

A glowing DNA double helix structure is the central focus of the image. The helix is rendered in a vibrant, reddish-pink hue with a textured, beaded appearance. It is set against a dark, atmospheric background filled with soft, out-of-focus bokeh lights in shades of orange and yellow. The overall aesthetic is futuristic and scientific. In the center of the image, there is a white rectangular box containing the title text.

# **LA GENETICA MODERNA**

# DNA ED RNA

## IL DNA

### Cos'è il DNA?

Il DNA, acronimo di **acido desossiribonucleico o acido deossiribonucleico**, è una macromolecola biologica fondamentale che racchiude tutte le informazioni necessarie per il corretto sviluppo e il funzionamento adeguato delle cellule che compongono la maggior parte degli esseri viventi, compreso l'essere umano.

### Struttura del DNA

Dall'immagine di un nucleotide generico, è possibile notare che questo è composto da tre elementi fondamentali: un gruppo fosfato, uno zucchero pentoso a cinque atomi di carbonio e una base azotata. Il legame fosfato è collegato al pentoso tramite un legame fosfodiesterico, mentre la base azotata si lega al pentoso attraverso un legame N-glicosidico.

Il DNA è classificato come un acido nucleico, una categoria di macromolecole biologiche costituite da lunghe catene di nucleotidi. Un nucleotide, a sua volta, è l'unità fondamentale di un acido nucleico e comprende un gruppo fosfato, uno zucchero pentoso (un tipo di zucchero a cinque atomi di carbonio) e una base azotata.

### Perché il DNA è chiamato "patrimonio genetico"?

Il DNA è comunemente definito come il "patrimonio genetico" nelle opere di genetica e biologia molecolare poiché rappresenta la sede dei geni. I geni sono sequenze più o meno lunghe di DNA che svolgono un ruolo fondamentale nella produzione di proteine, macromolecole

biologiche essenziali per la vita.

Il numero approssimativo di geni nel DNA umano è stato stimato dal Progetto Genoma Umano e oscilla tra 20.000 e 25.000. Questi geni sono responsabili di determinare lo stato di salute di un individuo e influenzano chi sia e chi diventerà.

### **La scoperta del DNA e i suoi pionieri**

La scoperta del DNA è il risultato di numerosi esperimenti scientifici condotti nel corso del tempo. Le prime ricerche significative risalgono alla fine degli anni '20 del XX secolo e sono attribuite a un medico inglese di nome **Frederick Griffith**, noto per l'esperimento di trasformazione di Griffith. Inizialmente, Griffith denominò il DNA come il "**principio trasformante**" e erroneamente lo considerò una proteina.

Successivamente, il biologo americano **Oswald Avery**, con la collaborazione di altri scienziati, continuò gli esperimenti tra gli anni '30 e '40. Avery dimostrò che il "principio trasformante" di Griffith non era una proteina, ma un tipo di acido nucleico.

La struttura esatta del DNA rimase un mistero fino al 1953, quando **James Watson** e **Francis Crick** proposero il famoso "modello della doppia elica" per descrivere la disposizione dei nucleotidi all'interno dell'acido desossiribonucleico. Questa scoperta rivoluzionaria permise la comprensione dei processi biologici che coinvolgono il DNA, come la replicazione, la formazione dell'RNA (un altro acido nucleico) e la sintesi delle proteine.

Per giungere al modello di Watson e Crick, è stato essenziale anche il contributo di altri scienziati come Rosalind Franklin, **Maurice Wilkins** ed **Erwin Chargaff**.

## **STRUTTURA DEL DNA**

La struttura del DNA è notevolmente affascinante e cruciale per la comprensione dei suoi meccanismi fondamentali.

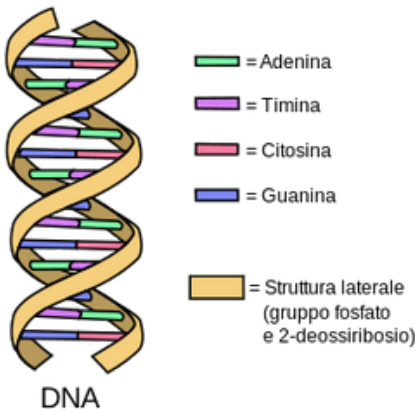
Il DNA è essenzialmente una lunga molecola costituita da due filamenti di **nucleotidi**, noti come **filamenti polinucleotidici**, che sono uniti tra loro e si avvolgono a formare una doppia elica.

In questa **struttura a doppia elica**, i nucleotidi sono disposti in modo preciso. Gli **zuccheri** e i **gruppi fosfato** formano lo scheletro esterno di ciascun filamento, mentre le **basi azotate** si orientano verso l'asse centrale della doppia elica.

La struttura del DNA è guidata da uno zucchero pentoso chiamato **desossiribosio**, che è costituito da 5 atomi di carbonio. Tra questi, tre meritano una menzione particolare:

- **Carbonio 1:** Questo carbonio si lega alle basi azotate.
- **Carbonio 2:** Il nome "desossiribosio" deriva dalla mancanza di atomi di ossigeno legati al carbonio 2.
- **Carbonio 5:** Questo carbonio si lega al gruppo fosfato.

La comprensione della struttura del DNA è fondamentale per studiare i suoi processi chiave, come la replicazione e la sintesi proteica.



## Nucleotidi e Basi Azotate del DNA: Una Visione Dettagliata

Il DNA è composto da quattro tipi di nucleotidi distinti. La loro unica differenza risiede nella base azotata, mentre lo scheletro pentoso-gruppo fosfato rimane costante.

Le basi azotate presenti nel DNA sono quattro: **adenina** (A), **guanina** (G), **citocina** (C), e **timina** (T). Queste basi possono essere suddivise in due categorie principali:

1. **Purine**: Questa classe comprende adenina e guanina, molecole eterocicliche caratterizzate da un doppio anello.
2. **Pirimidine**: Questa categoria include citosina e timina, che sono invece molecole eterocicliche con un solo anello.

L'aspetto più affascinante della struttura del DNA, rivelato dal modello a doppia elica di Watson e Crick, è la formazione di **coppie di basi azotate**. Ogni base azotata su un filamento di DNA si lega in modo complementare a una base sul filamento opposto, formando appaiamenti specifici. L'adenina si appaia esclusivamente con la timina, mentre la citosina si lega solo alla guanina. Questa complementarità tra le basi azotate è un aspetto cruciale della struttura del DNA.

Questi appaiamenti specifici tra le basi azotate rappresentano la chiave per spiegare le dimensioni fisiche del DNA e la sua straordinaria stabilità. Per dare un'idea della grandezza del DNA, si pensi che una molecola tipica di DNA umano contiene circa 3,3 miliardi di coppie di basi azotate (che corrispondono a circa 3,3 miliardi di nucleotidi per filamento).

## DNA: Legame tra i Nucleotidi e Orientamento dei Filamenti

Nel DNA, i nucleotidi di ciascun filamento sono connessi tra loro attraverso **legami fosfodiesterici**, che collegano il gruppo fosfato di un nucleotide al cosiddetto "carbonio 5" del nucleotide successivo.

Inoltre, i filamenti di DNA presentano due estremità distinte, denominate 5' (letta "cinque primo") e 3' (letta "tre primo"). Per convenzione, i biologi e i genetisti hanno stabilito che l'estremità 5' rappresenta l'inizio di un filamento di DNA, mentre l'estremità 3' rappresenta la sua estremità.

Un aspetto fondamentale del "modello a doppia elica" proposto da Watson e Crick è l'orientamento opposto dei due filamenti costituenti il DNA. Ciò implica che l'estremità 5' di un filamento si lega all'estremità 3' del filamento complementare e viceversa. Questa complementarità è essenziale per la stabilità e la struttura a doppia elica del DNA.

## **LOCALIZZAZIONE DEL DNA**

Con alcune eccezioni, le cellule degli organismi eucarioti ospitano un compartimento interno noto come nucleo cellulare, o semplicemente nucleo.

In questi organismi, il DNA risiede all'interno del nucleo cellulare.

È fondamentale notare che le molecole di DNA presenti all'interno del nucleo delle numerose cellule che compongono un organismo eucariotico sono identiche tra loro e derivano da un processo di replicazione iniziato con la fecondazione e la formazione dell'embrione.

Inoltre, va sottolineato che si tratta di DNA "personale": il DNA di un individuo è unico rispetto a quello di un altro individuo.

### **DNA e Cromosomi**

All'interno del nucleo degli organismi eucarioti, il DNA è or-

-organizzato in strutture chiamate cromosomi. Ciascun cromosoma contiene una specifica porzione di DNA associata a proteine particolari, tra cui istoni, coesine e condensine. Questa associazione tra il DNA e le suddette proteine è nota come cromatina.

### **DNA Mitochondriale: una Breve Introduzione**

All'interno delle cellule degli organismi eucarioti si trovano organelli di vitale importanza noti come mitocondri.

I mitocondri ospitano molecole di DNA, denominato DNA mitocondriale. Questo tipo di DNA condivide alcune somiglianze con il DNA presente nel nucleo cellulare, ma presenta anche alcune differenze significative. Ad esempio, a differenza del DNA nucleare, il DNA mitocondriale non è organizzato in cromosomi, contiene molte meno basi azotate ed è composto da soli 37 geni.

## **FUNZIONI DEL DNA**

Il DNA svolge un ruolo fondamentale all'interno delle cellule, contribuendo a regolare i processi biologici essenziali per il funzionamento di un organismo. Il DNA è composto da sequenze specifiche di nucleotidi chiamate geni, dai quali derivano le proteine, macromolecole biologiche indispensabili per orchestrare i meccanismi cellulari.

Il processo di sintesi proteica può essere suddiviso in due fasi principali:

1. **Trascrizione del DNA in RNA:** Durante questa fase, un enzima noto come RNA polimerasi interagisce con il DNA, creando una copia complementare di RNA chiamata RNA messaggero (mRNA). Questo passaggio consente di trasferire le informazioni contenute nel DNA in una forma leggibile per la cellula.
2. **Traduzione dell'RNA messaggero in Proteine:** In questa fase finale, complessi macromolecolari noti come ribo-

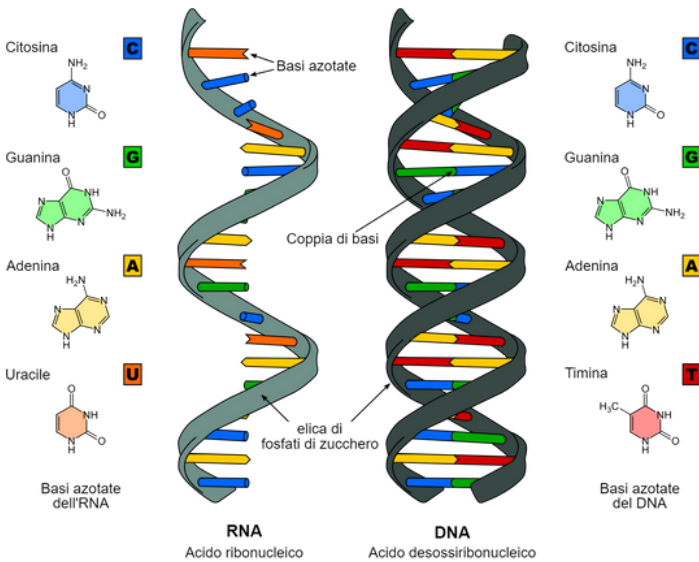
-somi traducono le sequenze di nucleotidi nell'mRNA in catene di aminoacidi, le unità costituenti delle proteine. Questo processo è fondamentale per la produzione di proteine che svolgono molteplici ruoli all'interno della cellula.

Il flusso delle informazioni genetiche dal DNA all'RNA alle proteine è conosciuto come il "dogma centrale" della biologia molecolare.

### Ruolo del DNA Mitocondriale

Le Sue Funzioni Il DNA mitocondriale ha una funzione specifica nei mitocondri delle cellule. Questo DNA è responsabile della produzione di enzimi necessari per un processo cruciale chiamato fosforilazione ossidativa.

## L'RNA



L'RNA, o **acido ribonucleico**, rappresenta una macromolecola biologica inclusa nella categoria degli acidi nucleici, rivestendo un ruolo cruciale nel processo di sintesi proteica, attraverso il quale le proteine vengono generate a



partire dal DNA. La sintesi proteica è un insieme di complessi processi cellulari che contribuiscono alla formazione delle proteine, anch'esse essenziali come macromolecole biologiche per garantire la sopravvivenza, lo sviluppo e il corretto funzionamento delle cellule negli organismi viventi.

## Storia dell'RNA

Le prime ricerche sull'RNA risalgono al 1868, anno in cui **Friedrich Miescher** fece la scoperta degli acidi nucleici. Tuttavia, le scoperte più significative riguardanti l'RNA si sono verificate tra la fine degli anni '50 e l'inizio degli anni '60 del Novecento. Tra gli scienziati coinvolti in queste scoperte, **Severo Ochoa**, **Alex Rich**, **David Davies** e **Robert Holley** meritano una menzione speciale. Nel 1977, un gruppo di ricercatori guidato da Philip Sharp e Richard Roberts svelò il processo di splicing degli introni, mentre nel 1980 Thomas Cech e Sidney Altman identificarono i ribozimi.

## STRUTTURA DELL'RNA

Dal punto di vista chimico e biologico, l'RNA è classificato come un **biopolimero**. I biopolimeri sono grandi molecole naturali costituite da catene o filamenti di unità molecolari più piccole, chiamate monomeri. I monomeri che costituiscono l'RNA sono noti come nucleotidi.

Le molecole di RNA sono generalmente composte da **single catene di nucleotidi**, conosciute come **filamenti polinucleotidici**. La lunghezza degli RNA nelle cellule può variare da meno di un centinaio a diverse migliaia di nucleotidi, a seconda del ruolo specifico che svolgono.

I nucleotidi, per definizione, sono le unità molecolari di base

costituenti degli acidi nucleici RNA e DNA. Dal punto di vista strutturale, un nucleotide generico è composto da tre componenti principali:

- Un **gruppo fosfato**, derivato dall'acido fosforico.
- Un **pentoso**, uno zucchero con cinque atomi di carbonio.
- Una **base azotata**, che è una molecola eterociclica aromatica.

Il pentoso funge da elemento centrale del nucleotide, fornendo i punti di legame per il gruppo fosfato e la base azotata.

Per semplificare lo studio e la descrizione delle molecole organiche, i chimici hanno assegnato numeri ai carboni costituenti queste molecole. Pertanto, i 5 atomi di carbonio di un pentoso sono numerati come carbonio 1, carbonio 2, carbonio 3, carbonio 4 e carbonio 5. Spieghiamo che il criterio di numerazione è piuttosto complesso e non necessita di ulteriori dettagli in questo contesto. Il ribosio è lo zucchero a 5 atomi di carbonio che caratterizza la struttura dei nucleotidi dell'RNA. Tra i 5 atomi di carbonio del ribosio, alcuni meritano una menzione speciale:

- Il **carbonio 1**, poiché è il sito in cui la base azotata si lega attraverso un legame N-glicosidico.
- Il **carbonio 2**, che differenzia il pentoso nei nucleotidi dell'RNA da quello nei nucleotidi del DNA. Nel ribosio, il carbonio 2 è legato a un atomo di ossigeno e a un atomo di idrogeno, formando un gruppo ossidrilico OH.
- Il **carbonio 3**, coinvolto nel legame tra due nucleotidi consecutivi.
- Il **carbonio 5**, che si lega al gruppo fosfato mediante un legame fosfodiesterico. Gli RNA utilizzano il ribosio come zucchero caratteristico, quindi i nucleotidi dell'RNA sono chiamati ribonucleotidi.

L'RNA presenta 4 tipi di nucleotidi distinti, differenziati solo dalla loro base azotata. Le quattro basi azotate dell'RNA sono: adenina (A), guanina (G), citosina (C) e uracile (U). L'adenina e la guanina appartengono alla classe delle purine, che sono composti eterociclici aromatici a doppio anello. La citosina e l'uracile rientrano nella categoria delle pirimidine, composti eterociclici aromatici ad anello singolo.

Ciascun nucleotide che compone una catena di RNA si lega al nucleotide successivo attraverso un **legame fosfodiesterico** tra il carbonio 3 del pentoso e il gruppo fosfato del nucleotide immediatamente successivo.

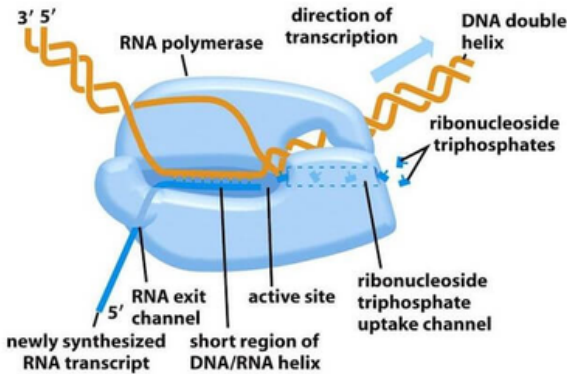
Un filamento di RNA presenta due estremità, chiamate **estremità 5'** (letta come "estremità cinque primo") ed **estremità 3'** (letta come "estremità tre primo"). La convenzione stabilisce che l'estremità 5' rappresenta la testa del filamento di RNA, mentre l'estremità 3' rappresenta la coda. Chimicamente, l'estremità 5' corrisponde al gruppo fosfato del primo nucleotide nella catena, mentre l'estremità 3' è situata sul carbonio 3 dell'ultimo nucleotide nella catena. Nei libri di genetica e biologia molecolare, questa organizzazione è descritta come  $P-5' \rightarrow 3'-OH$ , dove "P" indica l'atomo di fosforo del gruppo fosfato.

## LOCALIZZAZIONE DELL'RNA

Nelle cellule eucariotiche (che contengono un nucleo), le molecole di RNA possono essere presenti sia nel **nucleo** che nel **citoplasma**. Questa distribuzione varia a seconda dei processi cellulari, alcuni dei quali coinvolgono l'RNA nel nucleo, mentre altri avvengono nel citoplasma.

## SINTESI DELL'RNA

La **sintesi dell'RNA** coinvolge un enzima intracellulare noto come **RNA polimerasi**, che è una proteina.



Questa RNA polimerasi, all'interno della cellula, utilizza il DNA come modello per generare l'RNA, agendo come una sorta di copiatrice che trascrive il DNA in un linguaggio RNA. Questo processo è chiamato trascrizione.

Negli organismi eucariotici, come gli esseri umani, ci sono tre classi di RNA polimerasi: RNA polimerasi I, RNA polimerasi II e RNA polimerasi III, ognuna delle quali sintetizza tipi specifici di RNA con diversi ruoli biologici.

L'RNA polimerasi agisce seguendo una serie di passaggi obbligati:

1. Riconosce il sito di inizio della trascrizione sul DNA.
2. Si lega al DNA.
3. Separa i due filamenti del DNA, permettendo l'accesso all'RNA polimerasi a uno dei filamenti.
4. Inizia la sintesi del trascritto di RNA.

Durante questo processo, l'RNA polimerasi aggiunge ribonucleotidi alla molecola di RNA nascente e si sposta sul filamento di DNA modello in direzione 3'→5', sintetizzando l'RNA in direzione 5'→3'.

Dopo la trascrizione, l'RNA subisce alcune modifiche, tra cui l'aggiunta di sequenze di nucleotidi alle estremità e la rimo-

-zione degli introni attraverso un processo chiamato splicing. Di conseguenza, l'RNA risultante è leggermente diverso dal segmento di DNA originale, solitamente più corto.

## TIPOLOGIE DI RNA

Esistono diverse varietà di RNA con differenti ruoli all'interno delle cellule. Tra i più noti e studiati troviamo:

1. **RNA di trasporto (tRNA):** Questo tipo di RNA è coinvolto nel trasporto degli aminoacidi durante la sintesi delle proteine. Il tRNA assicura che gli aminoacidi corretti siano posizionati nella sequenza giusta per formare una proteina funzionale.
2. **RNA messaggero (mRNA):** L'mRNA porta le informazioni genetiche dal DNA al ribosoma, dove avviene la sintesi delle proteine. È una sorta di copia delle istruzioni genetiche contenute nel DNA.
3. **RNA ribosomiale (rRNA):** Questo tipo di RNA è una componente fondamentale dei ribosomi, le strutture cellulari responsabili della sintesi delle proteine. L'rRNA aiuta a catalizzare la reazione chimica che unisce gli aminoacidi durante la sintesi delle proteine.
4. **Piccolo RNA nucleare (snRNA):** Gli snRNA sono coinvolti nel processo di splicing, che è il taglio e la rimozione degli introni dall'mRNA prima della sua traduzione in proteine. Gli snRNA contribuiscono a garantire che l'mRNA finale sia corretto e funzionale.

Sebbene questi tipi di RNA abbiano ruoli specifici diversi, lavorano tutti insieme per realizzare un obiettivo comune: la sintesi delle proteine a partire dalle istruzioni contenute nel DNA.

Inoltre, ci sono altri tipi di RNA nelle cellule degli organismi eucariotici, come:

- **MicroRNA (miRNA):** Questi sono filamenti di RNA molto brevi, composti da poco più di 20 nucleotidi, che svolgono un ruolo nella regolazione dell'espressione genica.
- **RNA dei ribozimi:** Questi sono RNA che hanno un'attività catalitica simile agli enzimi e sono coinvolti in una varietà di processi cellulari.

Anche gli miRNA e gli RNA dei ribozimi contribuiscono al processo di sintesi delle proteine, lavorando insieme agli altri tipi di RNA menzionati in precedenza.

## FUNZIONI DEL RNA

L'RNA è una fondamentale macromolecola biologica che svolge un ruolo cruciale nella **trasmissione delle informazioni genetiche dal DNA alle proteine**. Questa catena lunga di biopolimeri è composta da unità molecolari chiamate aminoacidi.

Possiamo considerare l'RNA come una sorta di **dizionario dell'informazione genetica**. Questo dizionario consente di tradurre i segmenti di DNA, noti come geni, in sequenze di aminoacidi che costituiscono le proteine. Una descrizione comune della funzione dell'RNA è che si occupa della codifica, decodifica, regolazione ed espressione dei geni.

L'RNA gioca un ruolo chiave nel dogma centrale della biologia molecolare, il quale stabilisce che l'informazione genetica fluisce dal DNA all'RNA e infine alle proteine (DNA → RNA → proteine).

### Trascrizione e Traduzione

In breve, la **trascrizione** è il processo cellulare che porta alla creazione di molecole di RNA partendo dal DNA. La **traduzione**, d'altra parte, comprende una serie di processi cellulari che culminano nella produzione di proteine a partire dalle molecole di RNA generate durante la trascrizione.

La trascrizione prende il nome dal fatto che il linguaggio a base di nucleotidi del DNA viene convertito in un linguaggio simile ma basato sugli aminoacidi dell'RNA. Questo processo coinvolge vari tipi di RNA, tra cui l'mRNA e l'rRNA.

# LEGGI DELL'EREDITARIETÀ MENDELIANA

Le caratteristiche di un individuo sono il risultato del patrimonio genetico ereditato dai suoi genitori. La trasmissione di questo patrimonio segue leggi biologiche precise. Queste leggi furono formulate alla fine dell'Ottocento, quando il DNA (acido desossiribonucleico), una grande molecola composta da nucleotidi, fu scoperto come la sostanza fondamentale dei geni e responsabile della trasmissione dei caratteri ereditari. In quel periodo, tuttavia, non si conosceva ancora l'esistenza dei geni stessi.

## MENDEL E L'ESPERIMENTO CON I PISELLI

**Gregor Mendel**, noto come il padre della genetica, era un monaco con una forte inclinazione per la scienza. Originario di una cittadina dell'attuale Repubblica Ceca, ha trascorso la sua vita nel monastero di Brno, dove ha creato un orto sperimentale dedicato allo studio degli incroci delle piante. Le sue ricerche si concentravano sul pisello (*Pisum sativum*), una pianta con molte varietà facilmente coltivabili e incrociabili. Mendel utilizzava un pennello per trasferire il polline da un fiore all'altro e successivamente osservava i risultati degli incroci.

Durante le sue osservazioni, Mendel ha individuato **sette caratteristiche distintive delle sue piante di pisello**, ognuna delle quali aveva due possibili alternative. Queste caratteristiche comprendevano la **forma del baccello** (gonfio o sgonfio), il **colore del fiore** (porpora o bianco), la



**forma del seme** (liscia o rugosa) e il **colore del seme** (giallo o verde). Oggi, le caratteristiche osservabili di una pianta o di un animale sono chiamate "**caratteri**", e una particolare forma di carattere è definita "tratto". Mendel ha condotto incroci tra le piante e ha notato che alcuni tratti si ripresentavano nella generazione successiva, mentre altri no, per poi riapparire in generazioni successive.

Dopo otto anni di meticoloso lavoro e centinaia di incroci rigorosamente condotti, Mendel ha analizzato i risultati dei suoi esperimenti e ha formulato i **principi dell'ereditarietà**, che ha presentato al pubblico nel 1865. Inizialmente, il lavoro di Mendel non fu pienamente compreso e apprezzato, ma all'inizio del Novecento, quando furono scoperti i cromosomi e il processo di meiosi, i genetisti trovarono una spiegazione per le teorie del monaco ceco, confermandone la validità. Per comprendere appieno le leggi di Mendel, è importante introdurre il concetto di "allele".

carattere	colore del seme	aspetto del seme	colore del fiore	posizione del fiore	altezza del fusto	colore del baccello	forma del baccello
dominante	 giallo	 liscio	 rosso	 assiale	 alto	 verde	 gonfio
recessivo	 verde	 grinzoso	 bianco	 terminale	 basso	 giallo	 sgonfio

## GLI ALLELI

Le caratteristiche dei piselli studiate da Mendel sono influenzate dai geni situati sui cromosomi. Anche nelle piante di pisello, così come negli esseri umani, il DNA è organizzato in coppie di cromosomi omologhi: 7 coppie, per un totale di 14 cromosomi (mentre negli esseri umani ci sono 46 cromosomi, tra cui 22 coppie omologhe e due cromosomi sessuali). Ogni gene può esistere in più varianti,

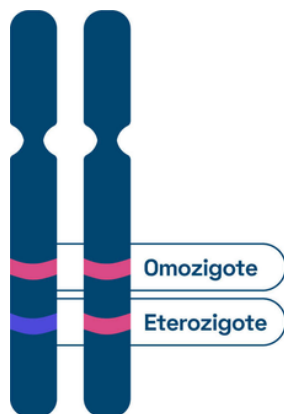
ciascuna delle quali presenta una sequenza leggermente diversa. Queste varianti sono chiamate "**alleli**". Gli alleli di un gene si trovano nelle stesse posizioni (loci) sui cromosomi omologhi, il che significa che in un individuo ogni gene è presente in due copie e queste copie possono essere identiche o diverse.

Per un dato carattere, il genotipo è definito **omozigote** se entrambi gli alleli sono identici ed **eterozigote** se gli alleli sono diversi. Un allele è considerato **dominante** se il fenotipo corrispondente si manifesta sia quando il genotipo è omozigote che quando è eterozigote. Invece, un allele è definito **recessivo** se il fenotipo si manifesta solo quando il genotipo è omozigote. Per rappresentare questi concetti, vengono utilizzate lettere dell'alfabeto: un allele è indicato con una lettera maiuscola se è dominante, e con una lettera minuscola se è recessivo. Ad esempio, AA indica un individuo omozigote per l'allele dominante, aa indica un individuo omozigote per l'allele recessivo, mentre Aa indica un individuo eterozigote.

Tornando agli esperimenti di Mendel, il colore dei fiori delle piante di pisello può essere porpora (P) o bianco (p). Poiché il colore bianco è un tratto recessivo, una pianta avrà fiori bianchi solo se ha un genotipo pp. In tutti gli altri casi (genotipo PP o Pp), i fiori saranno viola. I fiori porpora e bianchi rappresentano due fenotipi diversi che derivano da tre possibili genotipi (PP, Pp e pp).

Nella riproduzione sessuata, un nuovo individuo si forma dalla fusione di due gameti, uno maschile e uno femminile. I gameti vengono prodotti attraverso la meiosi, un processo di divisione cellulare in cui le cellule risultanti sono aploidi, ovvero contengono solo una copia di ciascun cromosoma omologo. Quando i gameti si fondono (fecondazione), si ripristina il numero completo di cromosomi. Durante la meiosi, si verifica un importante evento chiamato ricombi-

-nazione genetica, in cui porzioni di cromosomi omologhi si scambiano tra loro (attraverso il crossing-over). Pertanto, ogni gamete contiene una combinazione di alleli diversa da quella dei cromosomi parentali. Il genotipo di un individuo è il risultato degli alleli presenti nei gameti che hanno partecipato alla sua formazione.



## LE LEGGI DELL'EREDITARIETÀ DI MENDEL

### Prima legge di Mendel

Mendel osservò che quando incrociava due varietà di piselli che differivano per un singolo carattere, ad esempio una varietà con semi lisci e un'altra con semi rugosi, i loro ibridi della prima generazione (**F1**) avevano tutti semi lisci. La "**Legge della Dominanza dei Caratteri**" afferma che quando si incrociano individui che differiscono per un solo carattere, nella prima generazione si otterranno individui che mostrano tutti lo stesso tratto. Ciò avviene perché, nel caso dell'incrocio tra due linee, una delle quali è omozigote per un carattere dominante (AA) e l'altra è omozigote per un carattere recessivo (aa), tutti gli ibridi avranno il genotipo Aa e quindi esprimeranno il carattere dominante.

## Seconda legge di Mendel

Mendel procedette poi osservando che quando incrociava tra loro gli ibridi della generazione F<sub>1</sub>, i tratti che erano scomparsi nella prima generazione riapparivano nella generazione F<sub>2</sub>. In questa nuova generazione, le piante presentavano sia semi lisci che semi rugosi, in una proporzione molto vicina al rapporto di 3:1. Questo fenomeno è spiegato dalla "**Legge della Segregazione**", che afferma che nella seconda generazione ottenuta incrociando gli ibridi della prima generazione, si avranno 3/4 degli individui con un tratto e 1/4 con l'altro tratto. Questo si verifica perché gli alleli responsabili di un particolare carattere si separano (si segregano) e vengono trasmessi a gameti diversi durante la formazione dei gameti.

Se analizziamo il genotipo, vediamo che gli individui con il carattere dominante hanno un 1/3 di probabilità di avere un genotipo omozigote (AA) e un 2/3 di probabilità di avere un genotipo eterozigote (Aa). In altre parole, se entrambi i genitori hanno il genotipo Aa, il 25% dei loro figli avrà il genotipo AA, il 50% avrà il genotipo Aa, il 25% avrà il genotipo aa (poiché i genotipi Aa e aA sono equivalenti), e il 25% avrà il genotipo aa. Solo gli individui con il genotipo aa mostreranno il carattere recessivo, mentre gli altri esprimeranno il carattere dominante.

## Terza legge di Mendel

Mendel successivamente esaminò una situazione più complessa che coinvolgeva due caratteri diversi, come l'incrocio tra piselli gialli a semi lisci e piselli verdi a semi rugosi. Dalle sue osservazioni, Mendel dedusse che quando si incrociano individui che differiscono per due o più caratteri, questi caratteri possono combinarsi in modo in-

-dipendente e in tutte le possibili configurazioni. Questa legge è conosciuta come la "Legge dell'Assortimento Indipendente". La spiegazione di questo fenomeno risiede nel fatto che ogni coppia di alleli viene ereditata in modo del tutto indipendente dalle altre, portando a tutte le combinazioni possibili di alleli.

In questo tipo di incrocio, emergono anche fenotipi (come piselli gialli a semi rugosi o piselli verdi a semi lisci) che non erano presenti nei genitori originali. Questi fenotipi risultanti da nuove combinazioni di caratteri vengono chiamati "fenotipi ricombinanti". La Legge dell'Assortimento Indipendente sottolinea l'importanza della separazione indipendente dei geni durante la formazione dei gameti, il che consente una vasta diversità nella prole.

# GENETICA MOLECOLARE E APPLICAZIONI MODERNE

La **genetica molecolare** è una branca della biologia che si occupa dello studio dei meccanismi molecolari e delle basi genetiche dell'ereditarietà, della trasmissione delle informazioni genetiche e dei processi di regolazione genica all'interno dei singoli organismi. Questo campo di ricerca si concentra sul livello molecolare del materiale genetico, cioè sullo studio dei geni e delle molecole che costituiscono il DNA, dell'RNA e delle proteine.

Ecco alcuni dei principali aspetti studiati nella genetica molecolare:

1. **Struttura del DNA:** La genetica molecolare si occupa dell'analisi della struttura chimica del DNA, compreso il suo doppio elico e le sequenze di basi che lo compongono.
2. **Replicazione del DNA:** Questo campo studia come il DNA viene duplicato prima della divisione cellulare, garantendo la conservazione delle informazioni genetiche nelle cellule figlie.
3. **Trascrizione dell'RNA:** Si analizza come il DNA viene trascritto in molecole di RNA, inclusi l'RNA messaggero (mRNA), l'RNA ribosomiale (rRNA) e l'RNA di trasporto (tRNA).
4. **Traduzione dell'RNA:** Questo processo riguarda come le sequenze di mRNA vengono tradotte in sequenze di amminoacidi per la produzione di proteine.

5. **Regolazione genica:** La genetica molecolare esamina come i geni sono regolati e controllati all'interno delle cellule. Ciò include lo studio dei fattori di trascrizione e delle vie di segnalazione cellulari che influenzano l'espressione genica.

6. **Mutazioni genetiche:** Questo campo si concentra sulle variazioni nella sequenza del DNA, note come mutazioni, e sulle loro implicazioni per la genetica e la biologia molecolare.

7. **Tecnologie genetiche:** La genetica molecolare sviluppa e utilizza una serie di tecniche di laboratorio per studiare il DNA, l'RNA e le proteine, tra cui la PCR (reazione a catena della polimerasi), la sequenziatura del DNA e le tecniche di manipolazione genetica come la clonazione e l'ingegneria genetica.

## AZIONE E NATURA CHIMICA DEI GENI

All'inizio del XX secolo, mentre le leggi di Mendel venivano riscoperte ed estese, i ricercatori si interrogavano sulla modalità con cui i geni potessero influenzare le caratteristiche ereditarie degli individui.

Un esperimento illuminante coinvolse ceppi di topi selezionati, che potevano essere considerati praticamente puri. I ricercatori decisero di incrociare due ceppi differenti, entrambi albinici. Contro ogni previsione, tutti i figli della prima generazione ibrida risultarono pigmentati. Questo sembrava in contrasto con le leggi dell'ereditarietà poiché l'albinismo è un fenotipo recessivo. Di conseguenza, i genitori albinici dei topi pigmentati avrebbero dovuto mancare totalmente dei geni necessari per produrre la melanina.

Da un punto di vista genetico formale, questa situazione può essere spiegata supponendo l'esistenza di due loci,

chiamati "A" e "B", coinvolti nella produzione di melanina. Si ipotizzò che un ceppo parentale avesse il genotipo aaBB, mentre l'altro avesse il genotipo AAbb. I figli presentavano tutti il genotipo AaBb, quindi sia il "fattore A" sia il "fattore B" erano disponibili per la produzione di pigmento.

La necessità di due loci trova una spiegazione biochimica se si considera che i geni sono responsabili della produzione di enzimi. Supponiamo che i loci A e B codifichino per due diversi enzimi che agiscono nella stessa catena metabolica per la produzione di melanina. Immaginiamo che l'allele A produca l'enzima necessario per una reazione, mentre l'allele a non funzioni, e che l'allele B produca l'enzima per un'altra reazione, mentre l'allele b sia inattivo. In entrambi i ceppi di topi mancava un enzima, interrompendo così la catena metabolica. Questa situazione è chiamata blocco metabolico. Negli incroci, invece, poiché è presente un allele funzionante per entrambi i loci, tutti gli enzimi necessari sono disponibili, permettendo il corretto svolgimento della catena metabolica.

Da esperimenti di questo tipo si è dedotto l'ipotesi che ogni gene corrisponda a un enzima. Tuttavia, oltre alle proteine enzimatiche, esistono proteine non enzimatiche con forme ereditabili, e alcune proteine sono formate da diverse catene polipeptidiche. Attualmente, sappiamo che a ogni gene strutturale corrisponde una catena polipeptidica.

## COMPOSIZIONE CHIMICA DEI GENI

Un interrogativo cruciale riguardo ai geni era la loro natura chimica. Nei cromosomi degli eucarioti, due principali tipi di macromolecole dominavano la scena: **proteine** ed **acidi nucleici**.

Una chiave per risolvere questo enigma fu fornita dagli studi sugli organismi più semplici. Nel 1928, venne scoperto il fe-



-nomeno della **trasformazione batterica**. I batteri si riproducono solo attraverso divisione asessuata, producendo due cellule geneticamente identiche. Questo rese possibile ottenere ceppi di batteri praticamente identici geneticamente. Tuttavia, si scoprì che aggiungendo un estratto di batteri morti di un ceppo geneticamente diverso a una cultura di batteri di un ceppo non virulento, si osservava l'emergere di batteri con le caratteristiche genetiche del ceppo "donatore". Ciò suggeriva che anche quando le cellule venivano distrutte fisicamente, i geni mantenevano la loro identità e potevano essere incorporati da batteri vivi che li incorporavano nel loro patrimonio genetico.

Nel 1943, **Avery, MacLeod e McCarty** condussero esperimenti con due ceppi di *Diplococcus pneumoniae*, un batterio in grado di causare polmoniti nei mammiferi. Uno dei ceppi era virulento, ovvero letale per i topi, mentre l'altro non lo era. Quando aggiunsero un estratto di batteri morti virulenti a una coltura di batteri non virulenti, osservarono che questi ultimi diventavano virulenti. L'estratto di batteri virulenti doveva contenere i geni, ma quale delle varie sostanze presenti era la responsabile? Doveva trattarsi di una macromolecola, ma quale?

Per rispondere a questa domanda, i ricercatori separarono chimicamente polisaccaridi, proteine ed acidi nucleici dall'estratto e li aggiunsero separatamente a colture di batteri non virulenti. Solo le colture alle quali venivano aggiunti gli acidi nucleici diventavano virulenti. Ulteriori esperimenti dimostrarono che la capacità trasformatrice si manteneva quando gli acidi nucleici venivano degradati da un enzima che agisce sull'RNA, ma veniva persa quando il DNA veniva degradato da un enzima specifico. Questi risultati confermarono che il materiale responsabile della trasformazione (cioè la sostanza costituente i geni) era il DNA.

Questa scoperta fu sorprendente poiché, fino ad allora, si riteneva più plausibile che l'informazione genetica fosse veicolata dalle proteine, essendo molecole più complesse, composte da venti tipi di amminoacidi, a differenza dei soli quattro desossiribonucleotidi del DNA.

Inoltre, il ruolo del DNA fu ulteriormente confermato dal fatto che era possibile indurre alcune cellule a produrre virus completi trattandole con solo l'acido nucleico di determinati virus.

## L'ARCHIVIO DELL'INFORMAZIONE GENETICA

Come già abbiamo detto, l'archivio dell'informazione genetica è custodita principalmente nel **DNA**.

Considerando che in ciascuna posizione di un filamento di DNA possono trovarsi quattro diversi desossiribonucleotidi, è possibile assegnare 2 bit di informazione a ciascuno di essi (dato che  $2^2$  elevato alla potenza di 2 è uguale a 4).

La duplicazione dell'informazione genetica avviene prima della divisione cellulare attraverso il processo di **replicazione del DNA**.

L'informazione contenuta in un frammento di DNA viene duplicata in un filamento di RNA mediante un processo noto come **trascrizione**. In questo processo, l'informazione genetica rimane sostanzialmente invariata poiché i ribonucleotidi sono molto simili ai corrispondenti desossiribonucleotidi.

Uno dei tipi più comuni di RNA è l'**RNA messaggero** (mRNA), il quale ha il compito di trasportare l'informazione dal DNA ai ribosomi, dove avviene la sintesi delle proteine. Gli mRNA sono molecole a vita breve che vengono successivamente degradate.

Durante la sintesi proteica, i ribosomi devono interpretare

una sequenza di nucleotidi e produrre una sequenza precisa di amminoacidi. Poiché esistono circa 20 tipi di amminoacidi nelle proteine normali e ciascun amminoacido richiede tra 4 e 5 bit di informazione (dato che 2 elevato alla potenza di 4 è uguale a 16 e 2 elevato alla potenza di 5 è uguale a 32), è necessaria una sequenza di 3 nucleotidi (chiamata tripletta) per rappresentare un amminoacido.

Il **codice genetico** rappresenta la regola di corrispondenza tra le triplette e gli amminoacidi ed è lo stesso per tutti gli organismi terrestri. Questo fatto costituisce una forte evidenza a sostegno dell'origine comune di tutte le specie conosciute. Poiché esistono 64 triplette (2 elevato alla potenza di 6), alcune di esse sono sinonime, il che significa che rappresentano lo stesso amminoacido. Questa caratteristica è nota come "**degenerazione**" del codice genetico. Inoltre, ci sono tre triplette chiamate "**nonsense**" che non codificano per alcun amminoacido e segnalano la fine della catena proteica.

Tutte le sostanze organiche, tranne le più elementari, presenti in un organismo, sono costituite da proteine o sono prodotte da enzimi proteici. Pertanto, i geni determinano la composizione di un individuo.

Negli anni '70 sono state scoperte alcune eccezioni alla direzione del flusso di informazione genetica. In alcuni virus, il materiale genetico è costituito da RNA, che può essere replicato in due modi.

Nei retrovirus, si verifica una **trascrizione inversa**, ossia la produzione di DNA a partire dall'RNA virale. Questo DNA viene integrato nel genoma della cellula ospite e da esso si ottiene un nuovo RNA virale.

In altri virus, l'RNA virale può essere replicato in modo simile al DNA.

In ogni caso, in tutti gli organismi basati su cellule, il DNA rimane la sola molecola in grado di garantire la continuità delle caratteristiche ereditarie.

## LE MUTAZIONI: DALLA GENETICA ALLA BIOLOGIA MOLECOLARE

Le **mutazioni** sono alterazioni nei caratteri genetici di un individuo che non erano presenti nei suoi genitori. Questi cambiamenti possono derivare da errori durante il processo di replicazione del genoma. Le mutazioni possono essere suddivise in due categorie principali:

1) **Mutazioni Germinali**: Queste mutazioni sono ereditabili e vengono trasmesse alla prole attraverso i gameti. Sono presenti in tutte le cellule dell'organismo. Le mutazioni germinali possono essere di diversi tipi:

- **Monogeniche o Mendeliane**: Coinvolgono un singolo gene.
- **Mitocondriali**: Sono dovute a mutazioni nel DNA mitocondriale.
- **Multifattoriali**: Coinvolgono due o più geni, ma nessuno di essi è da solo sufficiente a causare una patologia. Queste mutazioni sono influenzate anche da molteplici fattori ambientali.
- **Cromosomiche**: Sono causate da anomalie strutturali dei cromosomi.
- **Genomiche**: Coinvolgono anomalie nel numero dei cromosomi.

2) **Mutazioni Somatiche**: Queste mutazioni si verificano in una singola cellula dell'organismo e vengono trasmesse solo alle cellule discendenti di quella cellula originaria, formando un clone cellulare. Non possono essere ereditate dalla prole poiché coinvolgono cellule che non danno origine alle cellule della futura generazione. Le mutazioni somatiche sono spesso coinvolte nella formazione dei tumori e nell'invecchiamento.

**Le Mutazioni Puntiformi:** Queste sono mutazioni che coinvolgono solo una piccola porzione di un gene. Quando queste mutazioni interessano una parte di un gene che viene tradotta in proteina, possono verificarsi diversi tipi di cambiamenti:

- **Sostituzione:** Questo tipo di mutazione coinvolge la modifica di un singolo nucleotide. Può essere:

- **Missense:** Se la nuova sequenza codifica per un amminoacido diverso. L'effetto può variare da modesto se l'amminoacido sostituito è simile o non critico per la funzione della proteina, a significativo se il nuovo amminoacido è molto diverso o si trova in una posizione chiave nella proteina.

- **Samesense (Silente):** Se la nuova sequenza codifica per lo stesso amminoacido, senza alterare la proteina prodotta.

- **Nonsense:** Se trasforma una sequenza codificante in una delle tre sequenze che indicano la fine della catena proteica, risultando nella produzione di una proteina più corta.

- **Inserzione o Delezione:** Queste mutazioni causano uno slittamento della cornice di lettura, noto come "frame shift", dove i nucleotidi successivi vengono raggruppati in triplette diverse da quelle originali. Ad esempio, se la sequenza codificante fosse "CAT CAT CAT...", una delezione della lettera "A" nella prima tripletta causerebbe uno slittamento delle triplette, come "CTC ATC AT...".

Le mutazioni sono eventi cruciali nell'evoluzione e nella diversità genetica degli organismi, ma possono anche essere responsabili di malattie genetiche e altre condizioni patologiche. Comprendere i diversi tipi di mutazioni e i loro effetti è fondamentale per la genetica e la biologia molecolare.

## **APPLICAZIONI MODERNE DELLA BIOLOGIA MOLECOLARE**

Le applicazioni moderne della biologia molecolare hanno rivoluzionato numerosi campi scientifici e settori applicativi, trasformando radicalmente la medicina, la biotecnologia, l'agricoltura e molte altre discipline. Una delle applicazioni più evidenti è la **medicina molecolare**, in cui la biologia molecolare è utilizzata per diagnosticare, trattare e prevenire una vasta gamma di malattie genetiche e acquisite. La **genomica** ha reso possibile la mappatura del genoma umano, aprendo la strada alla medicina personalizzata, in cui i trattamenti vengono adattati in base al profilo genetico di ciascun paziente. In campo agricolo, la biologia molecolare ha permesso lo sviluppo di **coltivazioni geneticamente modificate**, aumentando la resa delle colture e la resistenza alle malattie. Inoltre, la biologia molecolare ha rivoluzionato la **produzione di farmaci e vaccini**, consentendo la progettazione mirata di terapie e l'accelerazione dello sviluppo di nuovi trattamenti.

Nel complesso, queste applicazioni testimoniano il potenziale trasformativo della biologia molecolare nel migliorare la salute umana, la produzione alimentare e molte altre sfere della vita moderna.

# EREDITARIETÀ MULTIFATTORIALE E MUTAZIONI GENETICHE

## EREDITARIETÀ MULTIFATTORIALE

Molti tratti complessi nell'organismo umano coinvolgono l'azione di più geni, dando vita a ciò che chiamiamo **ereditarietà poligenica o multifattoriale**. Questi caratteri, come ad esempio l'altezza, seguono spesso una distribuzione normale nella popolazione, formando una curva a forma di campana. In questo contesto, ciascun gene può contribuire in modo incrementale o decrementale all'espressione del tratto, agendo in modo indipendente dagli altri geni. Di conseguenza, la maggior parte delle persone si trova nel mezzo della curva, poiché ereditare più fattori che influenzano tutti la stessa caratteristica è raro. Inoltre, i fattori ambientali possono intervenire, contribuendo a influenzare il risultato finale.

Numerose condizioni congenite e malattie ereditarie comuni seguono un modello di ereditarietà poligenica. Nel caso di una persona affetta, la patologia è spesso il risultato della combinazione di fattori genetici e ambientali. Il rischio di ricorrenza di tali tratti è significativamente maggiore tra i parenti di primo grado (come fratelli, genitori o figli, che condividono in media il 50% dei geni della persona affetta) rispetto ai parenti più lontani, che hanno una probabilità maggiore di condividere solo pochi geni con una predisposizione significativa.

Queste condizioni includono alcune patologie comuni come

l'ipertensione, le malattie coronariche, il diabete di tipo 2, il cancro, le malformazioni congenite come la palatoschisi e disturbi reumatici come l'artrite. Gli studi genetici avanzati, come il sequenziamento di nuova generazione e le analisi di associazione pangenomica, hanno permesso l'identificazione di molti geni specifici coinvolti in queste condizioni complesse. I fattori di rischio geneticamente determinati, inclusa l'anamnesi familiare e specifiche vie biochimiche spesso rilevate mediante marcatori molecolari, possono aiutare a identificare le persone a rischio, aprendo la strada a interventi preventivi mirati.

I tratti poligenici di solito non seguono schemi ereditari chiari; tuttavia, tendono a manifestarsi con maggiore frequenza in determinati gruppi etnici o geografici, o possono presentarsi in modo differenziato tra i sessi.

## VARIANTI E MUTAZIONI DEL DNA

Nel vasto panorama dell'eredità genetica, emergono situazioni che sfuggono al consueto patrimonio genetico, spesso dovute a alterazioni nei geni o nei cromosomi. Tuttavia, alcune di queste alterazioni, come il fenomeno del mosaicismo, sono più comuni di quanto si possa pensare, mentre altre, chiamate polimorfismi, sono così diffuse che vengono considerate varianti normali.

Le **Mutazioni** e i **Polimorfismi** rappresentano variazioni nel DNA, e possono originarsi sia spontaneamente che in risposta a danni cellulari causati, ad esempio, da radiazioni, agenti mutageni, o infezioni virali. Alcune di queste variazioni vengono prontamente riparate dai sofisticati meccanismi di correzione del DNA presenti nelle cellule, mentre altre non subiscono alcuna riparazione e possono essere ereditate dalle cellule discendenti. In quest'ultimo caso, tali variazioni prendono il nome di mutazioni e, affinché possano essere trasmesse alla prole, devono coinvolgere le cellule germinali. È importante notare che la **mutazione ereditaria** si verifica



solo quando coinvolge le cellule germinali, altrimenti può essere specifica di un individuo o di una famiglia e di solito è piuttosto rara.

I **Polimorfismi**, d'altro canto, hanno origine come mutazioni ma si diffondono all'interno di una popolazione fino a raggiungere una prevalenza significativa ( $\geq 1\%$ ) attraverso una serie di propagazioni o altri meccanismi. Nella maggior parte dei casi, i polimorfismi rimangono stabili e non comportano cambiamenti sostanziali nel fenotipo dell'individuo. Un esempio comune di polimorfismo riguarda i gruppi sanguigni umani (A, B, AB e O).

Tutte queste variazioni, sia mutazioni che polimorfismi, sono fondamentalmente dovute a cambiamenti casuali nel DNA. Mentre molte mutazioni hanno effetti minimi sulla funzionalità cellulare, altre possono alterarla in modo significativo, talvolta in modo dannoso o persino letale per la cellula stessa. Ad esempio, alcune mutazioni sono responsabili dell'insorgenza di condizioni come il cancro, attraverso la creazione o l'attivazione di oncogeni o l'alterazione dei geni oncosoppressori (vedi Alterazioni Molecolari). In rari casi, una variazione nella funzione cellulare può conferire un vantaggio per la sopravvivenza e, in tali situazioni, è più probabile che la mutazione venga propagata. Un esempio noto è rappresentato dalla mutazione responsabile della drepanocitosi (anemia falciforme), che conferisce una maggiore resistenza alla malaria. Tuttavia, i sintomi e le complicanze associati alla drepanocitosi rendono chiaro che questa mutazione ha anche effetti nocivi, in particolare quando è presente in forma omozigote.

L'ora e il luogo in cui si verificano queste mutazioni possono spiegare alcune delle anomalie riscontrate nei modelli di ereditarietà. Ad esempio, una **malattia autosomica dominante** di solito richiede che almeno uno dei genitori di

una persona affetta sia portatore della stessa mutazione. Tuttavia, alcune **malattie con trasmissione autosomica dominante** possono apparire spontaneamente (de novo) in individui il cui patrimonio genetico familiare non presenta precedenti segni della malattia. Questo è il caso, ad esempio, dell'80% delle persone affette da nanismo acondroplastico, che non presentano una storia familiare della malattia. In questi casi, la malattia spesso ha origine da una mutazione spontanea avvenuta precocemente nello sviluppo embrionale. Di conseguenza, i fratelli degli individui colpiti non presentano un aumento del rischio di sviluppare la malattia stessa. Tuttavia, in alcuni casi, la mutazione è presente in uno dei genitori e viene ereditata. In questa situazione, il rischio per i figli di ereditare la mutazione è notevolmente aumentato.

## IL MOSAICISMO

Il **mosaicismo** si manifesta quando un individuo, originato da un unico ovocita fecondato, sviluppa  $\geq 2$  linee cellulari con genotipi differenti. Nella maggior parte delle femmine, il mosaicismo è una normale conseguenza dell'inattivazione del cromosoma X. In altre parole, alcune cellule presentano un cromosoma X materno inattivo, mentre altre cellule hanno un cromosoma X paterno inattivo. Inoltre, il mosaicismo può derivare da mutazioni genetiche. È probabile che queste mutazioni si verifichino durante le divisioni cellulari in organismi multicellulari più grandi. Ogni volta che una cellula si divide, si stima che si verifichino circa 4 o 5 cambiamenti nel DNA. Poiché questi cambiamenti possono essere trasmessi alle cellule discendenti, organismi multicellulari più grandi possono presentare sottoinsiemi di cellule con genotipi leggermente diversi.

Il mosaicismo può spiegare malattie in cui si sono verificati

cambiamenti non uniformi. Ad esempio, la **sindrome di McCune-Albright** è caratterizzata da modifiche displastiche non uniformi dell'osso, alterazioni nelle ghiandole endocrine, macchie cutanee pigmentate e, talvolta, problemi cardiaci o epatici. Se la sindrome di McCune-Albright fosse dovuta a una mutazione presente in tutte le cellule, il soggetto non sopravviverebbe a lungo. Tuttavia, il mosaicismo permette la sopravvivenza poiché il tessuto normale può sostenere il tessuto alterato. In alcuni casi, sembra che un genitore affetto da una malattia genetica abbia una forma più lieve, ma in realtà può presentare mosaicismo. La prole di questo genitore può essere più gravemente colpita se eredita una cellula germinale contenente l'allele mutante, portando così all'anomalia presente in ogni cellula.

Nella maggior parte dei casi, le anomalie cromosomiche si rivelano fatali per il feto. Tuttavia, il mosaicismo cromosomico può verificarsi in alcuni embrioni, dando origine a cellule cromosomicamente normali che consentono la sopravvivenza. Questo tipo di mosaicismo cromosomico può essere rilevato attraverso test genetici prenatali, come il prelievo dei villi coriali.

## **ANOMALIE CROMOSOMICHE: IMPLICAZIONI E DIAGNOSI PRECOCE**

Le **anomalie cromosomiche**, quali **cromosomi extra o mancanti**, possono avere un impatto significativo sulla salute e lo sviluppo di un individuo. In particolare, quando si tratta di cambiamenti nel numero degli autosomi (cromosomi non sessuali), le conseguenze solitamente sono gravi. Ad esempio, la presenza di autosomi aggiuntivi è spesso associata a sindromi come la sindrome di Down e altre condizioni serie, potenzialmente fatali per il feto. D'altro canto, l'assenza di un autosoma rappresenta comunemente

una condizione infausta per il feto. È importante notare che, in molti casi, le anomalie cromosomiche possono essere identificate e diagnosticate prima della nascita, consentendo interventi precoci e strategie di gestione.

Nel contesto delle anomalie cromosomiche, è interessante notare che le variazioni nel numero dei cromosomi X, a differenza degli autosomi, tendono a comportare esiti meno gravi. Ad esempio, la mancanza di un cromosoma X porta spesso alla sindrome di Turner, una condizione caratterizzata da anomalie relativamente minori. Inoltre, le femmine che possiedono tre cromosomi X, conosciute come trisomia dell'X, solitamente mantengono un normale sviluppo fisico e mentale. Questo accade perché solo uno dei cromosomi X contiene il materiale genetico completamente attivo, anche quando una femmina ha più di due cromosomi X (i cromosomi X aggiuntivi verranno parzialmente inattivati).

## **DISOMIA UNIPARENTALE: IMPLICAZIONI E MECCANISMI**

La **disomia uniparentale** è un fenomeno genetico sorprendente che si verifica quando entrambi i cromosomi di una coppia provengono da un solo dei due genitori. Questo evento è raro, ma il suo meccanismo svolge un ruolo intrigante nel prevenire la **trisomia**, una condizione in cui un particolare cromosoma è triplicato anziché duplicato. La disomia uniparentale può insorgere quando uno dei tre cromosomi in eccesso in uno zigote trisomico viene eliminato, risultando in un'eccezionale configurazione genetica in cui entrambi i cromosomi derivano dallo stesso genitore (un terzo dei casi).

La disomia uniparentale può avere un impatto significativo sui fenotipi e sugli schemi di ereditarietà. Ad esempio, quando i due cromosomi duplicati appartengono allo stesso genitore (fenomeno noto come isodisomia) e contengono

un allele anomalo per una malattia autosomica recessiva, una persona affetta può manifestare tale malattia, anche se solo uno dei due genitori è portatore del gene mutato. Inoltre, la disomia uniparentale può condurre a disturbi dell'imprinting, una situazione in cui il cromosoma disomico provoca una mancata espressione adeguata di una regione imprinted (ad esempio, la sindrome di Prader-Willi, che può risultare da isodisomia materna del cromosoma 15).

## **TRASLOCAZIONI CROMOSOMICHE: IMPLICAZIONI E VARIANTI**

Le traslocazioni cromosomiche rappresentano una peculiare alterazione genetica caratterizzata dallo scambio di porzioni cromosomiche tra cromosomi non omologhi, ovvero cromosomi che non formano normalmente coppie durante la divisione cellulare. Questi scambi possono comportare due situazioni principali: **traslocazioni bilanciate** e **traslocazioni sbilanciate**.

Nel caso delle **traslocazioni bilanciate**, avviene uno scambio di parti cromosomiche tra due cromosomi, ma il materiale genetico coinvolto è equivalente in quantità. Questo significa che, sebbene la configurazione dei cromosomi sia alterata, il numero totale di materiale cromosomico rimane invariato. Al contrario, le traslocazioni sbilanciate comportano la perdita di materiale cromosomico durante lo scambio. Questo di solito coinvolge i bracci corti di due cromosomi fusi, portando a una configurazione cromosomica composta da soli 45 cromosomi.

Nella maggior parte dei casi, le persone con **traslocazioni bilanciate** sono fenotipicamente normali. Tuttavia, tali traslocazioni possono avere un impatto significativo sulla salute. Ad esempio, possono contribuire allo sviluppo di disturbi come la leucemia (in particolare, la leucemia acuta

mieloide o la leucemia mieloide cronica) o addirittura alla sindrome di Down. Inoltre, le traslocazioni possono aumentare il rischio di anomalie cromosomiche nelle generazioni future, soprattutto di traslocazioni sbilanciate. Poiché queste ultime tendono ad essere fatali per l'embrione o il feto, una traslocazione cromosomica nei genitori può causare aborti spontanei ricorrenti o problemi di fertilità apparentemente inspiegabili.

## **MALATTIE DA AMPLIFICAZIONE DI TRIPLETTE: UN'ANALISI GENETICA**

I **disturbi da tripletta ripetuta**, noti anche come **malattie da amplificazione di trinucleotidi**, costituiscono un affascinante capitolo nella genetica umana. Questi disturbi si verificano quando una sequenza di tre nucleotidi all'interno di un gene viene ripetuta un numero anomalo di volte, talvolta raggiungendo diverse centinaia di ripetizioni.

L'anomalia genetica inizia a emergere quando il numero di queste triplette supera una soglia critica. Questo aumento può verificarsi quando il gene viene trasmesso da una generazione all'altra o durante la normale divisione cellulare all'interno del corpo. Man mano che le triplette si accumulano, i geni associati smettono di svolgere le loro funzioni in modo normale o producono proteine anomale.

Nonostante la loro rarità, le malattie da amplificazione di triplette possono avere un impatto significativo sulla salute umana. Questi disturbi possono causare una varietà di malattie neurologiche, tra cui la distrofia miotonica, la sindrome dell'X fragile e, in particolare, quelle che coinvolgono il sistema nervoso centrale, come la corea di Huntington.

Fortunatamente, le moderne tecniche di analisi del DNA consentono la diagnosi precoce di queste malattie. Questi strumenti avanzati rendono possibile identificare le sequen-

-ze ripetute in eccesso all'interno dei geni, consentendo una migliore comprensione e gestione delle malattie da amplificazione di triplette.

## **ANTICIPAZIONE GENETICA: LA PROGRESSIONE DELLE MALATTIE**

L'**anticipazione genetica** è un fenomeno affascinante che si manifesta quando una **malattia ereditaria presenta un'età di insorgenza più precoce e una gravità crescente in ogni generazione successiva** di una famiglia. Questo processo può essere causato da vari meccanismi genetici, fornendo una comprensione più approfondita delle malattie ereditarie.

Una delle cause dell'anticipazione può essere legata alla presenza di **genitori "mosaico"**. In questi casi, un genitore può avere una mutazione genetica presente solo in alcune delle loro cellule, mentre il figlio può ereditare la stessa mutazione completa in tutte le cellule del loro corpo. Questo può portare a un'inizio più precoce e una maggiore gravità della malattia nella generazione successiva.

Le malattie da amplificazione di triplette forniscono un altro esempio di anticipazione genetica. In queste malattie, il numero di ripetizioni di triplette all'interno di un gene aumenta con ogni generazione. Di conseguenza, la gravità della disfunzione genetica aumenta progressivamente, portando a sintomi più gravi e all'esordio precoce della malattia nelle generazioni successive.

L'anticipazione genetica è un fenomeno intrigante che illustra la complessità delle malattie ereditarie e l'importanza di comprendere i meccanismi genetici sottostanti. La ricerca continua a rivelare nuovi dettagli su questo processo, consentendo una migliore gestione e una maggiore consapevolezza delle malattie ereditarie.

# ANOMALIE DEL DNA MITOCONDRIALE

I **mitocondri**, piccoli organelli cellulari, sono i veri lavoratori nell'ombra del nostro corpo. Ogni cellula ospita da 1000 a 2500 di questi potenti centri energetici. All'interno dei mitocondri si trova un cromosoma circolare contenente 37 geni, responsabili della codifica di 13 essenziali proteine, RNA, e numerosi enzimi regolatori. Sorprendentemente, oltre il 90% delle proteine mitocondriali sono invece codificate dai geni nucleari.

La peculiarità più affascinante riguardo ai mitocondri è la loro **ereditarietà**. Tutti i mitocondri di un individuo derivano dal citoplasma dell'ovulo materno. Di conseguenza, il DNA mitocondriale è trasmesso esclusivamente dalla madre.

Le **malattie mitocondriali**, anche conosciute come disturbi della fosforilazione ossidativa mitocondriale, possono derivare da anomalie nei nostri mitocondri o nei geni nucleari. Queste anomalie possono includere delezioni, duplicazioni o mutazioni. I tessuti ad alto consumo energetico, come i muscoli, il cuore e il cervello, sono particolarmente vulnerabili alle disfunzioni mitocondriali. Alcune malattie mitocondriali presentano manifestazioni specifiche, ciascuna con i propri segni distintivi.

Un dato interessante è che queste malattie non mostrano differenze significative tra maschi e femmine nella loro incidenza. In conclusione, l'affascinante mondo dei mitocondri svela il ruolo cruciale che svolgono nell'energia cellulare e come anomalie in questi organelli possono avere un impatto significativo sulla salute umana.

## SINDROME DI LEIGH

Questa malattia colpisce principalmente il sistema nervoso centrale e si manifesta nei primi anni di vita. E' causata da



mutazioni nei geni mitocondriali o nei geni nucleari coinvolti nella produzione di energia nei mitocondri. I sintomi includono atassia, debolezza muscolare, difficoltà nella deglutizione e problemi respiratori.

### **ATROFIA OTTICA DI LEBER**

Questa malattia è caratterizzata dalla perdita improvvisa della vista e colpisce principalmente i giovani adulti. È causata da mutazioni nel DNA mitocondriale. La perdita della vista è dovuta alla degenerazione delle cellule del nervo ottico, che sono particolarmente sensibili alla disfunzione mitocondriale.

### **DISTROFIA MIOTONICA DI STEINERT**

Questa è una malattia multisistemica che coinvolge muscoli, occhi, cuore e sistema nervoso. È causata da un'espansione anomala di triplette di nucleotidi nel gene DMPK. Questa espansione influisce sulla produzione di una proteina coinvolta nel funzionamento dei mitocondri, portando a disfunzioni in questi organelli.

### **SINDROME DI KEARNS-SAYRE**

Questa è una malattia mitocondriale rara che inizia nell'infanzia e si manifesta con sintomi come debolezza muscolare, disturbi cardiaci e problemi di vista. È causata da una delezione nel DNA mitocondriale.

### **SINDROME DI MELAS**

L'acronimo MELAS sta per "Encefalopatia Mitochondrial con Lattico Acidosi e Atassia". Questa malattia è causata da mutazioni nel DNA mitocondriale e provoca sintomi come cefalea, disturbi visivi, debolezza muscolare e lattico acidosi