISOLVI!** L'evoluzione tramite mutazione e deriva genetica 685

EVOLUZIONE MOLECOLARE ED EVOLUZIONE FENOTIPICA 685

#### Speciazione 688

CHE COS'È UNA SPECIE? 688

MODALITÀ DI SPECIAZIONE 689

#### Evoluzione dell'uomo 691

L'UOMO E LE GRANDI SCIMMIE 691

EVOLUZIONE UMANA NEI RESTI FOSSILI 692

VARIABILITÀ DELLE SEQUENZE DI DNA E ORIGINE DELL'UOMO 693

#### Appendici

Appendice A: Regole della probabilità 701

Appendice B: Probabilità binomiali 703

Appendice C: Ibridazione *in situ* 705

Appendice D: Prova dell'esistenza di un RNA messaggero instabile 707

Appendice E: Tassi evolutivi 709

Risposte a domande e problemi con numero dispari 713

Glossario 735

Indice analitico 761

# Estensioni del mendelismo

# 4

## CONTENUTO DEL CAPITOLO

### La genetica si diffonde oltre il giardino del monastero di Mendel

Nel 1902, il biologo britannico William Bateson, entusiasta da quanto aveva letto nella pubblicazione di Mendel, pubblicò una traduzione in inglese del testo tedesco di Mendel e vi aggiunse un breve commento su ciò che egli chiamò "Mendelismo – i Principi di Dominanza, Segregazione e Assortimento Indipendente". Più tardi, nel 1909, egli pubblicò il libro *I Principi dell'Ereditarietà di Mendel*, in cui riassumeva tutte le prove allora disponibili per convalidare le scoperte di Mendel. Questo libro fu importante per due ragioni. In primo luogo, conteneva i risultati di esperimenti di incroci effettuati con molte specie differenti di piante e di animali, che dimostravano che i principi mendeliani erano applicabili a ogni specie utilizzata. In secondo luogo, vi erano discusse le implicazioni di questi esperimenti e si ponevano domande circa la natura fondamentale dei geni, o "caratteri-unità", usando il termine proposto da Bateson. Al tempo in cui il libro di Bateson fu pubblicato, il termine "gene" non era ancora stato coniato.

Il libro di Bateson ha giocato un ruolo cruciale nella diffusione del mendelismo nel mondo scientifico: botanici, zoologi, naturalisti, orticoltori e allevatori di animali, tutti compresero il messaggio espresso in una lingua semplice e comprensibile: i principi mendeliani erano universali – infatti, erano stati verificati mediante esperimenti con piselli, fagioli, girasoli, cotone, frumento, orzo, pomodori, mais e un assortimento di piante ornamentali, ma anche con mucche, pecore, gatti, topi, conigli, cavie, polli, colombi, canarini e falene. Nella prefazione al suo libro, Bateson sottolineava come "lo studio dell'ereditarietà diventa, quindi, una ramificazione organizzata della fisiologia e, mentre si presenta già fruttuoso nei risultati, appare insuperabile nelle promesse".<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bateson, W. 1909. *Mendel's Principles of Heredity*. University Press, Cambridge, England.

- ▶ Variabilità allelica e funzione genica
- ▶ Azione genica: dal genotipo al fenotipo
- ▶ Inincrocio: un altro sguardo agli alberi genealogici



Specie diverse di piante che crescono in un giardino. Esperimenti con piante di svariate specie hanno portato all'estensione dei principi mendeliani di dominanza, segregazione e assortimento indipendente.




# Variabilità allelica e funzione genica

Le diverse forme alleliche dei geni influenzano i fenotipi in modi differenti.

Gli esperimenti di Mendel stabilirono che i geni potevano esistere in forme alternative. Per ognuno dei sette caratteri studiati – colore e forma dei semi, altezza della pianta, colore e posizione dei fiori, forma

e colore del baccello – Mendel identificò due alleli, uno dominante e l'altro recessivo. La sua scoperta suggerì una semplice dicotomia funzionale tra alleli: sembrava che un allele non contribuisse per nulla e l'altro fosse completamente responsabile della determinazione del fenotipo. La ricerca all'inizio del ventesimo secolo, tuttavia, dimostrò che quest'idea era una marcata semplificazione. I geni, infatti, possono esistere in più di due stati allelici e ciascun allele, inoltre, può avere un differente effetto sul fenotipo.

## DOMINANZA INCOMPLETA E CODOMINANZA

Fenotipo	Genotipo	Quantità di prodotto genico
 Rosso	WW	2x
 Rosa	Ww	x
 Bianco	ww	0

■ FIGURA 4.1 Base genetica del colore del fiore nella bocca di leone. L'allele W è parzialmente dominante su w. Differenze tra i fenotipi possono essere dovute a differenze nella quantità di prodotto specificato dall'allele W.

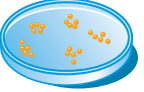
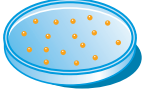
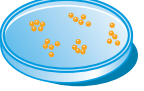
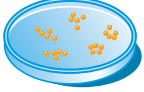
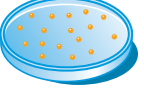
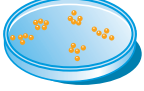
Un allele è dominante se ha lo stesso effetto fenotipico nell'eterozigote e nell'omozigote – in pratica, se i genotipi Aa ed AA sono fenotipicamente indistinguibili. A volte, l'eterozigote ha un fenotipo diverso da quello dei suoi omozigoti corrispondenti, come succede, ad esempio, per il colore dei fiori in *Antirrhinum majus*, o bocca di leone. Varietà bianche e rosse sono omozigoti per alleli differenti di un gene che determina il colore; quando sono incrociate, producono eterozigoti che hanno fiori rosa. L'allele per il colore rosso (W) è quindi detto **incompletamente** o **parzialmente dominante** rispetto a quello per il colore bianco (w). La spiegazione più probabile è che l'intensità della pigmentazione in questa specie dipenda dalla quantità di un prodotto sintetizzato dal gene del colore (■ Figura 4.1). Se l'allele W lo produce, mentre l'allele w non lo fa, gli omozigoti WW avranno una quantità di prodotto doppia rispetto a quella degli eterozigoti Ww e, quindi, mostreranno un colore più marcato. L'allele parzialmente dominante è descritto a volte come **semidominante** (dalla parola latina che significa “metà”), se

il fenotipo dell'eterozigote è intermedio tra il fenotipo dei due omozigoti, come nel caso appena descritto.

Un'altra eccezione al principio della dominanza semplice si verifica quando un eterozigote mostra caratteristiche osservabili in ognuno degli omozigoti. Questo si verifica nel caso dei gruppi sanguigni umani, identificabili con un esame per rilevare speciali prodotti cellulari chiamati *antigeni*. Un antigene è identificato in base alla sua capacità di reagire con fattori ottenuti dalla porzione sierica del sangue. Questi fattori, che sono prodotti dal sistema immunitario, riconoscono gli antigeni in maniera molto specifica. Per esempio, un siero, chiamato anti-M, riconosce solo gli antigeni M dei globuli rossi; un altro siero, chiamato anti-N, riconosce solo gli antigeni N su queste cellule (■ Figura 4.2). Quando

uno di questi sieri identifica il suo specifico antigene in un test di tipizzazione del sangue, i globuli si saldano tra loro, in una reazione chiamata *agglutinazione*. Un tecnico biosanitario può quindi identificare, mediante un esame per l'agglutinazione con diversi sieri, quali antigeni siano presenti e determinare quindi il gruppo sanguigno.

La capacità di produrre antigeni M ed N è determinata da un gene con due alleli. Un allele permette che sia prodotto l'antigene M; l'altro permette che sia prodotto l'antigene N. Gli omozigoti per l'allele M producono solo antigeni M e gli omozigoti per l'allele N producono solo quelli N; gli eterozigoti per questi due alleli producono entrambi i tipi di antigeni. Dato che gli alleli sembrano contribuire egualmente al fenotipo degli eterozigoti, essi sono detti **codominanti**. La codominanza implica che c'è un'indipendenza della funzione allelica. Nessuno degli alleli è dominante o parzialmente dominante sugli altri. Sarebbe, quindi, inappropriato distinguere questi alleli me-

Genotipo	Gruppo sanguigno (antigeni presenti)	Reazioni con l'antisiero	
		Siero anti-M	Siero anti-N
$L^M L^M$	M (M)		
$L^M L^N$	M N (M e N)		
$L^N L^N$	N (N)		

■ FIGURA 4.2 Rilevamento degli antigeni M ed N su cellule del sangue mediante agglutinazione con specifici antisieri. Con i sieri anti-M e anti-N possono essere identificati tre gruppi sanguigni.

dante lettere maiuscole e minuscole, come abbiamo fatto nei precedenti esempi. Invece, gli alleli codominanti sono rappresentati con lettere scritte in apice sul simbolo del gene, che in questo caso è la lettera *L*, come tributo a Karl Landsteiner, lo scopritore dei gruppi sanguigni. L'allele M è quindi  $L^M$  e l'allele N è  $L^N$ . La Figura 4.2 mostra i tre possibili genotipi che si formano dalla combinazione degli alleli  $L^M$  ed  $L^N$  e i corrispondenti fenotipi.





### ALLELI MULTIPLI

Il concetto mendeliano che i geni avessero solo due stati allelici è stato successivamente modificato, in seguito alla scoperta di geni con tre, quattro o più alleli. Un classico esempio di un gene con **alleli multipli** è quello che controlla il colore del pelo nei conigli (■ **Figura 4.3**). Il gene che determina il colore, indicato con la lettera minuscola *c*, ha quattro alleli, tre dei quali sono distinti mediante lettere poste in apice: *c* (*albino*),  $c^b$  (*bimalayano*),  $c^{ch}$  (*chinchilla*),  $c^+$  (*selvatico*). In condizioni di omozigosi, ogni allele ha un caratteristico effetto sul colore del pelo. Dato che la maggior parte dei conigli delle popolazioni selvatiche è omozigote per l'allele  $c^+$ , questo allele è chiamato **selvatico**. In genetica, uno dei modi più usati per rappresentare gli alleli selvatici è con il segno + posto in apice sulla lettera che identifica il gene. La lettera a volte si omette, quando nel contesto non vi possono essere ambiguità, e si utilizza soltanto il segno +; quindi,  $c^+$  può essere semplicemente abbreviato con +.





Gli altri alleli del gene *c* sono **mutanti** – forme alterate dell'allele selvatico che devono essersi originate in qualche momento durante l'evoluzione del coniglio. Gli alleli *bimalayano* e *chinchilla* sono descritti da un segno in apice, mentre l'allele *albino* è indicato semplicemente con la lettera *c*, che sta per “colorless” (senza colore), un'altra parola per indicare la condizione albina. Ciò riflette un'altra convenzione utilizzata nella nomenclatura in genetica: i geni sono spesso denominati utilizzando l'allele mutante, che è solitamente associato al fenotipo più anomalo. La convenzione di denominare un gene con l'allele mutante è, di solito, in accordo con quella descritta nel Capitolo 3, secondo cui i geni sono indicati sulla base dell'allele recessivo. La maggior parte degli alleli mutanti è, infatti, recessiva. D'altra parte, un allele mutante risulta essere a volte dominante, nel qual caso il gene prende il nome dal fenotipo associato. Per esempio, nei topi un gene controlla la lunghezza della coda. Il primo allele mutante di questo gene ad essere stato scoperto causava un accorciamento della coda negli eterozigoti. Questo mutante, per definizione dominante, fu quindi indicato con la lettera *T*, da “tail-length” (lunghezza della coda). Tutti gli altri alleli di questo gene – e ve ne sono molti – sono stati denominati con una lettera *T* maiuscola o *t* minuscola, a seconda se essi siano dominanti o recessivi; i differenti alleli sono distinti tra loro con lettere poste in apice.

Un altro esempio di alleli multipli proviene dallo studio dei gruppi sanguigni dell'uomo. I gruppi sanguigni A, B, AB e O, come i gruppi sanguigni M, N ed MN, sono identificati in base all'agglutinazione del sangue con differenti sieri. Un siero rivela l'antigene A, un secondo invece l'antigene B. Il sangue appartiene al tipo A quando sulle cellule è presente solo l'antigene A; il sangue appartiene al tipo B quando è presente solo l'antigene B. Il sangue appartiene al tipo AB quando sono presenti entrambi gli antigeni ed è classificato come tipo O quando nessuno dei due antigeni è presente. La tipizzazione per gli antigeni A e B è completamente indipendente da quella per gli antigeni M ed N.

Il gene responsabile della produzione degli antigeni A e B è identificato con la lettera *I* ed ha tre alleli:  $I^A$ ,  $I^B$  e *i*. L'allele  $I^A$  specifica la produzione dell'antigene A e l'allele  $I^B$  quella dell'antigene B. Invece, l'allele *i* non specifica nulla. Tra i sei possibili genotipi, vi sono quattro fenotipi distinguibili – i gruppi sanguigni A, B, AB e O (**Tabella 4.1**). In questo sistema, gli alleli  $I^A$  e  $I^B$  sono codominanti, poiché ognuno è espresso negli eterozigoti  $I^A I^B$ , mentre l'allele *i* è recessivo rispetto ad entrambi gli alleli  $I^A$  e  $I^B$ . Dato che tutti e tre gli alleli sono stati ritrovati con frequenze apprezzabili nelle popolazioni umane, il gene *I* è detto **polimorfico** – dal termine greco che significa “con molte forme”. Nel Capitolo 24 sarà preso in considerazione il significato evolutivo in termini di popolazioni dei polimorfismi genetici.

	Genotipo	Fenotipo
 Albino	$cc$	Peli bianchi su tutto il corpo
 Himalayano	$c^h c^h$	Peli neri sulle estremità e peli bianchi sul resto del corpo
 Chinchilla	$c^{ch} c^{ch}$	Peli bianchi con punte nere su tutto il corpo
 Selvatico	$c^+ c^+$	Peli colorati su tutto il corpo

■ **FIGURA 4.3** I diversi colori del pelo dei conigli. I differenti fenotipi sono determinati da quattro diversi alleli del gene *c*.

Fenotipo	Genotipo
 Selvatico	$c^+c$ $c^+c^{ch}$ $c^+c^h$
 Chinchilla chiaro	$c^{ch}c$
 Chinchilla chiaro con punte nere	$c^{ch}c^h$
 Himalayano	$c^hc$

■ FIGURA 4.4 Fenotipi corrispondenti alle differenti combinazioni di alleli *c* nei conigli. Gli alleli formano una serie, con l'allele selvatico  $c^+$  dominante su tutti gli altri e l'allele nullo  $c$  (albino) recessivo rispetto agli altri alleli; un allele ipomorfo,  $c^{ch}$  (chinchilla), è parzialmente dominante sull'altro,  $c^h$  (himalayano).

TABELLA 4.1

Genotipi, fenotipi e frequenze nel sistema dei gruppi sanguigni ABO

Genotipo	Gruppo sanguigno	Antigene A presente	Antigene B presente	Frequenza della popolaz. bianca negli USA (%)
$I^A/I^A$ o $I^A/i$	A	+	–	41
$I^B/I^B$ o $I^B/i$	B	–	+	11
$I^A/I^B$	AB	+	+	4
$ii$	O	–	–	44

### SERIE ALLELICHE

La relazione funzionale tra i membri di una serie di alleli multipli può essere studiata producendo combinazioni di eterozigoti mediante incroci tra i diversi omozigoti. Per esempio, i quattro alleli del gene *c* dei conigli possono essere combinati tra loro, ottenendo sei differenti tipi di eterozigoti:  $c^bc$ ,  $c^{ch}c$ ,  $c^+c$ ,  $c^{ch}c^h$ ,  $c^+c^h$  e  $c^+c^{cb}$ . Questi eterozigoti permettono di studiare le relazioni di dominanza tra i diversi alleli (■ Figura 4.4). L'allele selvatico è completamente dominante su tutti gli altri alleli della serie; l'allele *chinchilla* è parzialmente dominante sull'*himalayano* e sull'*albino*, mentre l'*himalayano* è completamente dominante sull'allele *albino*. Queste relazioni di dominanza possono essere riassunte come  $c^+ > c^{cb} > c^h > c$ .

È da notare che la gerarchia di dominanza segue di pari passo gli effetti che gli alleli hanno sul colore del pelo. Una possibile spiegazione del funzionamento di tale gerarchia è che il gene *c* controlli un passaggio della formazione del pigmento nero del mantello. In questo processo, l'allele selvatico è pienamente funzionante, in quanto produce peli colorati su tutto il corpo. Gli alleli *chinchilla* e *himalayano* sono parzialmente funzionali, in quanto producono solo alcuni peli colorati, e l'allele *albino* non è funzionale. Gli alleli non funzionali sono descritti come **nulli** o **amorfi** (dal greco “senza forma”); essi sono di solito recessivi. Gli alleli parzialmente funzionali sono invece detti **ipomorfi** (dal greco “sotto”) e sono recessivi sia rispetto agli alleli più funzionali sia rispetto all'allele selvatico. In seguito in questo capitolo considereremo le basi biochimiche di queste differenze.

### SAGGIO DELL'ALLELISMO DELLE MUTAZIONI GENICHE

Un allele mutante si forma quando un allele esistente è modificato in un nuovo stato genetico – un processo chiamato **mutazione**. Questo evento produce sempre un cambiamento nella composizione fisica del gene (vedi Capitolo 13) e qualche volta produce un allele che ha un effetto fenotipico distinguibile. Nel caso in cui, per esempio, l'allele  $c^+$  sia mutato in un allele nullo, un coniglio omozigote per questa mutazione avrà il fenotipo albino. D'altra parte, non è sempre possibile collegare una nuova mutazione ad un gene sulla base del solo effetto fenotipico. Per esempio, vari geni determinano il colore del pelo nei conigli e una mutazione in ognuno di essi può ridurre, alterare o abolire la pigmentazione dei peli. Pertanto, se un nuovo colore del pelo compare in una popolazione di conigli, non è immediatamente chiaro quale gene sia mutato.

Al fine di determinare l'identità allelica di una nuova mutazione, si può ricorrere ad un semplice test, purché la nuova mutazione sia recessiva. La procedura consiste nell'effettuare incroci tali da porre insieme il nuovo allele recessivo e mutazioni recessive di geni

noti (■ Figura 4.5). Se la progenie ibrida mostra un fenotipo mutante, allora la nuova mutazione e quella da saggiare sono alleli del medesimo gene. Nel caso in cui, invece, *non siano* alleli del medesimo gene, la progenie sarà di tipo selvatico. Questo saggio è basato sul principio che mutazioni nel medesimo gene danneggiano la stessa funzione genica. Se due di tali mutazioni sono combinate insieme, l'organismo sarà anormale in questa funzione e dovrebbe mostrare un fenotipo mutante, anche nel caso in cui le due mutazioni siano di origine indipendente.

Nuova mutazione recessiva	Genotipo in esame	Fenotipo dell'ibrido	Conclusione
$c^*c^*$	$a a$	Selvatico	$a$ e $c^*$ non sono alleli
	$b b$	Selvatico	$b$ e $c^*$ non sono alleli
	$c c$	Mutante	$c$ e $c^*$ sono alleli
	$d d$	Selvatico	$d$ e $c^*$ non sono alleli

■ FIGURA 4.5 Uno schema generale per verificare l'allelismo di mutazioni recessive. Due mutazioni sono alleliche se un ibrido che le contiene entrambe mostra il fenotipo mutante.



## CONTENUTO DEL CAPITOLO

### Il genoma dei Neandertal: cosa ci ha rivelato sui nostri antenati

Gli uomini di Neandertal (*Homo neanderthalensis*) sono ritenuti la specie evolutivamente più vicina alla nostra. Essi vissero in Europa e in Asia a partire da circa 130.000 milioni di anni fa fino a circa 28.000 anni fa, quando poi si estinsero. Furono chiamati Neandertal e riconosciuti come specie dopo studi effettuati da scienziati su un cranio e altre ossa rinvenute da alcuni minatori nella valle tedesca di Neander (in tedesco Neander Tal). I Neandertal coesistero con i nostri antenati in Europa a partire da 45.000-30.000 anni fa e, probabilmente, in Asia da circa 80.000 anni fa, come suggerisco-



Un'immagine di un uomo che passeggia con il suo cane vista attraverso il contorno di una raffigurazione di un uomo di Neandertal presente su di un monumento a Mettmann, Germania, dove fu rinvenuto il primo fossile di Neandertal.

- ▶ Genomica: un quadro generale
- ▶ Correlazione tra mappe genetiche, citologiche e fisiche dei cromosomi
- ▶ Clonaggio posizionale dei geni
- ▶ Il Progetto Genoma Umano
- ▶ Saggi su RNA e proteine per lo studio delle funzioni del genoma
- ▶ Genomica comparativa

no i ritrovamenti archeologici in grotte di queste aree. Quindi, i Neandertal e i primi umani vissero entrambi in grotte, adoperarono attrezzi simili, e utilizzarono lance per cacciare cervi e gazelle. Da tempo una fondamentale domanda a cui si è cercato di rispondere è: i nostri antenati e i Neandertal si accoppiarono fertilmente e quindi si scambiarono geni? I paleoantropologi non sono stati in grado di accordarsi sulla risposta, almeno fino a pochissimo tempo fa.

Nel maggio del 2010, quando un consorzio di ricerca internazionale, guidato da Svante Pääbo, ha pubblicato circa i due terzi del genoma dei Neandertal, la questione è stata risolta, confermando l'idea di accoppiamenti fertili tra le due "specie", o meglio semi-specie. In che modo gli scienziati possono determinare la sequenza del genoma di una specie estinta? Le possibilità sono due. La prima è estrarre DNA da individui rinvenuti ancora congelati e quindi altamente conservati come, ad esempio, gli esemplari di mammut ritrovati in Siberia. La seconda, utilizzata nel caso dei Neandertal, consiste nell'estrarre il DNA dalle ossa preistoriche. Le ossa contengono DNA che rimane parzialmente intatto a distanza di molto tempo dalla morte di un individuo; in questo modo i ricercatori sono stati in grado di determinare la sequenza di frammenti di DNA estratti dalle ossa di tre femmine di Neandertal che vissero nella grotta di Vindija in Croazia circa 40.000 anni fa. Determinando ripetutamente le sequenze di piccoli frammenti di DNA e rimuovendo accuratamente le sequenze di DNA corrispondenti a genomi batterici contaminanti, Pääbo e i suoi colleghi sono stati in grado di ricostruire circa i due terzi del genoma dei Neandertal.

Dopo aver assemblato circa il 60% del genoma di Neandertal, il gruppo di ricerca ha poi comparato tali sequenze con quelle dei genomi di cinque esseri umani viventi – provenienti da Cina, Francia, Papua Nuova Guinea, Sud Africa e Africa orientale. Quello che hanno trovato è risultato molto sorprendente perché una precedente comparazione del genoma mito-

condriale di Neandertal e umano aveva mostrato che non c'era alcuna traccia di genoma mitocondriale umano nei Neandertal e viceversa. I ricercatori hanno scoperto invece che gli europei e gli asiatici, ma non gli africani, hanno ereditato dall'1 al 4% dei propri geni dai Neandertal. Questi risultati indicano che i Neandertal e gli umani si accoppiarono dando prole fertile circa 80.000 anni fa, dopo che alcuni umani lasciarono l'Africa ma prima che questi si distribuissero più ampiamente in Europa e in Asia. I genomi degli umani rimasti in Africa durante questo periodo di accoppiamento fra le due "specie" non contengono perciò alcuna traccia di sequenze dei Neandertal.

Una volta accertato l'accoppiamento tra Neandertal e *Homo sapiens*, può il genoma dei Neandertal fornire ulteriori risposte ad altre domande sull'evoluzione dell'uomo? Quali geni fanno gli umani "umani"? Cosa portò all'estinzione dell'*Homo neanderthalensis* e cosa fece dell'*Homo sapiens* la specie dominante del genere *Homo* sul nostro pianeta? Quali geni umani si sono evoluti a partire dalla separazione evolutiva

tra umani e Neandertal? Il gruppo di ricerca del genoma di Neandertal ha identificato pochi geni che possono avere un ruolo importante nella diversificazione delle due specie. Questi comprendono geni coinvolti nei processi cognitivi e di sviluppo dell'apparato scheletrico, ma occorreranno ulteriori studi per chiarire il loro reale ruolo e significato.

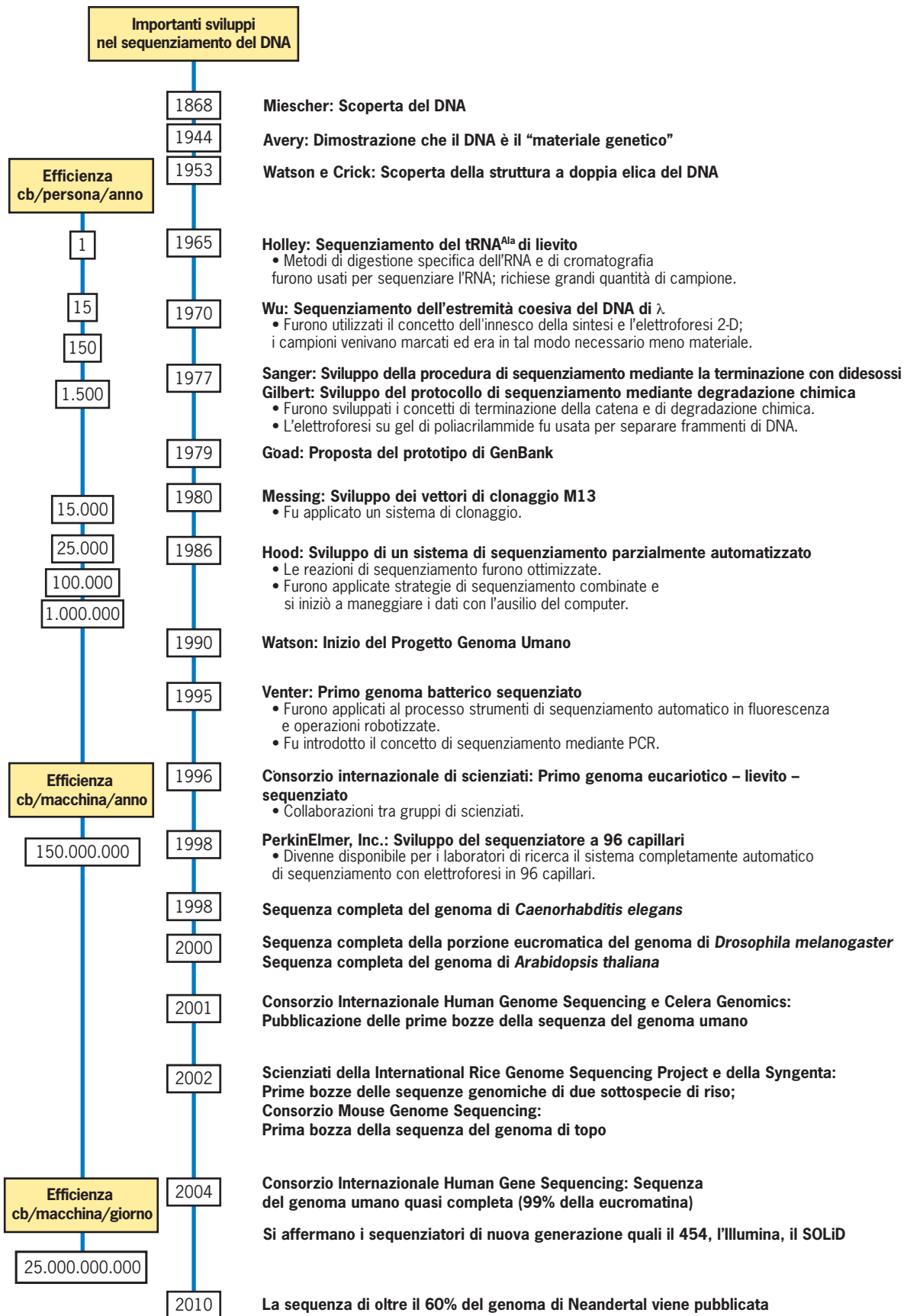
Possiamo quindi considerare la questione chiusa? No! Gli scienziati stanno adesso cercando di ricostruire la sequenza del genoma dei Denisoviani, cugini dei Neandertal che vissero in Asia da 400.000 a 50.000 anni fa. I paleoantropologi credono che i Denisoviani si incrociarono con gli antenati degli attuali abitanti della Nuova Guinea. Oggi, gli scienziati hanno estratto il DNA dei Denisoviani da un osso di un dito e da un dente scoperti in una grotta siberiana. I loro risultati ad oggi indicano che il 4,8% del DNA degli abitanti della Nuova Guinea è derivato dal genoma Denisoviano. Dove arriveremo quindi a partire da qui? Riusciremo in futuro a sequenziare il genoma di "Lucy"?

Mendel studiò nella pianta di pisello gli effetti degli alleli di sette geni, ma non più di tre in ogni incrocio. Oggi, i genetisti possono studiare l'espressione di tutti i geni – dell'intero genoma – di un organismo in un singolo esperimento. Al febbraio 2011, sono state determinate le sequenze nucleotidiche di interi genomi di 2.585 virus, virus mutanti e viroidi, 735 plasmidi, 2.362 mitocondri, 131 cloroplasti, 109 archebatteri, 1.318 batteri e 41 eucarioti. Inoltre, vi sono altri 370 genomi eucariotici le cui sequenze sono in corso di assemblaggio. Sono poi in corso progetti genoma per altre 630 specie di eucarioti e sono disponibili le sequenze genomiche di diversi individui umani. Infine, come discusso nel Capitolo 9, l'obiettivo del progetto di sequenziamento "1000 Genomi" è di sequenziare almeno 2.500 genomi di persone provenienti da diverse parti del mondo e rappresentanti i vari gruppi ancestrali della popolazione umana. Alcuni scienziati ritengono che sarà possibile in un futuro non tanto lontano determinare la sequenza di un intero genoma umano per appena 1.000 dollari.

La lista degli eucarioti i cui genomi sono stati sequenziati comprende importanti modelli in genetica: il lievito *Saccharomyces cerevisiae*, il moscerino *Drosophila melanogaster* e la pianta *Arabidopsis thaliana*. Include anche il protozoo *Plasmodium falciparum*, che causa la più pericolosa forma di malaria, e la zanzara *Anopheles gambiae*, che è il principale organismo vettore della medesima. Il baco da seta (*Bombyx mori*), un insetto di importanza economica, è sulla lista, così come svariati vertebrati: il topo (*Mus musculus*), il ratto norvegese (*Rattus norvegicus*), il gallinaceo rosso della giungla – un antenato dei polli domestici (*Gallus gallus*) – il pesce palla (*Fugu rubripes*), il nostro parente più prossimo ancora vivente, lo scimpanzè (*Pan troglodytes*) e la nostra specie (*Homo sapiens*).

Uno degli obiettivi del Progetto Genoma Umano fu di determinare la completa sequenza nucleotidica del genoma umano entro l'anno 2005. In realtà, due prime bozze della sequenza – una del consorzio pubblico e una di quello privato – furono pubblicate nel febbraio 2001 una sequenza quasi completa del genoma umano, comprendente il 99% del DNA eucromatico, fu pubblicata nell'ottobre 2004, ben un anno prima della data stabilita. La sequenza del genoma del nostro parente più prossimo ancora vivente, lo scimpanzè (*Pan troglodytes*), è stata completata nel 2006, e circa i due terzi della sequenza del genoma del nostro parente più prossimo estinto, il Neandertal (*Homo neanderthalensis*), è stata pubblicata nel 2010.

I miglioramenti nella tecnologia del sequenziamento del DNA che si sono verificati durante gli ultimi due decenni del secolo scorso hanno permesso ai ricercatori di raccogliere grandi quantità di dati di sequenza. I sequenziatori automatici di seconda generazione possono oggi sequenziare l'intero genoma umano in un solo giorno. Tuttavia, la determinazione della sequenza non è sempre stata così facile. Robert Holley, premio Nobel nel 1968, impiegò svariati anni per determinare la sequenza di 77 nucleotidi del tRNA per l'alanina di lievito (vedi Figura 12.12). Alcuni dei principali progressi nella tecnologia del sequenziamento, come quelli che hanno caratterizzato lo studio dei genomi, sono evidenziati nella ■ **Figura 15.1**.



■ **FIGURA 15.1** Progressi nell'efficienza del sequenziamento del DNA, alcuni degli sviluppi tecnologici che hanno aumentato la produttività dei sequenziatori e alcune date importanti nella storia del sequenziamento. Inizialmente, tutti i passi necessari al sequenziamento del DNA venivano condotti manualmente, rendendolo un processo molto laborioso. Successivamente, macchine completamente automatizzate hanno sostituito i tecnici, aumentando di molto l'efficienza.

Attualmente, si accumulano ogni giorno enormi quantità di dati di sequenza. La maggior parte di questi dati è il risultato di progetti di ricerca finanziati da agenzie governative – negli Stati Uniti il National Institute of Health (NIH), la National Science Foundation (NSF) e il Department of Energy (DOE) – e agenzie statali di altri paesi. Quindi, questi dati sono accessibili liberamente e sono disponibili per chiunque desideri usarli. Le sequenze sono state rese pubbliche, costruendo banche dati disponibili su Internet al sito <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi> (vedi Approfondimento: “GenBank”).

Naturalmente, ciò non è sufficiente rendere le banche dati disponibili al pubblico. Dobbiamo essere in grado di estrarre informazioni – cioè di scavare nelle banche dati – e poi di analizzarle in modo accurato ed efficiente. Ciò richiede programmi al computer che possano identificare particolari regioni esplorando la mole di sequenze di DNA che costituiscono i genomi. La necessità di questi particolari software ha portato alla nascita di una nuova disciplina scientifica, chiamata bioinformatica. Matematici, informatici e biologi molecolari che lavorano in quest’ambito sviluppano algoritmi per la ricerca mediante il computer in banche dati, sia di DNA che di proteine, da cui estrarre informazioni sotto forma di sequenze.

La disponibilità delle sequenze di interi genomi ha aperto le porte all’analisi bioinformatica e allo studio funzionale dei geni contenuti in queste sequenze. I microarray – inclusi i cosiddetti gene-chip – hanno permesso agli scienziati di investigare l’espressione di tutti i geni di un organismo in modo simultaneo (vedi “Saggi su RNA e proteine per lo studio delle funzioni del genoma” in questo capitolo). Altre procedure utilizzano le sequenze nucleotidiche conosciute per selezionare le vie metaboliche mediante “knockout”, cioè spegnimento dell’espressione dei geni (vedi “Genetica inversa” nel Capitolo 16).

In questo capitolo discuteremo alcuni degli strumenti e delle tecniche utilizzati nello studio della struttura e della funzione dei genomi; esamineremo gli spettacolari progressi del Progetto Genoma Umano e vedremo come il confronto tra genomi possa contribuire a migliorare la nostra comprensione dell’evoluzione. Nel capitolo che segue esamineremo altri progressi tecnici: DNA profiling, terapia genica umana e produzione di microrganismi, piante e animali transgenici. Vedremo anche come i genetisti abbiano identificato i geni difettivi che sono responsabili di due malattie con effetti tragici nell’uomo, la malattia di Huntington e la fibrosi cistica. I procedimenti usati per identificare questi geni sono diventati paradigmi metodologici per l’identificazione di molti altri geni associati a malattie nell’uomo.

## APPROFONDIMENTO



### GENBANK

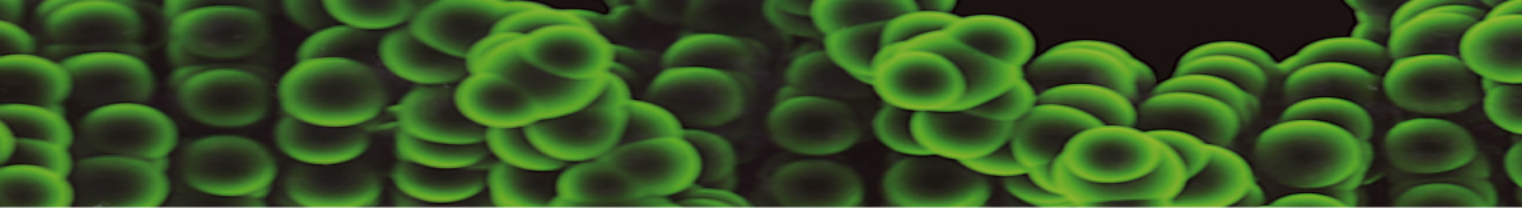
**N**el 1979 Walter Goad, un fisico che lavorava al Los Alamos National Laboratory (LANL) nel New Mexico, pensò di costruire un database che contenesse tutte le sequenze di DNA disponibili. Dal 1982 al 1992, Goad e i suoi colleghi iniziarono a raccogliere le sequenze in un database – oggi chiamato GenBank – che fu mantenuto presso il LANL. Oggi, questo database è curato dal National Center for Biotechnology Information (NCBI), che è parte della National Library of Medicine (NLM) nei National Institutes of Health (NIH) di Bethesda, Maryland (US). Il contenuto del database è cresciuto enormemente a partire dalla data della sua creazione. La GenBank conteneva 680.338 coppie di nucleotidi in forma di sequenza di DNA ma poi, nell’Aprile del 2008, ne conteneva già quasi 90 miliardi (■ **Figura 1**).

Banche dati simili alla GenBank sono state create anche in Europa e in Giappone. La “European Molecular Biology Laboratory (EMBL) Data Library” fu stabilita in Germania nel 1980 e la DNA DataBank del Giappone

(DDBJ) nel 1984. La GenBank, l’EMBL e la DDBJ hanno unito successivamente le forze e hanno formato l’International Nucleotide Sequence Database Collaboration, che permette ai ricercatori di consultare simultaneamente le tre banche dati.

Lo sviluppo di software per la ricerca e il recupero di sequenze con similarità rispetto a una utilizzata come riferimento ha fornito agli scienziati uno strumento di ricerca di grande rilevanza. In particolare, il sistema di recupero di sequenze dell’NCBI chiamato ENTREZ si è rivelato di enorme valore. Il sistema fu distribuito su CD-ROM nel 1992, poi come versione per il network nel 1993, e infine fu reso disponibile, liberamente, nel 1994 su Internet (URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>). La quantità di informazione analizzabile e recuperabile presso il sito web Entrez è cresciuta annualmente in modo esponenziale. Non solo contiene sequenze di DNA e proteine, ma anche un’enorme quantità di riferimenti bibliografici, raccolti in un altro database chiamato PubMed. Esso include la maggior parte di riviste scientifiche di medicina e biologia. Oggi è possibile consultare tutte queste banche





D.P. SNUSTAD • M.J. SIMMONS

# Principi di Genetica



[www.edises.it](http://www.edises.it)



€ 53,00

