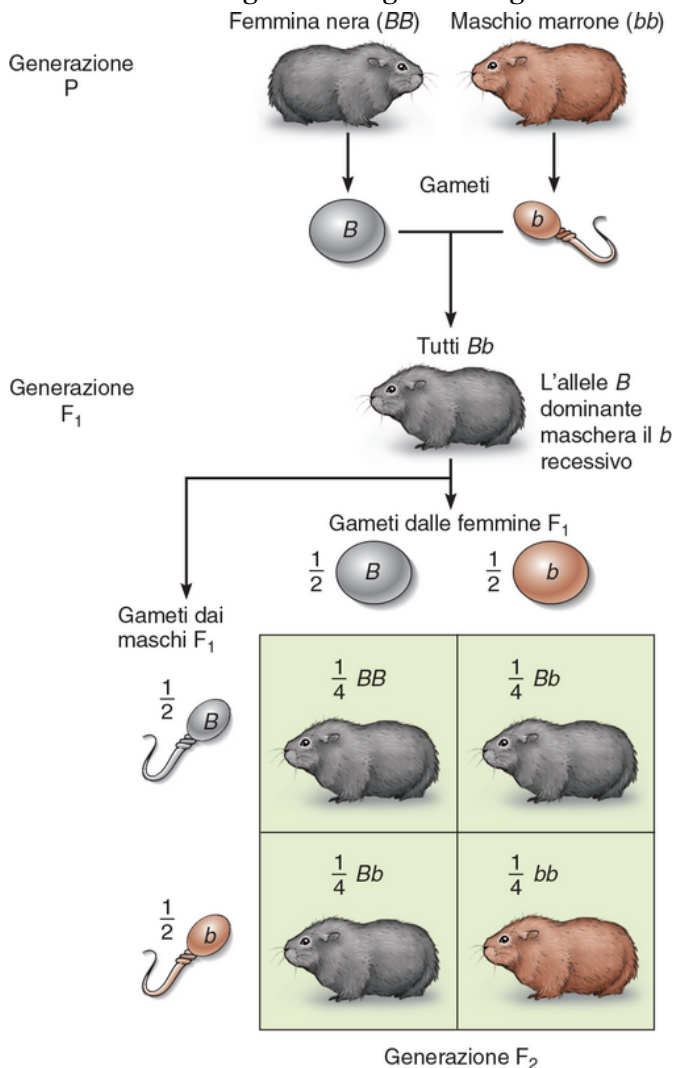


Un incrocio monoibrido coinvolge individui con alleli diversi per un dato locus

I principi basilari della genetica e l'impiego dei termini genetici sono meglio illustrati dagli esempi. Il caso più semplice è l'incrocio monoibrido, che è un incrocio fra due individui che portano alleli diversi di un singolo locus. La FIGURA 11-6 mostra un incrocio monoibrido riferito ad un locus che controlla il colore del pelo nella cavia. La femmina proviene da una linea pura di cavie a pelo nero. Diciamo che essa è omozigote per il colore nero, poiché i due alleli sono identici. Il maschio di colore marrone proviene anch'esso da una linea pura ed è omozigote per il colore marrone. Di quale colore ci aspettiamo che siano i discendenti F_1 ? È impossibile fare una previsione senza possedere ulteriori informazioni.

In questo caso particolare, i discendenti della F_1 sono neri, ma eterozigoti, cioè portano due differenti alleli per questo locus. L'allele per il colore marrone del pelo si esprime solo negli individui omozigoti per il marrone e pertanto questo allele è chiamato allele recessivo. L'allele per il colore nero si esprime sia negli individui omozigoti che negli eterozigoti e si definisce quindi allele dominante. Sulla base di questa



informazione, possiamo indicare l'allele dominante con B e l'allele recessivo con b.

Durante la meiosi, nel genitore femmina (BB) i due alleli B si separano secondo il principio mendeliano della segregazione, così che ogni cellula uovo contiene un solo allele B. Nel maschio (bb) i due alleli b si separano, così che ogni gamete contiene solo un allele b. La fecondazione dell'uovo B con lo spermatozoo b dà origine a progenie (F_1) eterozigote Bb, cioè con un allele per il pelo nero e uno per il marrone. Poiché questa è l'unica combinazione possibile degli alleli presenti nelle uova e negli spermatozoi, tutti i discendenti saranno Bb. Va sottolineato che non è importante se la cavia figlia riceve l'allele dominante dalla madre o dal padre.

← FIGURA 11-6

Un incrocio monoibrido nelle cavie

Nell'incrocio monoibrido illustrato, una cavia marrone omozigote è accoppiata con una nera omozigote. La generazione F_1 comprende solamente individui neri. Tuttavia, incrociando due individui della F_1 , si ottiene una generazione F_2 di individui nelle proporzioni attese di 3 neri/1 marrone; ciò indica che gli individui della generazione F_1 sono eterozigoti.

Il quadrato di Punnett consente di prevedere i rapporti tra i vari discendenti di un incrocio

Nelle cavie eterozigoti a pelo nero (Bb), durante la meiosi il cromosoma che porta l'allele B si separa dal suo omologo che possiede l'allele b, così che ciascun gamete può contenere l'uno o l'altro dei due alleli, ma non

entrambi. I gameti che contengono l'allele B e quelli che contengono l'allele b vengono prodotti in egual numero dagli individui eterozigoti. Poiché non si verifica nessuna particolare attrazione o repulsione fra un uovo ed uno spermatozoo che contengono lo stesso allele, la fecondazione è un fenomeno casuale.

Le possibili combinazioni delle uova e degli spermatozoi alla fecondazione possono essere riportate su una "scacchiera", o quadrato di Punnett, inventata da uno dei primi genetisti, Sir Reginald Punnett (Fig. 11-6). I diversi tipi di gameti di un genitore (e le loro frequenze attese) vengono rappresentati lungo il lato superiore del quadrato, e quelli dell'altro lungo il lato sinistro; nei riquadri vengono riportate le combinazioni alleliche dello zigote della F_2 . Tre-quarti dei discendenti della F_2 sono genotipicamente BB o Bb e fenotipicamente neri; un-quarto è genotipicamente bb e fenotipicamente marrone. Il meccanismo genetico responsabile del rapporto approssimativo 3:1 della F_2 (**chiamato rapporto fenotipico della generazione F_2 di un incrocio fra monoibridi**) ottenuto da Mendel nei suoi esperimenti sui piselli è di nuovo evidente.

Il fenotipo di un individuo non sempre rivela il suo genotipo

Il fenotipo di un organismo è come esso appare rispetto a certe caratteristiche ereditarie. Tuttavia, poiché alcuni alleli possono essere dominanti e altri recessivi, non possiamo sempre determinare quali alleli sono

portati da un organismo semplicemente esaminando il suo fenotipo. Nell'incrocio che abbiamo considerato, il genotipo del maschio è omozigote recessivo, bb , e il suo fenotipo è il colore marrone del pelo. Il genotipo della femmina è omozigote dominante, BB , e il suo fenotipo è il colore nero. Il genotipo di tutti i discendenti F_1 è eterozigote, Bb , e il loro fenotipo è il colore nero. Per evitare confusione, si indica sempre il genotipo di un individuo eterozigote scrivendo per primo il simbolo dell'allele dominante, e per secondo quello dell'allele recessivo (cioè sempre Bb e mai bB). L'espressione della dominanza spiega, almeno in parte, perché un individuo può assomigliare più ad un genitore che all'altro, anche se i due genitori contribuiscono in egual misura alla costituzione genetica dei loro discendenti.

La dominanza non è prevedibile — in altre parole la dominanza non è una caratteristica intrinseca dell'allele, ma una proprietà relativa di un allele rispetto a un altro. La dominanza è prodotta da un meccanismo di espressione genica e può essere determinata solo mediante esperimenti. In una specie di animali il pelo nero può essere dominante sul marrone, in un'altra specie il colore marrone può essere dominante sul nero. All'interno di una popolazione, il fenotipo dominante non è necessariamente più comune del fenotipo recessivo.

ESPERIMENTO CHIAVE

PORSI DOMANDE CRITICHE: Come si può determinare il genotipo di un individuo con fenotipo dominante?

SVILUPPARE UN'IPOTESI: Un reincrocio tra un individuo con fenotipo dominante, ma genotipo ignoto, e un individuo omozigote recessivo per il gene in questione origina una progenie che fornisce indicazioni sul genotipo dell'individuo con fenotipo dominante.

EFFETTUARE ESPERIMENTI: Si incrocia una cavia nera di genotipo ignoto con una cavia marrone, che quindi avrà genotipo omozigote recessivo.

RISULTATIE CONCLUSIONI: Ci sono due possibili risultati. Se tutta la progenie è nera, allora il genitore nero è probabilmente omozigote. Se qualche individuo della progenie è marrone, allora il genitore nero deve essere eterozigote. Il rapporto atteso in questo caso è 1 nero : 1 marrone.

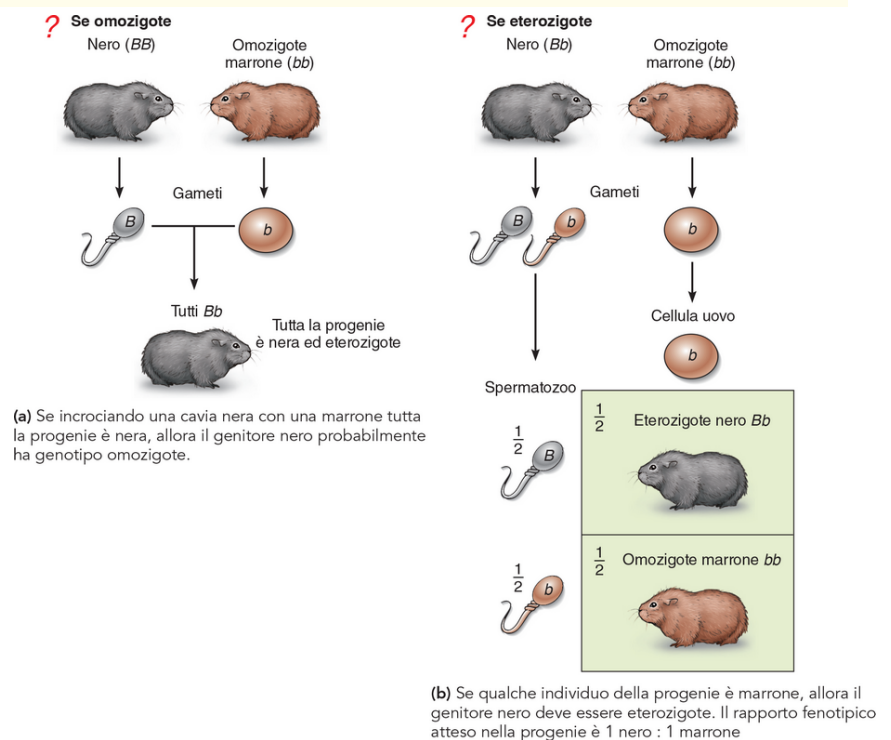


FIGURA 11-7 Un reincrocio (test cross) nelle cavia

Il reincrocio (test cross) viene utilizzato per individuare la condizione eterozigote

Le cavia con genotipo BB e Bb sono fenotipicamente identiche: hanno entrambe pelo nero. Come si può quindi distinguere il genotipo di una cavia di colore nero? I genetisti possono distinguere le cavia a pelo nero omozigoti (BB) da quelle eterozigoti (Bb) mediante un incrocio sperimentale, chiamato reincrocio (test cross), in cui ogni cavia a pelo nero viene incrociata con un individuo recessivo a pelo marrone (bb) (FIG. 11-7). In un reincrocio, i due tipi di gameti prodotti dal genitore con genotipo sconosciuto non sono "nascosti" nella discendenza perché non ci sono alleli dominanti che provengono dall'altro genitore. Perciò, attraverso un reincrocio si può dedurre il genotipo di tutte le classi di discendenti direttamente dai loro fenotipi. Quale conclusione si può trarre circa il genotipo dei genitori a pelo nero, se tutti i discendenti sono neri? E se una parte dei discendenti presenta pelo marrone, cosa si può dire del genotipo dei genitori a pelo nero? Sareste più certi della deduzione relativa ad uno dei due casi rispetto all'altro? ²

[² Se uno qualsiasi degli individui della progenie fosse marrone, potreste dedurre che il genitore nero è eterozigote, Bb . Se tutti i discendenti fossero neri, potreste dedurre che il genitore nero è probabilmente omozigote, BB . (Ad esempio, gli statistici calcolano che se il genitore nero è eterozigote, la probabilità di quattro figli neri e nessuno marrone è solo $1/16$).]

Mendel effettuò molti esperimenti di reincrocio; ad esempio, incrociò piante di pisello a stelo lungo F_1 con piante omozigoti recessive a stelo corto (tt). Egli suppose che, se gli individui F_1 fossero stati eterozigoti, avrebbero prodotto un numero uguale di gameti T e t , mentre i genitori omozigoti a stelo corto avrebbero

prodotto solamente gameti t . Questo avrebbe portato nella progenie a individui a stelo lungo (Tt) e individui a stelo corto (tt) in ugual numero. I risultati concordarono con le previsioni, fornendo quindi un'ulteriore prova a favore dell'ipotesi che ci sia una segregazione 1:1 degli alleli di un genitore eterozigote. Perciò, il principio mendeliano della segregazione non solo spiega risultati noti, come il rapporto fenotipico di 3:1 della F_2 di un incrocio monoibrido, ma consente di prevedere il rapporto fenotipico di 1:1 del reincrocio.

Un incrocio di ibrido coinvolge individui che possiedono alleli diversi in due loci

Un semplice incrocio tra monoibridi coinvolge una coppia di alleli di un singolo locus. Mendel analizzò anche incroci fra individui che differivano per gli alleli di due loci; un incrocio di questo tipo è chiamato incrocio diibrido. Consideriamo il caso in cui due coppie di alleli sono localizzate su cromosomi non omologhi (un paio di alleli è situato su un paio di cromosomi omologhi, mentre l'altro paio di alleli è localizzato su un differente paio di cromosomi omologhi). Ogni coppia di alleli è ereditata indipendentemente; ovvero, durante la meiosi segrega indipendentemente dall'altra.

Nella FIGURA 11-8 è illustrato un esempio di incrocio diibrido fino alla generazione F_2 . Se incrociamo una cavia a pelo nero e corto omozigote ($BBSS$, poiché il colore nero è dominante sul marrone e l'allele per il pelo corto è dominante su quello per il pelo lungo) con una a pelo marrone e lungo ($bbss$) anch'essa omozigote, l'individuo con genotipo $BBSS$ produce gameti tutti uguali, BS e l'individuo $bbss$ tutti gameti bs . Ogni gamete contiene quindi un solo allele per ognuno dei due loci. L'unione dei gameti BS , e bs produce individui con genotipo $BbSs$. Pertanto, tutti gli individui della F_1 sono eterozigoti sia per il colore che per la lunghezza del pelo e fenotipicamente sono neri a pelo corto.

Ogni cavia della generazione F_1 produce quattro tipi di gameti con la stessa probabilità: BS , Bs , bS e bs . Si può quindi costruire un quadrato di Punnett costituito da 16 (4×4) riquadri che rappresentano gli zigoti, alcuni dei quali sono genotipicamente o fenotipicamente del tutto simili. 9 individui su 16 hanno pelo nero e corto, 3 hanno pelo marrone e corto, 3 hanno pelo nero e lungo e 1 su 16 è a pelo lungo e marrone. Dunque, se i loci per il colore e la lunghezza del pelo si trovano su cromosomi non omologhi, nella generazione F_2 di un incrocio diibrido il rapporto fenotipico atteso è 9:3:3:1.

Gli alleli posizionati su cromosomi non omologhi sono distribuiti nei gameti in maniera casuale: il principio dell'assortimento indipendente

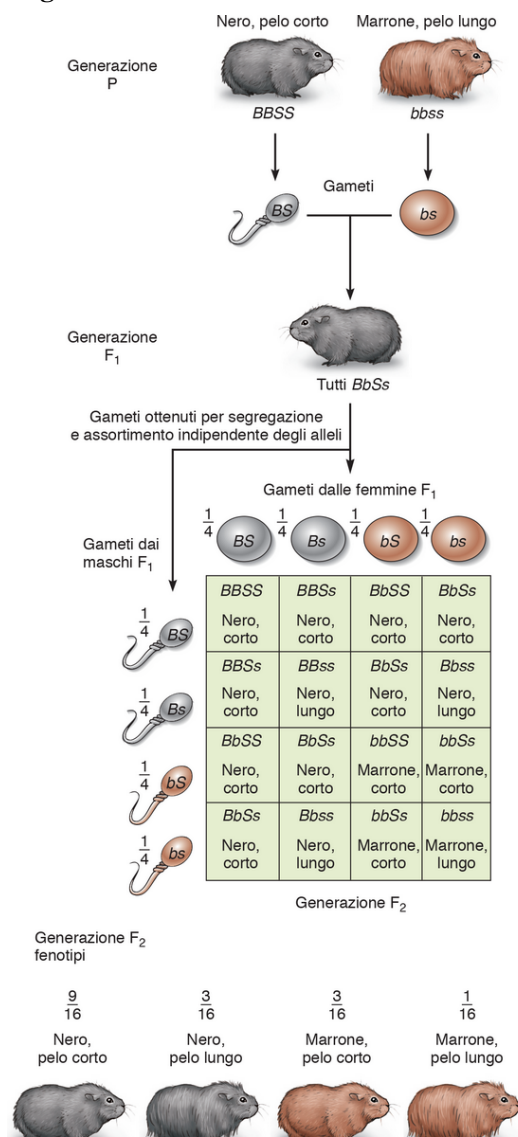
Sulla base di questi risultati, Mendel formulò il principio sulla ereditarietà dei caratteri conosciuto come principio dell'assortimento indipendente; esso afferma che i membri di una coppia di geni segregano indipendentemente dai membri di un'altra coppia. Questo avviene in modo preciso e assicura che ogni gamete contenga un singolo allele per ogni locus, ma gli alleli di loci differenti vengono assortiti nei gameti in modo casuale l'uno rispetto all'altro. L'assortimento indipendente di questi alleli può risultare in una ricombinazione genetica (o semplicemente ricombinazione), il processo che consente il rimescolamento e la trasmissione degli alleli alla progenie in combinazioni nuove che sono diverse da quelle presenti nei genitori.

FIGURA 11-8 Un incrocio diibrido nelle cavie

Se incrociamo una cavia a pelo nero e corto con una a pelo marrone e lungo, tutta la progenie sarà nera a pelo corto. Tuttavia, quando due individui della generazione F_1 vengono incrociati, il rapporto fenotipico della progenie sarà 9:3:3:1.

Oggi sappiamo che l'assortimento indipendente è correlato agli eventi della meiosi. Si verifica perché ci sono due modi diversi in cui due coppie di cromosomi omologhi possono essere disposte nella metafase I della meiosi (FIG. 11-9). La disposizione è casuale e, approssimativamente, metà delle cellule in meiosi ha un orientamento, l'altra metà ha l'orientamento opposto.

L'orientamento dei cromosomi omologhi sulla piastra metafasica determina quindi il modo in cui, successivamente, si separeranno e verranno distribuiti nelle cellule aploidi. (Tuttavia, come vedremo tra breve, l'assortimento indipendente non si verifica sempre).



Il riconoscimento del lavoro di Mendel avvenne all'inizio del XX secolo

Mendel comunicò i suoi risultati ad una riunione della Società per lo Studio delle Scienze Naturali di Brunn (in quella che è ora la Repubblica Ceca); pubblicò questi risultati nel 1866. A quel tempo, la biologia era una scienza ampiamente descrittiva e i biologi avevano poco interesse nell'applicare i metodi quantitativi e sperimentali come quelli che Mendel aveva usato. L'importanza dei suoi risultati e l'interpretazione che ne aveva dato non vennero comprese dai biologi suoi contemporanei e le sue scoperte furono dimenticate per 34 anni.

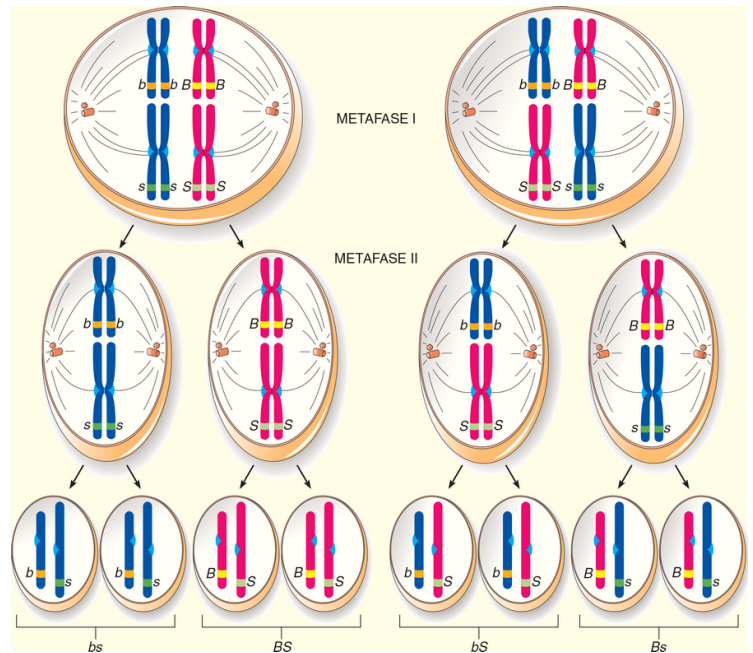
Nel 1900, Hugo DeVries in Olanda, Karl Correns in Germania ed Erich von Tschermak in Austria rivalutarono gli esperimenti di Mendel e trovarono che essi fornivano una spiegazione ai risultati delle loro ricerche. In quel periodo, i biologi avevano maggiore attenzione per i metodi sperimentali quantitativi. Correns riconobbe il merito di Mendel ed attribuì alle leggi dell'ereditarietà il nome di quest'ultimo.

PUNTO CHIAVE Il principio dell'assortimento indipendente di Mendel, che afferma che i fattori per diversi caratteri si separano indipendentemente gli uni dagli altri prima della formazione dei gameti, è una conseguenza diretta degli eventi della meiosi.

FIGURA 11-9

La meiosi e l'assortimento indipendente

Due differenti coppie di cromosomi omologhi possono allinearsi in metafase I secondo due disposizioni alternative. Una cellula con l'orientamento mostrato sulla sinistra produce gameti BS e bs. Al contrario, la cellula sulla destra produce gameti Bs e gameti bS. Dal momento che circa metà delle cellule meiotiche in metafase I è di ciascun tipo, il rapporto tra i 4 possibili tipi di gameti è 1:1:1:1.



Benché si conoscessero i gameti e la fecondazione, al tempo in cui Mendel condusse la sua ricerca non erano state ancora scoperte la mitosi e la meiosi. È davvero sorprendente il fatto che Mendel formulò le sue idee principalmente sulla base di astrazioni matematiche. Oggi, i suoi principi sono molto più semplici da comprendere dal momento che mettiamo in relazione la trasmissione dei geni con il comportamento dei cromosomi.

Le caratteristiche della mitosi, della meiosi e della fecondazione erano già state descritte quando, nel 1902, W. S. Sutton e Boveri individuarono indipendentemente la stretta relazione fra la segregazione mendeliana degli alleli e la separazione dei cromosomi omologhi durante la meiosi. Questa connessione portò allo sviluppo della teoria cromosomica dell'ereditarietà, anche nota come teoria di Sutton-Boveri; essa afferma che l'ereditarietà può essere spiegata assumendo che i geni siano disposti linearmente in posizioni specifiche lungo i cromosomi.

La teoria cromosomica dell'ereditarietà fu inizialmente oggetto di controversie, poiché a quel tempo non esistevano dimostrazioni dirette che i geni si trovassero sui cromosomi. Tuttavia, nuove ricerche fornirono i risultati necessari per una più ampia accettazione ed estensione di queste idee e delle loro implicazioni. Ad esempio, nel 1910 il lavoro del genetista americano Thomas Hunt Morgan fornì la prova della localizzazione di un determinato gene (per il colore bianco dell'occhio) su uno specifico cromosoma (il cromosoma X) nei moscerini della frutta. Morgan e i suoi studenti fornirono anche suggerimenti sul modo in cui i geni sono organizzati sui cromosomi; discuteremo alcune delle ricerche di Morgan più avanti.

Verifica

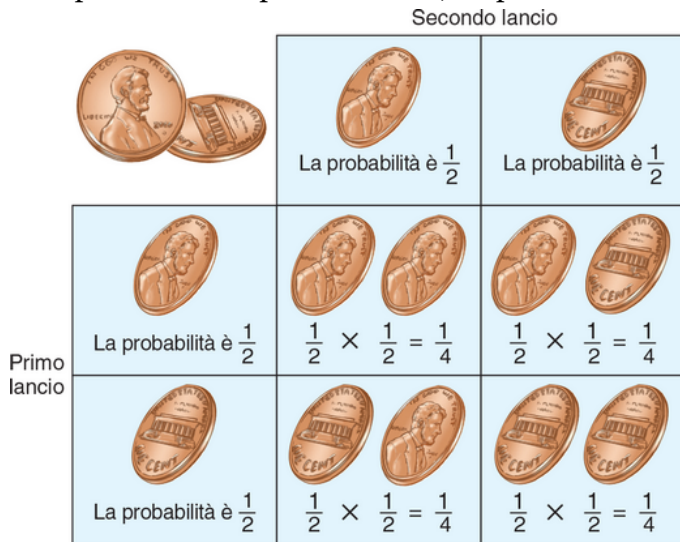
- Che relazione c'è tra loci, geni ed alleli?
- Cosa asserisce il principio della segregazione di Mendel?
- Cosa asserisce il principio dell'assortimento indipendente di Mendel?

11.2 LE LEGGI DELLA PROBABILITÀ vengono usate per prevedere...

OBIETTIVO DI APPRENDIMENTO

5. Applicare in modo appropriato le regole del prodotto e della somma per prevedere i risultati di incroci genetici.

Tutti i rapporti genetici vengono tipicamente espressi in termini di probabilità. Negli incroci monoibridi, il rapporto atteso tra i fenotipi dominante e recessivo è 3:1. La probabilità di un evento è la sua frequenza attesa. Si può pertanto dire che ci sono 3 probabilità su 4 che ciascun discendente di due eterozigoti esprima il fenotipo dominante, e 1 probabilità su 4 che mostri il fenotipo recessivo. Sebbene a volte ci si



esprima in termini di percentuali, le probabilità devono sempre essere calcolate come frazioni (ad es., $\frac{3}{4}$) o come numeri decimali (ad es., 0,75). Se un evento è certo che si verifichi, la sua probabilità è 1; se è certo che non si verifichi, la sua probabilità è 0. Una probabilità può essere 0, 1 oppure un numero compreso fra 0 e 1.

← FIGURA 11-10 Le regole della probabilità

Ogni volta che si lancia una moneta, la probabilità di ottenere testa è $\frac{1}{2}$ e la probabilità di ottenere croce è ugualmente $\frac{1}{2}$. Il risultato del primo lancio non influenza il risultato del secondo lancio; quindi, tali eventi sono indipendenti e si possono comporre moltiplicando le singole probabilità (secondo la regola del prodotto: $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$). Queste stesse regole della probabilità vengono usate per prevedere eventi genetici.

Il quadrato di Punnett permette anche di combinare le probabilità. Quando utilizziamo il quadrato di Punnett, stiamo intuitivamente applicando due importanti regole, note come regola del prodotto e regola della somma. La regola del prodotto consente di prevedere la probabilità congiunta di eventi indipendenti. Gli eventi sono **indipendenti** quando il verificarsi dell'uno non influenza la probabilità del verificarsi dell'altro. Ad esempio, la probabilità di ottenere testa al primo lancio di una moneta è $\frac{1}{2}$; la probabilità di ottenere testa in un secondo lancio (evento indipendente) è ancora $\frac{1}{2}$. Se due o più eventi sono indipendenti l'uno dall'altro, la probabilità che si verifichino entrambi è il prodotto delle singole probabilità. Se ciò pare strano, basta ricordare che quando moltiplichiamo due numeri inferiori a 1 il prodotto è un numero più piccolo. La probabilità di ottenere testa al primo e anche al secondo lancio successivo della moneta è il prodotto delle loro singole probabilità ($\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$, oppure 1 probabilità su 4) (FIG. 11-10). Allo stesso modo, è possibile applicare la regola del prodotto a eventi genetici. Se entrambi i genitori sono Bb, qual è la probabilità che essi abbiano un figlio bb? Perché il figlio sia bb, egli deve ricevere un gamete b da ogni genitore. La probabilità che una cellula uovo porti l'allele b è $\frac{1}{2}$, e la probabilità che anche lo spermatozoo porti lo stesso allele è $\frac{1}{2}$. Queste probabilità sono indipendenti, quindi le possiamo combinare mediante la regola del prodotto ($\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$). Questi risultati si potrebbero controllare utilizzando il quadrato di Punnett.

La regola della somma consente di prevedere la probabilità congiunta di eventi **mutuamente esclusivi**. In alcuni casi, c'è più di un modo per ottenere uno specifico risultato. Questi eventi sono detti mutuamente esclusivi se il verificarsi dell'uno preclude il verificarsi dell'altro. Ad esempio, se entrambi i genitori sono Bb, qual è la probabilità che essi producano un figlio uguale a loro (Bb)? Ci sono due modi di ottenere un figlio Bb: una cellula uovo B può combinarsi con uno spermatozoo b (la probabilità di questo risultato è $\frac{1}{4}$) oppure una cellula uovo b può essere fecondata da uno spermatozoo B (anche questa probabilità è $\frac{1}{4}$).

Approfondimenti

COME RISOLVERE I PROBLEMI DI GENETICA

Come risolvere i problemi più semplici della genetica mendeliana? Possono essere divertenti e facili se si seguono certe regole e se si è metodici nell'approccio.

1. Utilizzate sempre designazioni standard per le diverse generazioni. La generazione di partenza per un certo esperimento di genetica viene indicata con P ed è chiamata generazione parentale. La progenie di questa generazione (i "figli") è indicata con F₁, ovvero prima generazione filiale. La progenie risultante dall'incrocio fra due individui della F₁ costituisce una F₂ o seconda generazione filiale (i "nipoti").
2. Scrivete un codice per i simboli utilizzati per indicare gli alleli di ogni locus genico. Per convenzione si usano le lettere maiuscole per indicare l'allele dominante e le minuscole per

l'allele recessivo. Usate sempre la stessa lettera dell'alfabeto per indicare entrambi gli alleli di uno stesso locus. Se non sapete quale sia il carattere dominante o il recessivo, il fenotipo della generazione F₁ è un buon indizio.

3. Stabilite il genotipo della generazione parentale di un incrocio effettuando le seguenti verifiche:
 - Questi organismi derivano da linee pure? Se sì, essi sono omozigoti.
 - I loro genotipi possono essere dedotti dai loro fenotipi? Questo è vero se essi esprimono un fenotipo recessivo.
 - Il fenotipo della progenie può dare utili informazioni? Questo punto sarà discusso brevemente.
4. Indicate le possibili classi di gameti formati da ogni genitore e tracciate un cerchietto attorno ai simboli scelti per ogni tipo di gamete.
 - Se si tratta di un incrocio di monoibridi, applicate il principio della segregazione, ovvero un eterozigote Aa forma due tipi di gameti: A ed a. Chiaramente un omozigote recessivo aa forma un solo tipo di gamete, a.
 - Se si tratta di un incrocio di diibridi, applicate sia il principio della segregazione sia quello dell'assortimento indipendente. Per esempio, un individuo eterozigote per due loci dovrà avere un genotipo AaBb. A si separa da a e B da b. L'assortimento di A e a nei gameti è, inoltre, indipendente da quello di B e b. Perciò A avrà la stessa probabilità di trovarsi, in un gamete, insieme a B o a b. La stessa considerazione vale per a. Perciò, un individuo con genotipo AaBb produce quattro tipi di gameti in egual misura: AB, Ab, aB e ab.
5. Costruite un quadrato di Punnett, ponendo i possibili gameti prodotti da uno dei genitori in verticale sul lato sinistro e quelli prodotti dall'altro genitore in orizzontale sul lato superiore del quadrato.
6. Riempite il quadrato di Punnett. Al fine di evitare confusione, negli eterozigoti scrivete sempre prima l'allele dominante poi il recessivo (Aa, non aA). Se si tratta di un incrocio di diibridi, è molto importante scrivere sempre le due forme alleliche di un carattere per prime e quelle dell'altro carattere per seconde. Non è importante quale dei due alleli si sceglie per primo o secondo, ma è fondamentale mantenere lo stesso ordine. Questo significa che se un individuo è eterozigote per entrambi i loci, si dovrà sempre adottare la forma AaBb evitando di scrivere per esempio aBbA, che potrebbe creare confusione.
7. Se non è necessario conoscere le frequenze precise di tutti i genotipi e fenotipi attesi, si può effettuare un calcolo veloce delle probabilità. Per esempio, se entrambi i genitori sono AaBb, che probabilità c'è che compaia una progenie AABB? Per essere AA, la progenie deve ricevere un gamete A da entrambi i genitori. La probabilità che un dato gamete sia A è di $\frac{1}{2}$ e, siccome ogni gamete è la risultanza di un evento indipendente, la combinazione delle probabilità si ottiene dal prodotto ($\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$). Così la probabilità di BB si otterrà con lo stesso procedimento e sarà anche questa di $\frac{1}{4}$. Tenendo presente che la costituzione di un genotipo AA e BB è il risultato di eventi indipendenti, ancora una volta si dovrà applicare la regola del prodotto per ottenere la probabilità combinata ($\frac{1}{4} \times \frac{1}{4} = \frac{1}{16}$).
8. Molto spesso i genotipi parentali possono essere dedotti dai fenotipi della progenie. Nei piselli, ad esempio, l'allele per il colore giallo del seme (Y) è dominante sull'allele per il colore verde del seme (y). Supponiamo che un ibridatore di piante incroci tra loro due piante con semi gialli, ma non sappia se tali piante siano omozigoti o eterozigoti. Potete scrivere l'incrocio in questo modo: Y_ × Y_. Si lascia germinare e crescere la progenie dell'incrocio e poi se ne analizzano i semi: 74 discendenti producono semi gialli e 26 discendenti producono semi verdi. Sapendo che le piante con semi verdi sono recessive, yy, la risposta è ovvia: ciascun genitore ha fornito un allele y alla progenie con semi verdi, per cui i genotipi parentali devono essere Yy × Yy.

A volte è impossibile determinare, in base ai dati che si hanno a disposizione, se un individuo sia omozigote dominante oppure eterozigote. Ad esempio, supponiamo che un incrocio tra una pianta con semi gialli ed una pianta con semi verdi dia origine ad una progenie che produce solo semi gialli. In base alle informazioni sui genitori, potete scrivere l'incrocio in questo modo: Y_ × yy. Dal momento che la progenie ha semi gialli, il suo genotipo deve essere Yy poiché ciascun genitore fornisce un allele. (Avendo semi gialli, la progenie deve possedere almeno un allele Y, ma il genitore con semi verdi può fornire solo un allele y). Perciò, l'incrocio è molto probabilmente YY × yy, ma non potete essere assolutamente certi del genotipo del genitore con semi gialli; la sua determinazione richiede ulteriori incroci.

Naturalmente, se esiste più di un modo di ottenere un risultato, le probabilità che esso sia raggiunto aumentano; perciò, combiniamo le probabilità di eventi mutuamente esclusivi sommando le loro singole probabilità. La probabilità di ottenere un figlio Bb nel nostro esempio è di conseguenza $\frac{1}{4} + \frac{1}{4} = \frac{1}{2}$. (Poiché c'è solo un modo in cui questi genitori eterozigoti possono produrre un figlio omozigote recessivo, bb, la probabilità è solo di $\frac{1}{4}$. La probabilità di avere un figlio omozigote dominante, BB, è allo stesso

modo 1/4).

Le regole della probabilità possono essere applicate ad una varietà di calcoli

Le regole della probabilità hanno ampia applicazione. Per esempio, quali sono le probabilità che una famiglia con due (e solo due) figli sia costituita da due femmine, due maschi, o una femmina e un maschio? Assumendo che la nascita di un maschio o di una femmina abbia la stessa probabilità di avvenire, la probabilità di avere per prima una figlia è 1/2, e la probabilità di avere un'altra figlia per seconda è pure 1/2. Questi sono eventi indipendenti, così combiniamo le loro probabilità moltiplicando: $1/2 \times 1/2 = 1/4$. Allo stesso modo, la probabilità di avere due maschi è pure di 1/4.

Nelle famiglie che hanno un maschio e una femmina può essere nata prima la femmina o il maschio. La probabilità che sia nata per prima una femmina è di 1/2, e la probabilità che per secondo sia nato un maschio è pure di 1/2. Utilizziamo la regola del prodotto per combinare le probabilità di questi due eventi indipendenti: $1/2 \times 1/2 = 1/4$. Allo stesso modo, la probabilità che sia nato per primo un maschio e per seconda una femmina è ancora di 1/4. Questi due risultati rappresentano eventi mutuamente esclusivi, cioè due diversi modi di ottenere famiglie con un maschio e una femmina. Avendo due diversi modi per raggiungere l'obiettivo desiderato, la probabilità aumenta, così che possiamo usare la regola della somma per combinare le probabilità: $1/4 + 1/4 = 1/2$.

Lavorando con le probabilità, è anche importante ricordare un aspetto che molti giocatori d'azzardo dimenticano. Si potrebbe dire che il caso "non ha memoria". Questo significa che, se un evento è davvero casuale, gli eventi passati non hanno nessuna influenza sulla probabilità che si verifichi un evento indipendente futuro. La probabilità ha solo un valore predittivo sul lungo periodo, considerando molte prove. (Ricordate che Mendel valutò centinaia di individui derivanti da ciascun incrocio e questa fu una delle ragioni del suo successo). Quando si svolgono problemi sulla probabilità, utilizzare il buonsenso è più importante che memorizzare ciecamente le regole. È bene analizzare i risultati per vedere se sono ragionevoli; se non lo sono, è bene rivedere le premesse. (Vedi *Approfondimenti : Come risolvere i problemi di genetica* per le procedure usate per risolvere i problemi di genetica, compresi quelli in cui si utilizzano le regole della probabilità).

Verifica

- Usate le regole della probabilità per rispondere alle domande seguenti: in un incrocio tra piante di pisello omozigoti con semi gialli e lisci (YYRR) e piante di pisello omozigoti con semi verdi e rugosi (yyrr), qual è la probabilità di avere una pianta in F₂ con semi gialli e lisci?
- Nel quesito precedente, avete usato la regola del prodotto o della somma? Perché?

11.3 EREDITARIETÀ E CROMOSOMI

OBIETTIVO DI APPRENDIMENTO

6. Definire l'associazione (linkage) e metterlo in relazione con specifici eventi che si verificano in meiosi.
7. Mostrare in che modo i dati di un reincrocio che coinvolge alleli di due loci diversi possono essere utilizzati per distinguere tra assortimento indipendente e linkage.
8. Spiegare la determinazione genetica del sesso e l'ereditarietà dei geni associati al cromosoma X nei mammiferi.

Una misura della genialità di Mendel deriva dalla considerazione che egli intuì i principi della segregazione e dell'assortimento indipendente senza avere alcuna conoscenza della meiosi o della teoria cromosomica dell'ereditarietà. La teoria cromosomica dell'ereditarietà aiuta anche a spiegare alcune apparenti eccezioni all'eredità mendeliana, una delle quali riguarda i geni associati.

I geni associati non assortiscono indipendentemente

Le ricerche del genetista americano Thomas Morgan e dei suoi studenti, iniziate intorno al 1910, portarono ad estendere il concetto della teoria cromosomica dell'ereditarietà. L'organismo modello utilizzato da Morgan era il moscerino della frutta (*Drosophila melanogaster*). Proprio come il pisello da giardino rappresentava un organismo modello eccellente per gli studi di Mendel, il moscerino della frutta era perfetto per estendere le conoscenze generali sull'ereditarietà. I moscerini della frutta hanno cicli vitali brevi (appena 14 giorni) e le loro piccole dimensioni consentono di allevarne migliaia in un laboratorio di ricerca. Il gran numero di individui aumenta la probabilità di identificare mutanti. Inoltre, i moscerini della frutta hanno soltanto quattro coppie di cromosomi, una delle quali è una coppia di cromosomi sessuali. Mediante l'analisi accurata dei risultati ottenuti dagli incroci dei moscerini, Morgan e i suoi studenti

dimostrarono che i geni sono disposti in maniera lineare su ciascun cromosoma. Morgan mostrò anche che l'assortimento indipendente non è applicabile se due loci sono situati non distanti sulla stessa coppia di cromosomi omologhi. In *Drosophila* c'è un locus che controlla la forma delle ali: l'allele dominante V per le ali normali e l'allele recessivo v per le ali vestigiali. Un altro locus controlla il colore del corpo: l'allele dominante B per il grigio e l'allele recessivo b per il nero. Se un moscerino omozigote BBVV è incrociato con un moscerino omozigote bbvv, i moscerini della F₁ hanno tutti corpo grigio e ali normali e il loro genotipo è BbVv.

Dal momento che questi loci sono localizzati vicini tra loro sulla stessa coppia di cromosomi omologhi, i loro alleli non si combinano indipendentemente ma, al contrario, tendono ad essere ereditati insieme e si dice che sono geni associati. L'associazione (linkage) è la tendenza di un gruppo di geni localizzati sullo stesso cromosoma ad essere ereditati insieme nelle generazioni successive. L'associazione si osserva analizzando i risultati di un reinkrocio tra moscerini F₁ eterozigoti (BbVv) e moscerini omozigoti recessivi (bbvv) (FIG. 11-11). Dal momento che individui eterozigoti sono incrociati con individui omozigoti recessivi, questo reinkrocio è simile al reinkrocio precedentemente descritto. È chiamato reinkrocio a due punti perché sono coinvolti gli alleli di due loci.

Se i loci che controllano queste caratteristiche fossero stati su differenti cromosomi (non associati), i genitori eterozigoti nel reinkrocio avrebbero prodotto 4 tipi di gameti (BV, bV, Bv, bv) in egual numero. Come risultato di questo assortimento indipendente si sarebbero originati dei figli con una nuova combinazione genica non presente nella generazione parentale. Ogni processo che porta a nuove combinazioni alleliche si chiama ricombinazione genetica. Nel nostro esempio, Bv e bV sono detti gameti ricombinanti, mentre gli altri due tipi di gameti, BV e bv, sono chiamati gameti parentali, poiché sono identici ai gameti prodotti dalla generazione P.

Il genitore omozigote recessivo produce soltanto un tipo di gameti: bv. Di conseguenza, se l'assortimento indipendente dovesse avvenire nei moscerini della F₁, approssimativamente 25% dei figli del reinkrocio avrebbe corpo grigio e ali normali (BbVv), 25% corpo nero e ali normali (bbVv), 25% corpo grigio e ali vestigiali (Bbvv) e 25% corpo nero e ali vestigiali (bbvv). Bisogna notare che il reinkrocio a due punti ci permette di determinare i genotipi dei figli dall'osservazione diretta dei loro fenotipi.

ESPERIMENTO CHIAVE

PORSI DOMANDE CRITICHE: Come si può riconoscere l'associazione nei moscerini della frutta?

SVILUPPARE UN'IPOTESI: L'associazione si può riconoscere quando in un reinkrocio a due punti sono prodotti discendenti di tipo parentale in eccesso e discendenti di tipo ricombinante in difetto.

EFFETTUARE ESPERIMENTI: Moscerini della frutta grigi con ali normali (BbVv) sono incrociati con moscerini neri con ali vestigiali (bbvv). Se gli alleli per il colore del corpo e per la forma delle ali non sono associati (ovvero assortiscono in modo indipendente), la progenie sarà costituita da un egual numero di ciascuno dei quattro fenotipi (penultima riga).

RISULTATIE CONCLUSIONI: Dei 2300 discendenti (riga inferiore) di un incrocio reale, circa 1909 appartengono a ciascuna delle due classi parentali (83% del totale) e 391 a ciascuna delle due classi ricombinanti (17% del totale). Pertanto, i loci per la lunghezza delle ali e per il colore del corpo sono associati su una coppia di cromosomi omologhi.

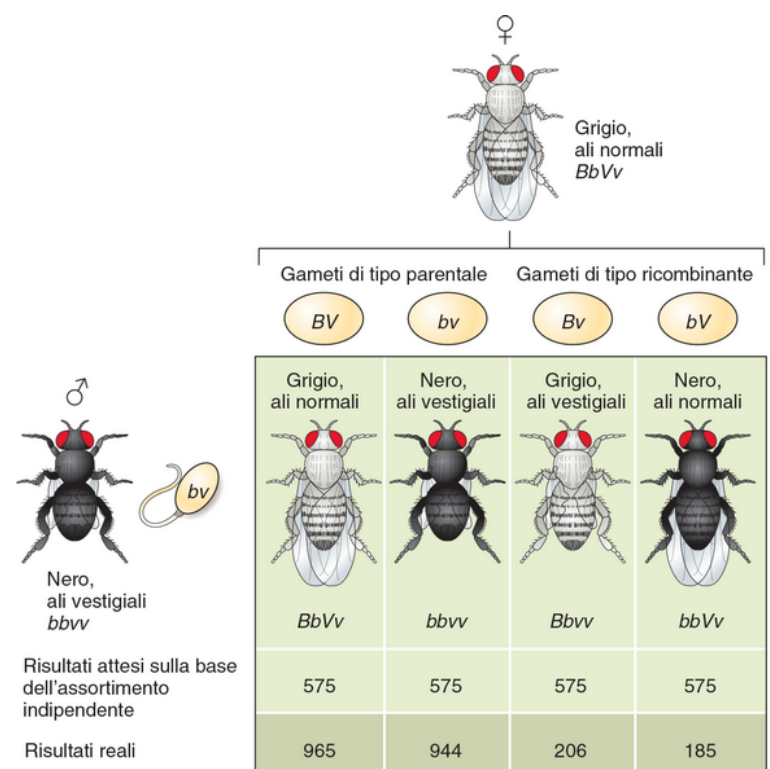


FIGURA 11-11

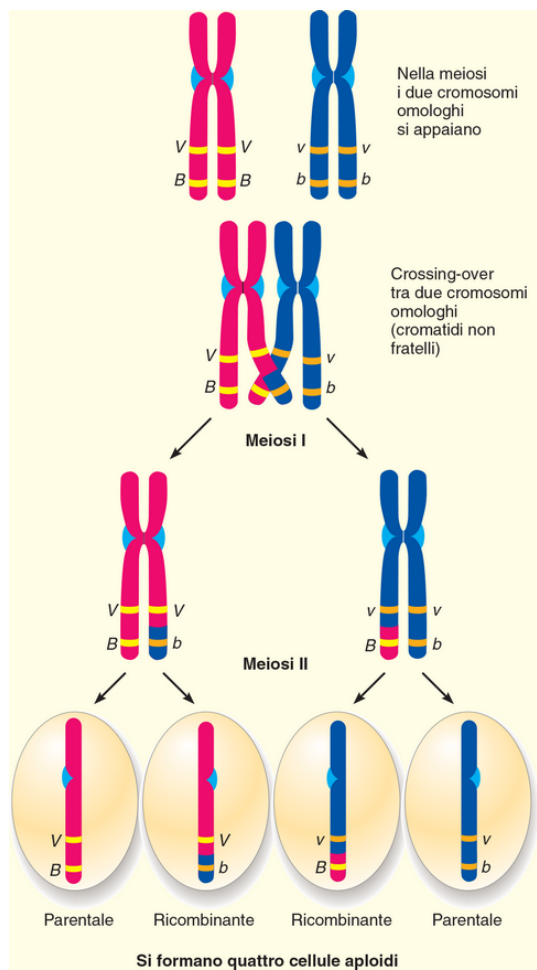
Un reinkrocio a due punti per rivelare l'associazione nei moscerini della frutta

I loci nel nostro esempio, però, si comportano in modo differente perché sono associati. Gli alleli di loci differenti vicini tra loro su un dato cromosoma tendono ad essere ereditati insieme perché durante la meiosi cromosomi si appaiano e si separano come unità e, di conseguenza, gli alleli di loci diversi su un dato cromosoma tendono ad essere ereditati come unità. Se l'associazione fosse completa, verrebbero prodotti

solo moscerini del tipo parentale, 50% con corpo grigio e ali normali (BbVv) e 50% con corpo nero e ali vestigiali (bbvv).

Invece, nel nostro esempio la progenie comprende anche alcuni moscerini con corpo grigio e ali vestigiali ed altri con corpo nero e ali normali. Questi animali sono ricombinanti avendo ricevuto un gamete ricombinante dal genitore eterozigote della F₁ . Ciascun gamete ricombinante ha origine da un crossing-over tra questi loci nella cellula in meiosi di una femmina eterozigote. (La *Drosophila* è atipica per il fatto che il crossing-over si verifica solo nelle femmine. Nelle altre specie è molto più comune che il crossing-over avvenga in entrambi i sessi.) Quando i cromosomi si appaiano, il crossingover avviene con lo scambio, tra cromatidi omologhi (non fratelli), di materiale cromosomico, attraverso un processo di rottura e di riunione catalizzato da enzimi (FIG. 11-12). Vedi anche la discussione della profase I al Capitolo 10 , Paragrafo 10.4.

L'ordine lineare dei geni associati su un cromosoma si determina calcolando la frequenza del crossing-over



Nel nostro esempio (vedi Fig. 11-11), 391 figli sono di tipo ricombinante: moscerini grigi con ali vestigiali, Bbvv (206 del totale), e moscerini neri con ali normali, bbVv (185 del totale). I restanti 1909 sono di tipo parentale. Questi dati possono essere usati per calcolare la percentuale di crossing-over tra i loci (TABELLA 11-3). Questa si ottiene addizionando il numero di individui delle due classi di figli ricombinanti (206 + 185), dividendo per il numero totale di figli (965 + 944 + 206 + 185), e moltiplicando per 100: $391 \div 2300 = 0,17$; $0,17 \times 100 = 17\%$. Di conseguenza, il locus V ed il locus B hanno, tra loro, il 17% di ricombinazione.

Durante una singola divisione meiotica possono verificarsi molti scambi in differenti punti lungo ciascun paio di cromosomi omologhi. In generale, un crossing-over avviene più frequentemente tra due loci se questi sono molto distanti sul cromosoma, mentre è più raro se sono molto vicini. Dal momento che esiste questa relazione grossolana tra la frequenza di ricombinazione tra due loci e la loro distanza lineare, si può costruire una mappa genetica del cromosoma convertendo la percentuale di ricombinazione in unità di mappa . Per convenzione, l'1% di ricombinazione tra due loci equivale alla distanza di una unità di mappa, cosicché i loci nel nostro esempio distano 17 unità di mappa.

PUNTO CHIAVE Lo scambio di segmenti tra cromatidi di cromosomi omologhi permette la ricombinazione di geni associati.

FIGURA 11-12 Il crossing-over

I geni che occupano loci distanti su un cromosoma hanno maggiori probabilità di essere separati da un crossing-over rispetto a quelli che si trovano in loci vicini.

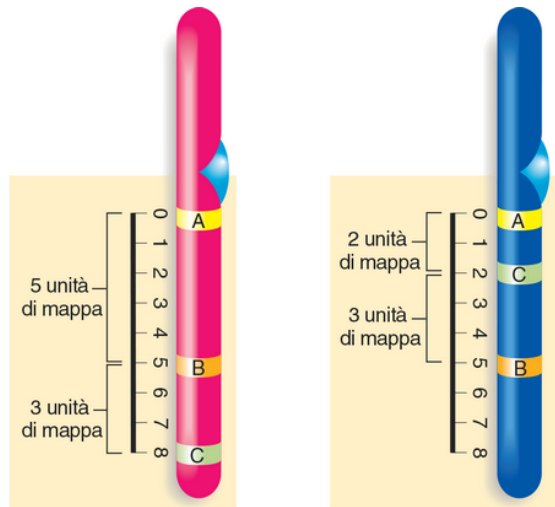
TABELLA 11-3 Come si determina la frequenza di ricombinazione con un reincrocio a due punti

Le frequenze di ricombinazione tra specifici loci associati sono state determinate in molte specie. Tutti i risultati sperimentali sono in accordo con l'ipotesi che i geni sono presenti in ordine lineare sui cromosomi. La FIGURA 11-13 illustra il metodo tradizionale per determinare l'ordine dei geni su un cromosoma.

Tipo di progenie	Risultati del reincrocio (dalla Fig. 11-11)			
	Parentale		Ricombinante	
Fenotipo	Grigio, ali normali	Nero, ali vestigiali	Grigio, ali vestigiali	Nero, ali normali
Genotipo	BbVv	bbvv	Bbvv	bbVv
Numero di discendenti	965	944	206	185
Calcolo della frequenza di ricombinazione	1. Numero di discendenti di tipo parentale = 1909 2. Numero di discendenti di tipo ricombinante = 391 3. Numero totale di discendenti = 1909 + 391 = 2300 4. Frequenza di ricombinazione = $391/2300 \times 100 = 17\%$			

Mettendo insieme i risultati di molti incroci, gli scienziati hanno sviluppato mappe di associazione dettagliate per un buon numero di eucarioti, come la *Drosophila*, il topo, il lievito, la *Neurospora* (un

fungo) e molte piante, specialmente quelle da raccolto. In più, particolari metodi genetici hanno reso possibile la costruzione di una mappa dettagliata di *Escherichia coli*, un batterio con una singola molecola circolare di DNA, e per un certo numero di altri procarioti e virus. Mappe cromosomiche molto più sofisticate sono state ottenute attraverso la tecnologia del DNA ricombinante (discusso nel Capitolo 15). Questi metodi sono stati particolarmente utili nel produrre mappe dei cromosomi umani attraverso il **Progetto Genoma Umano** (discusso nel Capitolo 16).



(a) Se la percentuale di ricombinazione tra A e C è dell'8% (8 unità di mappa), B deve necessariamente essere localizzato tra A e C.

(b) Se la percentuale di ricombinazione tra A e C è del 2%, allora C deve essere tra A e B.

← FIGURA 11-13 Mappatura genica

L'ordine dei geni (ovvero quale locus è posizionato tra gli altri due) è dedotto dalla percentuale di ricombinazione tra ogni possibile coppia. In questo ipotetico esempio, la percentuale di ricombinazione tra A e B è del 5% (corrispondente a 5 unità di mappa) e tra B e C è del 3% (3 unità di mappa). Vi sono due alternative per l'ordine lineare di questi alleli.

Il sesso è di norma determinato dai cromosomi sessuali

Benché in alcune specie il sesso sia maggiormente controllato dall'ambiente, nella maggior parte degli organismi eucarioti i geni rappresentano i principali determinanti del sesso. In mammiferi, uccelli e molti insetti, i geni del sesso sono localizzati sui cromosomi sessuali. In genere, uno dei due sessi possiede due cromosomi sessuali dello stesso tipo e produce gameti tra loro identici per quanto concerne i cromosomi sessuali. L'altro sesso possiede due cromosomi sessuali differenti e produce due classi di gameti, ciascuna delle quali porta un solo tipo di cromosoma sessuale.

Le cellule delle femmine dei mammiferi (compresa la specie umana) hanno due cromosomi sessuali uguali chiamati cromosomi X. I maschi, al contrario, hanno un unico cromosoma X e un cromosoma Y più piccolo che presenta un numero limitato di geni (FIG. 11-14). Ad esempio, nella specie umana, gli individui di sesso femminile hanno 22 paia di autosomi, che sono tutti i cromosomi non sessuali, più un paio di cromosomi X; gli individui di sesso maschile hanno 22 paia di autosomi più un cromosoma X ed un cromosoma Y. I gatti domestici hanno 19 coppie di autosomi, ai quali si aggiunge una coppia di X nelle femmine, e un X e un Y nei maschi. Al contrario, in animali diversi dai mammiferi la determinazione del sesso è basata su diversi sistemi cromosomici (TABELLA 11-4).

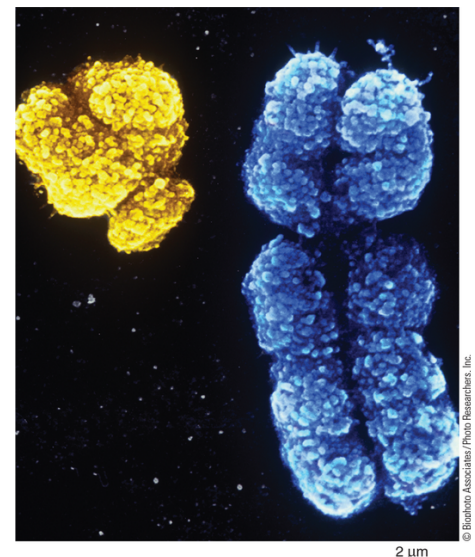
FIGURA 11-14 Immagine al microscopio elettronico a scansione (MES) del cromosoma Y (a sinistra) e del cromosoma X (a destra) umani. Ciascun cromosoma è nello stato duplicato ed è formato da due cromatidi fratelli.

Il cromosoma Y determina il sesso maschile nella maggior parte dei mammiferi

Nella specie umana, gli individui di sesso maschile hanno il fenotipo maschile perché possiedono un solo cromosoma X o perché hanno un cromosoma Y? Lo studio di individui che presentano anomalie a carico dei cromosomi sessuali (vedi discussione nel Capitolo 16) fornisce molte indicazioni che ci permettono di rispondere a questa domanda. Un soggetto XXY è un individuo con un aspetto esteriore maschile, ma presenta gonadi iposviluppate (sindrome di Klinefelter). Un soggetto con un unico cromosoma X, ma senza cromosoma Y, ha le sembianze di un individuo di sesso femminile scarsamente sviluppato (sindrome di Turner). Un embrione con una Y, ma senza X, non sopravvive. Basandosi su questa ed altre osservazioni, i biologi conclusero che tutti gli individui richiedono almeno un X, mentre l'Y è il cromosoma che determina il sesso maschile.

Infatti, molti geni coinvolti nella determinazione del sesso maschile sono stati identificati sull'Y. Sul cromosoma Y, il maggiore gene deputato alla determinazione del sesso (SRY) funziona come un "interruttore genetico", che causa nel feto lo sviluppo dei testicoli. I testicoli in sviluppo, quindi, secernono testosterone, che a sua volta induce lo sviluppo di altre caratteristiche maschili. Sull'Y, altri geni svolgono un ruolo nella determinazione del sesso, come molti geni sul cromosoma X (il che spiega perché un individuo XXY non possiede un fenotipo maschile normale). Anche alcuni geni localizzati sugli autosomi influenzano lo sviluppo sessuale.

Alcune osservazioni suggeriscono che i cromosomi X e Y si siano originati come una coppia di autosomi omologhi. Nel corso dell'evoluzione di tali cromosomi, quasi tutti i geni funzionali originari sono stati



conservati sul cromosoma X e persi dal cromosoma Y. Oggi, circa il 95% del cromosoma Y è specifico per il sesso maschile. Alternativamente, il cromosoma Y ha conservato certi geni che codificavano proteine coinvolte nella determinazione del sesso maschile, oppure potrebbero essere avvenute mutazioni nei geni esistenti sul cromosoma Y che hanno fatto sì che esso diventasse il cromosoma che determina il sesso maschile.

Perciò, i cromosomi X e Y attualmente non sono veri omologhi, cioè non sono simili in dimensione, forma e costituzione genica; tuttavia, il cromosoma Y presenta brevi regioni di omologia, le “regioni di appaiamento” alle sue estremità che gli permettono di appaiarsi e scambiare materiale genetico con il cromosoma X durante la meiosi.

Metà degli spermatozoi contiene un cromosoma X e metà un cromosoma Y. Tutte le uova normali portano un singolo cromosoma X. La fecondazione di un uovo che porta un X con uno spermatozoo che porta un X produce uno zigote XX (femmina); la fecondazione con uno spermatozoo che porta un Y produce uno zigote XY (maschio).

Sistema X-Y Mammiferi, uomo incluso  Maschio XY Si verifica quando lo spermatozoo contiene il cromosoma Y Femmina XX Si verifica quando lo spermatozoo contiene il cromosoma X	Sistema X-O Alcuni insetti  Maschio XO Si verifica quando lo spermatozoo non contiene cromosomi del sesso Femmina XX Si verifica quando lo spermatozoo contiene il cromosoma X	Sistema Z-W Uccelli, pesci e alcuni insetti  Maschio ZW Si verifica quando la cellula uovo contiene un cromosoma W Femmina ZZ Si verifica quando lo spermatozoo contiene un cromosoma Z	Sistema aplo-diploide Api e formiche  Maschio aploide Non ci sono cromosomi del sesso; il maschio si sviluppa da cellule non fecondate Femmina diploide Non ci sono cromosomi del sesso; la femmina si sviluppa da cellule non fecondate
---	---	--	---

TABELLA 11-4 Esempi rappresentativi di meccanismi di determinazione del sesso negli animali

Teoricamente, ci dovremmo attendere un egual numero di spermatozoi X ed Y e di conseguenza un rapporto 1:1 tra maschi e femmine. In effetti, vengono concepiti più maschi che femmine, e un numero maggiore di maschi muore prima della nascita. Anche alla nascita, il rapporto si discosta da quello teorico di 1:1; ogni 100 bambine, infatti, nascono circa 106 bambini. Lo spermatozoo portatore del cromosoma Y sembra avere qualche vantaggio competitivo, forse perché esso è più piccolo e ha una massa minore rispetto allo spermatozoo portatore del cromosoma X; viene ipotizzato che, in media, lo spermatozoo portatore del cromosoma Y

possa muoversi un poco più velocemente rispetto allo spermatozoo che porta il cromosoma X per raggiungere la cellula uovo.

I geni associati al cromosoma X (X-linked) sono ereditati in modo particolare

Nell'uomo, molti loci presenti sul cromosoma X sono richiesti in entrambi i sessi. I geni situati sul cromosoma X, come quelli responsabili della percezione dei colori e della coagulazione del sangue, sono di solito definiti **geni legati al sesso**. È tuttavia più appropriato riferirsi a questi come a geni associati al cromosoma X, o X-linked, perché seguono la linea di trasmissione del cromosoma X, ma non sono di per sé legati al sesso dell'organismo.

Una femmina riceve un cromosoma X dalla madre ed un cromosoma X dal padre. Un maschio riceve il cromosoma Y, che determina la mascolinità, dal padre ed eredita dalla madre un singolo cromosoma X con tutti i geni ad esso legati. Nel maschio, ogni allele presente sul cromosoma X, dominante o recessivo che sia, viene dunque espresso. Un maschio non è né omozigote né eterozigote per i caratteri legati al cromosoma X, si trova invece sempre in condizione di emizigosi – cioè ha solo una copia di ogni gene legato al cromosoma X. Il significato dell'emizigosi nei maschi, compresi gli uomini maschi, è che rari geni legati al cromosoma X recessivi sono comunque espressi, aumentando così nei maschi la probabilità di essere affetti da numerose malattie genetiche associate al cromosoma X. Solo pochi geni sono, invece, localizzati esclusivamente sul cromosoma Y. I cromosomi X e Y presentano anche brevi regioni a livello delle quali portano gli stessi geni, consentendo a questi due cromosomi di appaiarsi durante la meiosi I.

Useremo un sistema semplice di notazione per i problemi che riguardano i geni associati all'X, indicando gli alleli associati all'X come apici della X stessa; per esempio, il simbolo X^e indica un allele recessivo associato all'X per la cecità ai colori (daltonismo) e X^E l'allele dominante associato all'X responsabile della normale visione dei colori. Il cromosoma Y è scritto senza apice perché non porta il locus di interesse. Nella femmina devono essere presenti due alleli recessivi associati all'X perché il fenotipo anomalo venga espresso ($X^e X^e$), mentre nel maschio emizigote un singolo allele recessivo ($X^e Y$) determina il fenotipo anomalo. Come conseguenza pratica, questi alleli anormali sono di solito espressi nei figli maschi, mentre una femmina eterozigote può essere una portatrice, cioè un individuo che possiede una sola copia dell'allele recessivo mutato, ma che non lo esprime nel fenotipo (ad esempio, $X^E X^e$).

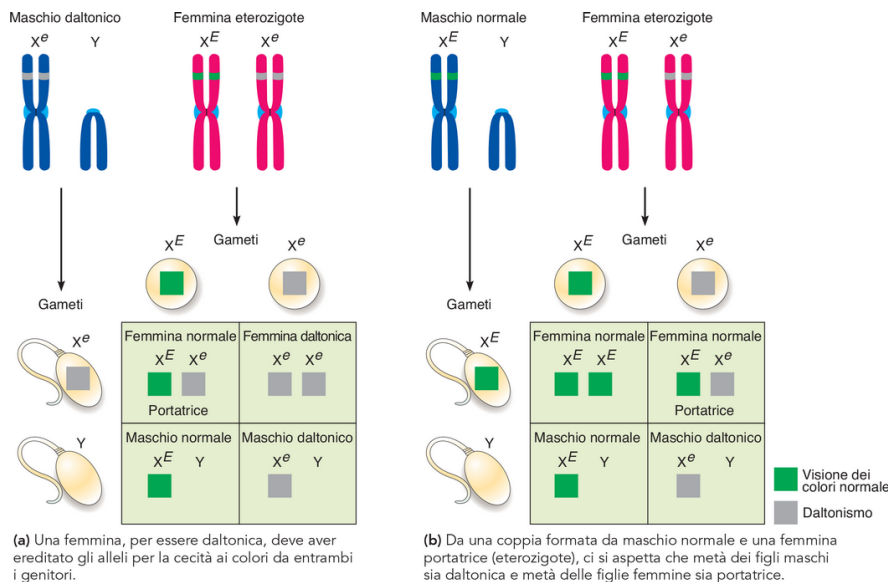


FIGURA 11-15
Cecità ai colori rosso-verde legata all'X
È importante notare che il cromosoma Y non porta geni per la visione dei colori.

Per essere espresso in una femmina, un allele recessivo associato all'X deve essere ereditato da entrambi i genitori. Una femmina daltonica, per esempio, deve avere un padre daltonico e una madre che è omozigote od eterozigote per l'allele recessivo associato alla cecità ai colori (FIG. 11-15). La combinazione omozigote è rara, in quanto la frequenza dell'allele per la cecità ai colori è relativamente bassa. Invece, un maschio daltonico deve avere solamente una madre eterozigote

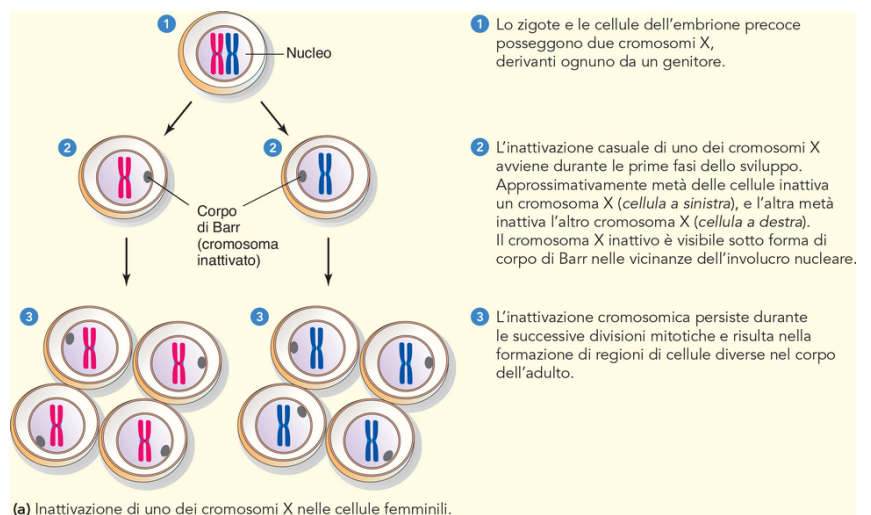
per la cecità ai colori, mentre il padre può essere normale. Quindi, i caratteri recessivi legati al cromosoma X si esprimono in genere più frequentemente nei maschi rispetto alle femmine e ciò può parzialmente spiegare la maggiore mortalità prenatale degli embrioni di sesso maschile.

La compensazione del dosaggio rende equivalente l'espressione dei geni legati al cromosoma X nei maschi e nelle femmine

Il cromosoma X possiede numerosi geni necessari ad entrambi i sessi, ma una femmina normale ne ha due copie ("dosi") per ogni locus, mentre un maschio normale ne possiede una sola. Un meccanismo, detto compensazione del dosaggio, rende equivalenti le due dosi della femmina e la singola del maschio. Grazie alla compensazione del dosaggio, i maschi e le femmine producono la stessa quantità di proteine prodotte dai geni associati al cromosoma X. Nei moscerini della frutta, il maschio realizza tale compensazione incrementando l'attività del suo singolo cromosoma X. Nella maggior parte dei tessuti, quindi, il cromosoma X del maschio è attivo esattamente quanto i due cromosomi nella femmina.

PUNTO CHIAVE Nelle femmine di mammifero, uno dei due cromosomi X viene inattivato a caso durante le fasi precoci dello sviluppo, in modo da rendere equivalente il livello di espressione genica dei loci localizzati sul cromosoma X nei maschi e nelle femmine.

FIGURA 11-16
La compensazione del dosaggio nelle femmine dei mammiferi



La nostra comprensione della compensazione del dosaggio nell'uomo e in altri mammiferi è parziale, ma è noto che il processo implica generalmente l'inattivazione di uno dei due cromosomi X nella femmina (FIG. 11-16 a). Durante l'interfase, sotto la superficie del nucleo di ogni cellula di mammifero femmina è visibile una macchia scura di cromatina. Questa macchia scura, il corpo di Barr, rappresenta uno dei due cromosomi X condensato e metabolicamente inattivo; durante l'interfase, l'altro cromosoma X è completamente despiralizzato e filamentoso come gli autosomi e non visibile al microscopio ottico. Basandosi su numerose prove sperimentali, nel 1961 la genetista inglese Mary Lyon ha suggerito che in ogni cellula di una femmina di



(b) Gatta persiano calico. Una gatta calico presenta geni associati al cromosoma X sia per il pigmento nero che giallo (o arancio) del pelo. Poiché l'inattivazione del cromosoma X si verifica casualmente, il gene per il pigmento nero si esprime in alcuni cloni di cellule, quello per il giallo (o arancio) in altri. (Le chiazze bianche sono dovute alla presenza di altri geni che controllano il colore del pelo).

mammifero solo uno dei due cromosomi X è attivo, mentre l'altro è inattivo e visibile sotto forma di corpo di Barr (in realtà l'inattivazione del cromosoma X non è mai completa; circa il 25% dei geni siti sul cromosoma inattivo presenta un certo grado di espressione).

L'inattivazione dell'X è un evento casuale in ciascuna cellula somatica dell'embrione di sesso femminile. Una femmina di mammifero eterozigote per un locus legato al cromosoma X esprime, quindi, uno solo degli alleli in circa la metà delle cellule e l'altro allele nell'altra metà. L'inattivazione del cromosoma X può risultare evidente nel fenotipo. Topi e gatti hanno parecchi geni associati al cromosoma X che codificano per i colori del mantello. Le femmine eterozigoti per tali geni possono presentare nel mantello chiazze di un colore in mezzo ad aree di colore diverso. Tale fenomeno, chiamato variegazione, è evidente nei gatti calico (FIG. 11-16 b) e in quelli color tartaruga. Nelle fasi iniziali dello sviluppo, quando sono presenti relativamente poche cellule, in ognuna di esse e in modo casuale avviene l'inattivazione di un cromosoma X. L'inattivazione dell'X è poi mantenuta durante tutte le successive divisioni di quella linea cellulare. Quando esse si dividono per mitosi, il clone (gruppo di cellule geneticamente identiche) che ne risulta presenterà il medesimo cromosoma X attivo, dando luogo ad una popolazione di cellule che esprimeranno tutte lo stesso colore.

Ci si potrebbe chiedere il motivo per cui la variegazione non è sempre evidente nelle femmine eterozigoti per loci associati al cromosoma X. La risposta è che, sebbene la variegazione avvenga sempre, dobbiamo usare tecniche speciali per metterla in evidenza. Per esempio, la cecità ai colori è dovuta ad alterazioni dei pigmenti nei coni che costituiscono la retina. In almeno un tipo di cecità al rosso-verde, la retina di una femmina eterozigote ha realmente delle chiazze di coni anomali, ma le chiazze di coni normali sono sufficienti per consentire una normale visione dei colori. Può essere difficile osservare la variegazione nel caso che i prodotti cellulari si mescolino nei fluidi corporei. Per esempio, nelle femmine eterozigoti per l'emofilia, benché solo la metà delle cellule responsabili della produzione di uno specifico fattore di coagulazione lo sintetizzino, questa quantità è sufficiente per assicurare una normale coagulazione del sangue.

Verifica

- Cosa sono i geni associati?
- In che modo i genetisti riescono a rilevare l'associazione mediante un reincrocio a due punti?
- Qual è il cromosoma che determina il sesso maschile nell'uomo e nella maggior parte dei mammiferi?
- Che cos'è la compensazione del dosaggio e che cosa determina generalmente nei mammiferi?

11.4 ESTENSIONI DELLA GENETICA MENDELIANA

OBIETTIVO DI APPRENDIMENTO

9. Illustrare alcuni modi in cui i geni possono interagire tra loro per influenzare il fenotipo; giustificare come sia possibile che un singolo gene influenzi simultaneamente diversi caratteri dell'organismo.
10. Fare una distinzione tra dominanza incompleta, codominanza, allelia multipla, epistasi ed eredità poligenica.
11. Descrivere la norma di reazione e fornire un esempio specifico.

La relazione tra un dato locus e il carattere che esso controlla può essere semplice: una singola coppia di alleli di un locus genico può regolare la manifestazione fenotipica di un singolo carattere dell'organismo (per esempio, stelo lungo o stelo corto nelle piante di pisello). Tale relazione può essere anche più complessa: una singola coppia di alleli può partecipare all'espressione di più caratteri, oppure alleli presenti in più loci possono cooperare nel regolare la comparsa di un singolo carattere. Non deve sorprendere che queste relazioni più complesse siano piuttosto comuni.

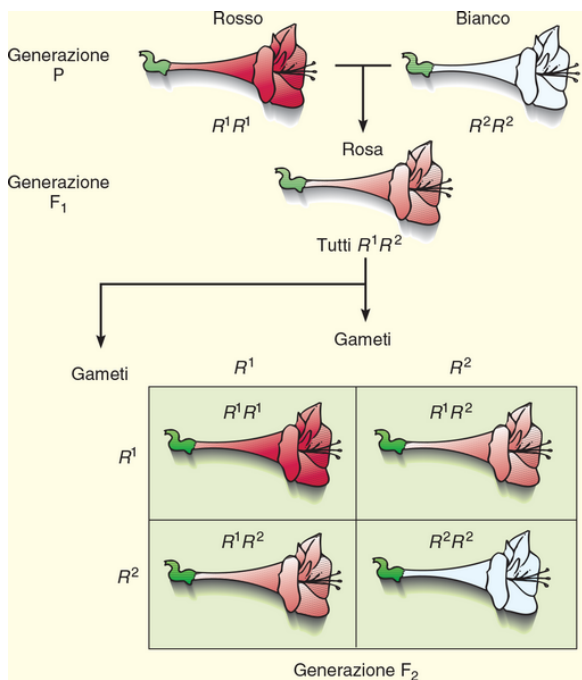
Possiamo valutare il fenotipo a livelli diversi: può essere una caratteristica morfologica, come la forma, la dimensione o il colore, oppure una caratteristica fisiologica o perfino biochimica, come la presenza o l'assenza di un enzima specifico richiesto per il metabolismo di una particolare molecola. L'espressione fenotipica dei geni può, inoltre, essere modificata da variazioni che si verificano nell'ambiente in cui l'organismo si sviluppa.

La dominanza non sempre è completa

Gli studi sull'ereditarietà di molti caratteri, effettuati in un'ampia varietà di organismi, hanno chiaramente mostrato che uno degli alleli di una coppia può non essere completamente dominante sull'altro: pertanto, in questi casi l'uso dei termini *dominante* e *recessivo* è improprio.

Per esempio, la “bella di notte” (*Mirabilis jalapa*) è una pianta che comunemente si presenta con fiori rossi oppure con fiori bianchi; tali piante, autofecondate, si rivelano appartenenti a linee pure. Nella discendenza di un incrocio tra piante a fiori rossi e piante a fiori bianchi, quale colore del fiore possiamo aspettarci? Se non sappiamo quale allele è dominante, possiamo solo presumere che i discendenti siano tutti a fiori rossi oppure tutti a fiori bianchi. Questo tipo di incrocio fu effettuato per la prima volta dal botanico tedesco Karl Correns (uno degli studiosi che riscoprirono le leggi di Mendel), il quale trovò che tutti i discendenti di prima generazione (F 1) presentavano fiori di colore rosa!

Questo risultato poteva provare che i principi dell’ereditarietà dedotti da Mendel fossero errati? Le caratteristiche dei genitori si erano mescolate? Proprio il contrario: incrociando due di queste piante a fiori rosa, i discendenti apparivano a fiori rossi, a fiori rosa e a fiori bianchi in un rapporto di 1:2:1 (FIG. 11-17). In questo caso, come spesso accade in campo scientifico, i risultati diversi dalle aspettative portarono i ricercatori a riesaminare e modificare le proprie supposizioni per comprendere il dato sperimentale



inaspettato. Le piante a fiori rosa sono chiaramente individui eterozigoti e né l’allele rosso né l’allele bianco sono completamente dominanti l’uno rispetto all’altro. Quando un eterozigote manifesta un fenotipo intermedio rispetto a quelli espressi dai genitori, significa che i geni per quel dato carattere esprimono una dominanza incompleta . In questi incroci, i rapporti tra i genotipi e i fenotipi sono identici.

PUNTO CHIAVE Quando c’è dominanza incompleta tra due alleli, un eterozigote F 1 ha un fenotipo intermedio tra i due parentali.

FIGURA 11-17 Dominanza incompleta nella bella di notte I due alleli a dominanza incompleta, R 1 e R 2 , sono responsabili del colore rosso, bianco e rosa dei fiori della bella di notte. Le piante a fiori rossi sono R 1 R 1 , quelle a fiori bianchi sono R 2 R 2 , mentre quelle eterozigoti R 1 R 2 hanno fiori rosa. La nota all’apice è utilizzata per entrambe le forme alleliche, in quanto nessuna è recessiva rispetto all’altro.

La dominanza incompleta non si esprime solamente nella bella di notte; molti altri esempi di dominanza incompleta si riscontrano sia nelle piante che negli animali. Ad esempio, polli bianchi e polli neri danno progenie blu-grigia (polli andalusi) quando incrociati. Nei bovini e nei cavalli, il colore rossiccio del mantello non è completamente dominante sul colore bianco; gli individui eterozigoti hanno il mantello roano, cioè con peli rossicci e peli bianchi. Se una cavalla a pelo bianco partorisce un puledro roano, di che colore potrebbe essere il mantello del padre del puledro? Poiché i colori rossiccio e bianco si esprimono indipendentemente (pelo per pelo) nell’eterozigote roano, si tratta di un caso di codominanza. Riassumendo, quindi, la **dominanza incompleta** si ha nei casi in cui l’eterozigote mostra un fenotipo intermedio, e la **codominanza** in quelli in cui l’eterozigote mostra il fenotipo di entrambi gli omozigoti.

TABELLA 11-5 I gruppi sanguigni ABO

La specie umana presenta quattro gruppi sanguigni (A, B, AB e O), a cui si fa riferimento come ai gruppi sanguigni ABO . Questo è un tipico esempio di alleli codominanti. I gruppi sanguigni O, A, B e AB sono controllati da tre alleli di un singolo locus (TABELLA 11-5). L’allele **I^A** codifica per la sintesi di una specifica glicoproteina, l’antigene A, espressa sulla superficie dei globuli rossi (l’immunità verrà discussa nel Capitolo 45). Gli antigeni sono sostanze in grado di stimolare la risposta immunitaria. L’allele **I^B** porta alla produzione di una glicoproteina differente, ma correlata, l’antigene B. L’allele *i* non codifica per nessun antigene. Gli individui con genotipo **I^AI^A** o **I^Ai** hanno il gruppo sanguigno A; quelli con genotipo **I^BI^B** o **I^Bi** il gruppo B; quelli con genotipo **I^AI^B** il gruppo AB, e quelli con genotipo **ii** il gruppo O. Questi risultati dimostrano che

Fenotipi (gruppo sanguigno)	Genotipo	Antigeni di superficie sui GR	Anticorpi nel siero contro antigeni A o B
A	$I^A I^A, I^A i$	A	Anti-B
B	$I^B I^B, I^B i$	B	Anti-A
AB	$I^A I^B$	A, B	Nessuno
O	ii	Nessuno	Anti-A, anti-B

La tabella e la discussione del sistema ABO sono stati alquanto semplificate. Notare che gli individui producono anticorpi contro gli antigeni assenti sui loro globuli rossi (GR). Data la specificità per i corrispondenti antigeni, questi anticorpi vengono utilizzati nei saggi per determinare i gruppi.

gli alleli **I^A** e **I^B** non sono dominanti l'uno rispetto all'altro; sono entrambi espressi fenotipicamente nell'eterozigote e di conseguenza sono codominanti, ma entrambi sono dominanti rispetto all'allele **i**. La determinazione dei gruppi sanguigni è stata uno dei metodi tradizionali utilizzati per risolvere le dispute nei casi di attribuzione di paternità. Sebbene in alcuni casi questo test permetta l'esclusione di paternità, in nessun modo il test può provare con certezza che una determinata persona sia il padre biologico di un bambino; il risultato può solo indicare che quella persona potrebbe esserlo. Può un uomo con gruppo sanguigno AB essere il padre di un bambino con gruppo O? Una donna con gruppo O può essere la madre di un bambino con gruppo AB? Può un bambino con gruppo B, con una mamma di gruppo A, avere un padre di gruppo A o O?³

[³ La risposta a tutte queste domande è no.]

In una popolazione possono essere presenti alleli multipli per un solo locus genico

Molti degli esempi citati si riferiscono a situazioni in cui ciascun gene è rappresentato da un massimo di due varianti alleliche (tre nel caso dei gruppi sanguigni). È vero che un singolo individuo diploide può avere solo due alleli per un particolare locus e che i gameti aploidi portano solo un allele per ogni locus; tuttavia, se osserviamo una popolazione, possiamo trovare più di due alleli per un unico locus genico, come nel caso dei gruppi sanguigni ABO (vedi Tabella 11-5). Se nella popolazione esistono tre o più alleli per un dato locus, allora quel locus ha alleli multipli.

Alcuni alleli non producono fenotipi distinguibili e possono essere identificabili solo biochimicamente, altri sono identificabili in base ad un fenotipo definito e i reali rapporti di dominanza e recessività si manifestano solo quando gli alleli si trovano in diverse combinazioni tra loro. In altre serie di alleli multipli, alcuni possono essere codominanti, altri possono presentare dominanza incompleta, cosicché gli eterozigoti mostrano un fenotipo intermedio rispetto a quello dei genitori.

Un singolo gene può influenzare diversi aspetti del fenotipo

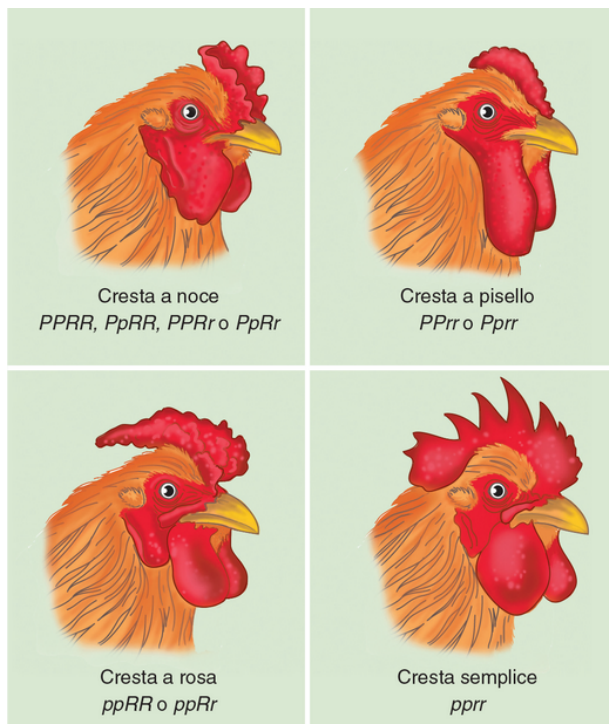
Negli esempi precedenti, la relazione tra un gene e il suo fenotipo era diretta, precisa e rigorosa, e i loci presi in esame controllavano la comparsa di singoli caratteri. Tuttavia, la relazione tra gene e carattere può essere più complessa. La maggior parte dei geni, probabilmente, può avere più di un effetto fenotipico distinto e tale proprietà è definita pleiotropia. La maggior parte dei casi di pleiotropia può essere ricondotta ad una singola causa fondamentale. Ad esempio, un enzima difettivo può influenzare il funzionamento di molti tipi di cellule. La pleiotropia è particolarmente evidente in molte malattie genetiche, in cui sintomi diversi possono essere causati da una singola coppia di alleli. Per esempio, gli individui omozigoti per l'allele recessivo che causa la fibrosi cistica producono enormi quantità di muco viscoso in molte parti del corpo, inclusi il tratto respiratorio e i sistemi digerente e riproduttivo (la fibrosi cistica è discussa nel Capitolo 16).

Alleli di loci differenti possono interagire per produrre un fenotipo

Molte coppie di alleli possono interagire nell'espressione di un dato carattere, oppure una coppia di alleli può inibire o cambiare l'effetto di un'altra. Uno dei più semplici esempi di interazione genica è illustrato dall'ereditarietà delle creste nei polli, in cui due geni possono interagire producendo un nuovo fenotipo (FIG. 11-18). L'allele per la cresta "a rosa", **R**, è dominante su quello per la "cresta semplice", **r**. Un'altra coppia di alleli non associati regola l'ereditarietà della "cresta a pisello", **P**, o della "cresta semplice", **p**. Un pollo con la cresta semplice deve necessariamente avere genotipo **pprr**; uno con cresta a pisello può essere o **PPrr** oppure **Pprr**; un pollo con cresta a rosa è **ppRR** o **ppRr**. Quando gli alleli **R** e **P** sono insieme, il fenotipo non è né con la cresta a pisello né con la cresta a rosa, ma è un tipo completamente diverso, chiamato "cresta a noce". Un fenotipo di questo genere si ha quando un pollo riceve uno o due alleli **R** più uno o due alleli **P** (cioè **PPRR**, **PpRR**, **PPRr** o **PpRr**). Quali tipi di creste possiamo pensare di avere nei discendenti di due individui eterozigoti con cresta a noce, **PpRr**? Come può questa forma di interazione di geni avere effetto sul rapporto fenotipico nella generazione **F₂**? Si mantiene il tipico rapporto mendeliano di 9:3:3:1?⁴

[⁴ La progenie di due galli eterozigoti con cresta a noce presenterà quattro genotipi tra i quali sembrerà esserci il rapporto mendeliano 9:3:3:1 (9 con cresta a noce, 3 con cresta a pisello, 3 con cresta a rosa e 1 con cresta semplice). Questo esempio non rappresenta un tipico rapporto mendeliano 9:3:3:1 poiché coinvolge un singolo carattere (la forma della cresta) codificato da alleli di due loci differenti. Nell'eredità mendeliana, il rapporto 9:3:3:1 coinvolge due caratteri (come il colore e la forma del seme) codificati da alleli di due loci.]

L'epistasi è una forma di interazione genica in cui la presenza di determinati alleli in un locus può impedire o mascherare l'espressione di alleli in un altro locus. (La parola epistasi significa "che sta sopra"). Diversamente da quanto visto nell'esempio dei polli, l'epistasi non produce un nuovo fenotipo.



◀ FIGURA 11-18 *Interazione genica nei galli*

Due coppie di geni determinano quattro fenotipi per la cresta del gallo. I galli con cresta a noce hanno il genotipo $P_R_$. I galli con cresta a pisello hanno il genotipo P_rr e quelli con cresta a rosa hanno il genotipo $ppR_$. I galli omozigoti recessivi per entrambi i geni, $pprr$, hanno la cresta semplice. (Gli alleli non specificati possono essere dominanti o recessivi).

Il colore del pelo nei cani Labrador è un esempio di epistasi che coinvolge un gene per il pigmento ed un gene per la deposizione del colore nel pelo (FIG. 11-19). I due alleli del gene per il pigmento sono quello dominante B (pelo nero) e quello recessivo b (pelo marrone). Il gene per la deposizione del colore nel pelo ha due alleli, E per l'espressione del nero e del marrone ed e che è epistatico e blocca l'espressione del gene B/b . L'allele epistatico è recessivo, per cui è espresso nella condizione omozigote (ee) come colore giallo del pelo, indipendentemente dalla combinazione genotipica degli alleli B e b .

Nell'eredità poligenica, la progenie mostra una distribuzione continua dei fenotipi

Le componenti ereditarie di molte caratteristiche degli uomini, come la statura, la forma del corpo e il colore della pelle, non si ereditano come alleli presenti in un singolo locus. Lo stesso vale anche nelle piante e negli animali domestici per molti caratteri importanti dal punto di vista commerciale, come la produzione di latte e uova. Alleli di più loci diversi governano l'espressione di ciascun carattere. Il termine eredità poligenica si usa quando più coppie di geni indipendenti hanno effetti simili e additivi sullo stesso carattere.

Nell'ereditarietà del colore della pelle dell'uomo sono coinvolti più di 60 loci diversi. Per semplicità, illustriamo l'eredità poligenica utilizzando coppie di alleli presenti in tre loci genici indipendenti, che possiamo indicare con A e a , B e b , C e c . Le lettere maiuscole rappresentano alleli che manifestano dominanza incompleta nell'espressione dell'intensità del colore della pelle. Più lettere maiuscole sono presenti, più il colore della pelle è scuro, poiché gli alleli per questo carattere agiscono in modo additivo. L'individuo col colore della pelle più scuro avrà genotipo $AABBCC$, mentre l'individuo con la pelle più chiara avrà genotipo $aabbcc$. La generazione F_1 che deriva dall'incrocio di individui di questo tipo avrà genotipo $AaBbCc$ e un colore della pelle intermedio tra i genitori. I discendenti F_2 di due tripli eterozigoti ($AaBbCc \times AaBbCc$) avranno un colore della pelle che varierà da molto scuro a molto chiaro (FIG. 11-20).

FIGURA 11-19 *Epistasi nei cani Labrador*
Due coppie di geni interagiscono per determinare il colore del pelo nei cani Labrador. I Labrador neri hanno il genotipo $B_E_$; quelli gialli hanno il genotipo B_ee oppure $bbee$; quelli color cioccolato hanno il genotipo $bbE_$. (Gli alleli non specificati possono essere dominanti o recessivi).

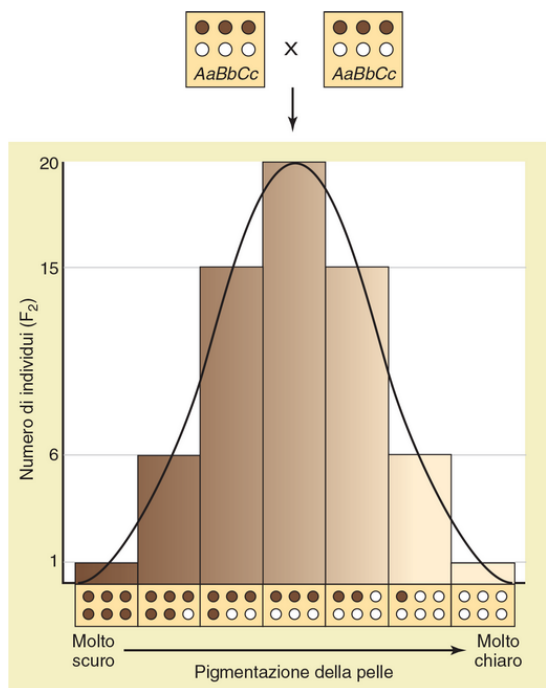


L'eredità poligenica è quindi caratterizzata da una generazione F_1 in cui si verifica la presenza di caratteristiche intermedie a quelle della generazione parentale omozigote, e una generazione F_2 che invece mostra un'ampia variabilità rispetto alla generazione parentale. Quando il numero degli individui di una popolazione che presentano un dato colore della pelle viene riportato in grafico in funzione delle rispettive entità di pigmentazione della pelle e i vari punti che si ottengono vengono uniti tra loro, il risultato è una curva a campana, chiamata **curva di distribuzione normale**. La maggior parte degli individui della F_2 mostra uno dei fenotipi intermedi; solamente in una piccola percentuale si manifestano i fenotipi estremi della generazione parentale (generazione P). In media, solo 1 su 64 presenterà fenotipo molto scuro e solo 1 su 64 fenotipo molto chiaro. Gli alleli A , B e C producono la stessa quantità di pigmento; quindi, i genotipi $AaBbCc$, $AABbcc$, $AAbbCc$, $AaBBcc$, $aaBBCc$, $AabbCC$ e $aaBbCC$ danno tutti origine a fenotipi intermedi simili.

I geni interagiscono con l'ambiente per produrre il fenotipo

Le ortensie sono arbusti coltivati per i loro fiori attraenti. Il colore di certi fiori di ortensia varia da blu a viola a rosa in base al livello di alluminio presente nel terreno prima che il fiore inizi a svilupparsi. È facile aumentare i livelli di alluminio aggiungendo allume o solfato di alluminio al terreno o abbassandone il pH (l'alluminio è più solubile nei terreni acidi). In queste condizioni, i fiori di ortensia sono blu. Nei terreni alcalini (ottenuti aggiungendo calcare), l'alluminio è meno solubile e i fiori sono rosa (FIG. 11-21).

Un altro esempio dell'effetto ambientale sull'espressione genica riguarda i conigli Himalaiani. Il fenotipo di questi conigli è rappresentato dal pelo bianco, con chiazze scure su orecchie, naso e zampe. La temperatura locale della superficie di orecchie, naso e zampe di un coniglio è più bassa nel suo ambiente naturale ed è tale differenza di temperatura che determina la presenza di peli scuri in queste zone. Se i conigli con genotipo himalaiano vengono fatti crescere ad alte temperature (30°C), essi appaiono completamente bianchi, cioè senza chiazze scure su orecchie, naso e zampe (FIG. 11-22 a). Se invece tali conigli vengono fatti crescere a temperature un po' più basse (25°C), essi sviluppano le caratteristiche chiazze di pelo scuro (FIG. 11-22 b). Pertanto, i geni possono funzionare in modo diverso in ambienti differenti.



← FIGURA 11-20

Eredità poligenica per la pigmentazione della pelle umana

Questo esempio semplificato assume che la pigmentazione della pelle nell'uomo sia controllata da tre loci non associati. Gli alleli che determinano il colore scuro della pelle (A, B e C) sono rappresentati con le lettere maiuscole, ma non sono dominanti; i loro effetti sono invece additivi. La determinazione del fenotipo si effettua mediante il conteggio dei cerchietti scuri, ciascuno dei quali rappresenta un allele che contribuisce al colore scuro della pelle. Un'ampia gamma di fenotipi si riscontra nella progenie di due individui con fenotipo intermedio (AaBbCc × AaBbCc). La distribuzione dei fenotipi attesa corrisponde alla curva di distribuzione normale riportata in nero.

FIGURA 11-21→

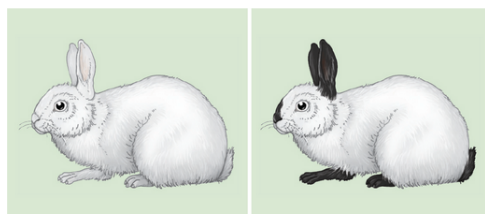
Influenza dell'ambiente sulla colorazione dei fiori di ortensia

I fiori di ortensia hanno colorazione variabile che dipende dalla disponibilità di alluminio, che a sua volta dipende dal pH del suolo. I fiori blu si sviluppano in terreni con pH pari a 5,5 o inferiore, i fiori viola in terreni con pH compreso tra 5,6 e 6,4, i fiori rosa in terreni con pH compreso tra 6,5 e 7,0.



Prendiamo adesso in esame un esempio relativo all'uomo, considerando la statura nel contesto genico ed ambientale. L'ereditarietà della statura nell'uomo è di tipo poligenico e coinvolge alleli di dieci o più loci. Dal momento che sono coinvolti molti geni e poiché la statura è modificata da una varietà di condizioni ambientali, come la dieta e lo stato generale di salute, la statura della maggior parte degli individui adulti varia tra 1,25 m e 2,15 m. I geni che controllano la statura pongono dei limiti per il fenotipo (ad esempio, non esiste un uomo alto 3,75 m), ma l'ambiente modella il fenotipo all'interno dei limiti genetici. La varietà dei possibili fenotipi che possono svilupparsi da un unico genotipo in diverse condizioni ambientali è nota come norma di reazione. Per certi genotipi la norma di reazione è abbastanza limitata; invece, per altri genotipi, come quelli relativi alla statura nell'uomo, la norma di reazione è alquanto ampia.

Sebbene i fenotipi di molti caratteri siano influenzati dalle interazioni tra i geni e l'ambiente, è impossibile determinare con esattezza i contributi dei geni e quelli dell'ambiente per un determinato fenotipo. In alcuni casi, l'ambiente regola l'attività di determinati geni, stimolandola in certe condizioni ambientali e reprimendola in altre. Gli studiosi per anni hanno discusso dell'importanza relativa della natura (genetica/biologia) rispetto all'ambiente (nurtura) nel determinare alcuni caratteri umani quali l'intelligenza, la depressione, il disturbo bipolare e la schizofrenia. Gli studi effettuati su coppie di gemelli identici separati e cresciuti in ambienti differenti indicano che gli individui possono ereditare un potenziale genetico o vulnerabilità per questo tipo di carattere, ma le condizioni ambientali possono influenzare l'espressione del genotipo. Pertanto, l'espressione fenotipica è molto più complessa di quanto possa suggerire la semplice espressione natura contro ambiente.



(a) Il genotipo himalaiano alle (b) Il genotipo himalaiano alle

FIGURA 11-22

Influenza dell'ambiente sulla colorazione del pelo nel coniglio

Questi conigli hanno lo stesso genotipo per il colore del pelo, ma sono stati esposti a diverse temperature.

Verifica

- Cosa è la dominanza incompleta? e la codominanza?
- Che differenza c'è tra allelia multipla e eredità poligenica?
- Cosa è la pleiotropia? E l'epistasi?
- Che cos'è la norma di reazione?

SOMMARIO: CONCENTRarsi SUGLI OBIETTIVI DI APPRENDIMENTO

11.1

1. Definire i termini fenotipo, genotipo, locus, allele, allele dominante, allele recessivo, omozigote ed eterozigote .
 - I geni si trovano sui cromosomi; la posizione che un determinato gene occupa sul cromosoma è definita locus . Le forme alternative di un determinato gene sono gli alleli , che occupano loci corrispondenti su cromosomi omologhi.
 - Un individuo che possiede due alleli uguali per un dato locus è omozigote per quel locus. Se i due alleli sono diversi, l'individuo è eterozigote per quel locus.
 - In un individuo eterozigote, un allele, quello dominante , può mascherare l'espressione dell'altro allele, quello recessivo . Per questa ragione, due individui con lo stesso aspetto, o fenotipo , possono essere diversi nella loro composizione genetica (ovvero la combinazione di alleli), o genotipo .
2. Enunciare i principi di Mendel della segregazione e dell'assortimento indipendente.
 - Secondo il principio della segregazione di Mendel, durante la meiosi gli alleli di ciascun locus si separano l'uno dall'altro, cioè segregano. I gameti aploidi che ne risultano contengono, ciascuno, soltanto un allele per ogni locus.
 - Secondo il principio dell'assortimento indipendente di Mendel, gli alleli di loci diversi sono distribuiti nei gameti in modo del tutto casuale; ciò porta alla ricombinazione genetica , cioè alla produzione di nuove combinazioni di geni che non erano presenti nella generazione parentale (P) .
3. Fare una distinzione tra incroci monoibridi, incroci diibridi e reincroci.
 - Un incrocio tra due individui omozigoti (generazione P) che differiscono l'uno rispetto all'altro per gli alleli di un solo locus si definisce incrocio monoibrido ; se la differenza riguarda due loci, si parla di incrocio diibrido . La prima generazione di discendenti, chiamata generazione F₁ , è costituita interamente da individui eterozigoti; la generazione che deriva dall'incrocio di due individui della F₁ è la generazione F₂ .
 - Un reincrocio , o test cross , ovvero un incrocio tra un individuo di genotipo sconosciuto ed un omozigote recessivo, aiuta nel determinare il genotipo sconosciuto.
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.
 - La segregazione degli alleli è un risultato diretto della separazione dei cromosomi
 - L'assortimento indipendente si verifica in quanto ci sono due modi in cui due coppie di cromosomi omologhi si possono disporre alla metafase I della meiosi. L'orientamento dei cromosomi omologhi sulla piastra metafasica determina il modo in cui i cromosomi si distribuiscono nelle cellule aploidi.

11.2

5. Applicare in modo appropriato le regole del prodotto e della somma per prevedere i risultati di incroci genetici.
 - Secondo la regola del prodotto, la probabilità che due eventi indipendenti si verifichino insieme è data dal prodotto delle probabilità che ha ogni evento di verificarsi.
 - Secondo la regola della somma, la probabilità che si abbia un risultato che può essere ottenuto in più di un modo è data dalla somma delle probabilità dei singoli eventi.

11.3

6. Definire l'associazione (linkage) e metterla in relazione con specifici eventi che si verificano nella meiosi.
 - L'associazione (linkage) è la tendenza di un gruppo di geni che si trovano sullo stesso cromosoma ad essere ereditati insieme. L'assortimento indipendente non può essere applicato se due loci si trovano vicini sulla stessa coppia di cromosomi omologhi.
 - La ricombinazione di geni associati può essere il risultato del crossing-over (rottura e ricongiunzione di cromatidi omologhi) durante la profase I meiotica. (Ricordate dal Paragrafo 11.1 che la ricombinazione può anche risultare dall'assortimento indipendente di geni non associati).
7. Mostrare in che modo i dati di un reincrocio che coinvolge alleli di due loci diversi possono essere

utilizzati per distinguere tra assortimento indipendente e associazione.

- È possibile distinguere l'assortimento indipendente dall'associazione conducendo un reincrocio a due punti tra un individuo eterozigote per i due geni ed un individuo omozigote recessivo per entrambi i caratteri.
- L'associazione è caratterizzata da un eccesso di tipi parentali ed un difetto di tipi ricombinanti nella progenie di un reincrocio a due punti.



8. Spiegare la determinazione genetica del sesso e l'ereditarietà dei geni associati al cromosoma X nei mammiferi.

- Il sesso nell'uomo e in altri animali è determinato dai cromosomi X e Y. Nei mammiferi, le femmine normali hanno due cromosomi X e i maschi normali un cromosoma X ed uno Y. La fecondazione di un uovo che porta il cromosoma X da parte di uno spermatozoo che porta il cromosoma X dà origine ad uno zigote femmina (XX). Un uovo X fecondato da uno spermatozoo Y dà origine ad uno zigote maschio (XY).
- Il cromosoma Y determina il sesso maschile nei mammiferi. Il cromosoma X contiene molti geni non correlati alla determinazione del sesso, che sono importanti sia nel maschio che nella femmina. Un maschio riceve tutti i geni legati all'X dalla madre, mentre una femmina riceve i geni legati all'X da entrambi i genitori.

11.4

9. Illustrare alcuni modi in cui i geni possono interagire tra loro per influenzare il fenotipo; giustificare come sia possibile che un singolo gene influenzi simultaneamente diversi caratteri dell'organismo.

- La pleiotropia è la capacità di un gene di avere effetti su diversi caratteri. La maggior parte dei casi di pleiotropia può essere ascrivibile ad un'unica causa, come un enzima difettivo. Alternativamente, alleli di diversi loci possono interagire per determinare l'espressione fenotipica di un unico carattere.

10. Fare una distinzione tra dominanza incompleta, codominanza, allelia multipla, epistasi ed eredità poligenica.

- La dominanza non sempre si verifica; alcuni alleli mostrano dominanza incompleta, per cui l'eterozigote mostra un fenotipo intermedio, oppure codominanza, per cui l'eterozigote esprime i fenotipi degli omozigoti simultaneamente.
- In una popolazione possono esistere alleli multipli, tre o più alleli che possono potenzialmente occupare lo stesso locus. Un individuo diploide ha due di tali alleli; un individuo aploide o un gamete ne hanno solo uno.
- Nell'epistasi, un allele di un locus può mascherare l'espressione di alleli di un locus diverso.
- Nell'eredità poligenica, coppie multiple di geni indipendenti possono esercitare effetti simili ed additivi sul fenotipo.



11. Descrivere la norma di reazione e fornire un esempio specifico.

- La varietà dei possibili fenotipi che possono svilupparsi da un unico genotipo in diverse condizioni ambientali è nota come norma di reazione.
- Molti geni sono coinvolti nell'ereditarietà della statura nell'uomo. Nondimeno, la statura è modificata da una varietà di condizioni ambientali, come la dieta e lo stato generale di salute. I geni che determinano la statura stabiliscono la norma di reazione, ovvero i limiti, del fenotipo, mentre l'ambiente forgia il fenotipo all'interno della norma di reazione.

AUTOVERIFICHE

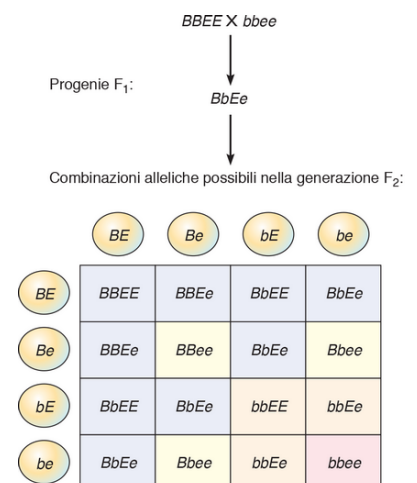
1. Uno dei loci autosomici che controllano il colore degli occhi nella *Drosophila* ha due alleli, uno per gli occhi marroni ed uno per gli occhi rossi. Moscerini di una linea pura con occhi marroni sono stati incrociati con moscerini di una linea pura con occhi rossi. Gli individui della generazione F₁ hanno occhi rossi. Quale conclusione si può ricavare da questo esperimento? (a) Questi alleli sono andati incontro ad assortimento indipendente; (b) questi alleli sono andati incontro a segregazione; (c) questi geni sono associati all'X; (d) l'allele per gli occhi rossi è dominante sull'allele per gli occhi marroni; (e) tutte le ipotesi riportate sono vere.
2. I moscerini della generazione F₁ descritti nella domanda 1 sono stati incrociati con moscerini con occhi marroni di una linea pura. Quale fenotipo avranno i figli? (a) Tutti con gli occhi rossi; (b) tutti con gli occhi marroni; (c) metà con occhi rossi e metà con occhi marroni; (d) femmine con occhi rossi e maschi con occhi marroni; (e) femmine con occhi marroni e maschi con occhi rossi.
3. Il tipo di incrocio descritto nella domanda 2 è: (a) un incrocio F₂; (b) un incrocio di ibrido; (c) un test cross; (d) un test cross a due punti; (e) nessuno degli incroci sopra riportati.
4. Individui con genotipo AaBb sono stati incrociati con individui aabb. Si è ottenuto approssimativamente un ugual numero di figli delle seguenti classi: AaBb, Aabb, aaBb e aabb.

Questi risultati illustrano il principio di Mendel: (a) dell'associazione; (b) dell'assortimento indipendente; (c) della segregazione; (d) a e c; (e) b e c.

5. Supponete che il rapporto tra femmine e maschi sia 1:1. Una coppia ha già due figlie e nessun figlio. Se pianificano di avere sei figli, con quale probabilità avranno una famiglia di tutte figlie? (a) 1/4 (b) 1/8 (c) 1/16 (d) 1/32 (e) 1/64.
6. La cecità al rosso-verde è una patologia recessiva legata all'X nell'uomo. Una vostra amica ha un padre che non vede i colori. Sua madre vede i colori, ma il nonno da parte materna non vedeva i colori. Qual è la probabilità che la vostra amica non veda i colori? (a) 1 (b) 1/2 (c) 1/4 (d) 3/4 (e) 0.
7. Incrociando due moscerini ad ali lunghe, la progenie risulta costituita da 77 moscerini ad ali lunghe e 24 ad ali corte. Le ali corte rappresentano la condizione dominante o recessiva? Quali sono i genotipi dei genitori?
8. Il pelo lungo del gatto persiano è un carattere recessivo rispetto al pelo corto del gatto siamese, ma il colore nero del pelo dei persiani è dominante sul pelo marrone chiaro e scuro del siamese. Attribuite simboli appropriati agli alleli di questi due loci indipendenti. Incrociando un gatto persiano nero a pelo lungo omozigote con un siamese marrone chiaro e scuro a pelo corto anch'esso omozigote, quale sarà il fenotipo degli individui della F₁? Se incrociamo due individui della F₁, quante possibilità ci sono che nella F₂ compaiano individui a pelo marrone chiaro e scuro lungo? (Usate il metodo del calcolo delle probabilità, più veloce, per ottenere la risposta, poi verificatela utilizzando il quadrato di Punnett).
9. Il Signore e la Signora Smith sono preoccupati perché i loro gruppi sanguigni sono rispettivamente A e B, mentre il loro ultimo figlio Richard è di gruppo O. Richard può essere figlio dei suoi genitori?
10. Un gallo con cresta a noce è fatto accoppiare con tre galline diverse; la progenie della gallina A, che ha la cresta a noce, comprende individui con cresta a noce e cresta a rosa in rapporto di 3:1. La gallina B, con cresta a pisello, ha una discendenza che comprende individui con cresta a noce, a pisello, a rosa e semplice, in rapporto 3:3:1:1. La gallina C, con cresta a noce, ha discendenti tutti con cresta a noce. Quali sono i genotipi del gallo e delle tre galline?
11. Incrociando individui con genotipo AaBb con individui con genotipo aabb, si ottiene un migliaio di discendenti così suddivisi: 474 Aabb; 480 aaBb; 20 AaBb; 26 aabb. Qual è il nome di questo tipo di incrocio? Questi loci sono associati? Quali sono le classi dei discendenti parentali e quelle dei discendenti ricombinanti? Qual è la percentuale di ricombinazione fra i due loci in esame? Quante unità di mappa li separano?
12. I geni A e B distano tra loro 6 unità di mappa, A e C ne distano 4. Quale gene è in mezzo, se tra B e C ci sono 10 unità di mappa? Quale se tra B e C ci sono 2 unità di mappa?

PENSIERO CRITICO

1. Abbozzate una serie di schemi assicurandovi che ciascuno di essi si concluda con gameti aploidi, che mostrino:
2. come ciascun paio di alleli per un singolo locus segreghi durante la meiosi;
3. come gli alleli di due loci indipendenti assortiscano indipendentemente durante la meiosi;
4. come gli alleli di due loci associati vadano incontro a ricombinazione genetica.
5. È sempre possibile risalire al genotipo di un organismo, relativamente ad un particolare locus, se si conosce il suo fenotipo? Viceversa, conoscendo il genotipo di un organismo per un determinato locus, è sempre possibile prevedere in modo attendibile il suo fenotipo? Spiegate.
6. Confrontate i meccanismi di ricombinazione genetica per geni associati e geni indipendenti.
7. **CONNESSIONE EVOLUTIVA**. La teoria di Darwin sull'evoluzione per selezione naturale si basa su quattro osservazioni relative al mondo naturale. Una di esse è che ogni individuo ha una combinazione di caratteri che lo rende unico. Darwin riconobbe che molta di tale variabilità tra gli individui dovesse essere ereditaria, ma non conosceva il meccanismo dell'ereditarietà di Mendel. Sulla base di ciò che avete appreso in questo capitolo, date una breve spiegazione della variabilità tra gli individui osservata da Darwin.
8. **ANALISI DEI DATI**. Utilizzando il grafico in Figura 11-20, determinate quanti discendenti sono stati coinvolti nell'ipotetico incrocio per lo studio del colore della pelle. Quale percentuale aveva la pelle più chiara possibile? E la pelle più scura?
9. **ANALISI DEI DATI**. La figura seguente mostra un incrocio tra un cane Labrador omozigote a pelo nero e uno omozigote a pelo giallo. Qual è il fenotipo alla generazione F₁? Quali sono i fenotipi e i rapporti fenotipici alla generazione F₂? La trasmissione della colorazione del pelo dei cani Labrador è un esempio di che tipo di modello di ereditarietà?



Dopo la riscoperta del lavoro di Mendel nel 1900, i genetisti condussero numerosi esperimenti per capire come i geni fossero disposti sui cromosomi e come venissero trasmessi di generazione in generazione. Tuttavia, due quesiti molto importanti rimasero senza risposta per gran parte della prima metà del XX secolo: di che materiale sono costituiti i geni e come si esprimono? Sebbene gli studi dei modelli di ereditarietà descritti nel Capitolo 11 non fornissero risposte a queste domande, essi suggerirono molte ipotesi circa le caratteristiche molecolari dei geni ed il loro funzionamento.

Poiché gli scienziati erano generalmente in accordo nel ritenere che la funzione dei geni dovesse essere quella di contenere le informazioni, ne conseguiva che il materiale che costituiva i geni dovesse avere la capacità di immagazzinare le informazioni in forma tale da poter essere recuperate e utilizzate dalla cellula. Ma i geni possedevano altre caratteristiche di cui bisognava tener conto. Esperimenti genetici su vari organismi avevano dimostrato che i geni sono generalmente stabili, poiché passano mutazioni di generazione in generazione. Tuttavia, si pensò che il materiale genetico non fosse sempre costante, perché si osservava che cambiamenti genetici, chiamati mutazioni, potevano comparire improvvisamente ed essere successivamente tramandati alle generazioni future.

Tanto la genetica quanto la biochimica si stavano sviluppando e ci fu un notevole sforzo per correlare le proprietà note dei geni con la natura delle varie molecole biologiche. Quali molecole potevano immagazzinare le informazioni? Come potevano queste informazioni essere utilizzate per dirigere le funzioni cellulari? Quale tipo di molecola poteva essere relativamente stabile, ma avere la capacità di cambiare in determinate circostanze?

Poiché le proteine erano già note come molecole indispensabili per la struttura ed il metabolismo della cellula, esse furono considerate candidate ideali per essere depositarie dell'informazione genetica. In questo capitolo vedremo invece che l'acido desossiribonucleico (DNA), e non una proteina, è la molecola responsabile dell'eredità e prenderemo in esame le caratteristiche peculiari, inclusa la sua struttura e la replicazione (vedi fotografia), che consentono al DNA di svolgere questo ruolo.

ESPERIMENTO CHIAVE

FIGURA 12-1

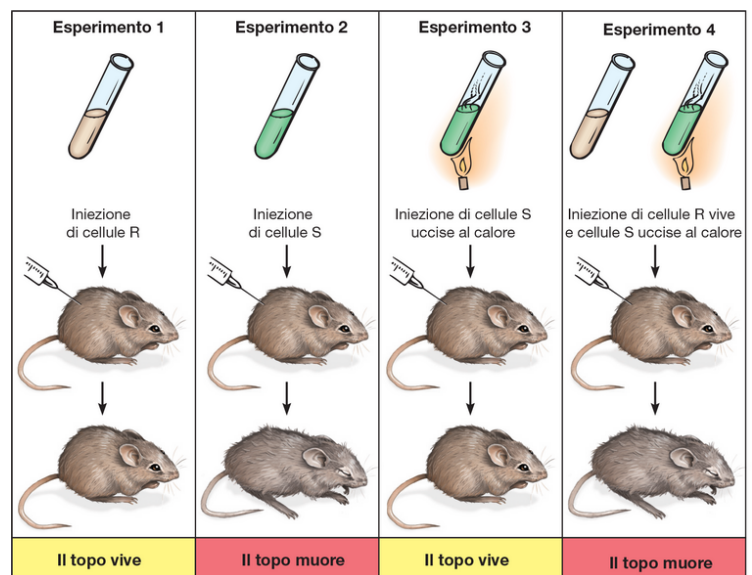
Gli esperimenti di trasformazione di Griffith
Griffith stava cercando di sviluppare un vaccino contro la polmonite, quando scoprì per caso il fenomeno della trasformazione.

PORSI DOMANDE CRITICHE: Un tratto genetico può essere trasmesso da un ceppo batterico ad un altro?

SVILUPPARE UN'IPOTESI: La capacità degli pneumococchi di causare malattia può essere trasmessa dal ceppo virulento (liscio, o cellule S) al ceppo avirulento (rugoso, o cellule R).

EFFETTUARE ESPERIMENTI: Griffith condusse quattro esperimenti sui topi utilizzando due ceppi di pneumococchi: (1) iniezione di cellule R vive, (2) iniezione di cellule S vive, (3) iniezione di cellule S uccise al calore, (4) iniezione simultanea di cellule R vive e di cellule S uccise al calore.

RISULTATI E CONCLUSIONI: Anche se né il ceppo R né il ceppo S ucciso al calore erano in grado da soli di uccidere un topo, la combinazione di entrambi ci riusciva. L'autopsia dell'animale morto mostrò la presenza di pneumococchi vivi del ceppo S. Questi risultati suggerivano che una qualche sostanza presente nelle cellule S uccise al calore era in grado di trasformare le cellule R vive in virulente.



12.1 LA PROVA CHE IL DNA È IL MATERIALE EREDITARIO

OBIETTIVO DI APPRENDIMENTO

1. Riassumere le prove accumulate nel periodo tra gli anni '40 e i primi anni '50 a dimostrazione che il DNA è il materiale genetico.
2. Enunciare gli interrogativi a cui i seguenti esperimenti classici hanno fornito una risposta: l'esperimento di trasformazione di Griffith, il contributo di Avery al lavoro di Griffith, gli esperimenti di Hershey-Chase.

Durante il periodo 1930-40, la maggior parte dei genetisti non prestava molta attenzione al DNA, ed era convinta che il materiale genetico fosse rappresentato dalle proteine. Alla luce delle continue dimostrazioni che i geni controllavano la sintesi delle proteine (discussa nel Capitolo 13), sembrava molto ragionevole pensare che i geni stessi fossero proteine. Era noto che le proteine erano costituite da più di venti tipi di aminoacidi organizzati in molte combinazioni diverse, permettendo così ad ogni singola proteina di possedere caratteristiche uniche. Data la loro complessità e diversità rispetto alle altre molecole, le proteine sembravano essere il materiale di cui erano costituiti i geni.

D'altra parte, era stato stabilito che il DNA e gli altri acidi nucleici erano costituiti da soli quattro nucleotidi e, per quello che era noto circa la loro organizzazione, sembravano alla maggior parte degli scienziati non molto interessanti. Per questa ragione, alcune iniziali osservazioni sul possibile ruolo del DNA non vennero prese in considerazione.

Il DNA è il principio trasformante nei batteri

Una di queste osservazioni risale al 1928, quando Frederick Griffith, osservando due ceppi di batteri pneumococchi, fece una curiosa scoperta (FIG. 12-1). Un ceppo liscio (S), detto così per l'aspetto liscio delle colonie cresciute su un mezzo di coltura solido, era virulento, cioè capace di provocare la malattia e spesso la morte dell'ospite. Infatti, iniettato nel topo, ne provocava la morte per polmonite. Gli animali in cui invece venivano iniettate cellule uccise al calore sopravvivevano. Un ceppo correlato (R), detto rugoso per l'aspetto delle colonie, era avirulento, ovvero incapace di produrre effetti patologici. I topi iniettati con cellule di questo ceppo, sia vive che uccise al calore, sopravvivevano. Tuttavia, quando Griffith iniettò i topi con una miscela di cellule S **uccise al calore** e cellule R **vive**, un'alta percentuale di topi morì. Griffith fu in grado di isolare cellule S vive dal topo morto.

Dal momento che né le cellule del ceppo S uccise al calore né le cellule vive del ceppo R erano in grado di trasformarsi nella forma virulenta se iniettate da sole, doveva esserci qualcosa, nelle cellule uccise al calore, in grado di convertire cellule di per sé non virulente nella forma letale. Questo tipo di cambiamento genetico permanente, in cui le proprietà di cellule morte di un ceppo venivano conferite a cellule vive di un altro ceppo, è chiamato trasformazione. Gli scienziati ipotizzarono che una certa sostanza chimica (il **principio trasformante**, o **fattore trasformante**) veniva trasferita dai batteri morti a quelli vivi e ne determinava la trasformazione.

Nel 1944, Oswald T. Avery e i suoi colleghi Colin M. MacLeod e Maclyn McCarty identificarono chimicamente il fattore trasformante di Griffith nel DNA. Essi condussero una serie di accurati esperimenti in cui lisarono (rupperò) cellule del ceppo S ed effettuarono una separazione del contenuto cellulare in diverse frazioni: lipidi, proteine, polisaccaridi e acidi nucleici (DNA e RNA). Provarono quindi le singole frazioni per capire se fossero capaci di trasformare cellule vive del ceppo R in cellule del ceppo S. Negli esperimenti condotti su lipidi, polisaccaridi e proteine non si ottenne trasformazione. Invece, quando Avery trattò le cellule R vive con gli acidi nucleici estratti dalle cellule S, osservò la trasformazione delle cellule R in cellule S.

Anche se oggi consideriamo questi risultati come la prima dimostrazione del fatto che il DNA è il materiale genetico, non tutti gli scienziati del tempo li accettarono. Molti scienziati pensavano che queste osservazioni, anche se vere, potessero essere applicate solo ai batteri e non avessero alcuna rilevanza per la genetica degli eucarioti. Negli anni successivi, nuove prove dimostrarono che i nuclei aploidi dei granuli pollinici e dei gameti, come per esempio gli spermatozoi, contengono solamente la metà del DNA presente nelle cellule somatiche diploidi della stessa specie. (Le **cellule somatiche** sono cellule del corpo che non danno mai origine a gameti). Poiché l'idea che i geni fossero sui cromosomi era generalmente accettata, queste scoperte, che mettevano in relazione il contenuto di DNA con il numero dei cromosomi, fornirono nuove prove circa l'importanza del DNA nell'ereditarietà degli eucarioti.

Il DNA è il materiale genetico di alcuni virus

Nel 1952, Alfred Hershey e Marta Chase effettuarono una serie di eleganti esperimenti sulla replicazione dei virus che infettano i batteri, noti come batteriofagi o fagi (vedi Capitolo “Virus e agenti subvirali”). Quando pianificarono i loro esperimenti, i due ricercatori sapevano che i fagi si riproducono all’interno delle cellule batteriche, provocando la lisi cellulare e la liberazione di molte particelle virali neosintetizzate. Inoltre, gli studi di microscopia elettronica indicavano che solo una parte del fago entrava nelle cellule batteriche, inducendo a pensare che il materiale genetico dovesse essere incluso in quella porzione (FIG. 12-2).

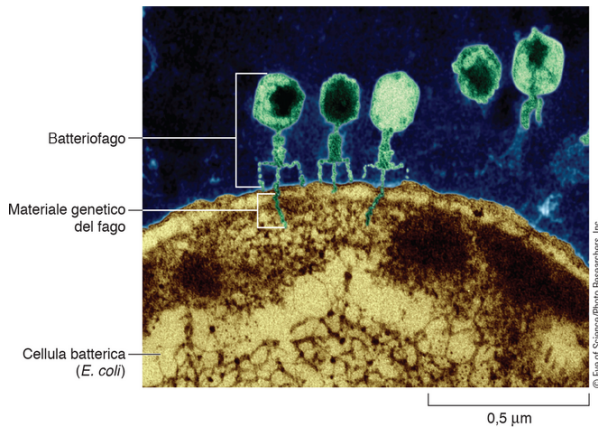


FIGURA 12-2

Batteriofagi sulla superficie di una cellula batterica

Questa immagine al microscopio elettronico a trasmissione (MET) mostra diversi fagi attaccati alla superficie del batterio *Escherichia coli*. Si noti il materiale genetico del virus che viene iniettato nel batterio.

Come mostrato in FIGURA 12-3 , Hershey e Chase marcarono le proteine di un campione di fagi con un isotopo radioattivo dello zolfo (^{35}S), e il DNA virale di un secondo campione di virus con un isotopo radioattivo del fosforo (^{32}P). Ricorda dal Capitolo 3 che le proteine contengono lo zolfo negli aminoacidi cisteina e metionina, mentre gli acidi nucleici

contengono i gruppi fosfato. I fagi di ognuno dei due campioni furono messi a contatto con i batteri, permettendone l'adesione, e successivamente staccati mediante agitazione in un omogeneizzatore. I campioni furono quindi centrifugati.

Nel campione contenente i batteri infettati con i fagi con le proteine marcate con ^{35}S , tutta la radioattività fu ritrovata nel soprannatante, ad indicare che le proteine dei fagi non erano entrate nelle cellule. Nel campione contenente i batteri infettati con i fagi con il DNA marcato con ^{32}P , la radioattività era associata alle cellule batteriche (nel pellet), ad indicare che il DNA fagico effettivamente era entrato nelle cellule. Hershey e Chase conclusero che i fagi iniettavano il loro DNA nelle cellule batteriche, lasciando fuori la maggior parte delle proteine. Questa scoperta enfatizzò il significato del DNA nella riproduzione virale, e fu considerata un'ulteriore prova del ruolo del DNA come materiale ereditario.

Verifica

- In che modo gli esperimenti di Avery e colleghi indicarono il DNA come materiale genetico essenziale?
- In che modo l'esperimento di Hershey-Chase stabilì che il DNA è il materiale genetico dei batteriofagi?

12.2 LA STRUTTURA DEL DNA

OBIETTIVO DI APPRENDIMENTO

3. Para Schematizzare come i nucleotidi si legano tra loro per formare un singolo filamento di DNA.
4. Illustrare come i due filamenti di DNA sono orientati l'uno rispetto all'altro.
5. Esporre le regole dell'appaiamento delle basi nel DNA e descrivere come si legano tra loro le basi complementari.

ESPERIMENTO CHIAVE

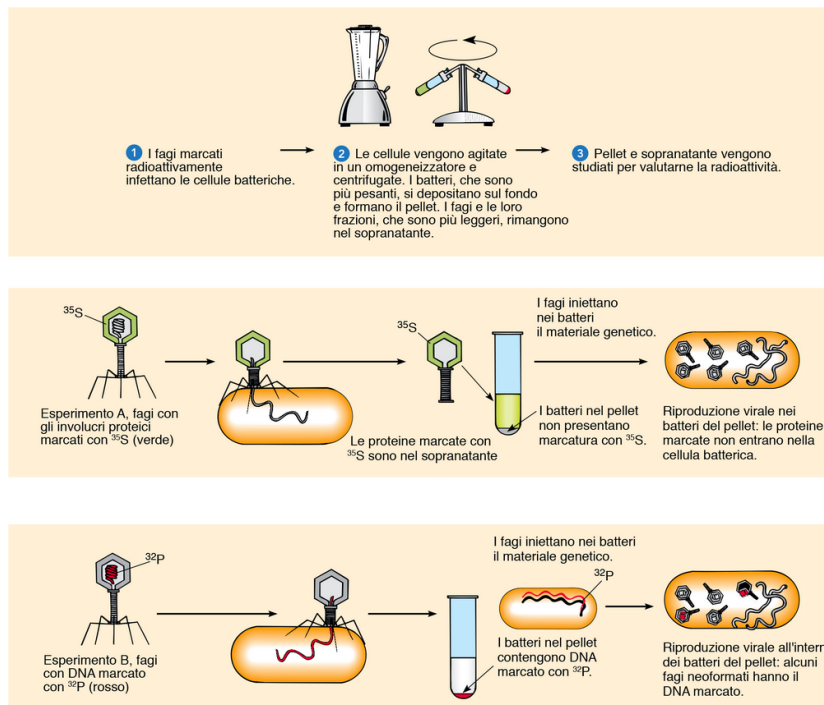
FIGURA 12-3
Gli esperimenti di Hershey–Chase

PORSI DOMANDE CRITICHE: Il materiale genetico dei virus batterici (fagi) è costituito dal DNA o dalle proteine?

SVILUPPARE UN'IPOTESI: Il DNA è il materiale genetico dei virus batterici.

EFFETTUARE ESPERIMENTI: Hershey e Chase produssero popolazioni fagiche che avevano o il DNA o le proteine marcati radioattivamente. In entrambi i casi, infettarono i batteri con i fagi e determinarono se il DNA o le proteine venivano iniettati nelle cellule batteriche per dirigere la formazione di nuove particelle virali.

RISULTATI E CONCLUSIONI: I ricercatori riuscirono a separare gli involucri proteici dei fagi marcati con l'isotopo radioattivo ^{35}S (a sinistra) dalle cellule batteriche infettate senza interferire con la riproduzione del virus. Invece, non riuscirono a separare il DNA virale marcato con il radioisotopo ^{32}P (a destra) dalle cellule batteriche infettate. Questo dimostrò che il DNA virale entra nelle cellule batteriche ed è richiesto per la sintesi di nuove particelle virali. Pertanto, il DNA è il materiale genetico dei fagi.



L'ipotesi che il DNA fosse il materiale genetico non fu accettata da tutti gli scienziati fino al 1953, quando il ricercatore americano James Watson e il ricercatore britannico Francis Crick, che lavoravano entrambi in Inghilterra, ne proposero un modello strutturale che aveva una straordinaria capacità esplicativa. La storia di come si è arrivati a determinare la struttura del DNA rappresenta uno dei capitoli più straordinari della biologia moderna (TABELLA 12-1).

Come vedremo più avanti, quando Watson e Crick si interessarono al problema, le informazioni circa le proprietà fisiche e chimiche del DNA erano moltissime; il contributo fondamentale dei due scienziati fu di integrare tutte queste conoscenze in un modello che dimostrava come la molecola potesse sia portare l'informazione genetica sia servire da stampo per la sua duplicazione.

Fonte del DNA	Percentuali delle basi nel DNA				Rapporti	
	A	T	G	C	A/T	G/C
<i>E. coli</i>	26,1	23,9	24,9	25,1	1,09	0,99
Lievito	31,3	32,9	18,7	17,1	0,95	1,09
Spermatozoo di riccio di mare	32,5	31,8	17,5	18,2	1,02	0,96
Spermatozoo di aringa	27,8	27,5	22,2	22,6	1,01	0,98
Fegato umano	30,3	30,3	19,5	19,9	1,00	0,98
Granoturco (<i>Zea mais</i>)	25,6	25,3	24,5	24,6	1,01	1,00

TABELLA 12-1

Cronologia di scoperte storiche relative al DNA

I nucleotidi si legano covalentemente in sequenze variabili per formare lunghi polimeri

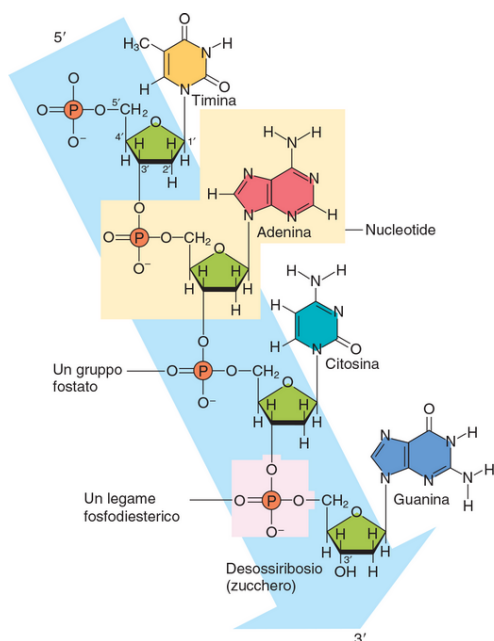
Nel Capitolo 3 abbiamo detto che i mattoni che costituiscono il DNA sono i nucleotidi, formati da uno zucchero pentoso (desossiribosio), un fosfato e una base azotata (FIG. 12-4). Per convenzione, gli atomi di carbonio in una molecola si numerano

secondo le regole stabilite dalla chimica organica. Nella chimica degli acidi nucleici, gli atomi di carbonio dello zucchero e della base azotata sono numerati, distinguendo quelli dello zucchero col simbolo "primo".

Così, la base azotata è unita al carbonio 1 dello zucchero ed il fosfato è unito al carbonio in posizione 5. Le basi azotate comprendono le purine, adenina (A) e guanina (G), e le pirimidine, timina (T) e citosina (C).

I nucleotidi sono legati fra loro con legami covalenti per formare uno scheletro zucchero-fosfato. Il carbonio 3' di uno zucchero è legato al gruppo fosfato in posizione 5' dello zucchero adiacente costituendo un legame 3',5' fosfodiesterico. In questo modo è quindi possibile formare polimeri di lunghezza indefinita. Noi ora sappiamo che la maggior parte delle molecole di DNA trovate nelle cellule è costituita da milioni di basi e che i nucleotidi possono essere legati insieme in successioni estremamente variabili. La Figura 12-4 mostra che una singola catena polinucleotidica ha una precisa direzione. Qualunque sia la lunghezza della catena, un'estremità (estremità 5') ha un carbonio 5 legato ad un fosfato e l'altra (estremità 3') ha un carbonio 3' legato ad un gruppo ossidrilico.

Nel 1949, Erwin Chargaff e collaboratori presso la Columbia University determinarono la composizione in basi del DNA estratto da organismi e tessuti diversi. Essi trovarono tra le basi una semplice relazione che si rivelò importante per chiarire la struttura del DNA. Indipendentemente dalla fonte di estrazione del DNA, dalle stesse parole di Chargaff risultava che "il rapporto tra purine e pirimidine, e anche quello tra adenina e timina e quello tra guanina e citosina, è quasi uguale a 1" (TABELLA 12-2).



← FIGURA 12-4 Le subunità nucleotidiche del DNA

Un singolo filamento di DNA consiste di uno scheletro (sovraimpresso sullo sfondo blu) di gruppi fosfato che si alternano allo zucchero desossiribosio (in verde). Gli zuccheri di nucleotidi adiacenti sono uniti con legami fosfodiesterici (in rosa). Al carbonio 1' di ogni zucchero è legata una delle quattro basi azotate (dall'alto verso il basso): timina, adenina, citosina e guanina. (Il nucleotide che contiene la base adenina è evidenziato in giallo). Si noti la polarità della catena polinucleotidica, con l'estremità 5' in alto e l'estremità 3' in basso.

TABELLA 12-2 →
Composizione in
basi del DNA
estratto da diversi
organismi

In altre parole, nelle
molecole di DNA a
doppio filamento il

Fonte del DNA	Percentuali delle basi nel DNA				Rapporti	
	A	T	G	C	A/T	G/C
<i>E. coli</i>	26,1	23,9	24,9	25,1	1,09	0,99
Lievito	31,3	32,9	18,7	17,1	0,95	1,09
Spermatozoo di riccio di mare	32,5	31,8	17,5	18,2	1,02	0,96
Spermatozoo di aringa	27,8	27,5	22,2	22,6	1,01	0,98
Fegato umano	30,3	30,3	19,5	19,9	1,00	0,98
Granoturco (<i>Zea mais</i>)	25,6	25,3	24,5	24,6	1,01	1,00

numero di purine è uguale al numero di pirimidine, il numero di adenine è uguale al numero di timine ($A = T$), e il numero di guanine è uguale al numero di citosine ($G = C$). Queste eguaglianze sono chiamate regole di Chargaff.

Il DNA è costituito da due catene polinucleotidiche avvolte tra loro a formare una doppia elica

L'informazione chiave circa la struttura del DNA venne da studi di diffrazione dei raggi X su cristalli di DNA purificato, eseguiti dalla ricercatrice britannica Rosalind Franklin presso il King's College negli anni 1951-1953 (FIG. 12-5).

La diffrazione dei raggi X, una potente metodica per lo studio della struttura tridimensionale delle molecole, può determinare le distanze tra gli atomi di molecole che presentano una struttura cristallina regolare e ripetitiva (FIG. 12-6). I raggi X hanno una lunghezza d'onda estremamente corta, per cui possono essere deviati dagli elettroni che circondano gli atomi in una molecola. Gli atomi circondati da dense nubi di elettroni (come, per esempio, il fosforo o l'ossigeno) tendono a deflettere i raggi maggiormente rispetto agli atomi con numeri atomici inferiori. Quando un cristallo è esposto ad un intenso fascio di raggi X, la disposizione regolare degli atomi nel cristallo provoca la diffrazione o deviazione dei raggi X in direzioni specifiche. Tale diffrazione può essere registrata su una lastra fotografica in forma di macchie scure. Analisi matematiche della disposizione e delle distanze fra le macchie possono essere utilizzate per determinare le distanze precise tra gli atomi e i loro rapporti spaziali all'interno delle molecole.



FIGURA 12-5 Rosalind Franklin
La Franklin fu una scienziata dotata il cui contributo aiutò a chiarire la struttura a doppia elica del DNA.

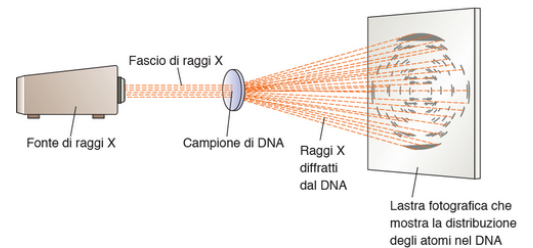
METODO DI RICERCA

Perché si usa?

La diffrazione di raggi X può essere utilizzata per determinare la matrice regolare di atomi in un campione cristallino, per esempio, il DNA. Poiché ogni tipo di cristallo ha una sua configurazione caratteristica, la struttura tridimensionale della molecola in studio può essere dedotta.

Come funziona?

1. I ricercatori indirizzano un fascio ristretto di raggi X su di un singolo cristallo di DNA. I raggi X vengono diffratti (curvati) ad angoli specifici sulla base della densità di elettroni dei diversi atomi. Importanti informazioni relative alla struttura del DNA sono fornite da una dettagliata analisi matematica delle distanze tra i punti formati dai raggi X che colpiscono una lastra fotografica.
2. L'immagine di diffrazione dei raggi X del DNA. L'andamento diagonale delle macchie nere che si allungano dalle 11 alle 5 e dall'1 alle 7, se paragonate alle lancette dell'orologio, suggerisce la struttura elicoidale del DNA. I riflessi allungati orizzontali al margine superiore ed inferiore della fotografia indicano che le basi puriniche e pirimidiniche si impilano l'una sull'altra ogni 0,34 nm e sono disposte perpendicolarmente rispetto all'asse dell'elica.



2. L'immagine di diffrazione dei raggi X del DNA. L'andamento diagonale delle macchie nere che si allungano dalle 11 alle 5 e dall'1 alle 7, se paragonate alle lancette dell'orologio, suggerisce la struttura elicoidale del DNA. I riflessi allungati orizzontali al margine superiore ed inferiore della fotografia indicano che le basi puriniche e pirimidiniche si impilano l'una sull'altra ogni 0,34 nm e sono disposte perpendicolarmente rispetto all'asse dell'elica.

FIGURA 12-6
Come funziona la diffrazione dei raggi X

Franklin aveva già effettuato cristallografie ai raggi X di campioni di DNA quando Watson e Crick iniziarono ad affrontare il problema della struttura del DNA. Le immagini mostravano chiaramente che il DNA ha una struttura elicoidale e presenta tre importanti misure periodiche, 0,34 nm, 3,4 nm e 2 nm, che si ripetono nella molecola con regolarità. Franklin e il collega Maurice Wilkins dedussero che le basi nucleotidiche (che sono molecole piane) sono impilate come i pioli di una scala. Utilizzando queste informazioni, Watson e Crick poterono costruire modelli in scala dei componenti del DNA, che poi collegarono fra loro per adattarli ai dati sperimentali (FIG. 12-7).

Dopo molte prove, i due ricercatori elaborarono un modello conforme ai dati esistenti (FIG. 12-8). Le catene nucleotidiche potevano uniformarsi ai dati ottenuti con la diffrattografia solamente ipotizzando che ciascuna molecola di DNA fosse costituita da due catene polinucleotidiche avvolte fra loro a costituire una doppia elica. Nel modello strutturale proposto da Watson e Crick, lo scheletro zucchero-fosfato delle due catene forma l'impalcatura esterna dell'elica, mentre le basi azotate di ciascuna catena si appaiano all'interno. I due periodi di 0,34 nm e 3,4 nm sono giustificati dal fatto che ciascuna coppia di basi dista esattamente 0,34 nm dalla coppia di basi precedente e da quella successiva lungo la molecola e che ciascun giro dell'elica misura 3,4 nm e comprende esattamente dieci paia di basi. Le due catene, per essere conformi ai dati sperimentali, devono avere direzioni opposte; pertanto, ciascuna estremità della doppia elica mostra un gruppo 5' fosfato libero su un filamento e un gruppo ossidrilico libero in posizione 3' sull'altro filamento. Poiché le due eliche hanno andamento opposto, vengono definite antiparallele (FIG. 12-9a).

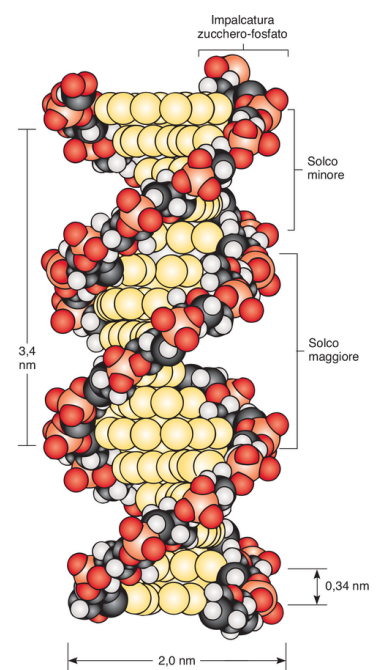


← FIGURA 12-7 James Watson e Francis Crick

Watson (a sinistra) e Crick (a destra) sono mostrati di fianco al loro modello della doppia elica di DNA.



Dr. S. Dover, Division of Biomolecular Sciences, Kings College, London



● = idrogeno ● = ossigeno ● = carbonio
● = atomi nelle basi ● = fosforo

FIGURA 12-8 Modello tridimensionale della doppia elica del DNA →
Le misure corrispondono a quelle derivate dalle immagini di diffrazione dei raggi X.