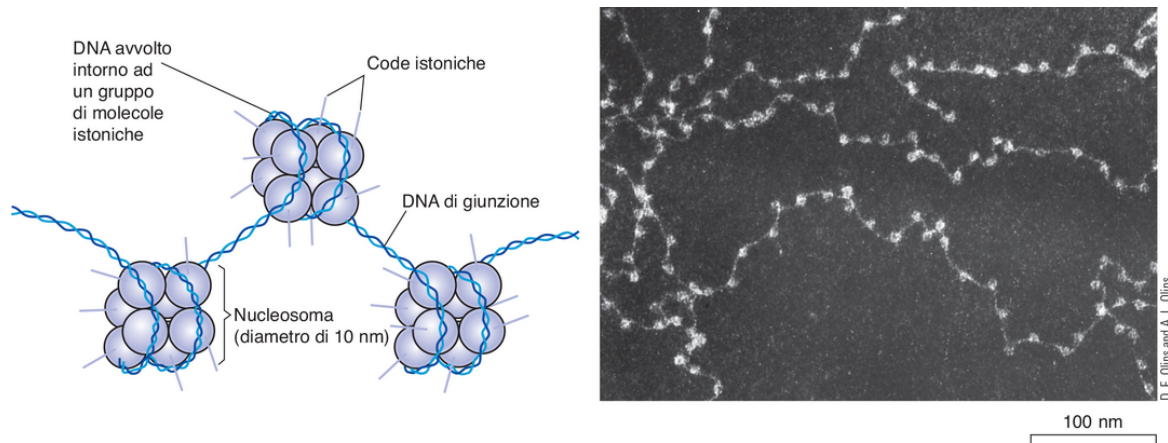


fondamentale di ciascun nucleosoma consiste in una struttura simile ad una perla con un tratto di DNA di 146 coppie di basi avvolto intorno ad un nucleo discoidale costituito da otto molecole di istoni (due molecole di ciascuno dei quattro tipi differenti di istoni) (FIG. 10-2). Anche se il nucleosoma è stato originariamente definito come l'insieme di una “perla” e del segmento di DNA che la lega alla “perla” adiacente, oggi il termine si riferisce più comunemente alla sola “perla” (ovvero, gli otto istoni e il DNA avvolto intorno ad essi).

[¹ Alcuni tipi di cellule eucariotiche sono prive di istoni. Al contrario, gli istoni sono presenti in un gruppo di procarioti, gli archaea (vedi Capitolo “Batteri e Archeobatteri”).]



(a) Un modello della struttura di un nucleosoma. Ciascun nucleosoma contiene un gruppo di otto molecole di istoni che forma un nucleo proteico intorno al quale si avvolge il DNA a doppia elica. Il tratto di DNA che circonda gli istoni è lungo 146 coppie di basi; un altro segmento di DNA, della lunghezza di circa 60 coppie di basi, collega i nucleosomi tra loro.

(b) Fotografia al microscopio elettronico a trasmissione dei nucleosomi derivanti dal nucleo di una cellula di pollo. Normalmente, i nucleosomi sono impacchettati più strettamente, ma qui risultano sparsi a causa della procedura di preparazione, rivelando i tratti di DNA di giunzione.

← FIGURA 10-2
Nucleosomi

I nucleosomi funzionano come dei piccoli rocchetti che impediscono al DNA di aggrovigliarsi. L'importanza del ruolo dei nucleosomi è evidenziata nella FIGURA 10-3 , che illustra l'enorme lunghezza del

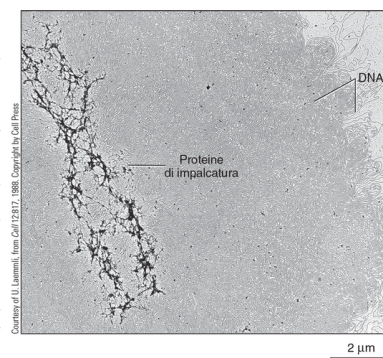
DNA che si libera da un cromosoma di topo in seguito alla rimozione degli istoni. Il ruolo degli istoni, tuttavia, non è soltanto strutturale, in quanto la loro disposizione influisce anche sull'attività del DNA a cui sono associati. Gli istoni sono considerati sempre più una componente importante della regolazione dell'espressione genica (accensione e spegnimento dei geni). La regolazione genica ad opera degli istoni sarà discussa nel Capitolo 14 .

L'avvolgimento del DNA in nucleosomi rappresenta il primo livello di struttura dei cromosomi. La FIGURA 10-4 mostra le strutture di livello superiore che portano la cromatina a formare un cromosoma condensato. I nucleosomi hanno un diametro di 10 nm; lo stato “a nucleosomi impacchettati” si raggiunge quando un quinto tipo di istone, noto come *istone H1* , si associa con il DNA di giunzione (DNA linker), compattando tra loro nucleosomi adiacenti per formare una fibra del diametro di 30 nm. Nella cromatina in forma estesa, queste fibre formano delle grandi anse a spirale, tenute insieme da proteine di impalcatura , proteine non istoniche che contribuiscono al mantenimento della struttura del cromosoma. Le anse poi interagiscono per formare la cromatina condensata che costituisce i cromosomi metafasici. I biologi cellulari hanno identificato un gruppo di proteine, collettivamente chiamate condensina , necessarie per la compattazione cromosomica. La condensina si lega al DNA e lo avvolge in anse raggomitolate che sono compattate in un cromosoma mitotico o meiotico.

FIGURA 10-3→

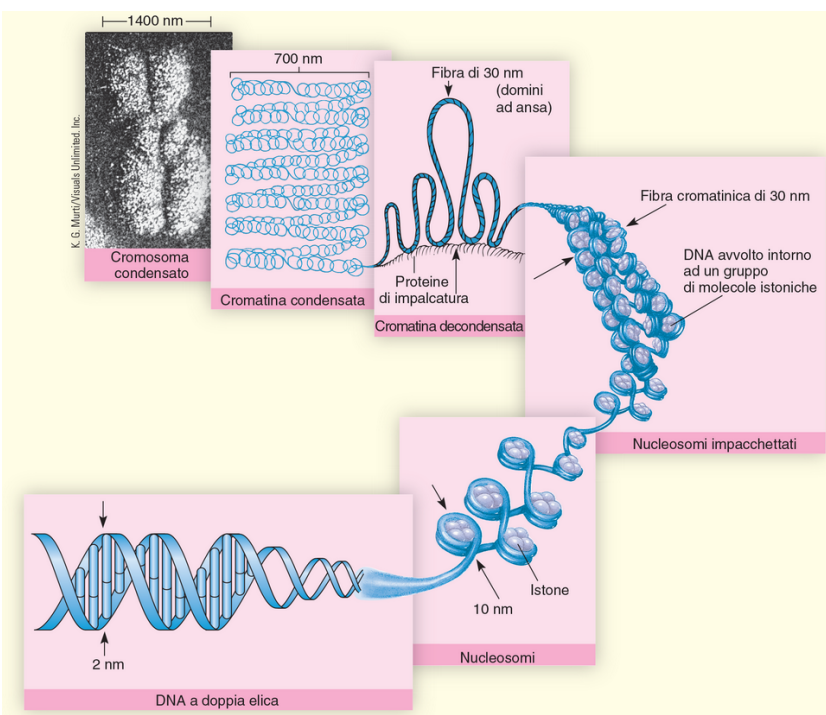
Fotografia al microscopio elettronico a trasmissione di un cromosoma di topo privato degli istoni

È da notare come le fibre di DNA siano densamente impaccate, nonostante siano state private delle proteine istoniche che le organizzano in strutture superavvolte.



I cromosomi di specie diverse differiscono nel numero e nel contenuto informativo

Ogni individuo di una data specie possiede un caratteristico numero di cromosomi nel nucleo delle cellule somatiche. Tuttavia, non è il numero di cromosomi ciò che rende ogni specie unica, ma piuttosto l'informazione specificata dai singoli geni nei cromosomi. Nell'uomo, la maggior parte delle cellule somatiche ha esattamente 46 cromosomi. L'uomo non è tale semplicemente per il fatto di possedere 46 cromosomi, infatti alcuni individui possiedono cariotipi anomali, con più o meno di 46 cromosomi (vedi Fig. 16-4). L'uomo, inoltre, non è il solo ad avere 46



PUNTO CHIAVE Quando una cellula si prepara a dividersi, i suoi cromosomi si ispessiscono e si accorciano via via che le loro fibre cromatiniche vengono compattate.

← FIGURA 10-4 Organizzazione di un cromosoma eucariotico

La figura mostra il modo in cui il DNA viene impacchettato in cromosomi altamente condensati. Prima di tutto, il DNA è avvolto intorno a proteine istoniche a formare i nucleosomi. Quindi, i nucleosomi sono compattati in fibre di cromatina, che sono avvolte in domini ad ansa. Tali domini sono a loro volta compattati, formando infine i cromosomi.

Altre specie hanno un numero diverso di cromosomi. Una particolare specie di anellidi ha soltanto 2 cromosomi in ogni

cellula, alcuni granchi ne hanno fino a 200 e alcune felci più di 1000. La maggior parte delle specie animali e vegetali possiede tra 8 e 50 cromosomi e, in genere, è raro trovare numeri superiori o inferiori a questi. Il numero di cromosomi posseduti da una specie non è indice della complessità di quella specie o della sua appartenenza ad un particolare dominio o regno.

Verifica

- Come si chiamano le unità informative presenti sui cromosomi? In cosa consistono tali unità informative?
- Come viene risolto il problema dell'enorme discrepanza tra la lunghezza del DNA e le dimensioni del nucleo nelle cellule eucariotiche?

10.2 IL CICLO CELLULARE E LA MITOSI

OBIETTIVO DI APPRENDIMENTO

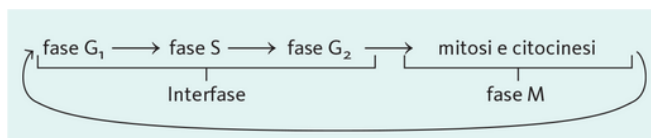
3. Identificare le tappe del ciclo cellulare eucariotico e descriverne gli eventi principali.
4. Descrivere la struttura di un cromosoma duplicato, evidenziando i cromatidi fratelli, i centromeri e i cinetocori.
5. Spiegare il significato della mitosi e schematizzare il processo.

Solitamente, quando le cellule raggiungono una certa dimensione, devono arrestare l'accrescimento o dividersi. Non tutte le cellule si dividono. Alcune cellule, come le cellule nervose, quelle del muscolo scheletrico e gli eritrociti, una volta mature, cessano di dividersi. Altre cellule vanno incontro a sequenze di attività richieste per la crescita e la divisione cellulare.

Gli stadi attraverso i quali una cellula passa da una divisione cellulare alla successiva costituiscono il ciclo cellulare. La durata del ciclo cellulare varia, ma nelle cellule animali e vegetali in attiva crescita è compresa tra le 8 e le 20 ore. Il ciclo cellulare consiste in due fasi principali, l'interfase e la fase M, ciascuna delle quali può essere riconosciuta mediante l'utilizzo di un microscopio ottico (FIG. 10-5).

I cromosomi si duplicano durante l'interfase

La cellula trascorre la maggior parte della propria vita in interfase, il periodo in cui non avviene la divisione cellulare. Una cellula è metabolicamente attiva in questo periodo, poiché sintetizza le sostanze necessarie e si accresce. La maggior parte delle proteine, dei lipidi e degli altri materiali biologicamente importanti è sintetizzata durante l'interfase. Qui di seguito è riportata la sequenza degli stadi dell'interfase e della fase M nel ciclo cellulare eucariotico:



Il periodo che intercorre tra la fine della mitosi e l'inizio della fase S è definito fase G₁ (**G** sta per **gap**, un intervallo durante il quale non c'è sintesi di DNA). La crescita e il normale metabolismo si verificano in fase G₁, che è di solito la più lunga. Le cellule che non si dividono solitamente si arrestano in questa fase del ciclo cellulare e si trovano in uno stato definito G₀. Verso la fine della fase G₁, viene incrementata l'attività degli enzimi richiesti per la sintesi del DNA. La sintesi di tali enzimi, insieme a quella delle proteine necessarie per iniziare la divisione cellulare (che saranno trattate più avanti in questo capitolo), rende possibile l'ingresso della cellula in fase S.

Durante la fase di sintesi, o fase S, avvengono la replicazione del DNA e la sintesi degli istoni, poiché la cellula deve duplicare i propri cromosomi. Come è stata identificata la fase S del ciclo cellulare? All'inizio degli anni '50, fu dimostrato che le cellule che si preparano a dividersi duplicano i propri cromosomi in un intervallo di tempo relativamente ristretto dell'interfase e non all'inizio della mitosi, come era stato ipotizzato in precedenza. Per dimostrare questo, furono utilizzati isotopi, come il ³H, per sintetizzare quando questo viene sintetizzato. Dopo aver fornito timidina radioattiva per un breve periodo (circa 30 minuti) alle cellule in attiva crescita, l'**autoradiografia** (vedi Fig. 2-3) mostrò sulla lastra impressionata la presenza di granuli d'argento sui cromosomi di una frazione di cellule. I nuclei di queste cellule erano radioattivi perché durante l'esperimento il loro DNA si era replicato. La replicazione del DNA non era avvenuta invece nelle cellule i cui cromosomi non erano marcati radioattivamente. La proporzione delle cellule marcate, rispetto al numero totale di cellule, fornisce una stima approssimativa della lunghezza della fase S in relazione alla lunghezza totale del ciclo cellulare.

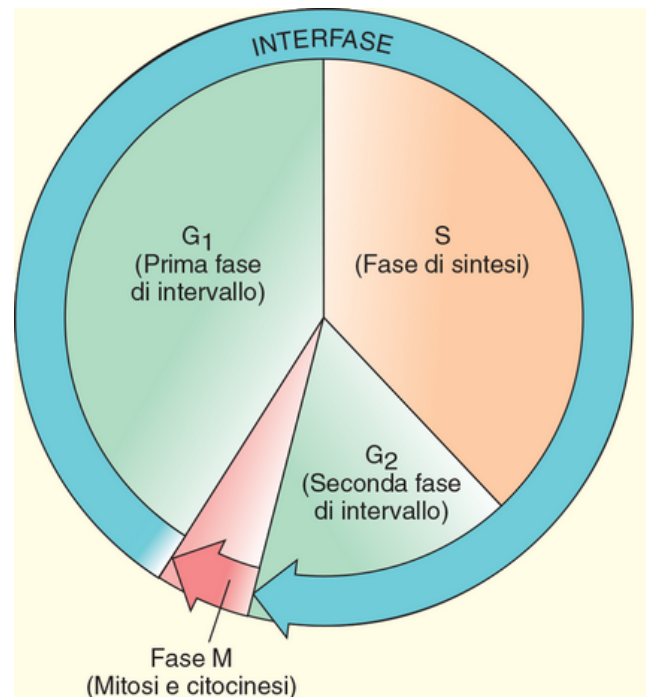
PUNTO CHIAVE Il ciclo cellulare consiste nella successione degli eventi che caratterizzano la vita di una cellula.

FIGURA 10-5

Il ciclo cellulare eucariotico

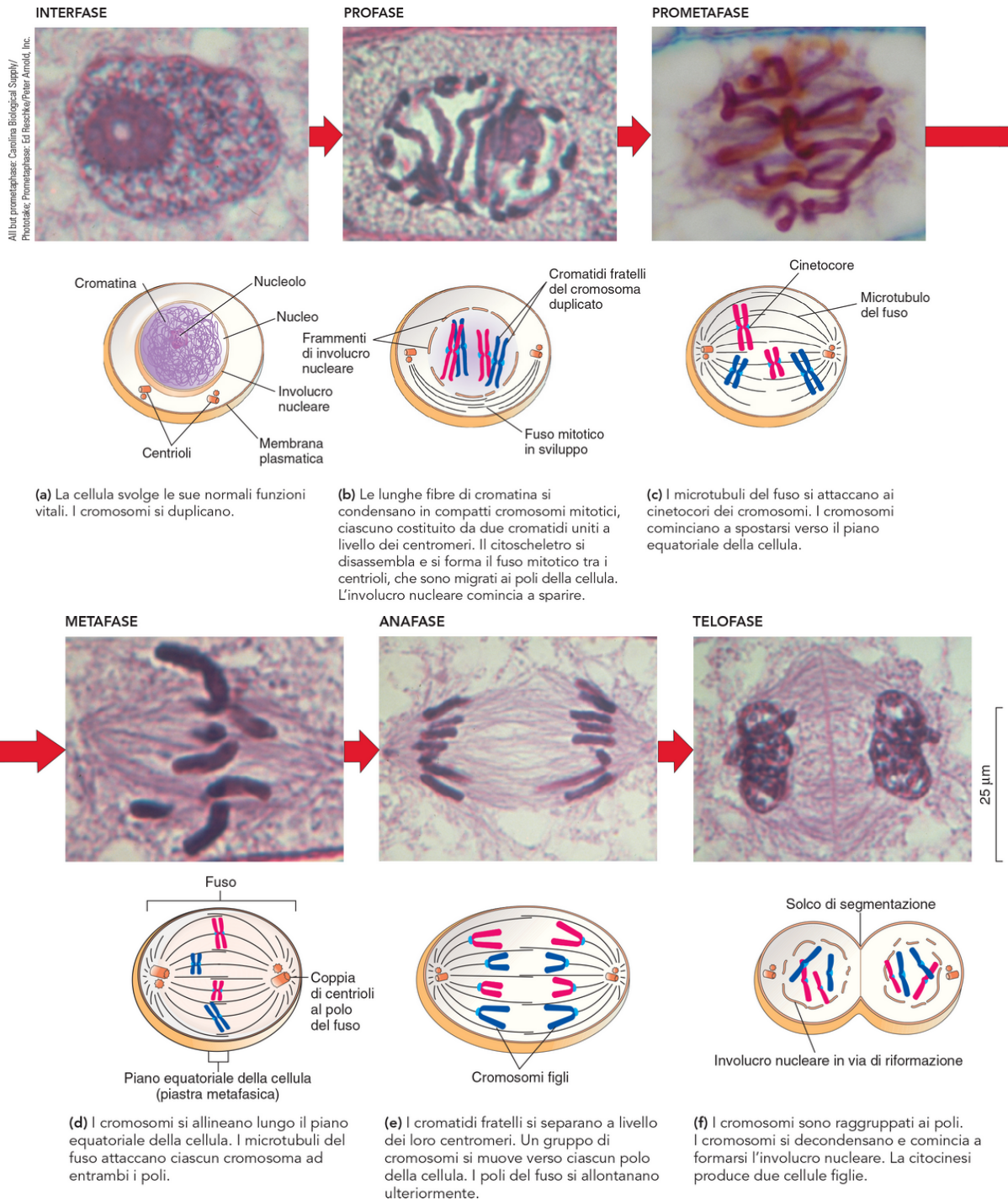
Il ciclo cellulare include l'interfase (G₁, S e G₂) e la fase M (mitosi e citocinesi). La durata relativa di ciascuno stadio varia a seconda della specie, del tipo di cellula e delle condizioni di crescita. Se il ciclo cellulare avesse una durata di 12 ore, la fase G₁ durerebbe circa 5 ore, la fase S circa 4,5 ore, la fase G₂ circa 2 ore e la fase M circa 30 minuti.

Una volta completata la fase S, la cellula entra in una seconda fase di intervallo, la fase G₂. In questo periodo, si verifica un aumento della sintesi proteica, come stadio terminale della preparazione della cellula alla divisione. Per molte cellule, la durata della fase G₂ è più breve rispetto a quella delle fasi G₁ e S.



La fase M coinvolge due principali processi, mitosi e citocinesi. La mitosi, la divisione nucleare che produce due nuclei identici a quello della cellula madre, inizia al termine della fase G₂. La citocinesi, che generalmente inizia prima che la mitosi sia completata, è la divisione del citoplasma cellulare per formare due cellule. La mitosi è un processo continuo; tuttavia, a scopo descrittivo, viene suddivisa in cinque stadi:

profase → prometafase → metafase → anafase → telofase



←FIGURA 10-6
L'interfase e gli stadi della mitosi

Le immagini al microscopio ottico mostrano cellule vegetali, che sono prive di centrioli. I disegni descrivono cellule animali, con un numero diploide di cromosomi pari a quattro. Le dimensioni dei nuclei e dei cromosomi sono aumentate per mostrare meglio la loro struttura.

Studiate la FIGURA 10-6 nel corso della lettura delle descrizioni che seguiranno relative ai diversi stadi in una tipica cellula vegetale o animale.

I cromosomi duplicati divengono visibili al microscopio durante la profase

Il primo stadio della mitosi, la profase, inizia con la compattazione dei cromosomi, quando i lunghi filamenti di cromatina che formano i cromosomi, iniziano un processo di spiralizzazione che li rende contemporaneamente più corti e più spessi. La cromatina compattata può essere così distribuita alle cellule figlie senza aggrovigliarsi.

Quando vengono evidenziati con particolari coloranti e osservati al microscopio ottico, i cromosomi sono visibili durante la profase come corpi scuri. Ogni cromosoma è stato duplicato durante la precedente fase S e consiste di una coppia di unità identiche, chiamate cromatidi fratelli (cromosoma dicromatidico). Ogni cromatidio contiene una regione particolare, chiamata centromero. I cromatidi fratelli sono strettamente associati in corrispondenza dei loro centromeri (FIG. 10-7). La base chimica di questa associazione a livello dei centromeri risiede nella presenza di precise sequenze di DNA saldamente legate a specifiche proteine.

Ad esempio, i cromatidi fratelli sono legati fisicamente da un complesso proteico a forma di anello detto

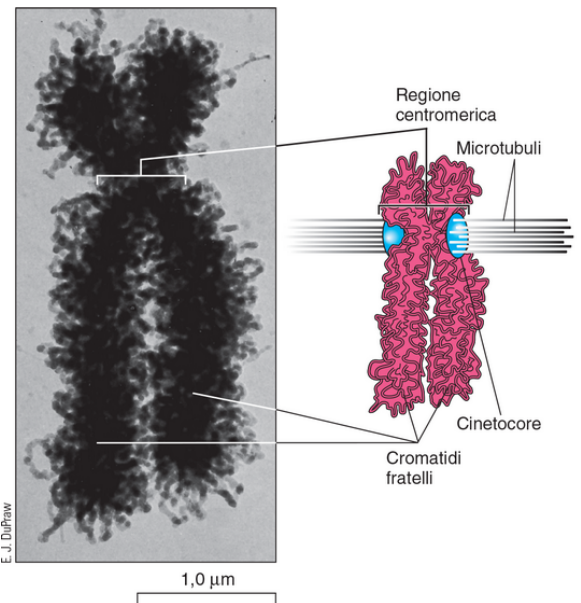
coesina . Le coesine si estendono per tutta la lunghezza dei bracci dei cromatidi fratelli e sono particolarmente concentrate a livello del centromero (FIG. 10-8). Queste coesine, che tengono i cromosomi replicati uniti traloro dal momento della loro sintesi in fase S in avanti, aiutano ad assicurare una segregazione accurata dei cromosomi durante la mitosi.

Ad ogni centromero è associata una struttura proteica chiamata cinetocore , alla quale possono legarsi i microtubuli . Questi microtubuli sono fondamentali per il processo che permette la separazione dei cromatidi fratelli ciascuno dei quali migra in ciascuna delle due cellule figlie.

Una cellula in divisione è di solito descritta come una sfera, con un equatore che determina il piano equatoriale e due poli opposti. Questa terminologia è utilizzata per tutte le cellule, indipendentemente dalla loro forma reale. I microtubuli si irradiano da ciascun polo e si allungano verso i cromosomi formando una struttura complessa chiamata fuso mitotico (FIG. 10-9). Le estremità meno di questi microtubuli sono ai poli del fuso e le estremità più si estendono verso l'asse mediano della cellula. Potrebbe essere d'aiuto rivedere la Figura 4-24 che mostra l'organizzazione dei microtubuli quali polimeri lineari della proteina tubulina . Il fuso mitotico è responsabile della separazione dei cromosomi durante l'anafase. Per l'organizzazione e la funzione del fuso è necessaria la presenza di proteine motrici e di una varietà di molecole segnale.

FIGURA 10-7 Cromatidi fratelli e centromeri

I cromatidi fratelli, ciascuno costituito da fibre di cromatina altamente condensate, sono strettamente associati nella regione del centromero, indicata dalle parentesi. A ciascun centromero è associato un cinetocore, che serve come punto di attacco ai microtubuli. I cinetocori e i microtubuli non sono visibili in questa fotografia di un cromosoma metafasico eseguita al microscopio elettronico a trasmissione.



Esistono delle differenze nell'organizzazione del fuso mitotico fra le cellule animali e

vegetali. In entrambi i tipi di cellule, durante la divisione ciascun polo contiene una regione, detta centro organizzatore dei microtubuli (MTOC, Micro-Tubule Organizing Center), dalla quale si irradiano i microtubuli che formano il fuso mitotico. Nelle piante superiori, il centro organizzatore dei microtubuli, osservato al microscopio elettronico, appare formato da materiale denso fibrillare quasi privo di struttura.

Al contrario, nelle cellule animali, immersa nel centro organizzatore dei microtubuli, si trova una coppia di centrioli (vedi Fig. 4-26), circondata da fibrille che costituiscono la sostanza pericentriolare . I microtubuli del fuso terminano nella sostanza pericentriolare senza essere mai in effettivo contatto con i centrioli. Si è a lungo creduto che i centrioli fossero coinvolti nella formazione del fuso mitotico, ma probabilmente il loro coinvolgimento è casuale. Prove attuali suggeriscono che i centrioli organizzino la sostanza pericentriolare e ne assicurino la duplicazione quando essi stessi si duplicano.

PUNTO CHIAVE Quando i cromosomi mitotici si duplicano, i cromatidi fratelli sono inizialmente associati per mezzo di complessi proteici chiamati coesine. I legami mediati dalle coesine sono particolarmente concentrati in prossimità del centromero.

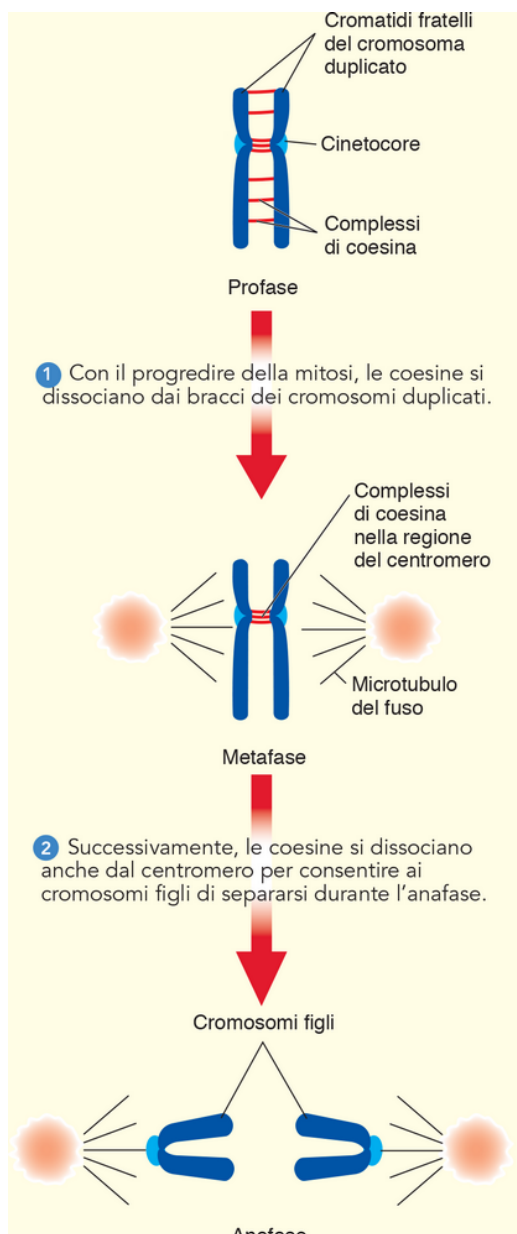


FIGURA 10-8 Coesine

Ciascun centriolo si duplica durante la fase S dell'interfase, dando origine a due coppie di centrioli. Nella tarda profase, i microtubuli si irradiano a partire dalla sostanza pericentriolare che circonda i centrioli; questi fasci di microtubuli sono detti aster. I due aster si muovono verso i due lati opposti del nucleo, determinando i due poli del fuso mitotico.

La prometafase ha inizio con la disgregazione dell'involucro nucleare

Durante la prometafase, l'involucro nucleare si frammenta cosicché i microtubuli del fuso vengono in contatto con i cromosomi; frammenti di involucro nucleare vengono sequestrati all'interno di vescicole in modo da poter essere riutilizzato in seguito per formare gli involucri nucleari delle cellule figlie. Il nucleolo si raggrinzisce e solitamente sparisce, mentre il fuso mitotico è completamente assemblato. All'inizio della prometafase, i cromosomi duplicati sono sparsi in tutta la regione nucleare (vedi la fotografia introduttiva del capitolo, che mostra la prometafase precoce). I microtubuli del fuso si allungano e si accorciano mentre si spostano verso il centro della cellula in un processo di "ricerca e cattura". I loro movimenti casuali e dinamici danno l'impressione che essi stiano "cercando" i cromosomi. Se un microtubulo si avvicina ad un centromero, viene "catturato" da uno dei cinetocori del cromosoma duplicato. Mentre il cromosoma, adesso legato, continua a muoversi verso il piano equatoriale della cellula, il cinetocore non attaccato del suo cromatidio fratello si connette ad un microtubulo del fuso proveniente dal polo opposto della cellula. Nel corso dei movimenti dei cromosomi verso il piano equatoriale della cellula, i microtubuli lunghi si accorciano per rimozione di subunità di tubulina, mentre i microtubuli corti si allungano per aggiunta di subunità di tubulina. Alcune osservazioni sperimentali indicano che l'accorciamento e l'allungamento si verificano all'estremità del microtubulo vicina al cinetocore (estremità più), e non all'estremità vicina al polo del fuso (estremità meno). Durante l'accorciamento e l'allungamento, il microtubulo del fuso resta saldamente ancorato al cinetocore. Nel fenomeno dell'ancoraggio potrebbero essere coinvolte proteine motrici localizzate a livello dei cinetocori, che si presume agiscano in modo simile ai motori di chinesina mostrati in Figura 4-25.

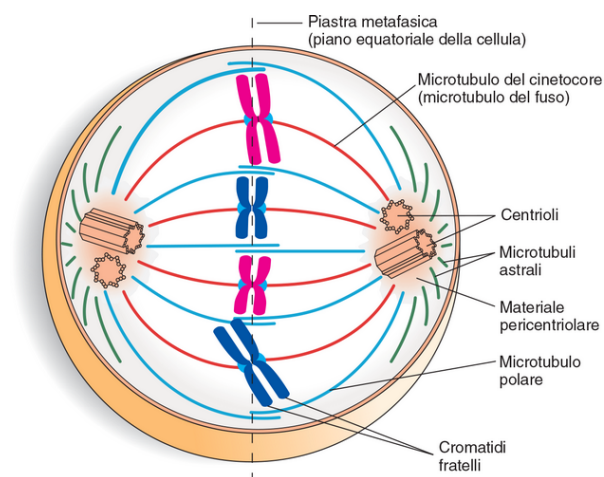
Riassumendo gli eventi della prometafase, i cromatidi fratelli di ciascun cromosoma duplicato si attaccano, a livello dei propri cinetocori, ai microtubuli del fuso che si estendono dai poli opposti della cellula, e i cromosomi cominciano a muoversi verso il piano equatoriale della cellula. Durante la transizione da prometafase a metafase, le coesine si dissociano dai bracci dei cromatidi fratelli, liberandoli l'uno dall'altro, anche se alcune coesine restano localizzate in prossimità del centromero.

I cromosomi duplicati si allineano sul piano equatoriale della cellula durante la metafase

Durante la metafase, tutti i cromosomi della cellula si allineano lungo il piano equatoriale, o piastra metafisica, della cellula. Un cromatidio fratello di ciascun cromosoma si attacca tramite il cinetocore ai microtubuli di un polo, mentre l'altro cromatidio fratello si attacca ai microtubuli dell'altro polo. Il fuso mitotico è composto da tre tipi di microtubuli: i microtubuli polari, i microtubuli dei cinetocori e i microtubuli dell'aster (vedi Fig. 10-9). I microtubuli polari, noti anche come **microtubuli non dei cinetocori**, si estendono dai poli alla regione equatoriale, e generalmente si sovrappongono e interagiscono con i microtubuli polari del polo opposto. I microtubuli dei cinetocori si estendono a partire dai poli e si attaccano ai cromosomi a livello dei loro cinetocori. I microtubuli dell'aster sono corti microtubuli che formano gli aster a livello di ciascun polo.

FIGURA 10-9 →
Il fuso mitotico

Durante la metafase, ogni cromatidio è totalmente condensato ed appare ben distinguibile. Poiché i singoli cromosomi sono visibili in maniera più distinta nella metafase rispetto a qualsiasi altro momento, è in questo stadio che di solito viene analizzato il cariotipo, ovvero la composizione cromosomica, per valutare la presenza di anomalie cromosomiche (vedi Capitolo 16). Nella transizione da metafase ad anafase, le proteine coesine, rimaste legate ai cromatidi fratelli a livello del centromero, si dissociano.



(a) Un'estremità di ciascun microtubulo di questa cellula animale è collegata ad uno dei poli. I microtubuli astrali (in verde) si irradiano in ogni direzione formando l'aster, quelli del cinetocore (in rosso) collegano i cinetocori ai poli, quelli polari (in blu) si sovrappongono sul piano equatoriale.



(b) Cellula animale in metafase, osservata in fluorescenza, con il fuso mitotico e gli aster ben evidenti (i cromosomi sono in arancio, i microtubuli in verde).

I cromosomi migrano verso i poli durante l'anafase

L'anafase ha inizio quando i cromatidi fratelli si separano. Nel momento in cui i cromatidi non sono più attaccati alle loro copie, ogni cromatidio è considerato come un **cromosoma**. I cromosomi disgiunti migrano ai poli opposti utilizzando i microtubuli del fuso come binari. I cinetocori, ancora attaccati ai microtubuli dei cinetocori, guidano il cammino, portandosi dietro i bracci dei cromosomi. L'anafase termina quando tutti i cromosomi hanno raggiunto i poli.

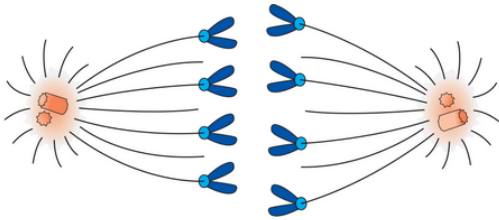
Complessivamente, il meccanismo del movimento dei cromosomi in anafase è ancora poco conosciuto, sebbene siano stati fatti progressi significativi in questo campo. I movimenti dei cromosomi sono studiati in vari modi. Il numero dei microtubuli presenti ad un particolare stadio o dopo specifici trattamenti può essere determinato attraverso un'attenta analisi al microscopio elettronico. È possibile alterare con mezzi fisici cellule vive in divisione usando un microlaser o strumenti meccanici come i **micromanipolatori**. Ricercatori esperti possono trasferire cromosomi, rompere le loro connessioni con i microtubuli e anche asportarli completamente dalla cellula.

I microtubuli mancano di proprietà elastiche o contrattili. Come possono, quindi, i cromosomi allontanarsi? Sono spinti, tirati o intervengono altre forze? I microtubuli sono strutture dinamiche, in cui le subunità di **tubulina** vengono continuamente rimosse ed aggiunte alle estremità. Ci sono molte dimostrazioni sperimentali che durante l'anafase i microtubuli del cinetocore si accorciano, o si **depolimerizzano** a livello della loro estremità più, che si trova in prossimità del piano mediano della cellula (FIG. 10-10). Questo meccanismo di accorciamento dei microtubuli trascina i cromosomi verso i poli.

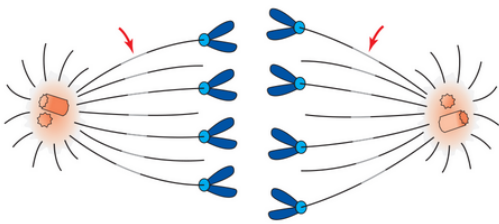
Un secondo meccanismo gioca un ruolo nella separazione dei cromosomi. Durante l'anafase, l'intero fuso si allunga, almeno parzialmente, perché i microtubuli polari che hanno origine ai poli opposti sono associati con dei motori che li rendono capaci di scivolare uno sull'altro all'equatore, diminuendone il grado di sovrapposizione e allontanando quindi i poli. Questo meccanismo, indirettamente, fa sì che i cromatidi si allontanino, dal momento che sono uniti ai poli mediante i microtubuli dei cinetocori.

Durante la telofase si formano due nuclei distinti

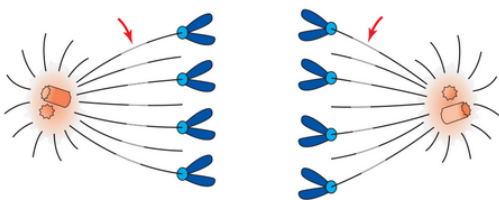
Durante lo stadio finale della mitosi, la telofase, i cromosomi arrivano ai poli e vi è un ritorno ad una condizione simile a quella di interfase. I cromosomi si decondensano despiralizzandosi. Attorno ad ogni serie di cromosomi, si sviluppa un involucro nucleare costituito, almeno in parte, da piccole vescicole e da altri componenti derivati dal vecchio involucro nucleare. I microtubuli del fuso scompaiono, mentre divengono visibili i nucleoli.



I ricercatori marcarono i microtubuli usando un microfascio di raggi laser al fine di sbiancare i microtubuli localmente, mantenendoli intatti.



RISULTATI E CONCLUSIONI: I cromosomi si spostarono verso le aree sbiancate dei microtubuli del fuso, indicando un accorciamento dei microtubuli a livello del cinetocore. I microtubuli non si accorciarono all'estremità polare.



I cromosomi si spostarono verso i poli perché rimasero ancorati ai microtubuli del cinetocore giacché le subunità di tubulina vennero rimosse alle estremità dei microtubuli legate al cinetocore.

ESPERIMENTO CHIAVE

PORSI DOMANDE CRITICHE: I microtubuli del fuso muovono i cromosomi mediante accorciamento (ovvero depolimerizzazione) dei microtubuli a livello dei poli del fuso o all'estremità legate al cinetocore?

SVILUPPARE UN'IPOTESI: I microtubuli del fuso spostano i cromosomi verso i poli mediante un meccanismo in cui i microtubuli vengono accorciati all'estremità legata al cinetocore.

EFFETTUARE ESPERIMENTI: I microtubuli in cellule di rene di maiale studiate in anafase precoce sono stati evidenziati con un colorante fluorescente che si lega specificamente ai microtubuli.

FIGURA 10-10 Utilizzo del photobleaching (fotodecadimento) per determinare la modalità con cui i cromosomi vengono trasportati verso i poli del fuso durante l'anafase

Tramite la citocinesi si formano due distinte cellule figlie

La citocinesi, cioè la divisione del citoplasma per produrre due cellule figlie, è l'ultimo stadio della fase M e normalmente si sovrappone in parte alla mitosi, cominciando durante la telofase. La citocinesi di una cellula animale o fungina (ad esempio, di lievito) comincia nel momento in cui un **anello di acto-miosina contrattile** si forma e viene associato alla membrana plasmatica. L'anello contrattile circonda la cellula nella regione equatoriale, perpendicolarmente al fuso (FIG. 10-11a). L'anello contrattile è costituito da filamenti di actina e di miosina associati tra loro; si pensa che l'attività motrice della miosina muova i filamenti di actina in modo da causare la costrizione, analogamente a ciò che

avviene nel processo di contrazione muscolare (vedi Fig. 40-10). La contrazione dell'anello produce un solco di divisione che gradualmente diviene più profondo e separa il citoplasma in due cellule figlie, ciascuna con un nucleo completo. L'anello contrattile viene a questo punto disassemblato.

Nelle cellule vegetali, la citocinesi avviene tramite la formazione di una piastra cellulare (FIG. 10-11b), un setto costruito nella regione equatoriale del fuso che cresce verso la parete della cellula. La piastra cellulare si forma da vescicole che si originano dal **complesso del Golgi**. Le vescicole contengono materiale per costruire sia la parete cellulare primaria di ogni cellula figlia che la lamella mediana che cementerà le pareti cellulari. Le membrane delle vescicole si fondono per formare le membrane plasmatiche delle cellule figlie. Le cellule multinucleate si formano quando la mitosi non è seguita dalla citocinesi; questa è una condizione normale per alcuni tipi cellulari. Ad esempio, il corpo delle mufte mucillaginose plasmodiali consiste in una massa di citoplasma multinucleata (vedi Fig. 26-19a).

La mitosi produce due cellule geneticamente identiche alla cellula madre

L'eccezionale rigore del processo di divisione cellulare assicura che ognuno dei nuclei figli riceva esattamente lo stesso numero e lo stesso tipo di cromosomi che possedeva la cellula madre. In questo modo, tranne alcune eccezioni, ogni cellula di un organismo pluricellulare possiede esattamente la stessa costituzione genetica. Se una cellula riceve un numero di cromosomi inferiore o superiore, a causa di errori nel processo di divisione cellulare, è possibile che la cellula figlia presenti marcate anomalie e sia incapace di sopravvivere.

La mitosi consente la distribuzione ordinata dei cromosomi (e dei centrioli, se presenti), ma cosa si può dire a proposito della distribuzione dei vari organuli citoplasmatici? Ad esempio, tutte le cellule eucariotiche, anche quelle delle piante, necessitano dei mitocondri, così come le cellule vegetali fotosintetiche non possono effettuare la fotosintesi senza i cloroplasti. Questi organuli contengono un proprio DNA e sembrano originarsi dalla divisione di mitocondri e plastidi preesistenti oppure di loro precursori. Questo processo di divisione non mitotico è simile alla divisione cellulare dei procarioti (discussa nel prossimo paragrafo) e generalmente si verifica durante l'interfase. Poiché in ogni cellula sono presenti molte copie di ciascuno organulo, esse sono più o meno equamente distribuite tra le cellule figlie alla citocinesi.

Essendo privi di nuclei, i procarioti si dividono per scissione binaria

I batteri e gli archeobatteri contengono molto meno DNA della maggior parte delle cellule eucariotiche, ma anche in esse la precisa distribuzione del materiale genetico in due cellule figlie è un processo formidabile. Il DNA procariotico consiste solitamente in un singolo cromosoma circolare impacchettato con proteine associate. Sebbene la distribuzione del materiale genetico nelle cellule procariotiche in divisione sia un processo più semplice della mitosi, è comunque un processo molto preciso che assicura che le cellule figlie siano geneticamente identiche alla cellula madre.

I procarioti si riproducono in modo asessuato, generalmente per scissione binaria , un processo in cui una cellula si divide in due cellule figlie (FIG. 10-12). Prima di tutto, la molecola di DNA circolare si replica, dando origine a due cromosomi identici. La replicazione del DNA inizia in un punto specifico del cromosoma batterico, denominato **origine di replicazione**. La sintesi del DNA procede a partire da quel punto in entrambe le direzioni fino a quando le estremità si ricongiungono (vedi Fig. 12-16a).

Terminata la replicazione, i cromosomi originatisi si separano e si muovono verso le estremità opposte della cellula che si sta allungando. La citocinesi che avviene tra i due cromosomi è controllata da un anello Z , una struttura proteica che assembla circa 10 proteine diverse a livello del piano mediale della cellula. In questa regione, la membrana plasmatica si introflette tra le due copie di DNA, dividendo a metà il citoplasma, e viene sintetizzata una nuova parete cellulare trasversale tra le due cellule (la riproduzione batterica sarà descritta ulteriormente nel Capitolo "Batteri e archeobatteri").

Verifica

- Quali sono gli stadi del ciclo cellulare? In quale stadio avviene la replicazione del DNA?
- Quali sono gli stadi della mitosi e cosa accade in ciascuno stadio?

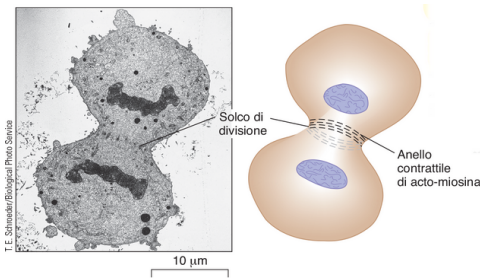
10.3 LA REGOLAZIONE DEL CICLO CELLULARE

OBIETTIVO DI APPRENDIMENTO

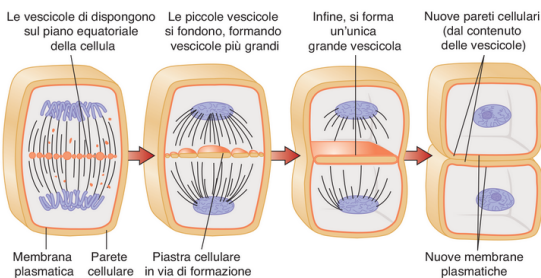
6. Illustrare alcune delle modalità di controllo del ciclo cellulare.

Quando le condizioni sono ottimali, alcune cellule procariotiche possono dividersi ogni 20 minuti. I tempi di generazione delle cellule eucariotiche sono generalmente più lunghi, sebbene la frequenza di divisione cellulare vari ampiamente tra le diverse specie e fra cellule di diversi tessuti in organismi della stessa specie. Alcune cellule del muscolo scheletrico cessano di dividersi dopo i primi mesi di vita, mentre i precursori delle cellule del sangue, le cellule del tratto digerente e le cellule della cute si dividono frequentemente nel corso della vita di un organismo. In condizioni ottimali di nutrizione, temperatura e pH, la lunghezza del ciclo cellulare eucariotico è costante per ogni tipo cellulare. In condizioni meno favorevoli, tuttavia, il tempo di generazione può essere più lungo.

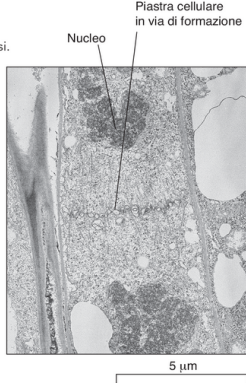
Certe molecole di regolazione che controllano il ciclo cellulare sono comuni a tutti gli eucarioti. Queste molecole, programmate geneticamente nel nucleo della cellula, sono componenti del sistema di controllo del ciclo cellulare presente in organismi diversi come lieviti, molluschi, rane, uomini e piante. Le molecole regolatorie inducono una sequenza specifica di eventi nel corso del ciclo cellulare.



(a) Questa immagine al microscopio elettronico a trasmissione mostra la formazione del solco di divisione nel piano equatoriale di una cellula animale in coltura durante la citocinesi. Anche nelle cellule fungine in divisione si forma un anello contrattile che determina la citocinesi.



(b) Nelle cellule vegetali, la citocinesi avviene con la formazione della piastra cellulare. In questa immagine al microscopio elettronico a trasmissione è mostrata una cellula di foglia di acero (*Acer saccharinum*) che sta effettuando la citocinesi.



← FIGURA 10-11 *Citocinesi in cellule animali e vegetali*

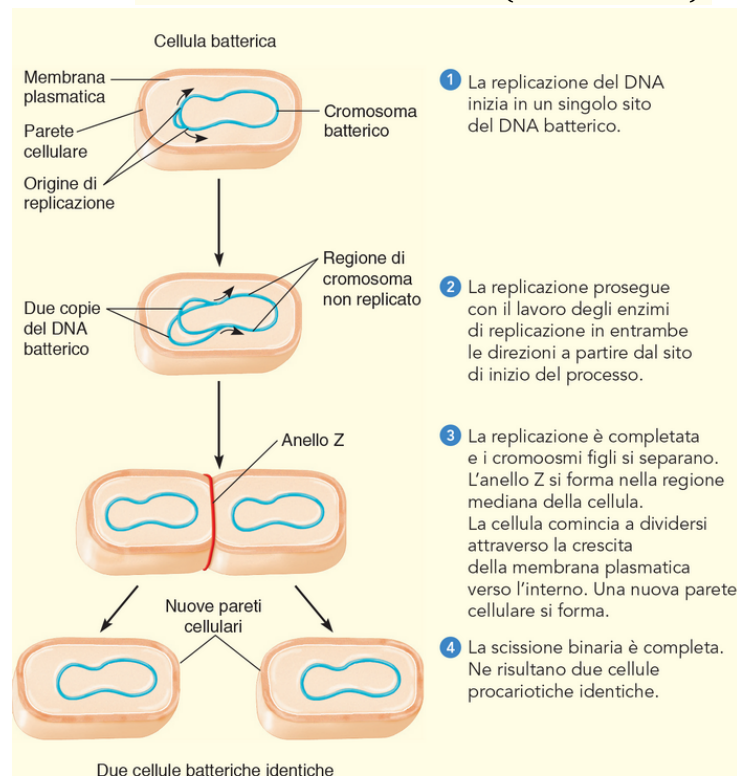
I nuclei in entrambe le immagini al microscopio elettronico a trasmissione sono allo stadio di telofase. I disegni interpretativi mostrano le relazioni tridimensionali.

PUNTO CHIAVE La scissione binaria è una sequenza di eventi finemente regolata che assicura che ciascuna cellula batterica figlia abbia un identico materiale genetico.

FIGURA 10-12 Scissione binaria
Il cromosoma batterico è più lungo rispetto a come viene qui rappresentato ed è legato alla membrana plasmatica in un punto (non mostrato).

Poiché il ciclo cellulare comprende centinaia di eventi sequenziali che procedono in maniera ordinata, un non perfetto funzionamento del controllo di questi eventi può avere effetti disastrosi. I meccanismi di controllo nel programma di regolazione genetica, chiamati punti di controllo del ciclo cellulare, bloccano temporaneamente l'inizio di eventi chiave del ciclo cellulare. I punti di controllo garantiscono che tutti gli eventi di una particolare fase siano stati completati prima che inizi la fase successiva (FIG. 10-13). I punti di controllo, dopo aver compiuto la propria funzione, vengono inattivati in modo che il ciclo cellulare possa continuare.

I geni che codificano molecole coinvolte nei punti di controllo sono estremamente importanti per il ciclo cellulare. Se un gene per un punto di controllo funziona in maniera scorretta, può determinare l'insorgenza di tumori o altre malattie gravi. Considerate cosa potrebbe succedere se le molecole

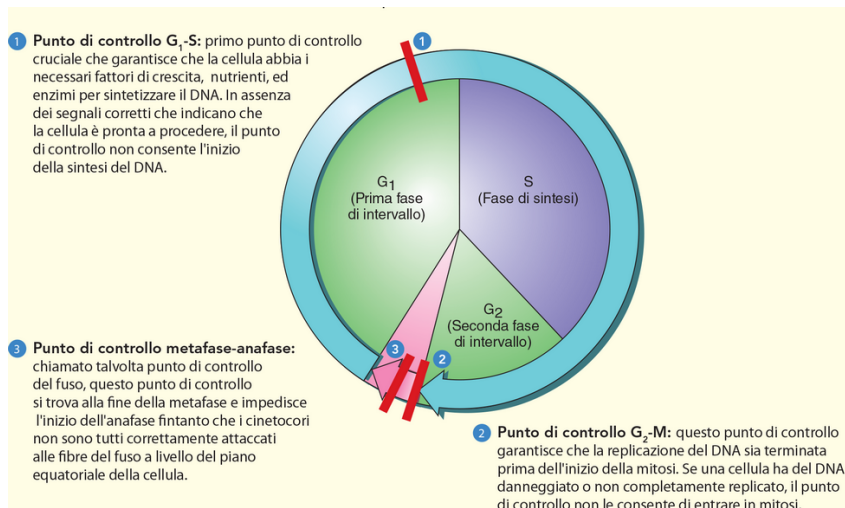


che controllano il passaggio da metafase ad anafase non funzionassero. In questo caso, l'anafase potrebbe iniziare troppo precocemente, prima che tutti i cromosomi siano correttamente attaccati alle fibre del fuso. Le cellule figlie risultanti potrebbero quindi avere meno o troppi cromosomi. Un numero anormale di cromosomi è associato alla Sindrome di Down e anche a svariati tipi di tumori.

La FIGURA 10-14 mostra alcune delle molecole chiave coinvolte nella regolazione del ciclo cellulare. Tra queste troviamo le protein-chinasi, enzimi che attivano o inattivano altre proteine mediante **fosforilazione** (aggiunta di gruppi fosfato). Le protein-chinasi coinvolte nel controllo del ciclo cellulare sono definite chinasi ciclina-dipendenti (Cdk). L'attività di varie Cdk aumenta e diminuisce nel corso del ciclo cellulare. Le Cdk sono attive solo quando complessate con proteine di regolazione note come cicline, così chiamate perché i loro livelli fluttuano in maniera prevedibile durante il ciclo cellulare (ovvero, esse sono "cicliche", in altre parole sono alternativamente sintetizzate e degradate nelle varie fasi del ciclo cellulare). Tre ricercatori, che negli anni 1970 e 1980 iniziarono i loro studi sul ruolo delle protein-chinasi e delle cicline nel ciclo cellulare (l'americano Leland Hartwell e i britannici Paul Nurse e Tim Hunt) sono stati insigniti del premio Nobel per la Fisiologia e la Medicina nel 2001. Le loro scoperte sono state ritenute importanti non solo per la definizione dei dettagli del fondamentale processo cellulare della mitosi, ma anche per la comprensione del perché le cellule tumorali si dividono in maniera incontrollata. Si è evidenziato, ad esempio, che i livelli di cicline sono più alti del normale nelle cellule tumorali umane.

Quando una specifica Cdk si lega ad una specifica ciclina, si forma un complesso ciclina-Cdk, che è capace di fosforilare enzimi ed altre proteine. In seguito alla fosforilazione, alcune di queste proteine diventano attive, mentre altre si inattivano. Ad esempio, si ritiene che la fosforilazione della proteina p27, uno dei principali inibitori della divisione cellulare, ne induca la degradazione. L'attivazione e o l'inattivazione di vari enzimi modifica le attività cellulari. Così, una diminuzione dei livelli di p27 in una cellula che non si divide fa sì che la cellula ricominci a dividersi.

Le cellule eucariotiche formano quattro principali complessi ciclina-Cdk (G₁-Cdk, G₁/S-Cdk, S-Cdk e M-Cdk): ognuno di questi complessi fosforila un diverso gruppo di proteine. G₁-Cdk prepara la cellula a passare dalla fase G₁ alla fase S, mentre G₁/S-Cdk prepara la cellula ad iniziare la replicazione del DNA. S-Cdk determina l'avvio della replicazione del DNA. M-Cdk promuove gli eventi della mitosi, cioè la condensazione dei cromosomi, la disgregazione dell'involucro nucleare e la formazione del fuso mitotico.



PUNTO CHIAVE Quando una cellula non ha completato le fasi che precedono un punto di controllo del ciclo cellulare, il punto di controllo è attivo e blocca il ciclo cellulare. Quando le fasi necessarie sono completate, il punto di controllo viene inattivato e il ciclo cellulare procede.

FIGURA 10-13

Punti di controllo chiave del ciclo cellulare
Il ciclo cellulare è costituito da centinaia di eventi sequenziali. Le barre rosse indicano tre importanti punti di controllo che verificano che le fasi precedenti siano complete in modo che la fase successiva possa procedere. Ciascun punto di controllo viene inattivato dopo aver

svolto la propria azione, consentendo così la prosecuzione del ciclo cellulare.

M-Cdk è anche responsabile dell'attivazione di un altro complesso enzimatico, il complesso che promuove l'anafase (APC), verso la fine della metafase. L'APC inizia l'anafase promuovendo la degradazione delle proteine che tengono uniti i cromatidi fratelli nel corso della metafase. Di conseguenza, i cromatidi fratelli si separano in due cromosomi distinti. A questo punto, la ciclina viene degradata in modo che i suoi livelli diventino trascurabili e l'attività di M-Cdk crolla, permettendo al fuso mitotico di disassemblarsi e alla cellula di uscire dalla mitosi.

Certi farmaci possono bloccare il ciclo cellulare in punti di controllo specifici. Alcuni di questi ostacolano la sintesi di DNA, mentre altri inibiscono la sintesi di proteine che controllano il ciclo, come pure di proteine strutturali che partecipano alla formazione del fuso mitotico. Le cellule tumorali si dividono molto più rapidamente della maggior parte delle cellule somatiche normali dell'organismo; per questo motivo vengono maggiormente influenzate da questi farmaci. Molti degli effetti collaterali di certe sostanze

antitumorali (ad esempio nausea, perdita dei capelli) sono imputabili agli effetti dei farmaci sulle cellule in rapida divisione del sistema digerente, dei follicoli piliferi, e così via.

È noto che certi ormoni di origine vegetale stimolano la mitosi. I principali fra questi sono le citochinine, che agiscono come promotori della mitosi sia nella crescita normale che nella riparazione delle lesioni (vedi Capitolo 38). Analogamente, ormoni come gli steroidi possono agire sulla crescita degli animali e sulla mitosi (vedi Capitolo 49).

Fattori di crescita proteici, che sono attivi a concentrazioni estremamente basse, stimolano la mitosi in alcune cellule animali. Dei circa 50 fattori di crescita noti, alcuni agiscono solo su specifici tipi di cellule, mentre altri hanno un raggio d'azione molto più ampio. Per esempio, gli effetti dell'*eritropoietina* sono limitati alle cellule che si svilupperanno in globuli rossi, mentre il *fattore di crescita epidermico* stimola molti tipi cellulari a dividersi. Molti tipi di cellule tumorali si dividono anche in assenza dei fattori di crescita.

Verifica

- Cosa sono i punti di controllo del ciclo cellulare?
- Quali sono due controlli molecolari che innescano l'avvio dei diversi stadi del ciclo cellulare?

10.4 LA RIPRODUZIONE SESSUATA E LA MEIOSI

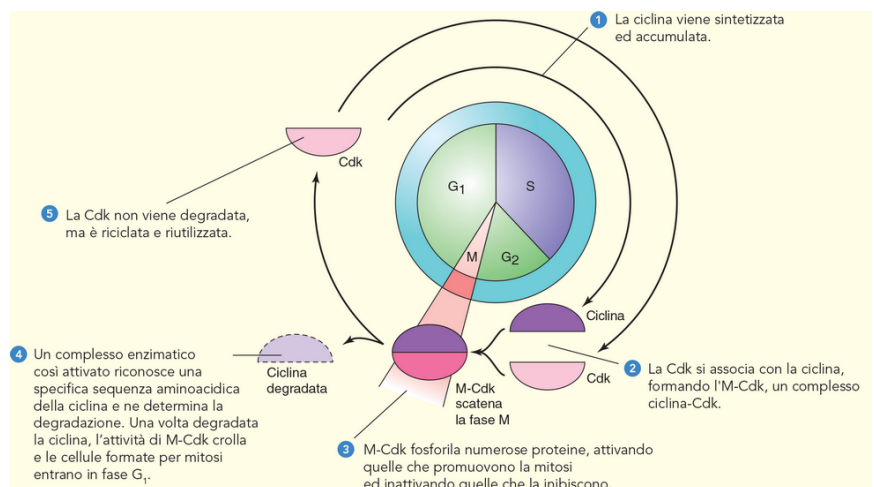
OBIETTIVO DI APPRENDIMENTO

7. Spiegare le differenze tra riproduzione asessuata e sessuata.
8. Fare una distinzione fra cellule aploidi e diploidi e definire i cromosomi omologhi.
9. Spiegare il significato della meiosi e schematizzare il processo.
10. Confrontare mitosi e meiosi, enfatizzandone i differenti risultati.

PUNTO CHIAVE Le chinasi ciclina-dipendenti (Cdk) controllano la fosforilazione di altre proteine, regolando in questo modo le transizioni da una fase all'altra del ciclo cellulare.

FIGURA 10-14

Controllo molecolare del ciclo cellulare
Questo disegno rappresenta una visione semplificata del sistema di controllo che induce la cellula a passare dalla fase G₂ alla fase M.



Sebbene i dettagli del processo riproduttivo varino notevolmente all'interno delle diverse specie di eucarioti, possiamo distinguere due tipi fondamentali di riproduzione: asessuata e sessuata. Nella riproduzione asessuata, un singolo genitore, di solito attraverso un processo di scissione, gemmazione o frammentazione, dà origine a due o più individui. Nella maggior parte delle forme di riproduzione asessuata, tutte le cellule sono prodotte per mitosi, cosicché i loro geni e i caratteri ereditati sono identici a quelli del genitore. Un tale gruppo di organismi geneticamente identici è chiamato clone. La riproduzione asessuata permette agli organismi ben adattati al loro ambiente di produrre nuove generazioni di individui ugualmente adattati. La riproduzione asessuata avviene in modo rapido ed efficiente, in parte perché l'organismo non deve spendere tempo ed energia per trovare un partner.

Al contrario, la riproduzione sessuata comporta l'unione di due cellule sessuali specializzate, i gameti, per formare un'unica cellula chiamata zigote. Di solito, i gameti derivano da due diversi genitori, ma in alcuni casi un singolo genitore li fornisce entrambi. Nel caso di animali e piante, i gameti sono l'uovo e lo spermatozoo, e l'uovo fecondato è lo zigote.

La riproduzione sessuata genera variabilità genetica all'interno della prole (il modo in cui si origina tale variabilità genetica sarà discusso più avanti in questo capitolo e nel Capitolo 11). La riproduzione sessuata

dà origine a individui geneticamente non identici ai loro genitori, cosicché alcuni possono essere in grado di sopravvivere a variazioni ambientali o ad altri stress meglio dei genitori, mentre altri che presentano una diversa combinazione di caratteri possono essere meno adatti a sopravvivere.

Si pone ora un problema riguardo alla riproduzione sessuata degli eucarioti: se ogni gamete avesse lo stesso numero di cromosomi delle cellule del genitore che lo produce, allora lo zigote avrebbe un numero doppio di cromosomi, e questo raddoppiamento si verificherebbe ad ogni generazione. Con quale sistema gli organismi evitano di produrre zigoti con un numero sempre crescente di cromosomi? Per rispondere a questa domanda, ci occorrono altre informazioni che riguardano i tipi di cromosomi che si trovano nelle cellule.

I cromosomi di solito sono presenti in coppie nelle cellule somatiche delle piante superiori e degli animali. I membri di una coppia, chiamati cromosomi omologhi, sono simili per dimensioni, forma e posizione dei loro centromeri. Quando vengono colorati con tecniche speciali, i cromosomi spesso mostrano una bandeggiatura caratteristica per ogni coppia. Nella maggior parte delle specie, i cromosomi sono così diversi nell'aspetto morfologico che i citologi possono riconoscere le diverse coppie di omologhi. I 46 cromosomi delle cellule dell'uomo costituiscono 23 diverse coppie.

L'aspetto più importante dei cromosomi omologhi è che essi portano l'informazione per il controllo degli stessi caratteri genetici, sebbene non necessariamente l'identica informazione. Ad esempio, i membri di una coppia di cromosomi omologhi possono portare ognuno un gene che specifica la struttura dell'emoglobina β (vedi Fig. 3-22a); tuttavia, uno potrebbe avere l'informazione per la catena β dell'emoglobina normale, mentre l'altro potrebbe specificare la forma anomala di emoglobina associata all'anemia falciforme (vedi Capitolo 16). I cromosomi omologhi non devono essere confusi con i due membri di una coppia di cromatidi fratelli, che sono invece perfettamente identici.

Un assetto di cromosomi contiene un cromosoma di ogni tipo, in altre parole contiene un membro di ciascun paio di omologhi. Se una cellula o un nucleo contiene due cromosomi di ogni tipo, cioè due serie di cromosomi, si dice che possiede un corredo cromosomico diploide; se invece è presente solo un cromosoma di ogni coppia di omologhi, si dice che il corredo è aploide.

Nell'uomo, il numero diploide di cromosomi è 46 e il numero aploide è 23. Quando l'uovo e lo spermatozoo si fondono alla fecondazione, ogni gamete fornisce una serie aploide di cromosomi. Il numero diploide viene perciò ristabilito nell'uovo fecondato (zigote). Quando lo zigote si divide per mitosi per formare le prime due cellule dell'embrione, ogni cellula figlia riceve un numero diploide di cromosomi e questo si ripete nelle successive divisioni mitotiche. In questo modo, le cellule somatiche sono diploidi.

Un individuo che presenta nel suo corredo tre o più serie di cromosomi è poliploide. La poliploidia è relativamente rara tra gli animali, ma comune fra le piante (vedi Capitolo 20). Infatti, la poliploidia è stato un importante fattore nell'evoluzione delle piante. Quasi l'80% delle piante a fiori è poliploide. Tali piante sono spesso più grandi e più vigorose dei soggetti diploidi dello stesso gruppo. Molte piante di importanza commerciale, come il grano e il cotone, sono poliploidi.

L'abbreviazione utilizzata per indicare il numero di cromosomi che si trova nei gameti di una data specie è n , mentre per il numero di cromosomi dello zigote è $2n$. Per gli organismi che non sono poliploidi, il numero aploide di cromosomi è uguale ad n e il numero diploide è uguale a $2n$. Per esempio, nell'uomo $n = 23$ e $2n = 46$. Per semplicità, nella parte restante di questo capitolo assumiamo che gli organismi utilizzati negli esempi non siano poliploidi. Pertanto, utilizzeremo in maniera intercambiabile le denominazioni diploide e $2n$, e aploide e n , sebbene questi termini non siano strettamente sinonimi.

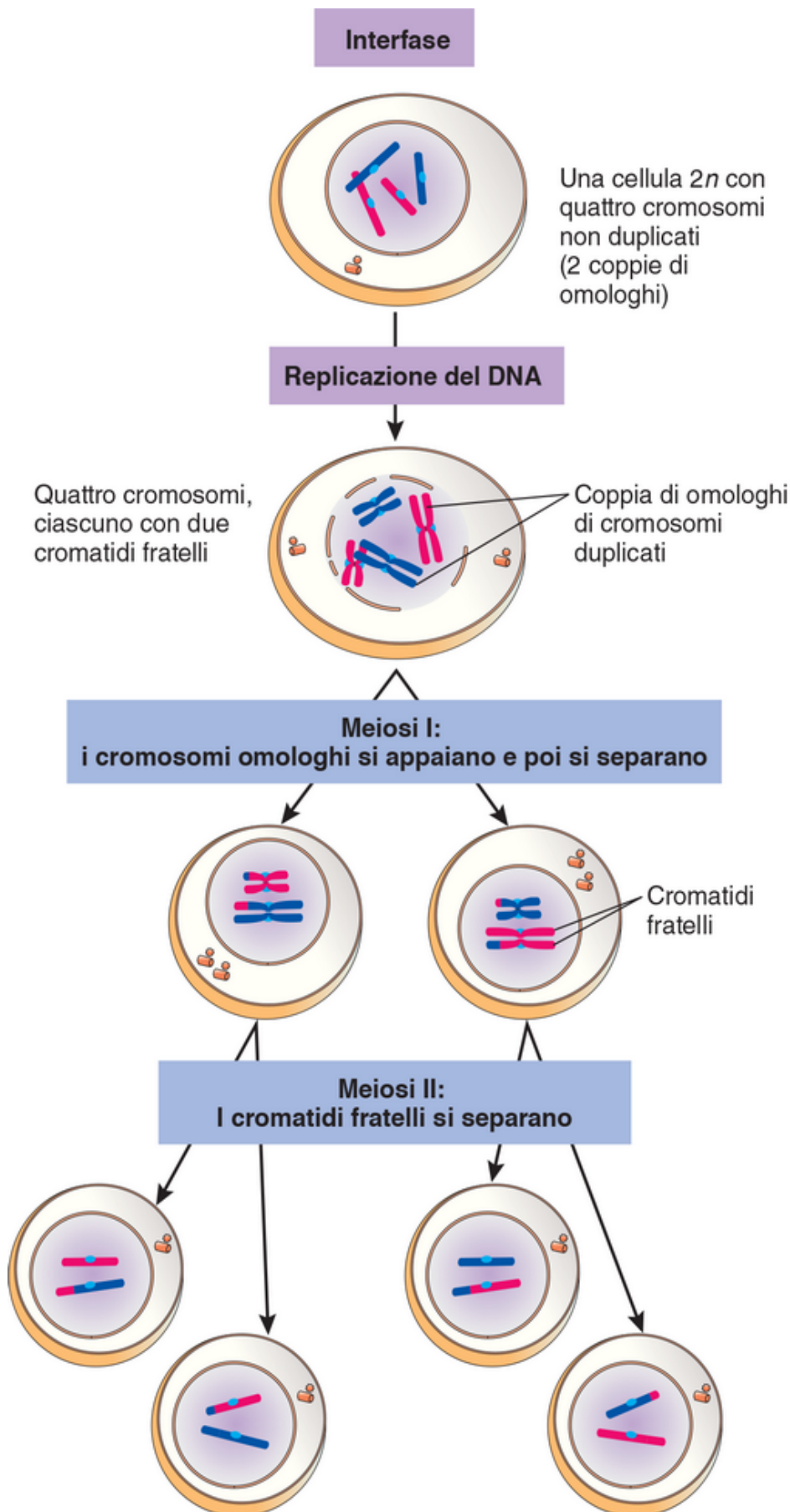
La meiosi dà origine a cellule aploidi con combinazioni geniche uniche

Un tipo particolare di divisione cellulare che riduce il numero di cromosomi è chiamato meiosi. Il termine *meiosis* significa diminuzione, in riferimento al fatto che il numero di cromosomi viene dimezzato. Durante la meiosi, una cellula diploide va incontro a due divisioni cellulari, producendo potenzialmente quattro cellule aploidi. È importante notare che le cellule aploidi non contengono semplicemente una certa combinazione di cromosomi, ma un membro di ciascuna coppia di omologhi.

I processi di base della meiosi sono simili a quelli della mitosi, ma presentano quattro importanti differenze:

1. La meiosi comporta due successive divisioni nucleari e citoplasmatiche con potenziale produzione di quattro cellule.
2. Nonostante le due successive divisioni nucleari, il DNA e gli altri componenti dei cromosomi subiscono una sola duplicazione durante l'interfase che precede la prima divisione meiotica.

3. Ognuna delle quattro cellule prodotte dalla meiosi contiene un numero aploide di cromosomi — cioè solo un membro di ogni coppia di omologhi.
4. Durante la meiosi, l'informazione genetica che proviene da entrambi i genitori viene mescolata, così che ogni cellula aploide prodotta possiede una combinazione di geni potenzialmente unica.



← FIGURA 10-15
Panoramica della meiosi

Questa figura inizia con una cellula diploide con quattro cromosomi non duplicati. I cromosomi ereditati da un genitore sono blu, quelli ereditati dall'altro genitore sono rossi. I cromosomi omologhi sono simili in dimensione e forma.

La meiosi consiste di due divisioni nucleari e citoplasmatiche, denominate prima e seconda divisione meiotica, o semplicemente meiosi I e meiosi II (FIG. 10-15). Ognuna include una profase, una metafase, un'anafase e una telofase. Durante la meiosi I, i cromosomi omologhi si uniscono e poi si separano e vengono distribuiti in nuclei distinti. Nella meiosi II, i cromatidi fratelli che costituiscono ciascun cromosoma omologo si separano e vengono distribuiti ai nuclei delle cellule figlie. Descriviamo ora la meiosi in un organismo con numero diploide di cromosomi uguale a quattro. Nel corso della lettura, si faccia riferimento alla FIGURA 10-16.

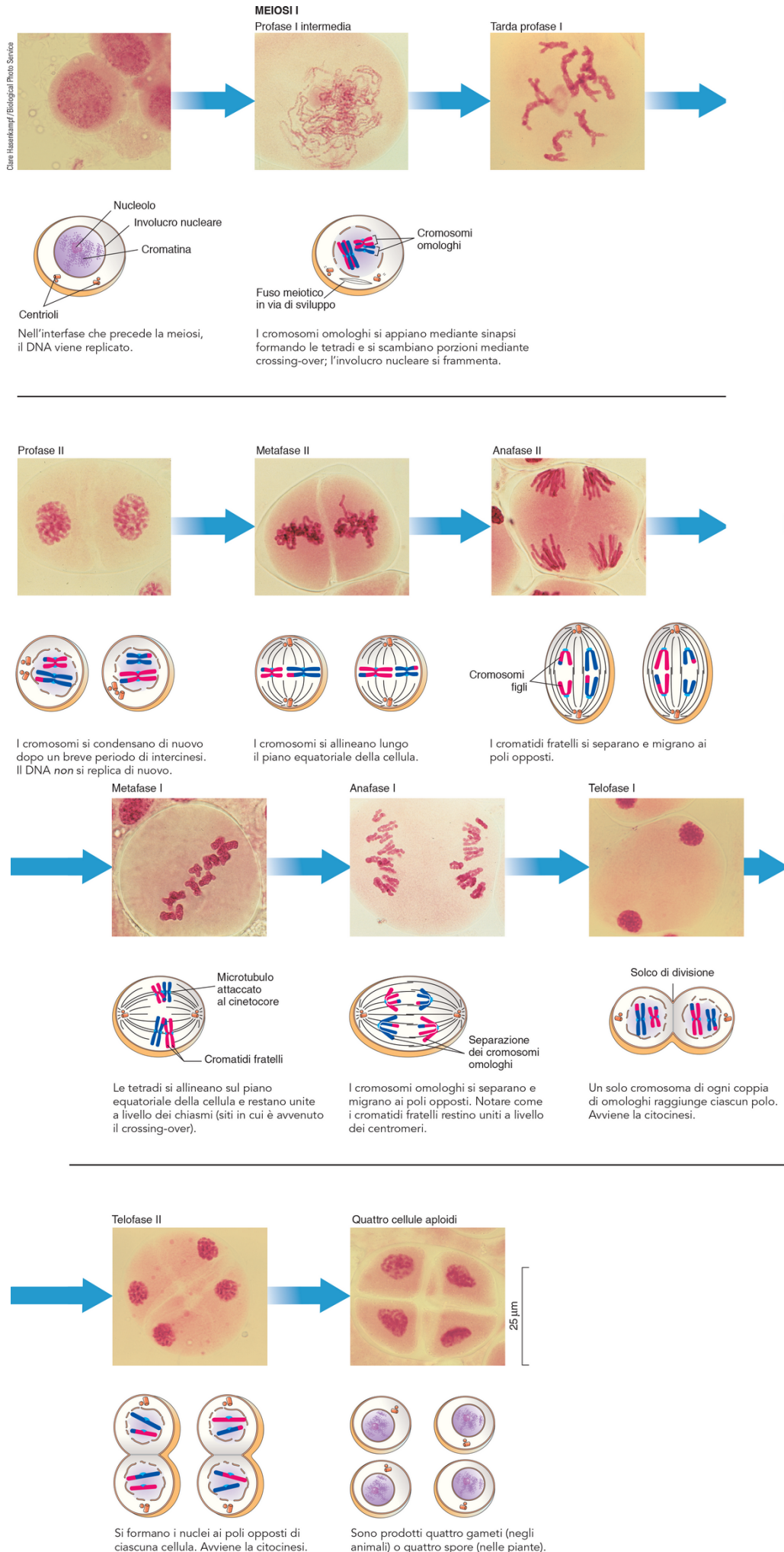


FIGURA 10-16 (figura successiva!!)

L'interfase e gli stadi della meiosi

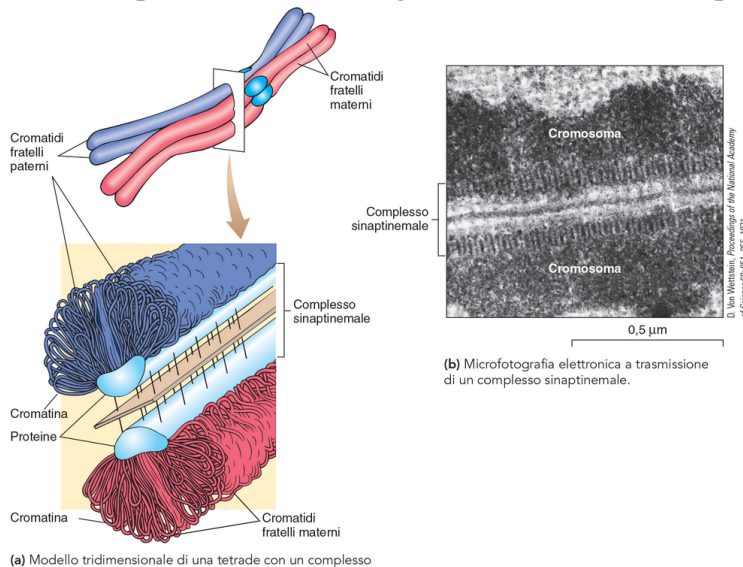
La meiosi comprende due divisioni cellulari, meiosi I (sequenza in alto) e meiosi II (sequenza in basso). Le immagini al microscopio ottico mostrano cellule vegetali sezionate, che sono prive di centrioli. I disegni illustrano cellule animali generiche con un numero di cromosomi diploide pari a 4; le dimensioni dei nuclei e dei cromosomi sono esagerate per mostrare le strutture con maggiore chiarezza.

La profase I include sinapsi e crossing-over

Durante la fase S dell'interfase che precede la meiosi, i cromosomi vengono duplicati come nella mitosi, per cui ogni cromosoma duplicato è composto da due cromatidi connessi dalle coesine. Durante la profase I, mentre i cromatidi sono ancora in forma di lunghi e sottili filamenti, i cromosomi omologhi si appaiano longitudinalmente. Questo processo è chiamato sinapsi, che significa "unione". Ad esempio, in una cellula animale con un numero diploide pari a quattro, ci sono due coppie di cromosomi omologhi. È consuetudine riferirsi a un membro di una coppia di omologhi come ad un omologo materno in quanto è stato ereditato dalla madre: l'altro membro della coppia di omologhi è l'omologo paterno in quanto è stato ereditato dal padre. Poiché ogni cromosoma è stato duplicato durante l'interfase premeiotica e ora consiste di due cromatidi, la sinapsi risulta nell'associazione di quattro

cromatidi. Il complesso risultante è noto come tetrade . Il numero delle tetradi alla profase I è identico al numero aploide di cromosomi. In una cellula animale con numero diploide 4, ci sono due tetradi (e un totale di 8 cromatidi); nelle cellule umane ci sono 23 tetradi (e un totale di 92 cromatidi a questo stadio). Durante la sinapsi, i cromosomi omologhi si associano strettamente. Osservazioni al microscopio elettronico rivelano che una struttura caratteristica, nota come complesso sinapteinemale , si forma tra gli omologhi appaiati (FIG. 10-17). Questa struttura proteica tiene uniti gli omologhi e si pensa che giochi un ruolo importante nel crossing-over cromosomico, un processo in cui i cromosomi omologhi appaiati si

scambiano materiale genetico attraverso l'azione di enzimi che tagliano e riuniscono le molecole di DNA. Il crossing-over produce nuove combinazioni di geni. La ricombinazione genetica che ne risulta aumenta notevolmente la variabilità genetica, cioè le nuove combinazioni di caratteri, tra i discendenti della riproduzione sessuata. Alcuni biologi ritengono che la ricombinazione sia la ragione principale dell'esistenza della riproduzione sessuata negli eucarioti.



←FIGURA 10-17

Un complesso sinapteinemale

Nella profase meiotica I, i cromosomi omologhi in sinapsi sono tenuti insieme da un complesso sinapteinemale, costituito principalmente da proteine.

Oltre alla sinapsi e al crossing-over, tipici della meiosi, si verificano anche eventi simili a quelli già visti durante la profase mitotica. Si forma il fuso, costituito dai microtubuli e dalle altre componenti. Nelle cellule animali, una coppia di centrioli migra ad ogni polo e si costituisce l'aster. Nella tarda profase I, scompare l'involucro nucleare e, al microscopio ottico, nelle cellule con cromosomi di dimensioni appropriate si possono vedere le tetradi.

I cromatidi fratelli continuano ad essere strettamente associati lungo il loro asse maggiore, mentre i centromeri (e i cinetocori) dei cromosomi omologhi si separano l'uno dall'altro. Nella tarda profase I, i cromosomi omologhi rimangono uniti solo in corrispondenza di regioni particolari chiamate chiasmi . Ogni chiasma corrisponde ad un sito in cui i cromatidi omologhi, che hanno subito precedentemente la rottura e lo scambio di materiale genetico (crossing-over), si sono ricongiunti e mostrano una configurazione ad X (FIG. 10-18). A livello dei chiasmi, le coesine tengono uniti i cromosomi omologhi dopo che il complesso sinapteinemale è stato disassemblato. Successivamente, le coesine si dissociano dai chiasmi, liberando i bracci dei cromosomi omologhi. Le conseguenze del crossing-over e della ricombinazione genetica verranno discusse nel Capitolo 11 (ad esempio, vedi Fig. 11-12).

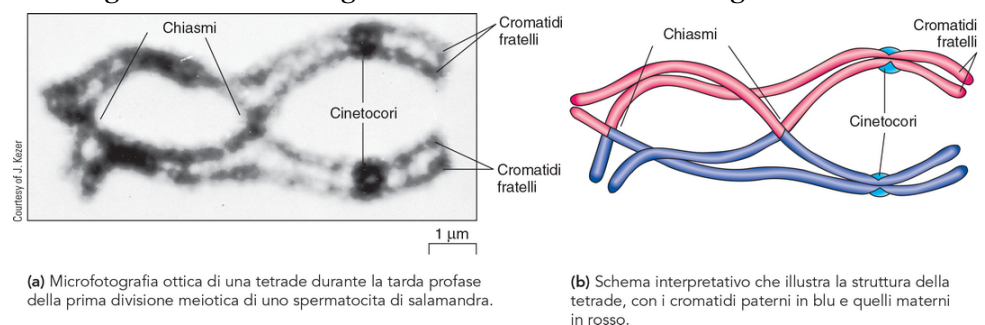


FIGURA 10-18→

Una tetrade meiotica con due chiasmi

I due chiasmi sono il risultato di due eventi di crossing-over indipendenti.

I cromosomi omologhi si separano durante la meiosi I

La profase I termina quando le tetradi si allineano sul piano equatoriale; si dice allora che la cellula si trova in metafase I . I cinetocori fratelli di un cromosoma sono connessi mediante le fibre del fuso solo ad uno dei due poli, mentre quelli del cromosoma omologo sono collegati all'altro polo. (Al contrario, nella mitosi, i cinetocori fratelli di ciascun cromosoma duplicato sono connessi ai poli opposti).

Durante l'anafase I , i cromosomi omologhi di ogni coppia si separano e migrano verso i poli opposti; ogni polo riceve un assortimento casuale di cromosomi materni e paterni, ma un solo rappresentante di ogni coppia di omologhi è presente ad ogni polo. I cromatidi fratelli sono ancora uniti nella loro regione centromerica. Anche questo differisce dall'anafase mitotica, nella quale sono i cromatidi fratelli a separarsi e a migrare ai poli opposti.

Durante la telofase I , i cromatidi si decondensano, l'involucro nucleare si riorganizza e in genere ha luogo la citocinesi. Nella telofase I, il nucleo contiene il numero aploide di cromosomi, ma ogni cromosoma è duplicato (cioè consiste di una coppia di cromatidi). Nel nostro esempio, ci sono due cromosomi

dicromatidici ad ogni polo, per un totale di quattro cromatidi; nell'uomo ci sono 23 cromosomi dicromatidici (46 cromatidi) ad ogni polo.

Lo stadio successivo è simile all'interfase ed è chiamato intercinesi. Esso non è un vera interfase: non è presente una fase S e non si verifica nessuna ulteriore duplicazione cromosomica. L'intercinesi è breve nella maggior parte degli organismi ed assente in alcuni.

I cromatidi fratelli si separano nella meiosi II

Poiché i cromosomi di solito rimangono parzialmente condensati tra le due divisioni, la profase della seconda divisione meiotica è breve. La profase II è simile per molti aspetti alla profase mitotica. Non c'è nessun accoppiamento di cromosomi omologhi (infatti, solo un omologo di ogni coppia è presente in ogni nucleo) e nessun crossing-over.

Durante la metafase II, i cromosomi si allineano sul piano equatoriale delle rispettive cellule. La prima e la seconda metafase possono essere facilmente distinte nello schema; alla metafase I, i cromatidi sono disposti in gruppi di quattro (tetradi) e alla metafase II in gruppi di due (come nella metafase mitotica). Ciò non è sempre così facilmente visibile in vivo.

Durante l'anafase II, i cromatidi, attaccati alle fibre del fuso tramite i loro cinetocori, si separano e migrano ai poli opposti, proprio come farebbero all'anafase mitotica. Come nella mitosi, ogni cromatidio da questo momento viene indicato come un cromosoma. Così, alla telofase II c'è un componente di ciascuna coppia di omologhi ad ogni polo e ogni omologo è un cromosoma monocromatidico. L'involucro nucleare si ricostituisce, i cromosomi progressivamente si despiralizzano per formare i filamenti di cromatina e si verifica la citocinesi. Le due divisioni successive potenzialmente producono quattro nuclei aploidi, ognuno contenente un solo cromosoma di ogni tipo. Ciascuna cellula aploide risultante possiede una diversa combinazione di geni. Questa variabilità genetica ha due origini: (1) segmenti di DNA vengono scambiati tra gli omologhi materni e paterni durante il crossing-over; (2) durante la meiosi, i cromosomi materni e paterni di ciascuna coppia di omologhi si separano indipendentemente ed un componente di ogni coppia viene casualmente scelto e portato ad un polo all'anafase I.

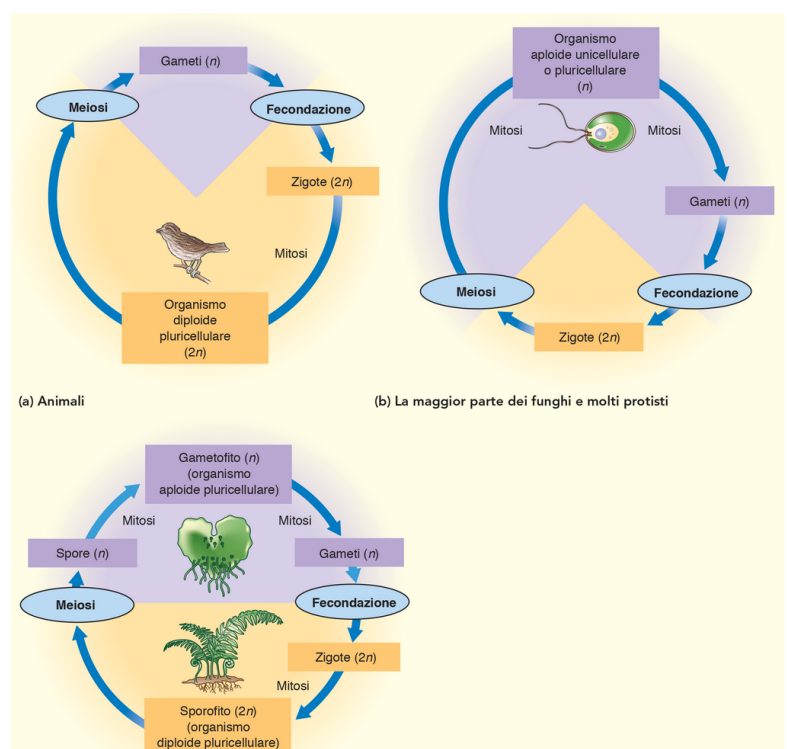
Mitosi e meiosi portano a risultati diversi

Sebbene la mitosi e la meiosi condividano diverse caratteristiche, le differenze specifiche tra questi processi portano alla formazione di tipi diversi di cellule. La mitosi è una singola divisione nucleare durante la quale i cromatidi fratelli si disgiungono (si separano) l'uno dall'altro e vengono distribuiti alle due cellule figlie dando luogo alla fine a due cellule figlie diploidi identiche tra loro e alla cellula madre. Una cellula diploide che entra in mitosi produce due cellule diploidi. Allo stesso modo, una cellula aploide che entra in mitosi produce due cellule aploidi. (Alcuni organismi eucarioti — alcuni lieviti, ad esempio — sono aploidi come anche le piante in alcune fasi del loro ciclo vitale.) Da notare che durante tutta la mitosi i cromosomi omologhi non si associano mai fisicamente.

La meiosi consiste di due divisioni nucleari successive, meiosi I e meiosi II. Durante la profase I della meiosi, i cromosomi omologhi si appaiano formando le tetradi. Durante la meiosi I si disgiungono i cromosomi omologhi, mentre nella meiosi II si disgiungono i cromatidi fratelli. La meiosi si conclude con la formazione di quattro cellule aploidi geneticamente differenti. I destini di queste cellule dipendono dal tipo di ciclo vitale; negli animali si differenziano come gameti, mentre nelle piante diventano spore.

PUNTO CHIAVE Ogni specie ha un numero caratteristico di cromosomi, che è invariabile. In ciascun ciclo vitale, il raddoppiamento del numero di cromosomi che avviene durante la fecondazione è compensato dal dimezzamento del numero di cromosomi che avviene nel corso della meiosi.

FIGURA 10-19 Cicli vitali rappresentativi
Il tipo di schema e il codice cromatico utilizzati in questa figura saranno utilizzati in tutto il libro. Ad esempio, in tutti i cicli vitali la generazione aploide (n) è mostrata in viola e la generazione diploide ($2n$) in dorato. Le generazioni aploidi e diploidi sono collegate sempre dai processi di meiosi e fecondazione.



Verifica

- I cromosomi omologhi sono presenti in una cellula diploide? Ed in una cellula aploide?
- In che modo il risultato della meiosi differisce da quello della mitosi?
- Le cellule aploidi possono dividersi per mitosi? E per meiosi?

10.5 I CICLI DI VITA SESSUALE

OBIETTIVO DI APPRENDIMENTO

11. Paragonare il ruolo di mitosi e meiosi in diversi cicli vitali.

Dal momento che la riproduzione sessuata è caratterizzata dalla fusione di due cellule sessuali aploidi per formare uno zigote diploide, ne consegue che in un ciclo vitale la meiosi deve avvenire prima che siano prodotti i gameti. Il momento della meiosi nel ciclo vitale varia tra le specie.

Negli animali e in pochi altri organismi, la meiosi porta direttamente alla formazione dei gameti (FIG. 10-19a nella pagina a fianco). Le cellule somatiche di un individuo si moltiplicano per mitosi e sono diploidi; le sole cellule aploidi prodotte sono i gameti. Queste si formano quando le cellule della linea germinale , che danno origine alla generazione successiva, vanno incontro a meiosi.

La formazione dei gameti è detta gametogenesi . La gametogenesi maschile, definita spermatogenesi , porta alla formazione di quattro spermatozoi aploidi per ciascuna cellula che va incontro a meiosi (vedi Capitolo 50 e Fig. 50-5 per una descrizione dettagliata della spermatogenesi).

Al contrario, la gametogenesi femminile, chiamata **oogenesi**, porta alla formazione di una singola cellula uovo, o **uovo**, per ogni cellula che entra in meiosi. Questo è determinato da un processo che indirizza tutto il citoplasma ad una sola delle due cellule in ciascuna divisione meiotica. Alla fine della meiosi I, un nucleo viene mantenuto, mentre l'altro, detto primo **globulo polare**, degenera. In modo simile, alla fine della meiosi II, un nucleo diventa il secondo globulo polare, mentre l'altro nucleo sopravvive. In questo modo, un nucleo aploide riceve la maggior parte del citoplasma e dei nutrienti dalla cellula che è entrata in meiosi (vedi Capitolo 50 e Fig. 50-11 per una descrizione dettagliata dell'oogenesi).

Tuttavia, sebbene la meiosi avvenga ad un certo momento di un ciclo vitale sessuale, non sempre precede **immediatamente** la formazione dei gameti. Molti eucarioti, tra i quali la maggior parte dei funghi e dei protisti, rimangono aploidi (le loro cellule si dividono mitoticamente) per la maggior parte della loro vita, con individui che sono unicellulari o multicellulari. Due gameti aploidi (prodotti attraverso la mitosi) si fondono per produrre uno zigote diploide che va incontro a meiosi per ripristinare lo stato aploide (FIG. 10-19 b). Esempi di questi tipi di ciclo vitale sono illustrati nelle Figure 26-16 e 29-9 .

Le piante, alcune alghe e alcuni funghi hanno cicli vitali complessi (FIG. 10-19c). Questi cicli vitali, caratterizzati da un' alternanza di generazioni , consistono di uno stato diploide pluricellulare, detto generazione sporofitica , e di uno stato aploide pluricellulare, detto generazione gametofitica . Le cellule sporofitiche vanno incontro a meiosi per formare spore aploidi, ciascuna delle quali può dividersi mitoticamente per produrre un gametofito pluricellulare aploide. I gametofiti producono i gameti per mitosi. I gameti femminili e maschili (cellula uovo e spermatozoo) si fondono per formare uno zigote diploide che si divide mitoticamente per produrre uno sporofito pluricellulare. Una più dettagliata descrizione dell'alternanza di generazioni nelle piante si trova nei Capitoli 27 e 28 .

Verifica

- Negli animali, quali cellule sono prodotte mediante mitosi? Quali mediante meiosi?
- Assumete che un organismo che si riproduce sessualmente sia aploide. In che modo la meiosi e la fertilizzazione mantengono il numero dei cromosomi costante?

SOMMARIO: CONCENTRarsi SUGLI OBIETTIVI DI APPRENDIMENTO

10.1

1. Discutere il significato dei cromosomi in relazione al loro contenuto di informazione.
 - I geni, le unità informative della cellula, sono costituiti da DNA. Negli eucarioti, il DNA è legato a proteine per formare le fibre di cromatina che costituiscono i cromosomi .
2. Spiegare come il DNA è compattato nei cromosomi delle cellule eucariotiche
 - L'organizzazione del DNA eucariotico in cromosomi permette al DNA di essere accuratamente replicato e distribuito alle cellule figlie senza aggrovigliarsi.
 - Nelle cellule eucariotiche il DNA è associato con gli istoni (proteine basiche) per formare i nucleosomi , ciascuno dei quali è costituito da una "perla" di istoni e dal DNA che la avvolge. I nucleosomi sono organizzati in grandi anse spiralate, tenute insieme dalle proteine di

impalcatura non istoniche.

10.2

3. Identificare le tappe del ciclo cellulare eucariotico e descriverne gli eventi principali.

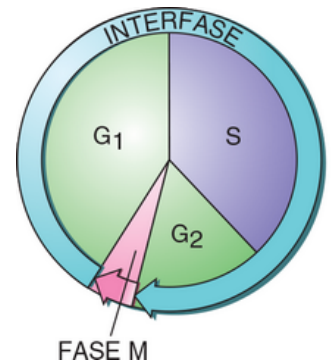
- Il ciclo cellulare eucariotico è il periodo che intercorre tra l'inizio di una divisione e l'inizio della divisione successiva. Esso consiste in un'interfase e in una fase M.
- L'interfase consiste in una prima fase di intervallo (G₁), una fase di sintesi (S) ed una seconda fase di intervallo (G₂). Durante la fase G₁, la cellula si accresce e si prepara per la fase S. Durante la fase S, sono sintetizzati il DNA e le proteine cromosomiche ed avviene la duplicazione dei cromosomi. Durante la fase G₂, la sintesi proteica aumenta per la preparazione alla divisione cellulare.
- La fase M consiste in una mitosi, la divisione nucleare che produce due nuclei identici a quello della cellula madre, ed una citocinesi, la divisione del citoplasma che dà origine a due cellule figlie.

4. Descrivere la struttura di un cromosoma duplicato, evidenziando i cromatidi fratelli, i centromeri e i cinetocori.

- Un cromosoma duplicato è costituito da una coppia di cromatidi fratelli, che contengono sequenze di DNA identiche. Ciascun cromatidio include una regione ristretta, chiamata centromero, a livello della quale i cromatidi fratelli sono strettamente associati.
- Attaccato a ciascun centromero vi è un cinetocore, una struttura formata da proteine a cui possono legarsi i microtubuli.

5. Spiegare il significato della mitosi e schematizzare il processo.

- La mitosi assicura che il numero di cromosomi sia conservato quando una cellula eucariotica si divide per formarne due. Durante la mitosi, i cromosomi identici sono distribuiti ai due poli della cellula e, intorno ad ogni gruppo, si riforma l'involucro nucleare.
- Durante la profase, la struttura dei cromosomi duplicati diventa evidente man mano che la cromatina si condensa; ciascuno è composto da un paio di cromatidi fratelli identici. L'involucro nucleare comincia a disgregarsi ed inizia a formarsi il fuso mitotico.
- Durante la prometafase, i microtubuli del fuso si attaccano ai cinetocori dei cromosomi, e i cromosomi cominciano a muoversi verso il piano equatoriale della cellula.
- Durante la metafase, i cromosomi si allineano sulla piastra metafasica della cellula; il fuso mitotico è completo e i cinetocori dei cromatidi fratelli sono connessi mediante i microtubuli ai poli opposti della cellula.
- Durante l'anafase, i cromatidi fratelli si separano l'uno dall'altro e migrano ai poli opposti della cellula. Ogni cromatidio è ora considerato come un cromosoma.
- Durante la telofase, attorno ad ogni gruppo di cromosomi si riforma un involucro nucleare, i nucleoli divengono visibili, i cromosomi si despiralizzano e il fuso scompare. La citocinesi inizia generalmente durante la telofase.



10.3

6. Illustrare alcune delle modalità di controllo del ciclo cellulare.

- I meccanismi di controllo, chiamati punti di controllo del ciclo cellulare, temporaneamente bloccano l'inizio di eventi chiave del ciclo cellulare. Le chinasi ciclina-dipendenti (Cdk) sono proteinchinasi coinvolte nella regolazione del ciclo cellulare. Le Cdk sono attive solo quando associate saldamente a proteine di regolazione dette cicline. I livelli delle cicline fluttuano in modo prevedibile nel corso del ciclo cellulare.

10.4

7. Spiegare le differenze tra riproduzione asessuata e sessuata.

- I discendenti prodotti dalla riproduzione asessuata solitamente hanno caratteristiche ereditarie identiche a quelle del singolo genitore. La mitosi è alla base della riproduzione asessuata negli organismi eucariotici.
- Nella riproduzione sessuata, due cellule sessuali aploidi, o gameti, si fondono per formare un unico zigote diploide. In un ciclo vitale sessuale, la meiosi deve avvenire prima della formazione dei gameti.

8. Fare una distinzione fra cellule aploidi e diploidi e definire i cromosomi omologhi.

- Un organismo diploide possiede un numero caratteristico di coppie di cromosomi per cellula. I due componenti di ogni coppia, chiamati cromosomi omologhi, sono simili per lunghezza, forma ed altri aspetti strutturali, e portano geni che controllano gli stessi caratteri dell'organismo.

- Una cellula aploide contiene solamente un membro di ogni coppia di cromosomi omologhi.
9. Spiegare il significato della meiosi e schematizzare il processo.
- Una cellula diploide che entra in meiosi effettua due successive divisioni cellulari per dare origine a quattro cellule aploidi. I cicli vitali sessuali negli eucarioti necessitano della meiosi, che fa sì che ogni gamete contenga solo la metà del numero di cromosomi presente nella cellula madre.
 - La meiosi I inizia con la profase I, in cui i membri di una coppia di cromosomi omologhi si uniscono fisicamente nel processo di sinapsi. Il crossing-over è un processo di ricombinazione genetica durante il quale i cromatidi omologhi (non fratelli) si scambiano segmenti di DNA.
 - Alla metafase I, le tetradi, ognuna composta da due cromosomi omologhi tenuti insieme da uno o più chiasmi, si allineano sulla piastra metafasica. I membri di ogni coppia di cromosomi omologhi si separano durante l'anafase I e sono distribuiti a nuclei diversi. Ogni nucleo contiene un numero aploide di cromosomi; ogni cromosoma consiste di due cromatidi.
 - Durante la meiosi II, i due cromatidi di ogni cromosoma si separano ed ognuno va ad una cellula figlia. Ogni cromatidio è ora chiamato cromosoma.
10. Confrontare mitosi e meiosi, enfatizzandone i differenti risultati.
- La mitosi comporta una singola divisione nucleare in cui le due cellule figlie che si formano sono geneticamente identiche tra loro ed alla cellula madre. Durante la mitosi non avviene la sinapsi dei cromosomi omologhi.
 - La meiosi comporta due successive divisioni nucleari e forma quattro cellule aploidi. La sinapsi dei cromosomi omologhi avviene durante la profase I della meiosi.

10.5

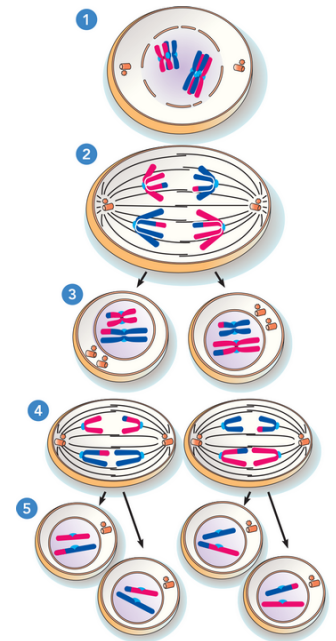
11. Paragonare il ruolo di mitosi e meiosi in diversi cicli vitali.
- Le cellule somatiche degli animali sono diploidi e sono prodotte per mitosi. Le uniche cellule aploidi sono i gameti, prodotti dalla gametogenesi, che negli animali avviene per meiosi.
 - La maggior parte dei funghi e molti protisti sono aploidi e sono prodotti per mitosi. L'unico stadio diploide è rappresentato dallo zigote, che subisce la meiosi per ripristinare lo stato aploide.
 - I cicli vitali delle piante, di alcune alghe e di alcuni funghi presentano un'alternanza di generazioni. Uno sporofito diploide pluricellulare forma spore aploidi tramite la meiosi. Ciascuna spora si divide per mitosi per formare un gametofito aploide pluricellulare, il quale produce gameti per mitosi. Due gameti aploidi poi si fondono per formare uno zigote diploide, il quale si divide per mitosi per formare un nuovo sporofito pluricellulare.

AUTOVERIFICHE

- Le fibre cromatiniche comprendono: (a) DNA e polisaccaridi strutturali; (b) RNA e fosfolipidi; (c) proteine e carboidrati; (d) DNA e proteine; (e) trigliceridi e steroidi.
- Un nucleosoma consiste di: (a) DNA e proteine di impalcatura; (b) proteine di impalcatura e istoni; (c) DNA ed istoni; (d) DNA, istoni e proteine di impalcatura; (e) solo istoni.
- Il termine fase S si riferisce a: (a) sintesi di DNA durante l'interfase; (b) sintesi di proteine cromosomiche durante la profase; (c) gametogenesi nelle cellule animali; (d) sinapsi di cromosomi omologhi; (e) fusione di gameti nella riproduzione sessuata.
- A quali dei seguenti stadi i nuclei delle cellule della cute umana hanno lo stesso contenuto di DNA? (a) Profase precoce mitotica, tarda telofase mitotica; (b) G₁, G₂; (c) G₁, profase precoce mitotica; (d) G₁, tarda telofase mitotica; (e) G₂, tarda telofase mitotica.
- In una cellula alla _____, ogni cromosoma consiste di una coppia di cromatidi attaccati. (a) Profase mitotica; (b) profase II meiotica; (c) profase I meiotica; (d) anafase I meiotica; (e) tutte le precedenti.
- L'ancoraggio molecolare che lega tra loro i cromatidi fratelli di un cromosoma duplicato è: (a) la condensina; (b) l'actina; (c) la miosina; (d) la coesina; (e) l'acto-miosina.
- In una cellula animale alla metafase mitotica, vi aspettereste di trovare: (a) due coppie di centrioli localizzati sulla piastra metafasica; (b) una coppia di centrioli nel nucleo; (c) una coppia di centrioli entro ogni centro di organizzazione dei microtubuli; (d) un centriolo entro ogni centromero; (e) nessun centriolo.
- La formazione della piastra cellulare di solito inizia durante (a) la telofase in una cellula vegetale; (b) la telofase in una cellula animale; (c) la fase G₂ in una cellula vegetale; (d) la fase G₂ in una cellula animale; (e) a e b.
- Un nucleo diploide alla profase precoce mitotica ha _____ gruppo(i) di cromosomi; un

nucleo diploide alla telofase mitotica ha _____ gruppo(i) di cromosomi. (a) 1 e 1; (b) 1 e 2; (c) 2 e 2; (d) 2 e 1; (e) non ci sono abbastanza informazioni.

10. Vi aspettereste di trovare un complesso sinaptonemiale in una cellula alla: (a) profase mitotica; (b) profase I meiotica; (c) profase II meiotica; (d) anafase I meiotica; (e) anafase II meiotica.
11. Un chiasma lega una coppia di: (a) cromosomi omologhi alla profase II; (b) cromosomi omologhi in tarda profase I; (c) cromatidi fratelli alla metafase II; (d) cromatidi fratelli alla metafase mitotica; (e) cromatidi fratelli alla metafase I.
12. Associate le seguenti descrizioni (a-e) alle fasi della meiosi (1-5) della figura seguente. (a) cellule aploidi con cromosomi non duplicati (b) cellule aploidi con cromosomi duplicati (c) sinapsi di cromosomi omologhi a formare tetradi (d) cromatidi fratelli si muovono verso i poli opposti (e) cromosomi omologhi si muovono verso poli opposti.



PENSIERO CRITICO

1. Come possono due specie avere lo stesso numero di cromosomi pur avendo caratteristiche differenti?
2. In che modo il contenuto di DNA della cellula cambia dall'inizio alla fine dell'interfase? Il numero di cromatidi cambia? Spiegate. Il numero di cromosomi cambia? Spiegate.
3. Nelle domande 3-4, stabilite se ciascuno degli esempi rappresenta un caso di riproduzione sessuata oppure asessuata e spiegate il perché.
4. Un'ape regina produce uova aploidi attraverso la meiosi. Alcune di queste non vengono fecondate e si sviluppano producendo maschi aploidi (fuchi).
5. I semi si sviluppano da un fiore che è stato fecondato da polline proveniente dalla stessa pianta.
6. ANALISI DEI DATI . Nell'esperimento con i microtubuli del fuso durante l'anafase (vedi Fig. 10-10), come avrebbero potuto apparire i microtubuli del fuso durante l'anafase se fossero stati disassemblati a livello delle estremità polari invece che a livello delle estremità del cinetocore?
7. CONNESSIONE EVOLUTIVA . In che modo la mitosi fornisce prove delle relazioni esistenti tra eucarioti così diversi come mammiferi e alghe?
8. CONNESSIONE EVOLUTIVA . Alcuni organismi (ad esempio, certi funghi) si riproducono asessualmente quando le condizioni ambientali sono favorevoli e sessualmente quando esse diventano sfavorevoli. Quale potrebbe essere il vantaggio evolutivo della riproduzione sessuata, con il processo associato della meiosi, in caso di condizioni sfavorevoli?

Articolo XI. I principi fondamentali dell'eredità

11

I caratteri umani quali il colore degli occhi e dei capelli, oltre a una moltitudine di altri caratteri, vengono trasmessi da una generazione all'altra. L'ereditarietà, la trasmissione dell'informazione genetica dai genitori ai figli, segue generalmente un piano prevedibile in organismi diversi come uomini, pinguini, lieviti da panificazione e girasoli. La genetica, la scienza dell'ereditarietà, studia sia le similarità genetiche che la variabilità genetica, ovvero le differenze tra genitori e figli o tra gli individui di una popolazione.

Lo studio dell'ereditarietà come branca moderna della scienza iniziò verso la metà del diciannovesimo secolo con il lavoro di Gregor Mendel (1822-1884), un monaco che coltivava piante di pisello (vedi immagine). Mendel fu il primo scienziato che applicò con efficacia metodi quantitativi allo studio dell'eredità. Egli non si limitò a descrivere le sue osservazioni, ma programmò accuratamente i propri esperimenti, registrò i dati e sottopose i risultati ottenuti all'analisi matematica. Al tempo in cui visse, il suo lavoro non fu apprezzato, ma venne riscoperto nel 1900.

Durante i decenni successivi alla riscoperta dei risultati di Mendel, i genetisti diedero un significato più ampio ai principi da lui enunciati, mettendo in relazione la trasmissione delle informazioni genetiche di generazione in generazione con il comportamento dei cromosomi durante la meiosi. Essi, inoltre, attraverso ulteriori studi su organismi diversi, perfezionarono i metodi utilizzati da Mendel, confermando le sue scoperte ed aggiungendo un elenco di cosiddette eccezioni ai suoi principi.

I genetisti non studiano solo la trasmissione dei geni, ma si occupano anche dell'espressione dell'informazione genetica. Come potrete notare, le nostre conoscenze sulla relazione tra i geni presenti in

un organismo e le caratteristiche che esso manifesta stanno diventando man mano più approfondite grazie alle conoscenze acquisite sulla trasmissione ordinata dell'informazione nelle cellule da una generazione all'altra.

METODO DI RICERCA

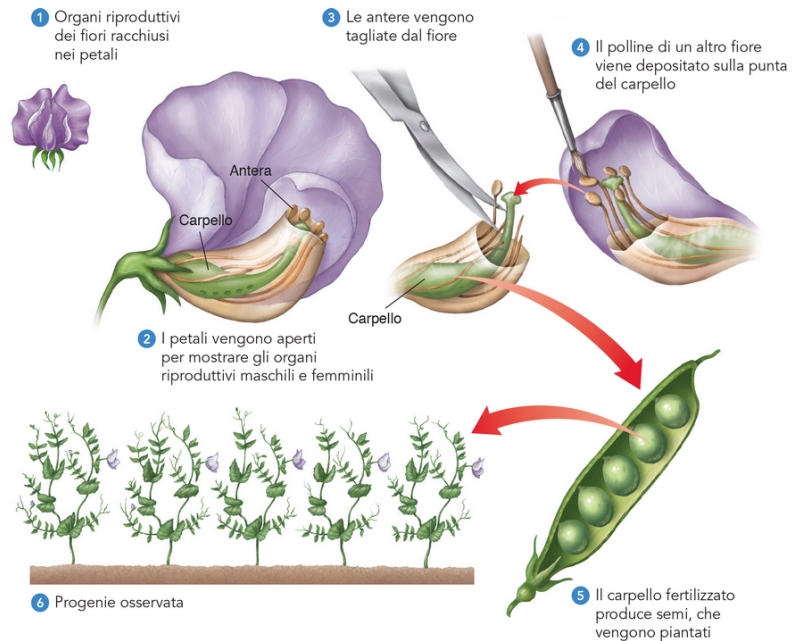
Perché si usa?

Le piante di pisello normalmente si autoimpollinano durante la riproduzione, ovvero sia i gameti femminili che maschili derivano dallo stesso fiore. Poiché i petali del fiore di pisello avvolgono completamente gli organi riproduttivi, in natura c'è una bassa probabilità che avvenga una cross-impollinazione tra fiori diversi. La cross-impollinazione consente ai ricercatori di studiare diversi schemi di trasmissione ereditaria nei piselli.

Come funziona?

FIGURA 11-1

Come si effettua un incrocio tra piante di pisello



11.1 I PRINCIPI DELL'EREDITARIETÀ DI MENDEL

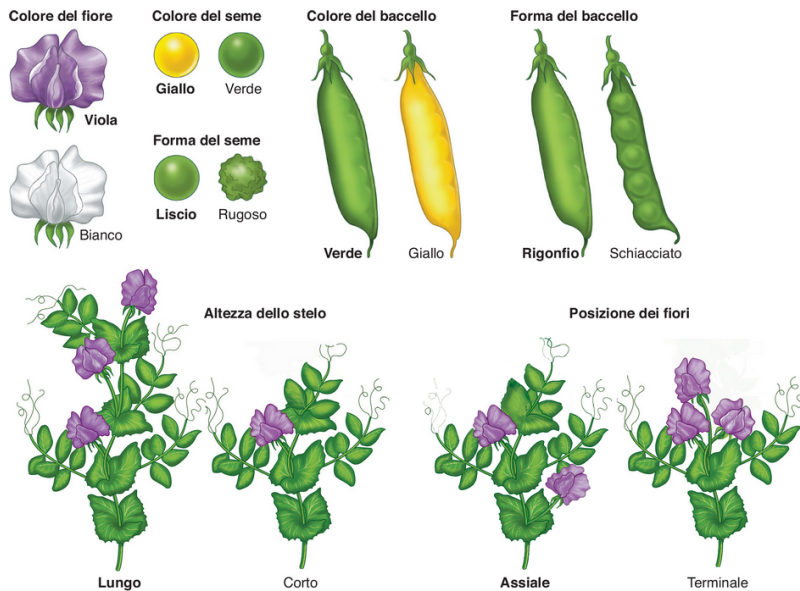
OBIETTIVO DI APPRENDIMENTO

1. Definire i termini fenotipo, genotipo, locus, allele, allele dominante, allele recessivo, omozigote ed eterozigote.
2. Enunciare i principi di Mendel della segregazione e dell'assortimento indipendente.
3. Fare una distinzione tra incroci monoibridi, incroci diibridi e reincroci.
4. Spiegare i principi di Mendel della segregazione e dell'assortimento indipendente in base a ciò che oggi si conosce dei geni e dei cromosomi.

Gregor Mendel non fu il primo ad occuparsi di ibridi: piante e animali ibridi (discendenti di due genitori geneticamente diversi) erano noti da lungo tempo. Quando Mendel iniziò i suoi esperimenti, nel 1856, due importanti dati riguardanti l'eredità erano già ampiamente conosciuti: (1) tutte le piante ibride derivanti da genitori geneticamente puri hanno un aspetto simile; (2) quando gli stessi ibridi vengono incrociati fra loro, essi non generano linee pure; i loro discendenti mostrano una mescolanza di caratteri: alcuni assomigliano ai loro genitori ed altri presentano caratteristiche simili a quelle della generazione di partenza.

La genialità di Mendel è stata quella di riuscire a individuare regole precise nelle modalità con cui i caratteri dei genitori si ripresentano nella progenie. Nessuno prima di lui aveva raggruppato e contato i discendenti, ed aveva analizzato questi schemi regolari per molte generazioni. Proprio come fanno i genetisti oggi, Mendel scelse con molta attenzione gli organismi per i suoi esperimenti. Il pisello da giardino, *Pisum sativum*, presentava numerosi vantaggi: le piante di pisello crescono facilmente e in commercio ne sono disponibili molte varietà. Le piante di pisello presentano un altro vantaggio, cioè quello di consentire l'impollinazione controllata: esse hanno sia organi riproduttivi maschili che femminili e di norma si autoimpollinano. Le antere (parti maschili del fiore che producono il polline) possono essere rimosse per prevenire l'autoimpollinazione (FIG. 11-1). Pollini di diversa origine possono essere depositati sullo stigma (la superficie recettiva del carpello, l'organo riproduttivo femminile). I fiori di pisello sono facilmente protetti da impollinazioni indesiderate poiché le strutture riproduttive sono completamente avvolte dai petali.

Utilizzando in origine semi di pisello di tipo commerciale, Mendel effettuò alcune importanti operazioni preliminari prima di iniziare gli esperimenti sugli ibridi. Per due anni lavorò per sviluppare linee geneticamente pure per un certo numero di caratteri. Oggi utilizziamo il termine fenotipo per riferirci all'aspetto fisico di un organismo e genotipo per riferirci alla costituzione genetica dell'organismo che viene più spesso espressa in simboli. Una linea pura per un dato carattere, come ad esempio una linea di piante a stelo lungo, produce, generazione dopo generazione, solo piante a stelo lungo. In questa fase egli scelse, fra le caratteristiche delle sue varietà di piselli, quelle che potevano essere meglio studiate. Probabilmente fece anche molte delle osservazioni che più tardi avrebbero costituito le basi delle sue teorie.



← FIGURA 11-2 I sette caratteri degli studi di Mendel sulle piante di pisello
Ciascun carattere presenta due fenotipi chiaramente distinguibili; il fenotipo dominante è scritto in grassetto.

Mendel scelse infine delle varietà rappresentative per sette caratteri, gli attributi (come il colore del seme) per i quali le differenze ereditabili, o tratti, erano conosciute (ad esempio, semi gialli e semi verdi). I caratteri scelti da Mendel mostravano fenotipi chiaramente contrastanti (FIG. 11-2). I risultati di Mendel erano molto più facili da analizzare perché aveva scelto fenotipi facilmente distinguibili e aveva limitato la variabilità genetica studiata in ogni esperimento.

Mendel cominciò i suoi esperimenti incrociando piante di due differenti linee pure con fenotipi diversi: questi individui geneticamente puri costituivano la generazione parentale, o P. In ogni caso, i membri della prima generazione filiale erano tutti uguali e assomigliavano a uno dei due genitori. Per esempio, quando incrociò piante a stelo lungo con piante a stelo corto, tutti i discendenti erano a stelo lungo (FIG. 11-3). Questa progenie era la prima generazione filiale, o generazione F₁. La seconda generazione filiale, o generazione F₂, era stata prodotta incrociando individui della F₁ o mediante autoimpollinazione di individui della F₁. La generazione F₂ di Mendel, in questo esperimento, comprendeva 787 piante a stelo lungo e 277 a stelo corto. La TABELLA 11-1 mostra i risultati sperimentali di Mendel per tutti i sette caratteri.

ESPERIMENTO CHIAVE

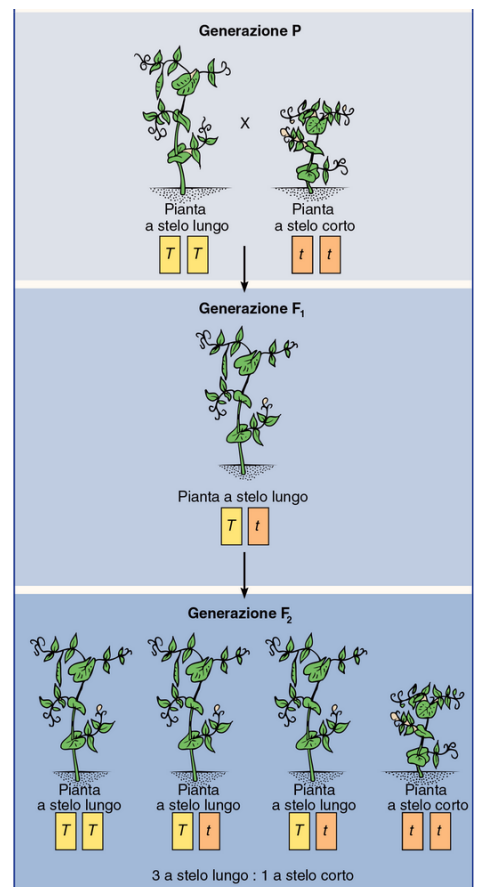
PORSI DOMANDE CRITICHE Quando la generazione F₁ di piante di pisello a stelo lungo viene autoimpollinata, quali fenotipi appaiono nella generazione F₂?

SVILUPPARE UN'IPOTESI: Benché solo il "fattore" (gene) per lo stelo lungo fosse espresso nella generazione F₁, Mendel ipotizzò che il fattore per lo stelo corto non fosse andato perso. Egli si aspettava che il fenotipo a stelo corto sarebbe riapparso nella generazione F₂.

EFFETTUARE ESPERIMENTI: Mendel incrociò una linea pura di piante di pisello a stelo lungo con una linea pura di piante di pisello a stelo corto, ed ottenne solo progenie a stelo lungo nella generazione F₁. Quindi, lasciò che gli individui della F₁ si autoimpollinassero per produrre una generazione F₂.

RISULTATI E CONCLUSIONI: La generazione F₂ comprendeva 787 piante a stelo lungo e 277 piante a stelo corto, da cui risultava un rapporto approssimativo di 3:1. Pertanto, i caratteri mendeliani sono trasmessi alla generazione successiva in rapporti definiti.

FIGURA 11-3
Uno degli incroci di Mendel tra piante di pisello



La maggior parte di coloro che producevano ibridi al tempo di Mendel pensava che l'ereditarietà fosse controllata da fluidi che si mescolavano nel momento in cui si formavano gli ibridi. Questa idea comportava che un ibrido dovesse avere caratteristiche intermedie rispetto a quelle dei genitori. In effetti, questi tipi di ibridi erano stati ottenuti.

Benché Mendel avesse osservato alcuni ibridi di tipo intermedio, egli scelse per gli studi successivi quegli ibridi della F₁ in cui i "fattori ereditari" (come lui li definì) di un genitore apparentemente mascheravano l'espressione di quelli dell'altro genitore. Anche altri selezionatori avevano osservato questi tipi di ibridi, ma non erano riusciti a darne una spiegazione. Usando la terminologia moderna, il carattere espresso nella generazione F₁ (stelo lungo nel nostro esempio) è detto dominante; quello non espresso (stelo corto) è detto recessivo. Quando entrambi i caratteri sono presenti nello stesso individuo, quelli dominanti mascherano i recessivi. Sebbene oggi sia noto che non sempre si osserva la dominanza, il fatto che la dominanza

si potesse verificare era in contrasto con il concetto della mescolanza dei caratteri ereditari. I risultati di Mendel non confermavano l'ipotesi di una mescolanza dei caratteri ereditari anche per un altro motivo. Una volta che i fluidi si fossero mescolati, era difficile pensare a come potessero essere separati. Di fatto, nell'esempio che abbiamo discusso, il fattore ereditario che controlla la caratteristica stelo corto non può evidentemente essere perso o mescolato, nella generazione F₁, in modo inseparabile con i fattori ereditari che controllano la caratteristica stelo lungo dal momento che la caratteristica stelo corto ricompare nella generazione F₂. Mendel era propenso alla teorizzazione di dati biologici, in quanto era anche uno studioso di fisica e matematica. Di conseguenza, Mendel propose che ciascuna caratteristica ereditaria di un organismo fosse controllata da due fattori che si comportano come particelle presenti in ciascun individuo. Per Mendel questi "fattori ereditari" erano astrazioni, perché non conosceva nulla del DNA e dei cromosomi. Questi fattori sono essenzialmente ciò che noi oggi chiamiamo geni – unità di eredità che determinano un tratto di un organismo. A livello molecolare, un gene è una sequenza di DNA che contiene l'informazione per produrre un RNA o un prodotto proteico con una specifica funzione. (Il capitolo 13 illustra l'evoluzione delle teorie sulla natura dei geni).

Caratteri e tratti nelle piante di pisello			Generazione F ₂	
Carattere	Tratto dominante	× Tratto recessivo	Dominante: Recessivo	Rapporto
Lunghezza dello stelo	Lungo	× Corto	787:277	2,84:1
Colore del fiore	Viola	× Bianco	705:224	3,15:1
Posizione del fiore	Assiale	× Terminale	651:207	3,14:1
Colore del baccello	Verde	× Giallo	428:152	2,82:1
Forma del baccello	Rigonfio	× Schiacciato	882:299	2,95:1
Colore del seme	Giallo	× Verde	6022:2001	3,01:1
Forma del seme	Liscio	× Rugoso	5474:1850	2,96:1

TABELLA 11-1 I risultati sperimentali di Mendel per i sette caratteri analizzati

Gli esperimenti di Mendel portarono alla scoperta e alla spiegazione dei principi fondamentali dell'ereditarietà che noi oggi conosciamo come il principio della segregazione e il principio dell'assortimento indipendente (TABELLA 11-2 per un riepilogo del modello mendeliano di ereditarietà). Prendiamo in considerazione il primo principio, mentre il secondo sarà trattato più avanti in questo capitolo.

Gli alleli si separano prima che si formino i gameti: il principio della segregazione

Il termine alleli si riferisce alle forme alternative di un gene. Nell'esempio descritto nella Figura 11-3, ciascuna pianta a stelo lungo della generazione F₁ ha due alleli differenti che controllano l'altezza della

pianta: un allele dominante per lo stelo lungo (che noi indichiamo con T) e un allele recessivo per lo stelo corto (che noi indichiamo con t), ma, dal momento che l'allele per lo stelo lungo è dominante, queste piante sono a stelo lungo. Per spiegare questi risultati sperimentali, Mendel formulò un'ipotesi che noi chiamiamo principio della segregazione. Usando una terminologia moderna, il principio della segregazione stabilisce che, prima della riproduzione sessuata, i due alleli portati da un genitore devono essere separati (segregati).

Si ricordi che durante la meiosi i cromosomi omologhi, e quindi gli alleli presenti su di essi, si separano (rivedere la meiosi nella Figura 10-16). Come risultato, ciascuna cellula sessuale che si forma (uovo o spermatozoo) contiene soltanto un allele di ciascun paio. (Successivamente, al momento della fecondazione, ogni gamete aploide fornisce un solo cromosoma di ciascuna coppia di omologhi e quindi un solo allele per ciascuna coppia di geni). Una caratteristica essenziale del processo è che gli alleli rimangono intatti (uno non contamina o elimina l'altro); in questo modo, gli alleli recessivi non sono perduti e possono ricomparire nella generazione F₂. Nel nostro esempio, prima che le piante della generazione F₁ formino i gameti, l'allele per lo stelo lungo si separa (segrega) dall'allele che codifica per lo stelo corto, così che metà dei gameti conterranno l'allele T e metà l'allele t (FIG. 11-4).

Il processo casuale della fecondazione porta a tre possibili combinazioni di alleli nella progenie F₂: 1/4 con i due alleli TT, 1/4 con i due alleli tt e 1/2 con gli alleli Tt. Poiché sia le piante TT che Tt sono lunghe, Mendel si aspettava che circa 3/4 (787/1064) esprimessero il fenotipo dell'allele dominante (lungo), mentre circa 1/4 (277/1064) esprimesse il fenotipo dell'allele recessivo (corto). Il ragionamento matematico alla base di questa predizione sarà spiegato più avanti.

PUNTO CHIAVE Il principio della segregazione di Mendel è correlato agli eventi della meiosi: la separazione dei cromosomi omologhi durante la meiosi ha come risultato la segregazione degli alleli.

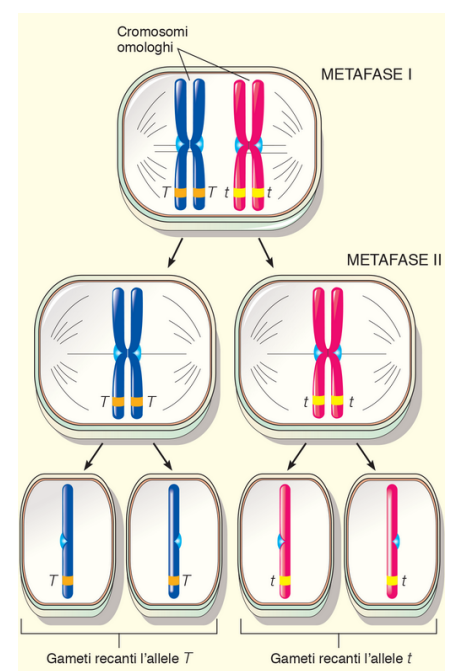


FIGURA 11-4 Cromosomi e segregazione

Notare che metà dei gameti porta l'allele T e l'altra metà porta l'allele t

1. Le forme alternative di un "fattore" (ciò che oggi chiamiamo *gene*) sono alla base delle variazioni osservabili nei caratteri ereditari.

Anche se Mendel osservò soltanto due forme (ciò che oggi chiamiamo *alleli*) per ogni fattore che analizzò, oggi sappiamo che molti geni hanno più di due alleli.

2. I caratteri ereditari sono trasmessi dai genitori ai figli in forma di fattori non modificati.

Mendel non osservò progenie di aspetto intermedio, come ci si sarebbe aspettati in base all'idea dell'ereditarietà da mescolamento. Oggi sono note eccezioni a questo concetto.

3. Ogni individuo possiede due insiemi di fattori, uno ereditato dalla madre e l'altro dal padre.

Non importa quale insieme di fattori sia fornito da ciascuno dei genitori.

4. I fattori appaiati si separano durante la formazione delle cellule riproduttive (principio della segregazione).

Come risultato della *meiosi*, che fu scoperta in un'epoca successiva a quella di Mendel, ciascun genitore trasmette un insieme di fattori ad ogni figlio.

5. I fattori possono essere espressi o nascosti in una data generazione, ma non vengono mai persi.

Ad esempio, i fattori non espressi nella generazione F_1 riappaiono negli individui della F_2 .

6. Ogni fattore è trasmesso alla generazione successiva indipendentemente da tutti gli altri fattori (principio dell'assortimento indipendente).

Gli studi successivi all'epoca di Mendel hanno rivelato che esistono eccezioni a questo principio.

Gli alleli occupano loci corrispondenti sui cromosomi omologhi

Oggi noi sappiamo che ogni cromosoma non duplicato (monocromatidico) è costituito da un'unica lunga molecola di DNA e che i geni sono segmenti di DNA. Sappiamo, inoltre, che i cromosomi omologhi sono simili non solo per dimensione e forma, ma anche perché di solito portano gli stessi geni (spesso con alleli diversi) localizzati in posizioni corrispondenti. Il termine locus (pl. loci) venne originariamente utilizzato per indicare la posizione di un particolare gene sul cromosoma (FIG. 11-5). Naturalmente, oggi lo intendiamo riferito ad un segmento di DNA che possiede l'informazione necessaria al controllo di qualche aspetto della struttura o della funzione di un organismo. Un locus può determinare il colore del seme, un altro la forma del seme, un altro la forma del baccello, e così via. Un particolare locus può essere identificato (almeno con i metodi genetici tradizionali) solo se almeno due varianti alleliche producono fenotipi alternativi, come ad esempio il

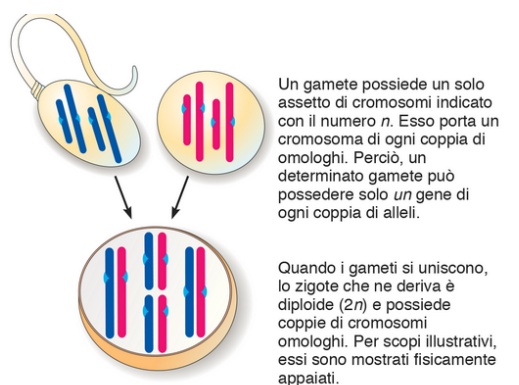
colore giallo e verde del pisello. Nei casi più semplici, un individuo può esprimere l'uno o l'altro carattere (giallo o verde), ma non entrambi.

FIGURA 11-5→
I loci genici e i loro alleli

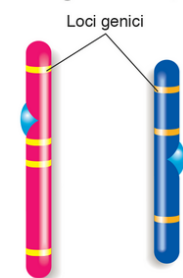
Gli alleli sono pertanto geni che controllano varianti diverse dello stesso carattere (colore del seme giallo o verde) e occupano loci corrispondenti sui cromosomi omologhi. Ad ogni allele (variante) di un locus è assegnato un simbolo che può essere o una singola lettera o un gruppo di lettere.¹

Sebbene dai genetisti siano spesso utilizzati simboli più complessi, è consuetudine, svolgendo semplici problemi di genetica, indicare l'allele dominante con la lettera maiuscola e l'allele recessivo con la stessa lettera, ma minuscola.

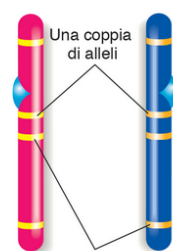
Si deve ricordare che il termine locus viene usato non solo per indicare una posizione su un cromosoma, ma anche un tipo di gene che controlla un particolare tipo di caratteristica. Così Y (giallo) e y (verde) rappresentano una specifica coppia di alleli di un locus coinvolto nella determinazione del colore del seme nel pisello. Sebbene inizialmente si possa essere confusi dal fatto che i genetisti usino il termine gene per indicare a volte un locus e altre volte per specificare uno degli alleli per quel locus, il significato del termine risulta chiaro dal contesto in cui viene utilizzato.



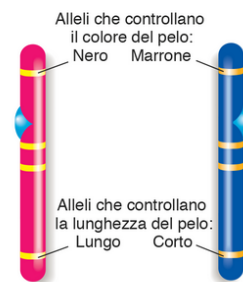
(a) Un membro di ciascuna coppia di cromosomi omologhi è di origine materna (in rosso) e l'altro è di origine paterna (in blu).



(b) Questi cromosomi non sono omologhi. Ogni cromosoma è costituito da centinaia o migliaia di geni. Un locus è il sito specifico di un cromosoma in cui è localizzato un gene.



(c) Questi cromosomi sono omologhi. Gli alleli sono membri di una coppia di geni che occupano loci corrispondenti sui cromosomi omologhi.



(d) Gli alleli controllano lo stesso carattere, ma non contengono necessariamente la stessa informazione.

[¹ I primi genetisti svilupparono simboli personali per rappresentare i geni e gli alleli. Successivamente, gruppi di scienziati si accordarono sui simboli specifici da utilizzare per ogni determinato organismo modello, come il moscerino della frutta, ma ogni gruppo conservò le proprie regole per l'assegnazione di tali simboli. Ancora oggi non esistono regole universalmente accettate per l'assegnazione dei simboli a geni ed alleli.]