

Corso di CITOGENETICA
Laurea Triennale in BCM (3 CFU)

Dr.ssa Bianca Gustavino

PROGRAMMA DETTAGLIATO

1) Relazione tra struttura e funzioni del cromosoma eucariotico.

Architettura del cromosoma eucariotico in rapporto alle sue funzioni fondamentali di: integrità, stabilità, ereditabilità ed espressione dell'informazione. Livelli diversi di compattamento; domini; scaffold (Griffits; Lewin; Hennig: cap.9). Centromero (Griffits; Lewin; Hennig:249-252); telomero (Lewin; Hennig pp. 252-257). Cromosomi a spazzola e cromosomi politecnici (Hennig: pp 102-111). Centromero (Lewin; Hennig:249-252); telomero (Lewin; Hennig pp. 252-257). Costrizioni primarie e secondarie. NOR e nucleoli (Lewin; Hennig: pp. 320-328).

2) Ciclo cellulare ed organizzazione della cromatina.

Stato di condensazione in relazione al metabolismo di cellule quiescenti (G0) e proliferanti (fasi G1 - S - G2). Eucromatina ed eterocromatina: struttura e funzioni (Griffits; Lewin; Hennig: pp226-236). Effetti epigenetici: imprinting e metilazione (Griffits; Lewin; Hennig: pp 464-470). Replicazione del DNA: ipotesi semiconservativa: dimostrazione fisico-chimica (expt. Meselson e Stahl) e citogenetica (Expt: Taylor) (Griffits o altri testi di Genetica generale); meccanismo generale della replicazione (Griffits); "timing" della replicazione: relazione con eucromatina ed eterocromatina (Alberts; appunti del corso). Fenomeni di extrareplicazione: politenia; fenomeni di amplificazione (oociti di urodeli) e fenomeni di resistenza (adattamento al metotrexate) (Hennig: pp.474-485). Meccanismi di eliminazione e riduzione della cromatina: riduzione nei nematodi; eliminazione e differenziazione nei ciliati (Hennig:502-506). Cromosomi B (Hennig: p.112). Ciclo cellulare: misurazione delle fasi e controllo (Alberts; appunti del corso).

3) Caratteristiche distintive di sistemi eucariotici inferiori e superiori; meccanica mitotica e meiotica.

Divisione cellulare: Mitosi e citodieresi (o citocinesi) (Alberts, cap 18).

Anomalie della mitosi: variazioni adattative. Anomalie come errori spontanei. Blocco o reversione della condensazione cromosomica o della citodieresi ed effetti poliploidizzanti. Lesioni a strutture: 1) lesioni al fuso ed effetti graduati di concentrazioni crescenti di veleni del fuso (perdita cromatidica o cromosomica; maldistribuzione multipla; blocco c-mitotico). La poliploidizzazione come fonte di fusi multipolari; danni estesi al fuso, micronuclei multipli e policariociti. 2) lesioni ai cinetocori (sindrome CREST). Perdita di cromosomi/cromatidi singoli e formazione di micronuclei. 3) Alterazione del ciclo dei centrioli (o centri di organizzazione del fuso): inibitori della loro duplicazione, della loro segregazione; disaccoppiamento tra ciclo del centriolo e fase S. Blocco o inibizione della citodieresi (Appunti).

Meiosi. (Alberts: cap20; Hennig: cap.3): appaiamento degli omologhi, struttura e funzioni del complesso sinaptonemico, i chiasmi. Meccanismo del crossing over e ricombinazione.

Ricombinazione generale e crossing over: centralità della struttura cruciforme dell'intermedio di Holliday; modello di Meselson e Radding; modello del taglio al doppio filamento di DNA (Griffits).

Alterazioni della meiosi. La riproduzione vegetativa (piante) e la partenogenesi (animali) come alternative alla riproduzione sessuata in gruppi di individui sterili (autotetraploidi o allopoliploidi interspecifici). Mutanti meiotici: m. asinaptici (difetto di appaiamento) e m. achiasmatici (difetto nel crossing over). Alterazioni di tipo mitotico: danni al fuso e perdita di singoli bivalenti/cromosomi, nondisgiunzione in meiosi I; danni al fuso (o al cinetocoro) e perdita di singoli cromosomi/cromatidi, nondisgiunzione in meiosi II; maldistribuzione multipla; c-mitosi. Salto della 1° o 2° divisione meiotica; nondisgiunzione in 1° o 2° divisione meiotica (Griffits; Appunti).

4) Le mutazioni.

La lesione primaria: compatibilità/incompatibilità con la replicazione; eventuale sua trasformazione in mutazione (fissazione) o trasformazione in mutazione attraverso la sua riparazione (Griffits; appunti).

Mutazioni cromosomiche strutturali (Griffits; appunti). Mutazioni strutturali come conseguenza di errori di replicazione, ricombinazione (crossing over ineguale), di processamento, (traslocazioni nel linfoma di Burkitt e maturazione dei geni delle immunoglobuline) di riparazione di lesioni al DNA; conseguenze di fenomeni di trasposizione (cicli di rottura-fusione-ponte, nel mais) di amplificazione (HSR). Ruolo della riparazione nella trasformazione della lesione primaria in rottura (Single Strand Break,SSB o Double Strand Break,DSB). Origine delle mutazioni strutturali: la geometria. Presenza di rotture DSB singole o doppie nello stesso cromosoma o su cromosomi diversi, risaldature di tipo simmetrico o asimmetrico. Aberrazioni stabili (inversioni, traslocazioni fissioni/fusioni centriche) o instabili (isocromatidi, cromosomi ad anello, dicentrici + frammenti acentrici, delezioni interstiziali). Effetti delle mutazioni strutturali sulla vitalità: mutazioni cromosomiche instabili e formazione di ponti in anafase. Mutazioni cromosomiche sbilanciate: con parti delete (delez. interstiziali e terminali, isocromatidi, dicentrici, anelli) e con duplicazioni. Vitalità ridotta di cellule somatiche e germinali con m. sbilanciate; effetti somatici nell'uomo: sindromi tumorali.

Mutazioni numeriche (Griffits; appunti). Euploidie: Origine delle poliploidie (autopoliploidie) somatiche e conseguenze biologiche (compatibilità con la vita in cellule somatiche in funzione del bilanciamento nel dosaggio genico, della stabilità/instabilità cariologica per alti gradi diploidia). Nella linea germinale: appaiamenti irregolari in meiociti primari poliploidi e nondisgiunzione multipla con alti gradi di sbilanciamento. Origine di gameti diploidi (salto della 1° o 2° div. meiotica). Origine di zigoti poliploidi per errori nella fecondazione (gameti diploidi; fecondazione multipla). Individui a mosaico, originati dal blocco mitotico di un blastomero. Compatibilità dell'autopoliploidia con la vita in piante, animali-uomo. Allopoliploidia:origine e compatibilità con la vita in piante e animali e con la fertilità (Griffits). Sindromi nell'uomo (Down: 3x21; Turner: X0; Klinefelter: XXY; Edwards: 3x18; Patau: 3x13; Trisomie e leucemie: coinvolti i cromosomi 8, 12 con elevata frequenza) (Griffits; appunti).

5) **Analisi del cariotipo.**

Cariotipo, cariogramma, ideogramma; Mappe morfologiche e funzionali. (Griffits: Genetica generale; A.T. Sumner 1982: review).

Testi consigliati: "Genetica": Griffits et al. (Ed. Zanichelli).

"Genetica": Hennig, (Ed. Zanichelli)

"Biologia Molecolare del Gene" (Ed. Zanichelli)

"Biologia molecolare della cellula": alberts et al (Ed. Zanichelli)

NB: I testi elencati in aggiunta al testo di genetica generale sono suggeriti come approfondimento per gli argomenti cui si riferiscono. Gli argomenti per i quali sono suggeriti solo altri testi, questi ultimi rappresentano una fonte alternativa. Per questi, comunque, sono disponibili gli appunti del corso (slides del corso).