

GENETICA GENERALE

E' la scienza dell'ereditarietà che studia i
la trasmissione dei caratteri e dei geni che li
determinano

Gregor Mendel

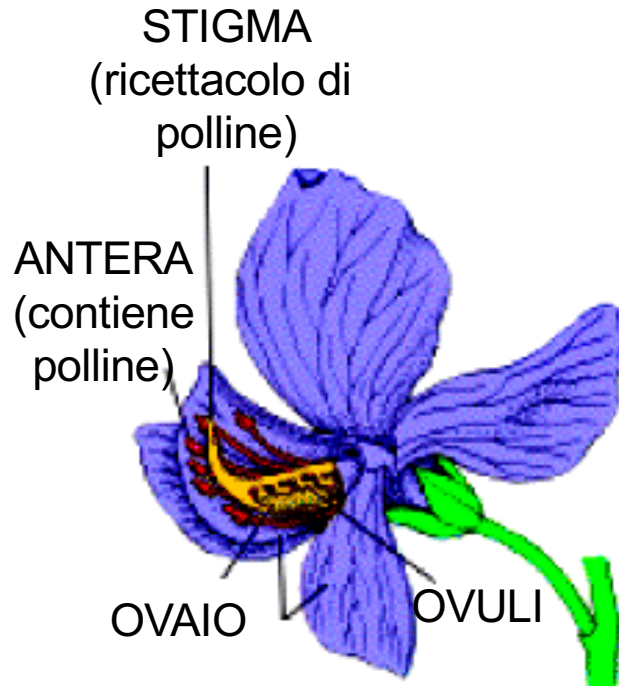
Grazie al rigore metodologico con cui le esperienze furono condotte (per otto anni) formulò deduzioni di incontestabile rilievo basate sull'osservazione della regolarità della trasmissione dei caratteri ad ogni incrocio

Propose che i caratteri (condizione somatica) sono determinati da unità ereditarie (fattori o determinanti) portati dalle cellule germinali.



■ **Figura 10.1** Gregor Johann Mendel (1822-1884): il “padre” della Genetica.

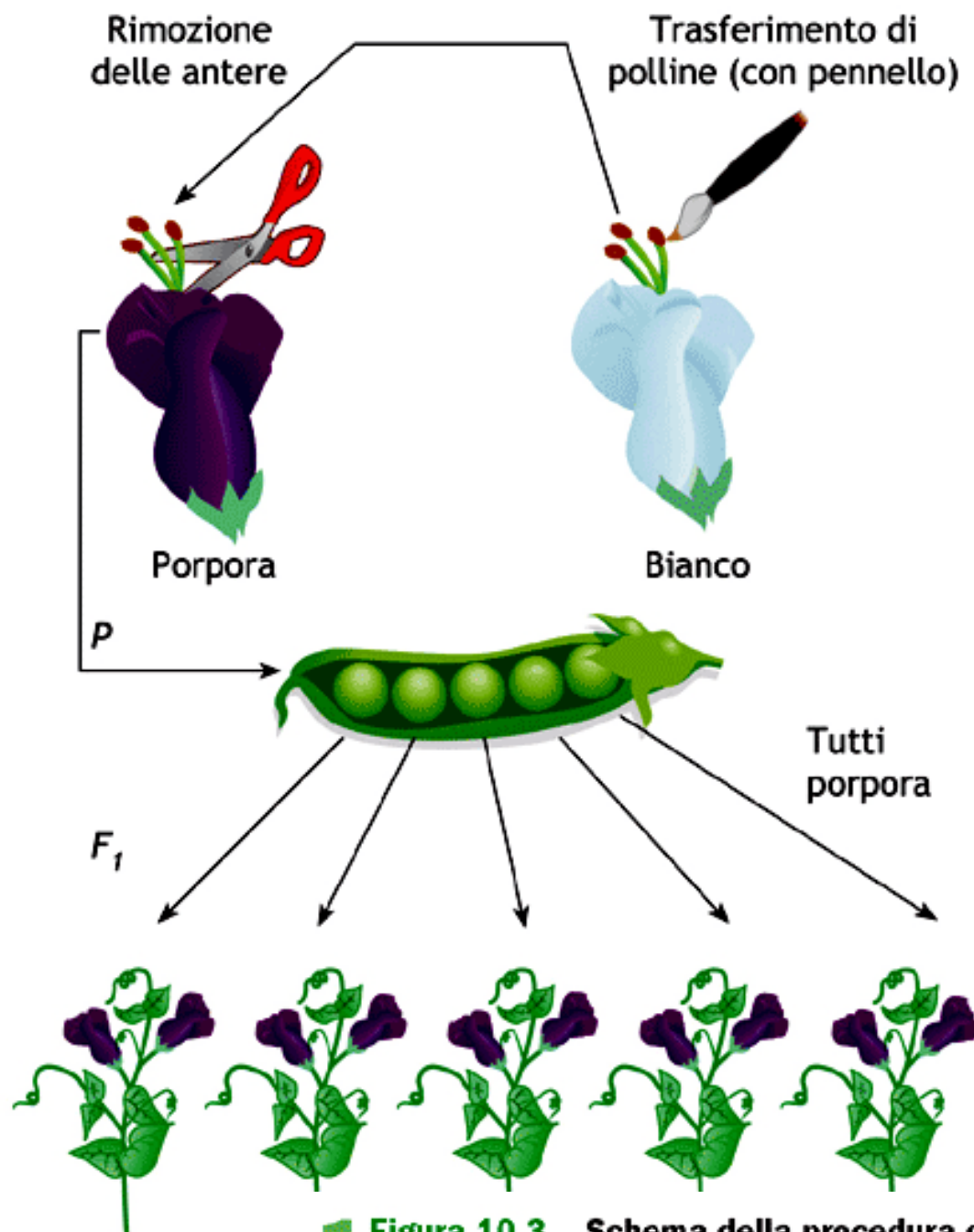
Gli esperimenti di Mendel



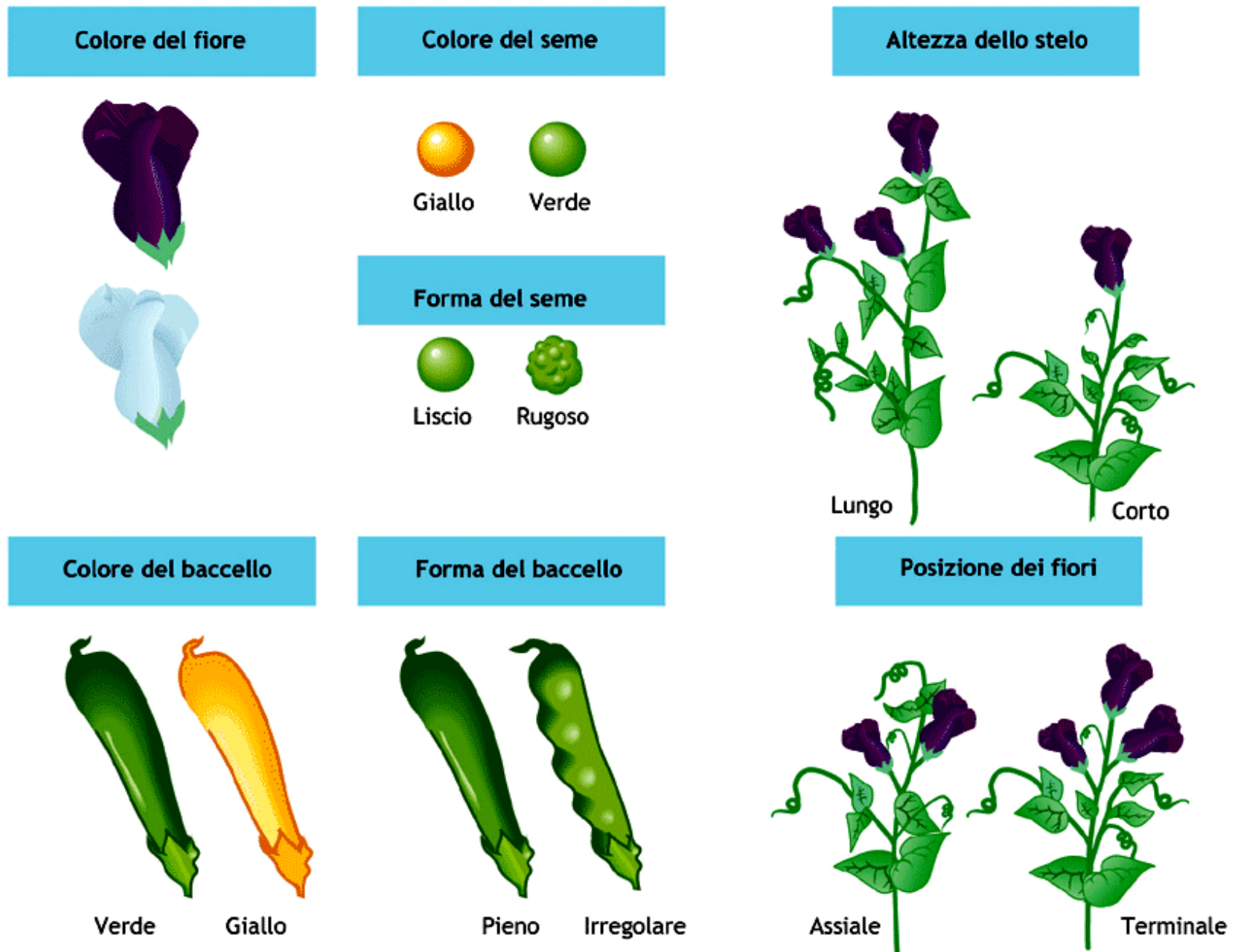
Mendel scelse di lavorare con i piselli commestibili, *Pisum sativum*, perché:

1. Numerose varietà (34) potevano essere reperite dal locale venditore di semi.
2. I piselli si possono auto-fecondare e cross-fecondare.
3. Tempi di riproduzione bassi
4. Alto numero nella progenie

Impollinazione artificiale



Caratteri osservati da Gregor Mendel

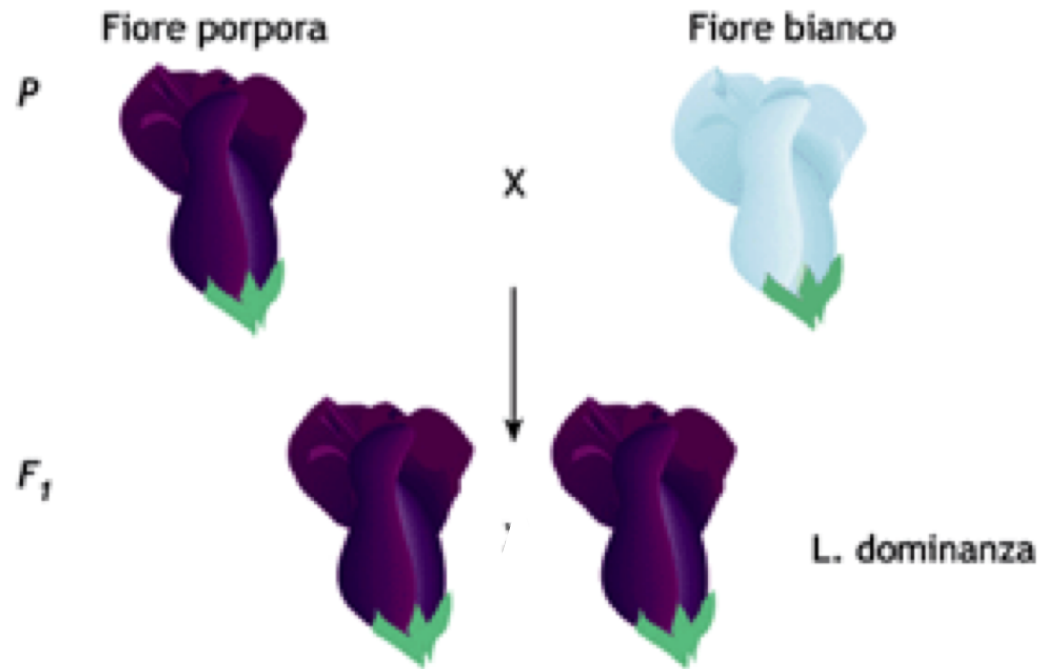


Mendel come prima cosa stabilì che **ciascuna varietà parentale (P) si comportava come una linea pura, vale a dire**, quando si riproduceva per autofecondazione dava origine a piante tutte uguali a se stessa.

Leggi di Mendel

1. Legge della dominanza
2. Legge della segregazione dei caratteri
3. Legge della segregazione indipendente dei caratteri

1. Legge della dominanza



Un carattere (dominante) domina sull'altro (recessivo)

Caratteri dominanti e recessivi

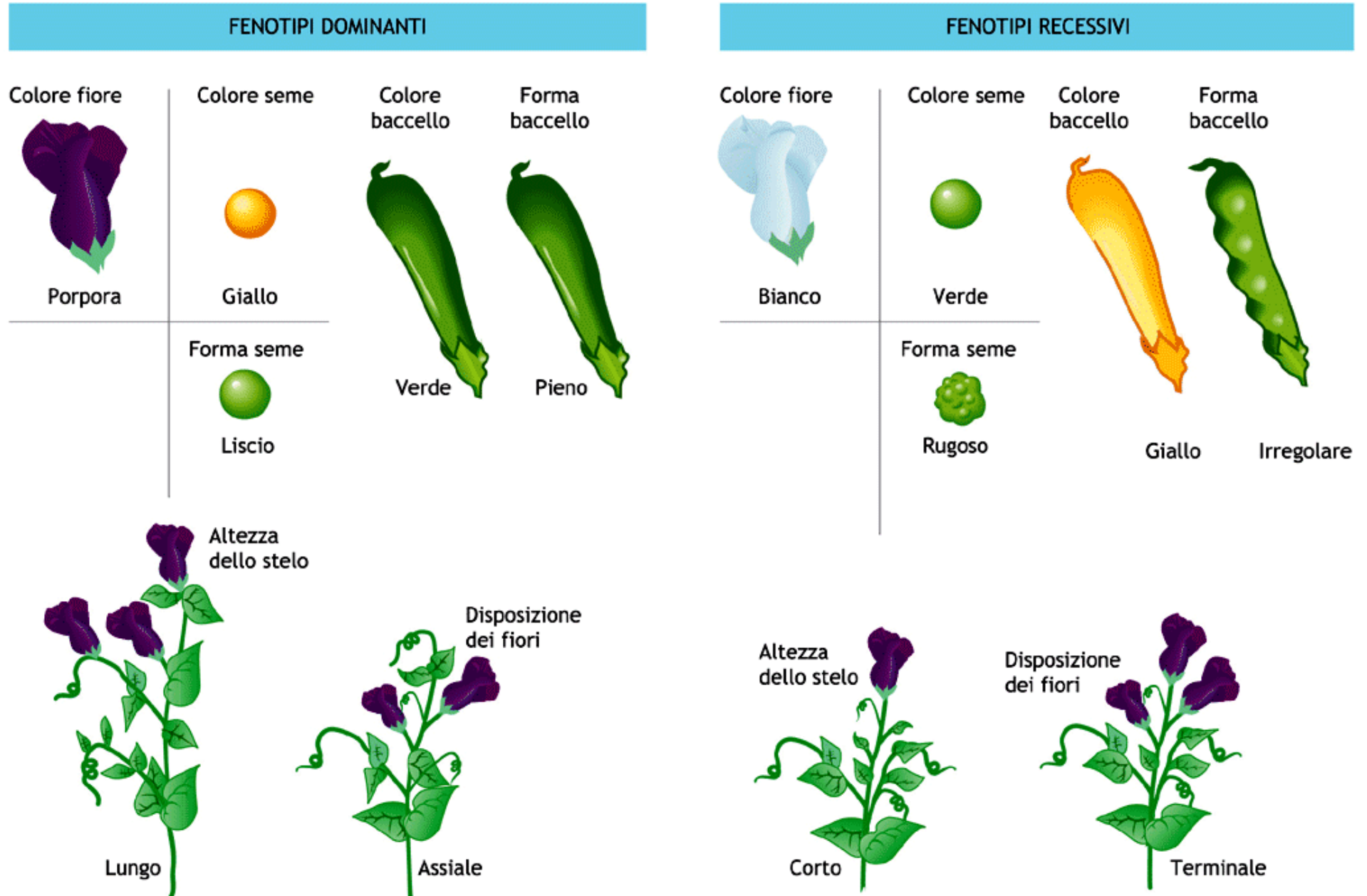


Figura 10.6 I fenotipi, dominanti e recessivi, relativi ai caratteri di *Pisum sativum*, osservati e studiati da Mendel.

liscio x rugoso

liscio

giallo x verde

giallo

colorato x bianco

colorato

baccello liscio x baccello rugoso

liscio

baccello verde x baccello giallo

verde

assiale x terminale

assiale

lungo x corto

lungo

Gli incroci davano origine a una progenie (F1) che aveva il carattere di una sola linea pura (**dominante**)

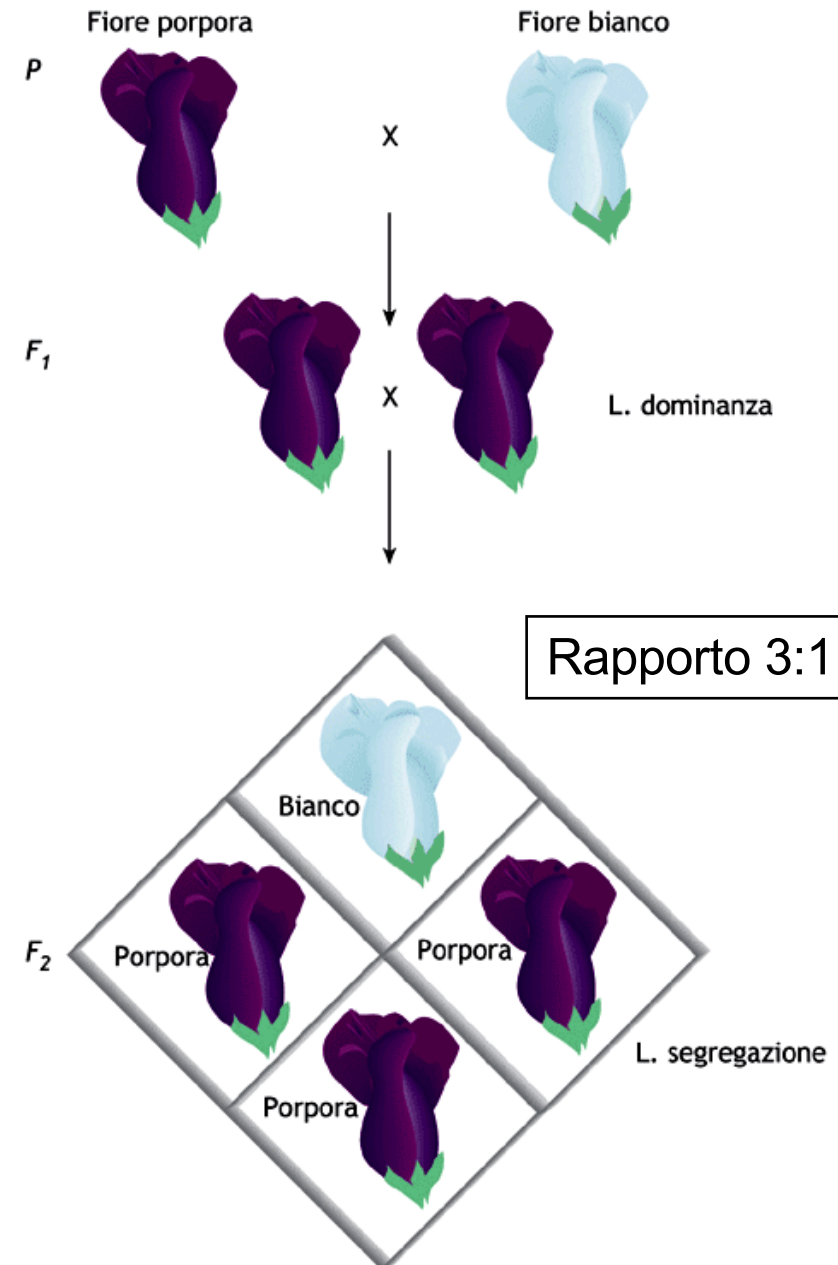
Che fine fa il carattere recessivo? Mendel lasciò che ogni pianta della F_1 si auto-impollinasse, cioè ogni stigma veniva fecondato dal suo stesso polline: **la seconda generazione filiale** risultante (F_2) era costituita da piante che mostravano sia il carattere dominante che quello recessivo. I risultati furono i seguenti:

P	F_1	F_2	Rapporto
<i>liscio x rugoso</i>	<i>liscio</i>	5474 <i>lisci</i> 1850 <i>rugosi</i>	2,96:1
<i>giallo x verde</i>	<i>giallo</i>	6022 <i>gialli</i> 2001 <i>verdi</i>	3,01:1
<i>colorato x bianco</i>	<i>colorato</i>	705 <i>colorati</i> 224 <i>bianchi</i>	3,15:1
<i>baccello liscio x baccello rugoso</i>	<i>liscio</i>	882 <i>lisci</i> 299 <i>rugosi</i>	2,95:1
<i>baccello verde x baccello giallo</i>	<i>verde</i>	428 <i>verdi</i> 152 <i>gialli</i>	2,82:1
<i>assiale x terminale</i>	<i>assiale</i>	651 <i>assiali</i> 207 <i>terminali</i>	3,14:1
<i>lungo x corto</i>	<i>lungo</i>	787 <i>lunghi</i> 277 <i>corti</i>	2,84:1
<u>Rapporto 3:1</u>			

2. Legge della segregazione (o *legge della disgiunzione*)

Ciascun carattere è determinato da un fattore di cui esistono due forme alternative.

Ciascun individuo presenta una coppia di questi fattori **che non si mescolano tra di loro e si separano alla formazione dei gameti.**



Caratteri singoli e la segregazione

Mendel continuò gli incroci della F2 per autoimpollinazione ottenendo in F3

1. Tutte le piante con carattere recessivo **a fiore bianco** erano pure davano sempre piante a **fiore bianco**
 2. $\frac{1}{4}$ delle piante con il **fiore porpora** davano sempre piante con **fiore porpora**
 3. I $\frac{2}{3}$ restanti producevano piante a **fiore porpora e bianco in un rapporto di 3:1**
 4. **Negli individui puri la coppia è formata da fattori uguali mentre negli ibridi i fattori sono diversi**
- Gli esperimenti vennero ripetuti un numero elevato di volte ed estesi a tutti i caratteri da lui individuati
 - In tutte le prove i risultati ottenuti statisticamente valutati confermarono l'esistenza di regole precise

3. Legge dell'assortimento indipendente

Il passo successivo del lavoro di Mendel fu l'esame della progenie ottenuta da incroci eseguiti tra piante che differivano tra loro per due caratteri (incrocio diibrido). Tipi parentali: caratteri dominanti liscio e giallo e caratteri recessivi rugoso e verde. Nella F_1 tutte le piante risultarono possedere **semi lisci e gialli**, dimostrando ancora una volta il fenomeno della dominanza. Quando queste vennero auto-impollinate, la F_2 risultò costituita da piante con semi nelle seguenti proporzioni:

315 *lisci, gialli*

108 *lisci, verdi*

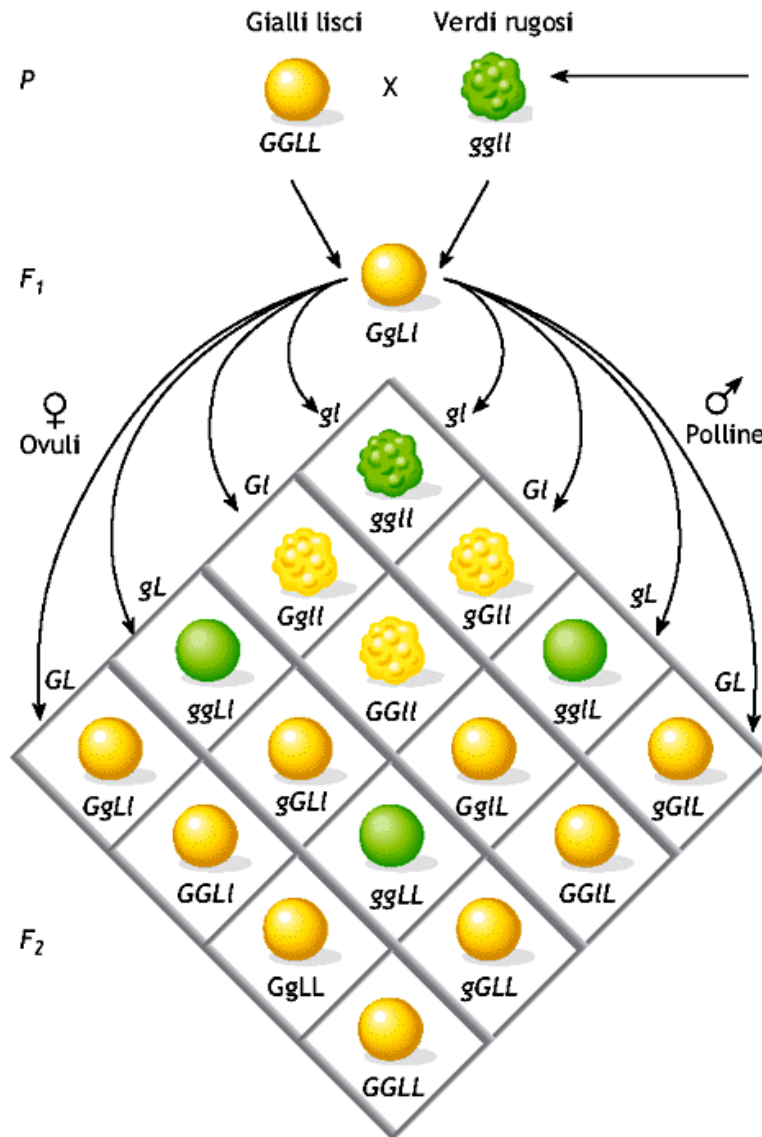
101 *rugosi, gialli*

32 *rugosi, verdi*

In generale, quando vengono presi in esame due caratteri, si osserva nella F_2 un rapporto di 9:3:3:1

3. Legge dell'assortimento indipendente

Come si assortiscono due caratteri? Si influenzano a vicenda?

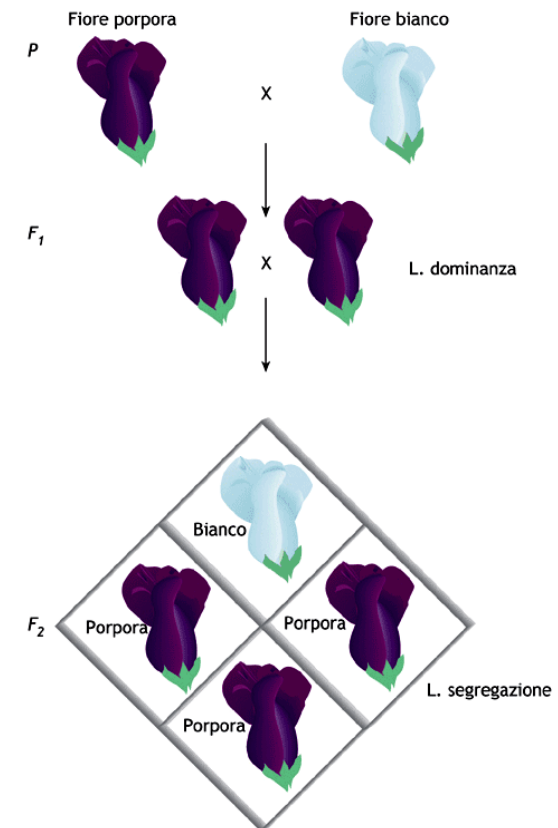


Rapporto 9:3:3:1

Legge della segregazione indipendente dei "caratteri"

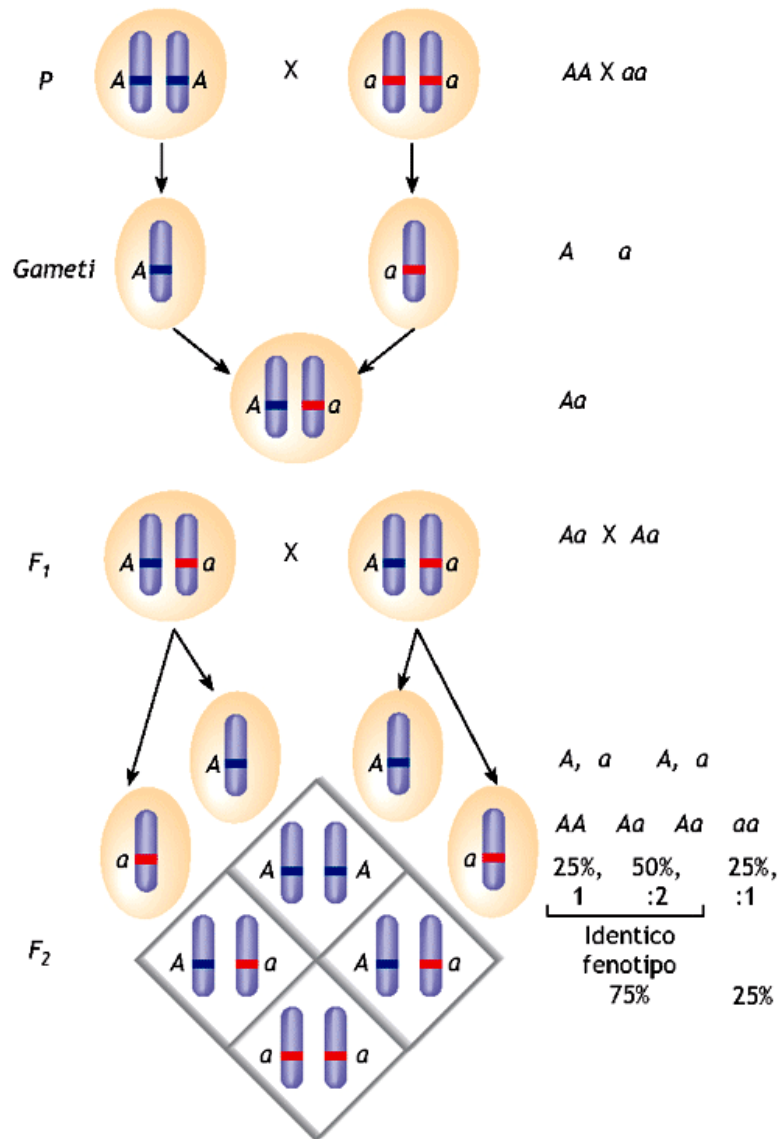
■ **Figura 10.7** Rappresentazione di un incrocio mendeliano in cui si illustra l'ereditarietà di due caratteri quali colore e forma del seme: "seme giallo e liscio (F₁) × seme giallo e liscio (F₁)" di *Pisum sativum*. Nello schema sono evidenziati i fenotipi, i genotipi, le classi gametiche, una semplificata rappresentazione dei relativi loci genici sui cromosomi. G e g = alleli rispettivamente per il colore giallo e verde dei semi; L e l = alleli rispettivamente per la forma liscia e rugosa dei semi.

- I fattori di Mendel sono i **GENI**
- Il gene ha una localizzazione fisica in un punto specifico di un cromosoma detto **LOCUS**
- Ogni gene è costituito da due varianti dette **ALLELI** (una paterna e una materna)
- Il genotipo può essere:
 - ❖ **OMOZIGOTE** (un allele di un solo tipo forma un solo tipo di gameti)
 - ❖ **ETEROZIGOTE** (due alleli diversi quindi due tipi di gameti)
- Gli alleli possono essere **dominanti** o **recessivi**
- Il carattere che si manifesta è il **FENOTIPO**.
L' omozigote dominante (AA) ha lo stesso fenotipo dell'eterozigote (Aa) (porpora) che è diverso dal fenotipo dell'omozigote recessivo (bianco)



■ Figura 10.5 Rappresentazione di un "classico" incrocio attuato da Mendel.

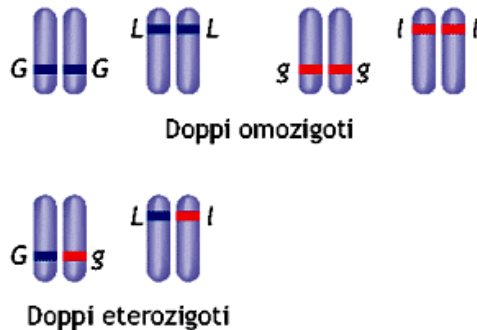
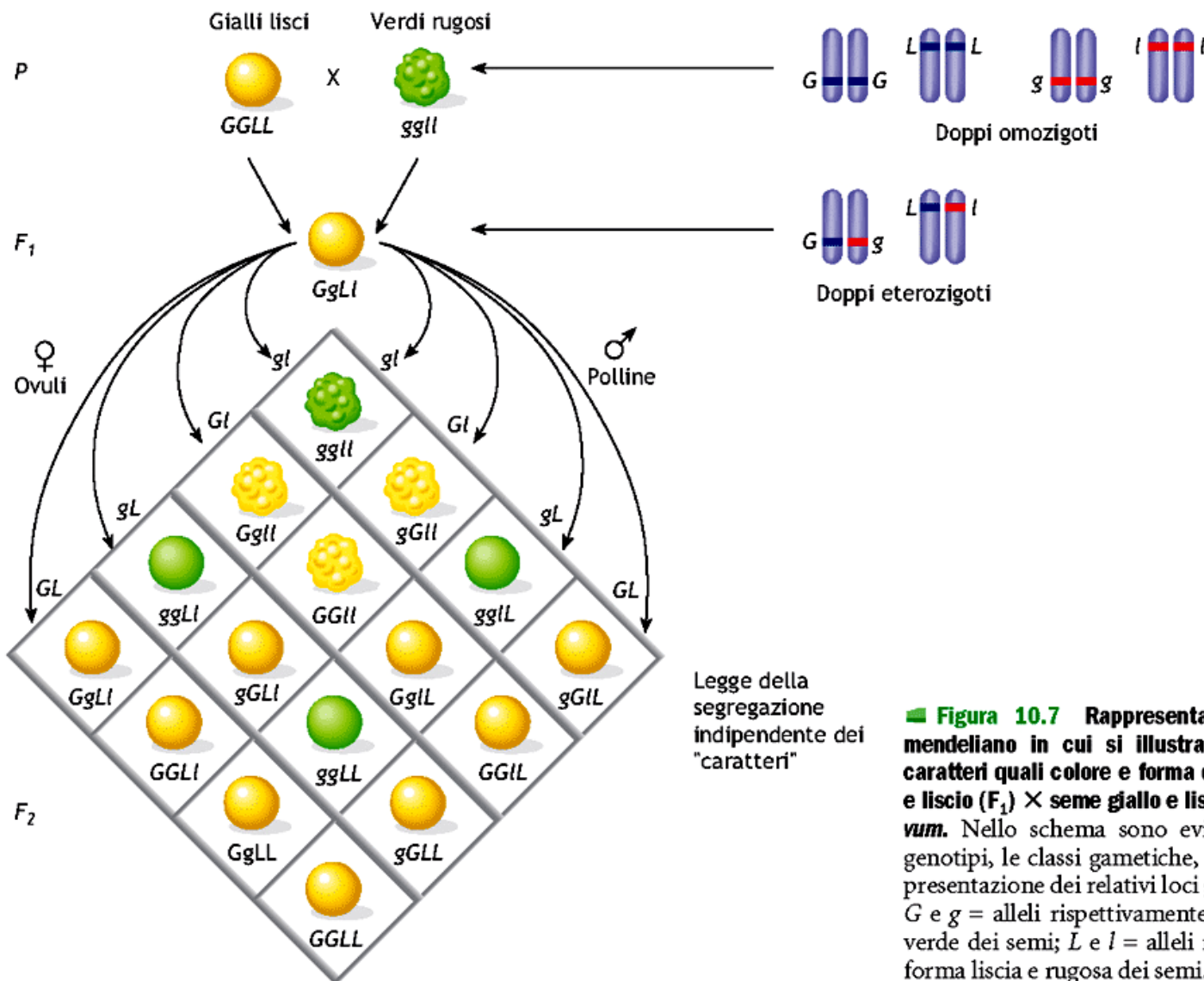
Interpretazione oggi



■ **Figura 10.8** Illustrazione schematica “citologica” e rappresentazione dei loci genici sui cromosomi di individui che differiscono per un carattere. Nello schema sono evidenziati i genotipi, l’ipotetica posizione dei relativi alleli sui cromosomi, le possibili classi gametiche, le probabilità genotipiche e fenotipiche. A = allele per il colore porpora dei fiori; a = allele per il colore bianco.

1. Legge della dominanza

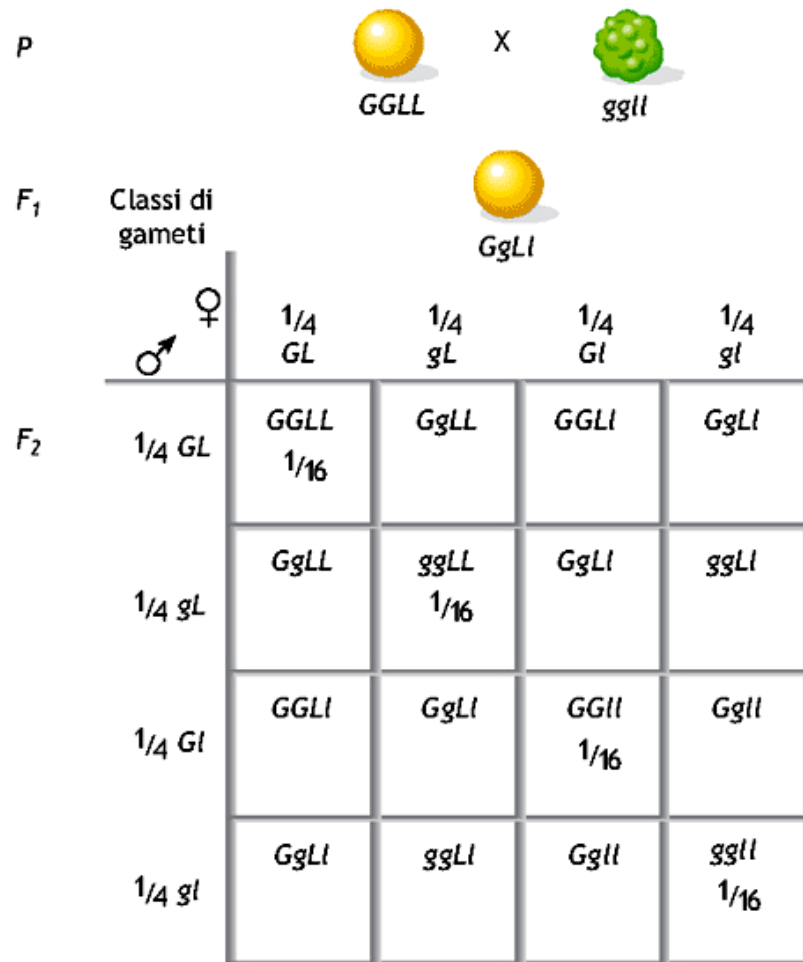
2. Legge della segregazione dei caratteri



Legge della segregazione indipendente dei "caratteri"

■ **Figura 10.7** Rappresentazione di un incrocio mendeliano in cui si illustra l'ereditarietà di due caratteri quali colore e forma del seme: "seme giallo e liscio (F₁) × seme giallo e liscio (F₁)" di *Pisum sativum*. Nello schema sono evidenziati i fenotipi, i genotipi, le classi gametiche, una semplificata rappresentazione dei relativi loci genici sui cromosomi. G e g = alleli rispettivamente per il colore giallo e verde dei semi; L e l = alleli rispettivamente per la forma liscia e rugosa dei semi.

Rapporto 9:3:3:1



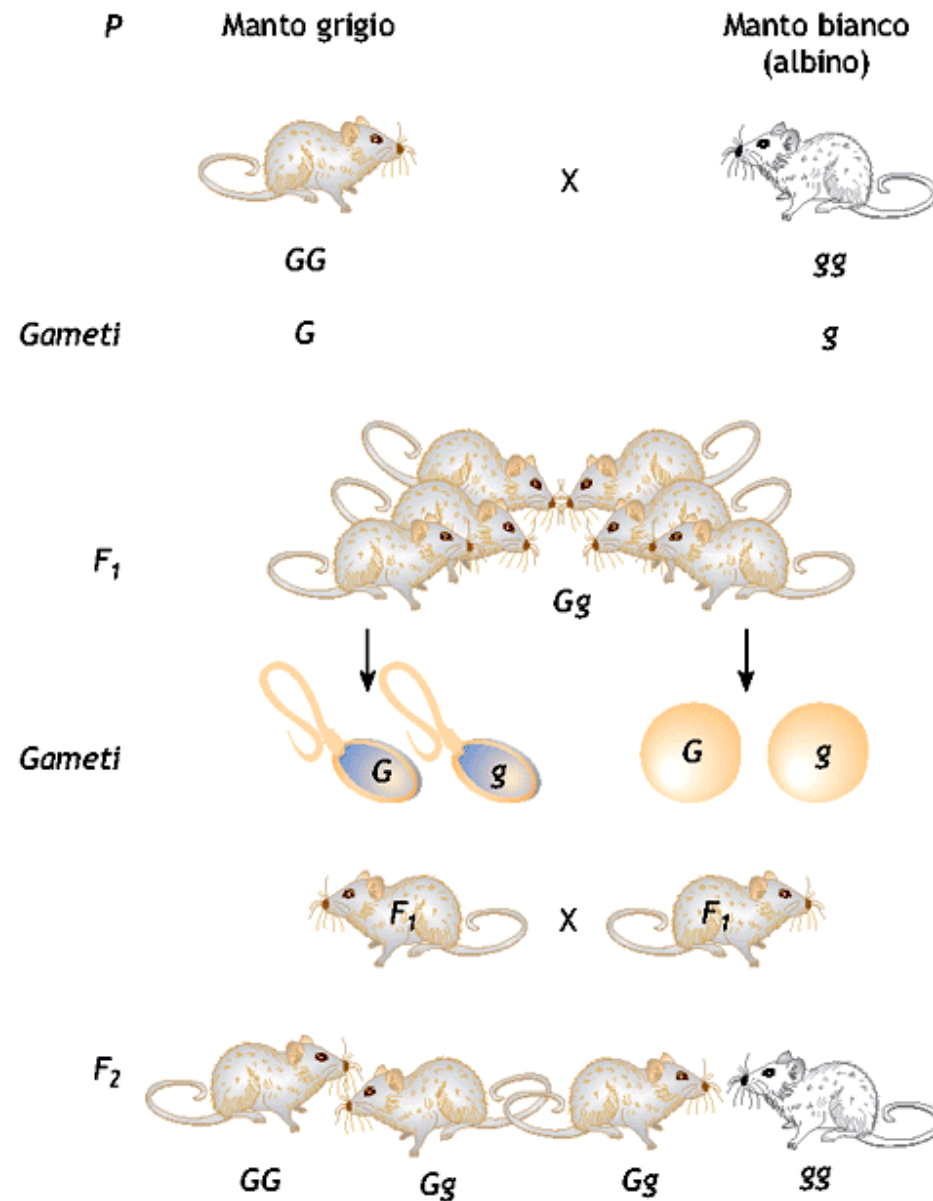
Il quadrato di Punnett si usa per calcolare le frequenze genotipiche attese da un incrocio

Quadrato di Punnett

Griglia gametica
e genotipica

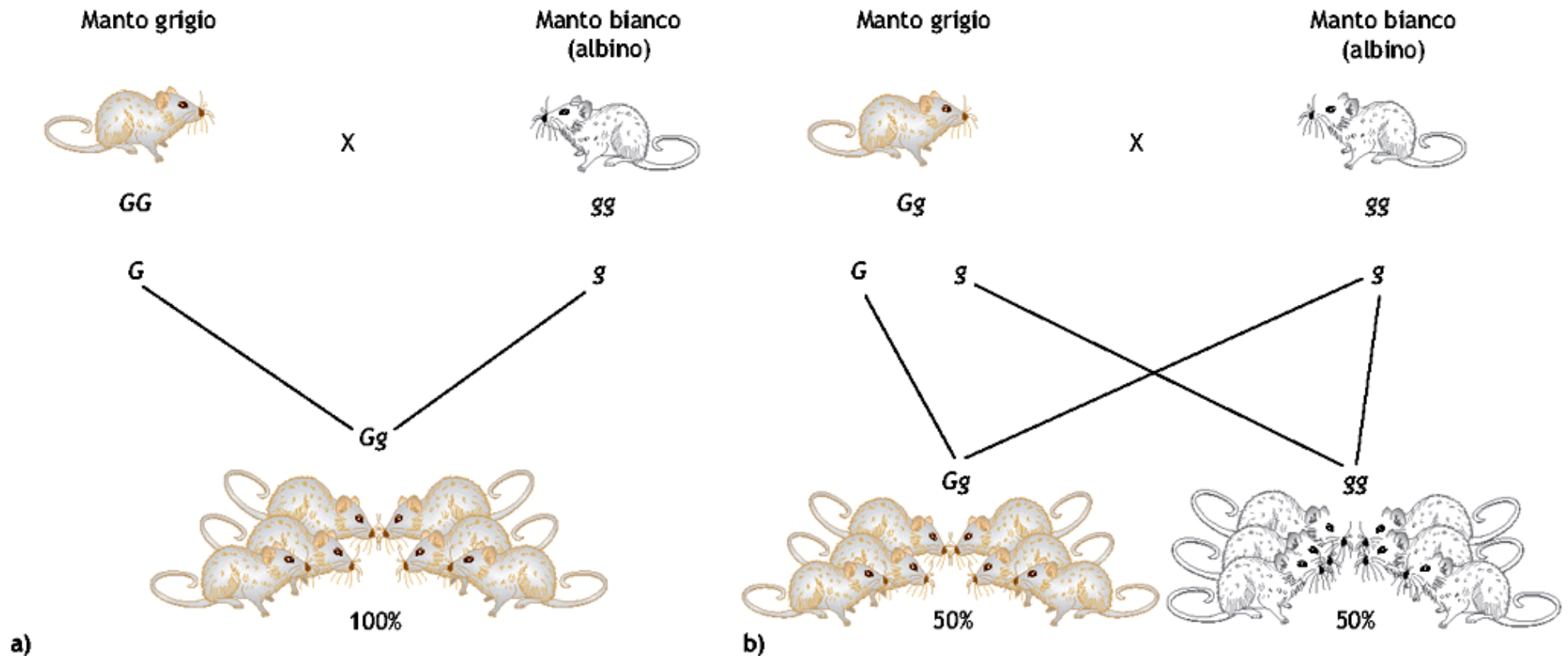
■ **Figura 10.9 Quadrato di Punnett.** Rappresentazione grafica per calcolare con efficienza e semplicità le possibili combinazioni degli alleli nei gameti di individui di un certo incrocio mendeliano tra individui che differiscono per due caratteri (G e g = alleli rispettivamente per il colore giallo e verde dei semi; L e l = alleli rispettivamente per la forma liscia e rugosa dei semi). Nello schema sono evidenziati i genotipi, le possibili classi gametiche e le loro proporzioni, le relative probabilità genotipiche e fenotipiche.

Caratteri mendeliani negli animali



■ **Figura 10.10** Rappresentazione di incroci tra topi che differiscono per il solo carattere colore del manto: "manto grigio (P) × manto bianco (P)" e, successivamente, "manto grigio (F₁) × manto grigio (F₁)". G = allele per il manto grigio; g = allele per il manto bianco.

Il reincrocio o test cross



■ **Figura 10.11** Rappresentazione di incroci di prova (test-cross o reincrocio) tra topi "manto grigio \times manto bianco". Dall'analisi della progenie è possibile risalire al genotipo del genitore fenotipicamente dominante. **(a)** Genitore omozigote dominante e **(b)** eterozigote. G = allele per il manto grigio; g = allele per il manto bianco.

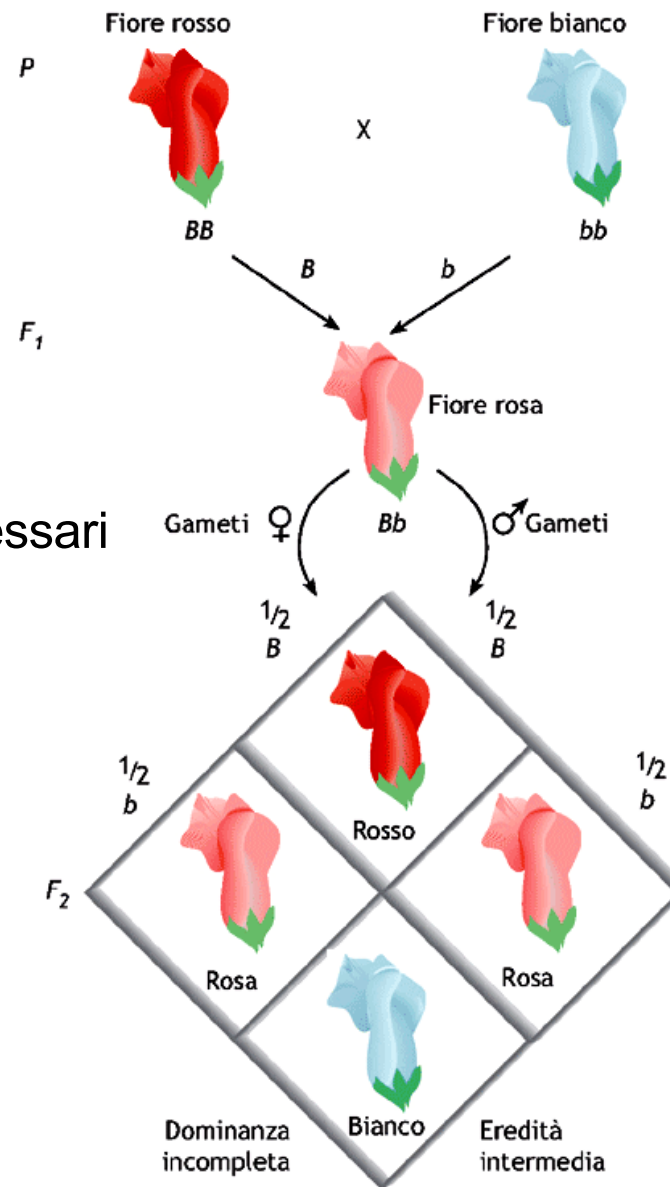
La genetica *oltre* Mendel

- L'espressione del genotipo non è così semplice e diretta come negli esperimenti di Mendel
- La maggior parte dei fenotipi riflette l'azione di più geni
- Esiste una dominanza incompleta o una codominanza
- L'ambiente può avere un effetto sul fenotipo

Oltre Mendel

- **Dominanza incompleta**
- **Codominanza- Gli alleli co-dominanti sono pienamente espressi negli eterozigoti**
- **Pleiotropismo**
- **Caratteri epistatici**

Dominanza incompleta: l'eterozigote ha un fenotipo intermedio tra i due omozigoti



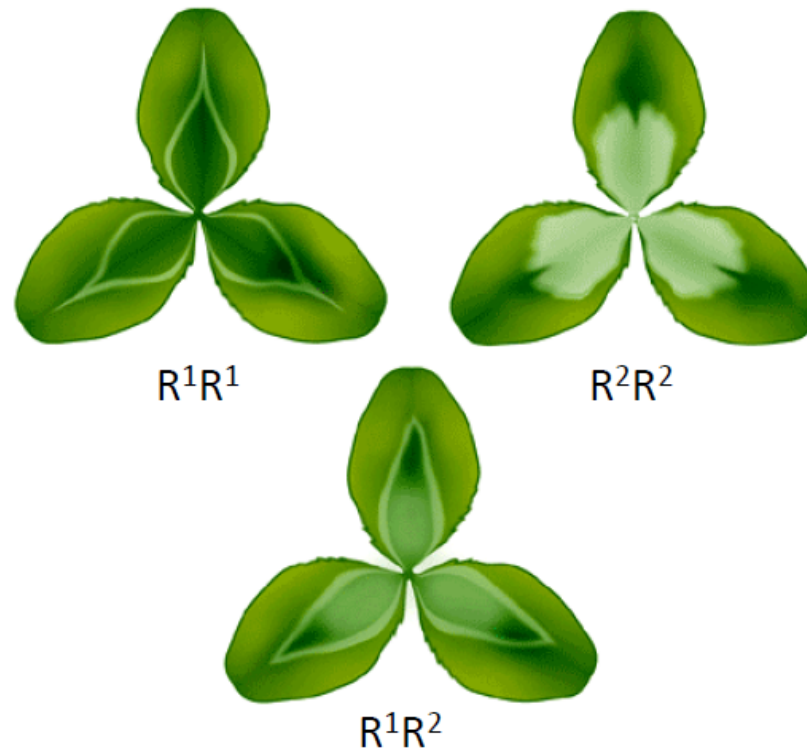
Per avere il colore rosso sono necessari due alleli BB

OLTRE MENDEL

Codominanza

Non sempre il gene manifesta un solo carattere dominante

Genotipo	Fenotipo
R^1R^1	Z
R^2R^2	Y
R^1R^2	ZY



■ **Figura 10.14 Codominanza.** Nelle foglie di trifoglio sono evidenti alcune aree prive di colore che presentano un particolare pattern di colorazione, geneticamente determinato. Dall'incrocio di piante omozigoti che manifestano differenti pattern di colorazione ($V^hV^h \times V^fV^f$), si ottengono individui eterozigoti (V^hV^f) che manifestano entrambe le caratteristiche formazioni colorate dei parents.

Codominanza

Tabella 13.5. Proprietà dei gruppi sanguigni ABO, Rh e MN

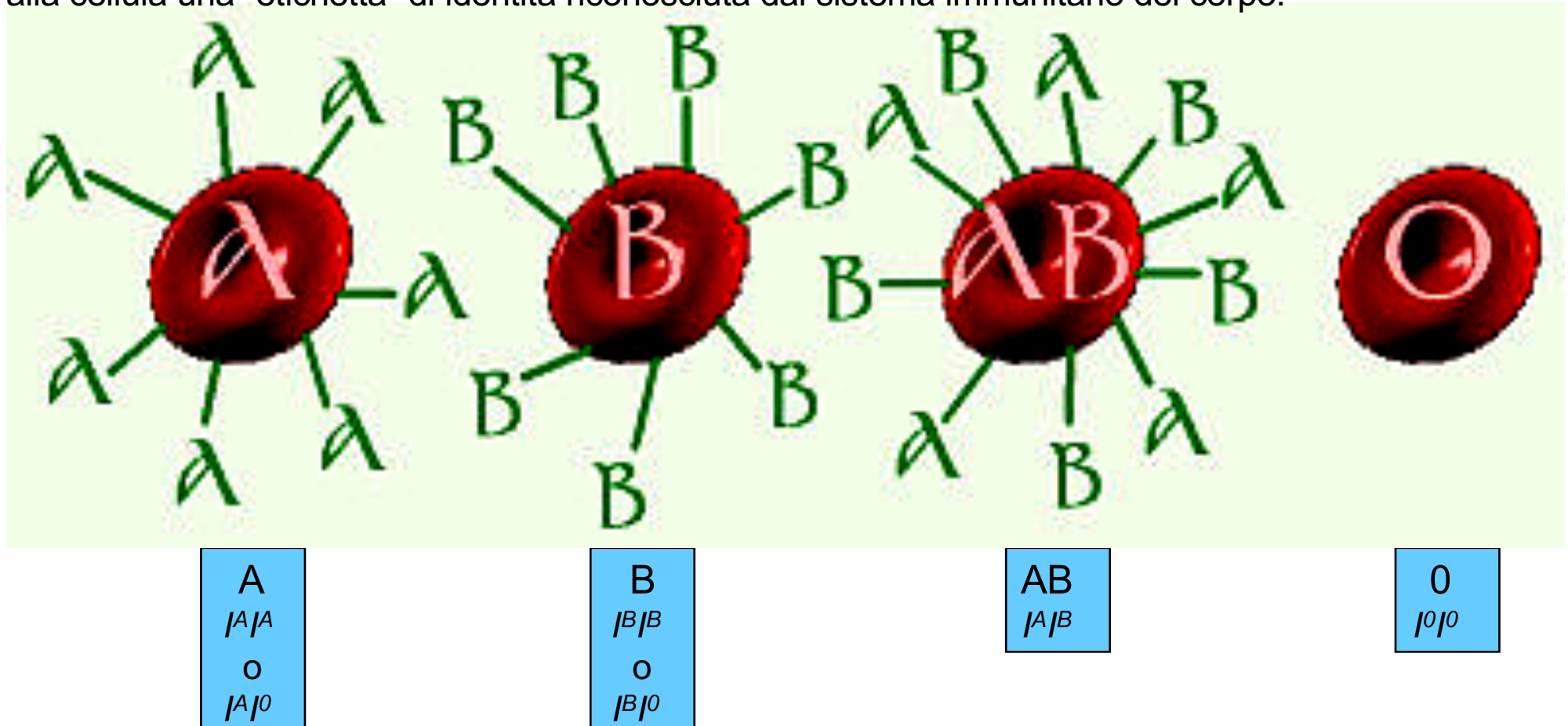
Gruppo sanguigno e genotipo	Antigeni sui globuli rossi	Anticorpi nel sangue	Anticorpi nella saliva ed altri fluidi corporea?
Sistema ABO:			
$I^A I^A$ o $I^A I^O$	A	anti-B	Sì, se secretore (Se/Se o Se/se)
$I^B I^B$ o $I^B I^O$	B	anti-A	Sì, se secretore
$I^A I^B$	A e B	nessuno	No
$I^O I^O$	nessuno	anti-A e anti-B	Sì, se secretore
Sistema Rh			
DD	Rh ⁺	nessuno	
Dd	Rh ⁺	nessuno	
dd	nessuno	anti-Rh ⁺ se esposto all'antigene Rh ⁺	
Sistema MN			
MM	M	nessuno	
MN	M e N	nessuno	
NN	N	nessuno	

Allelia multipla

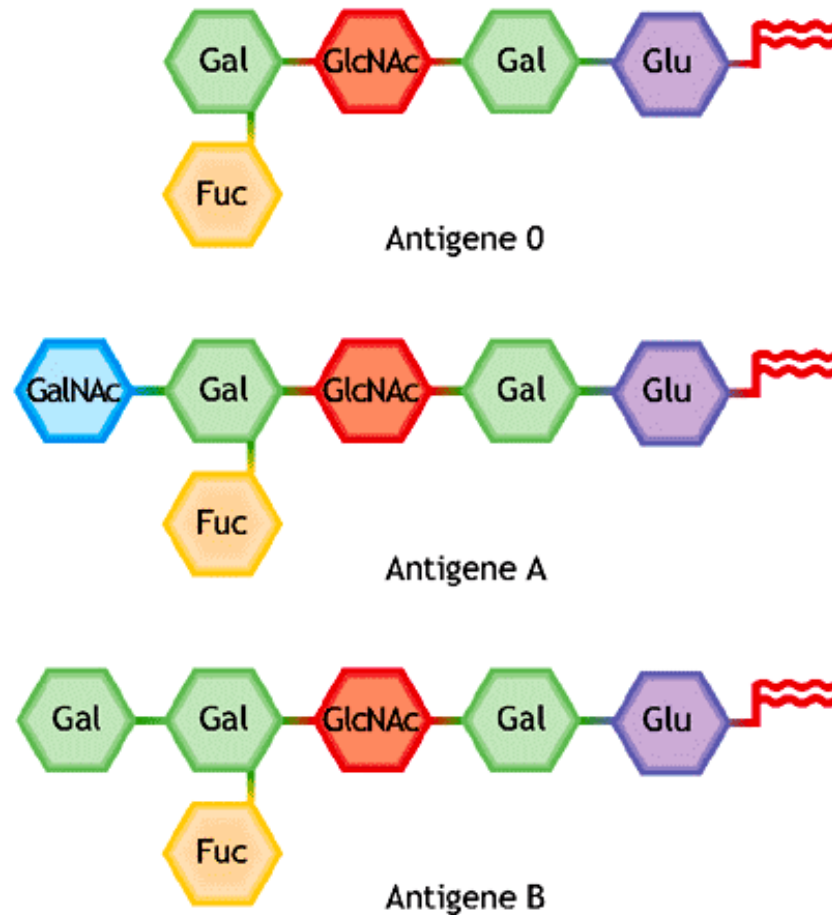
Molti geni hanno più di due alleli

In ogni individuo possono essere presenti solo due alleli di un gene, ma in una popolazione possono essere presenti molti diversi alleli per un gene.

Negli esseri umani, il gene che determina il gruppo sanguigno A, B o 0 è un esempio di un gene con **alleli multipli**. I gruppi sanguigni AB0 sono determinati dalle molecole (proteine con zuccheri ad esse legati) presenti sulla superficie delle cellule rosse del sangue umano. Queste molecole forniscono alla cellula una “etichetta” di identità riconosciuta dal sistema immunitario del corpo.



C'è un gene (I) per i gruppi sanguigni AB0, con tre alleli, I^A , I^B e I^O . Gli alleli A e B controllano la formazione di forme leggermente diverse delle molecole (chiamate antigeni) sulla superficie delle cellule del sangue. Dal momento che ci sono 3 alleli, ci sono 6 possibili genotipi.



■ **Figura 2.44** **Gli antigeni dei gruppi sanguigni.** Il fatto che un individuo abbia sangue di tipo A, B, AB o 0 è determinato da una breve catena oligosaccaridica legata con legame covalente ai lipidi ed alle proteine della membrana degli eritrociti. In questa figura sono illustrati gli oligosaccaridi legati ai lipidi di membrana (che costituiscono un ganglioside) responsabili dei gruppi A, B, 0. Un individuo con sangue tipo AB possiede sia gangliosidi con struttura A che quelli con struttura B. (Gal, galattosio; GlcNAc, N-acetilglucosamina; Glu, glucosio; Fuc, fucosio; GalNAc, N-acetilgalattosamina).

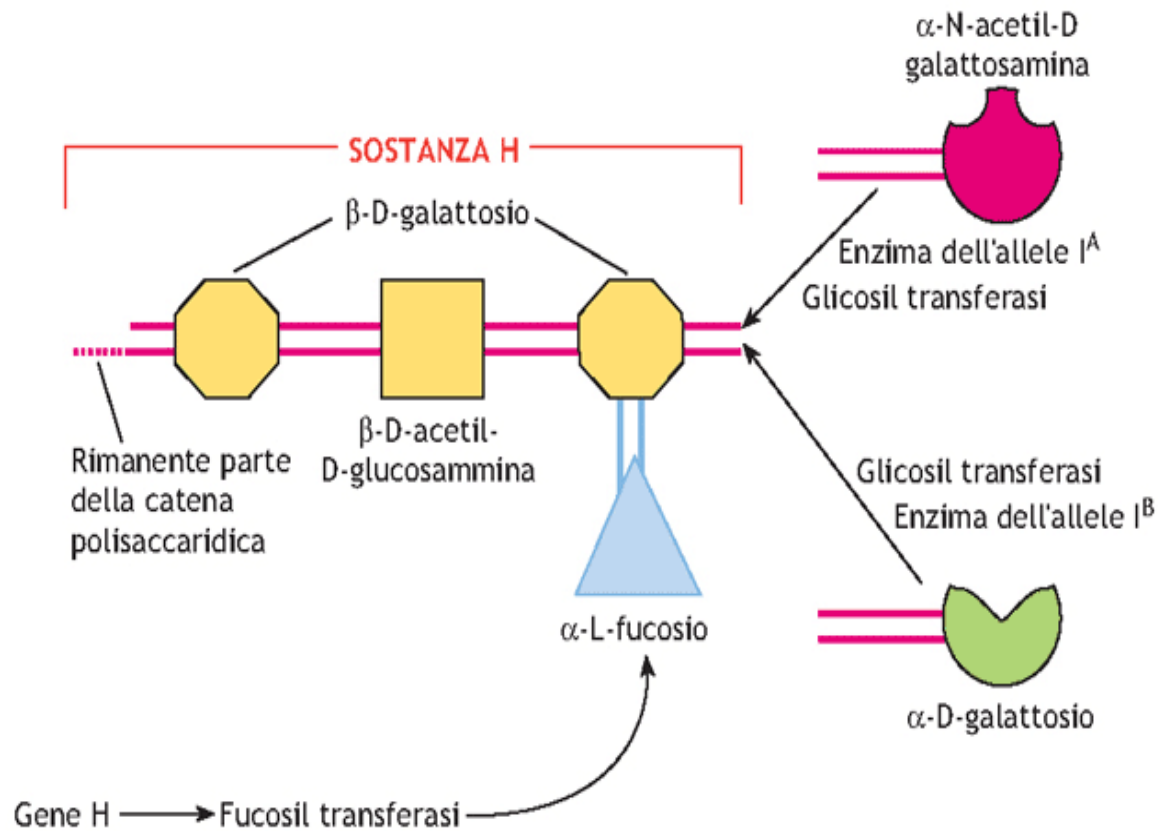


Figura 10.87 Costituzione degli antigeni eritrocitari A e B. Completamento dell'antigene H (sostanza H) per aggiunta al precursore di una molecola di α -L-fucosio ad una di β -D-galattosio; a quest'ultimo è aggiunta, dalla glicosiltransferasi (codificata dal gene I^A) l' α -N-acetil-D-galattosamina convertendo così l'antigene H in A; nel caso invece in cui al β -D-galattosio della sostanza H venga aggiunto l' α -D-galattosio, ad opera di una glicosiltransferasi codificata dal gene I^B , si giunge alla costituzione dell'antigene B.

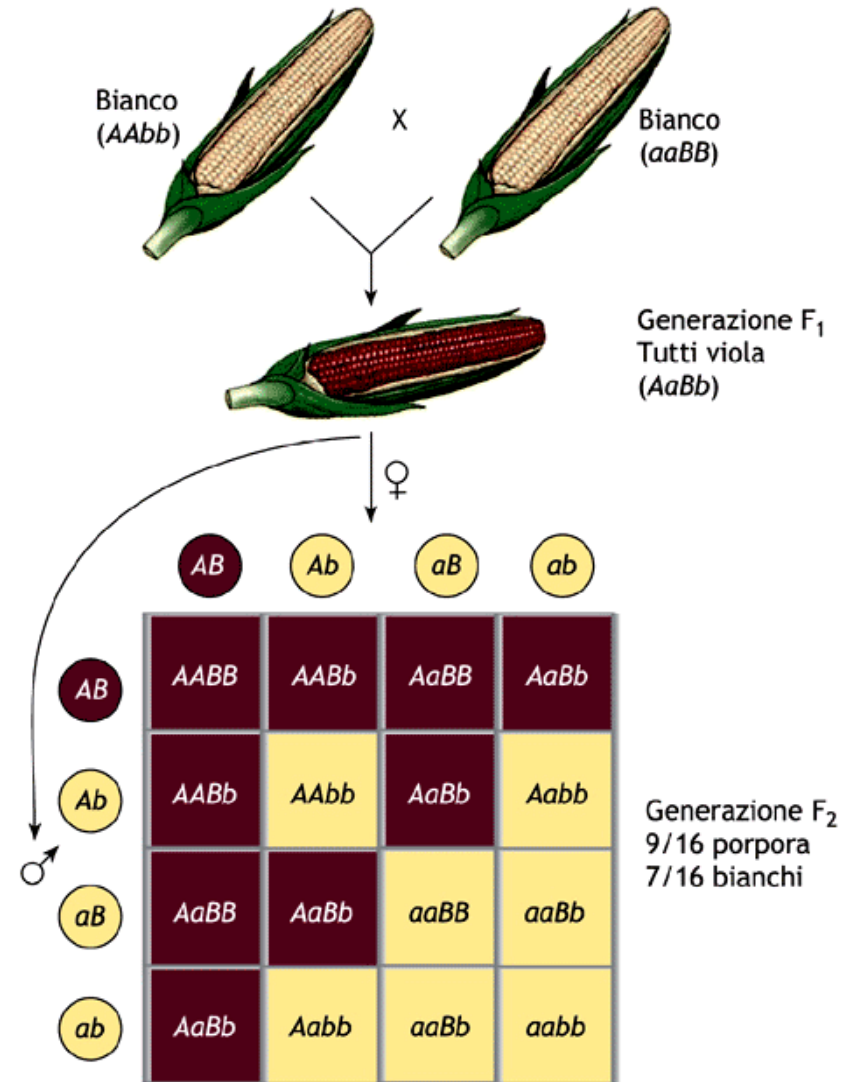
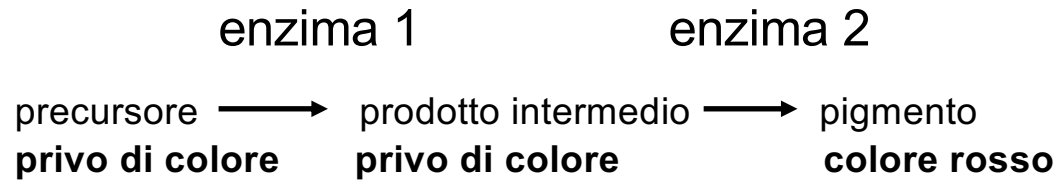
1. Gli alleli co-dominanti sono pienamente espressi negli eterozigoti

Tipi di sangue AB0	
Genotipi	Fenotipi
$I^A I^A$, $I^A I^0$	Tipo A
$I^B I^B$, $I^B I^0$	Tipo B
$I^A I^B$	Tipo AB
$I^0 I^0$	Tipo 0

Nei gruppi sanguigni AB0, gli eterozigoti $I^A I^B$ hanno entrambi gli antigeni A e B sulle membrane delle loro cellule e sono di gruppo AB. In questo caso nessun allele è dominante rispetto all'altro. I due alleli sono co-dominanti.

Questi casi, tuttavia, non rappresentavano eccezioni all'ereditarietà di Mendel. Infatti, nonostante i fenotipi possano non rispettare i rapporti di Mendel predetti per la dominanza, seguono rapporti predetti per i genotipi.

Epistasi



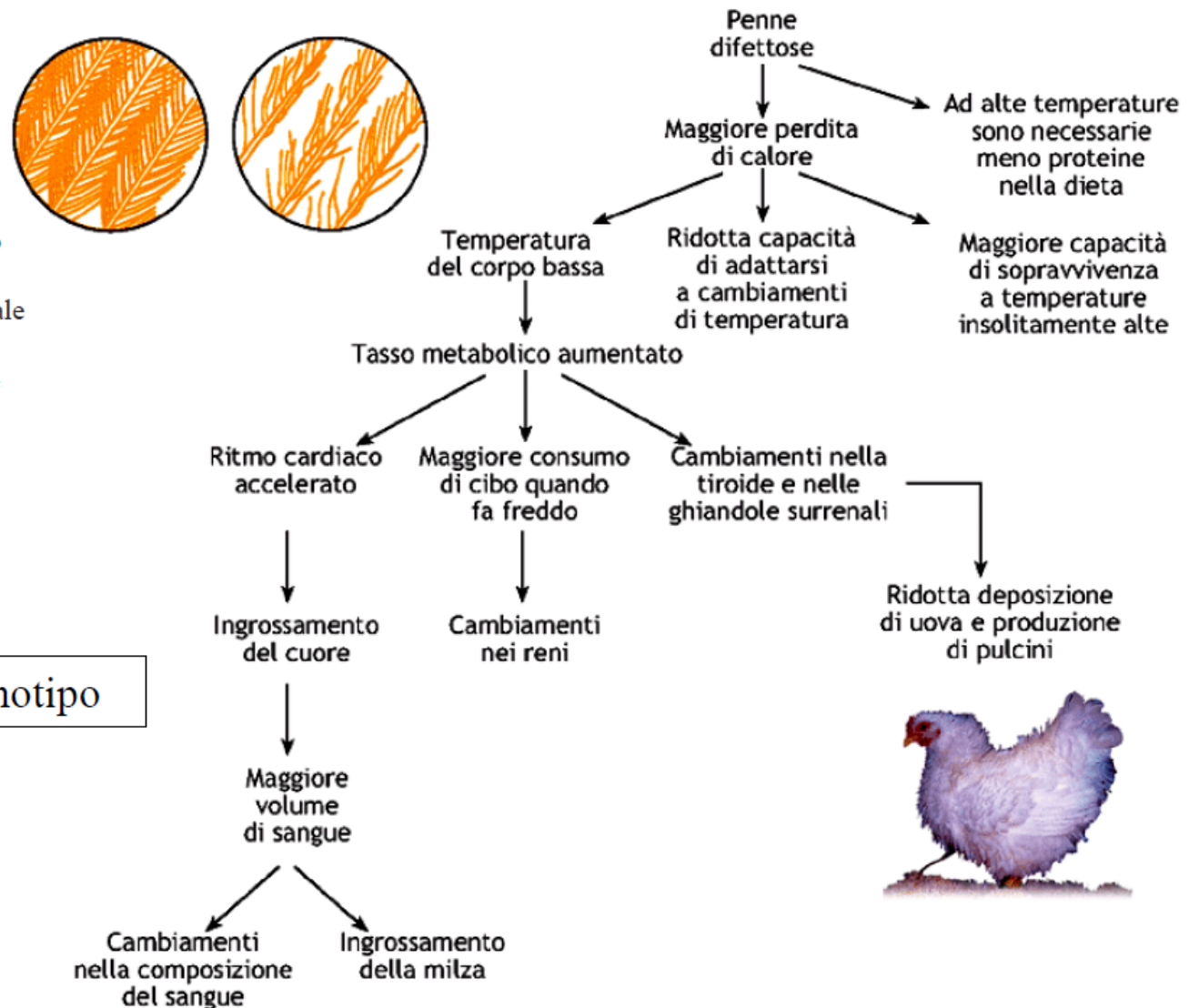
■ **Figura 10.16 Epistasi e rapporti fenotipici modificati.** Alcune varietà di mais presentano il colore dei semi porpora per la presenza di un pigmento detto antocianina, mentre il colore chiaro dei semi è dovuto alla mancanza di tale pigmento. Il pigmento si produce attraverso due tappe, in cui intervengono i prodotti enzimatici di due geni. A meno che non siano presenti entrambi gli alleli attivi (A-B-), nessun pigmento verrà espresso.

DOPO MENDEL

Pleiotropismo

Fenomeno genetico per il quale un unico gene è in grado di influenzare aspetti multipli del fenotipo di un organismo. Tale capacità, in realtà, è soltanto apparente perché l'effetto primario del gene rimane unico, ma determina una serie di conseguenze.

Non sempre un gene-un fenotipo

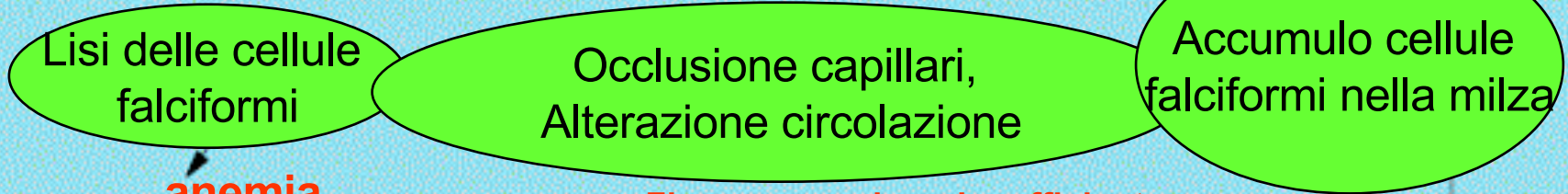


■ **Figura 10.15 Effetto della pleiotropia.** Nei polli, la mutazione nel gene che specifica per la qualità delle penne incide simultaneamente su più caratteri, come la produzione delle uova, la morfologia di alcuni organi, la capacità di adattamento all'ambiente, per cui l'allele ha più di un effetto fenotipico, chiaramente distinguibile.



L'anemia falciforme è un carattere recessivo

Beta-globina anormale
Emoglobina anormale
Globuli rossi a falce



anemia

Flusso sanguigno insufficiente per

Aumento del lavoro del midollo osseo

Aumento midollo osseo

Debolezza
Astenia

Scarso sviluppo fisico

Turricefalia

Deficit mentali

Insufficienza cardiaca

cuore

muscoli e giunture

cervello

Paralisi

Reumatismo

tratto gastro-intestinale

polmoni

Polmonite

Dolori addominali

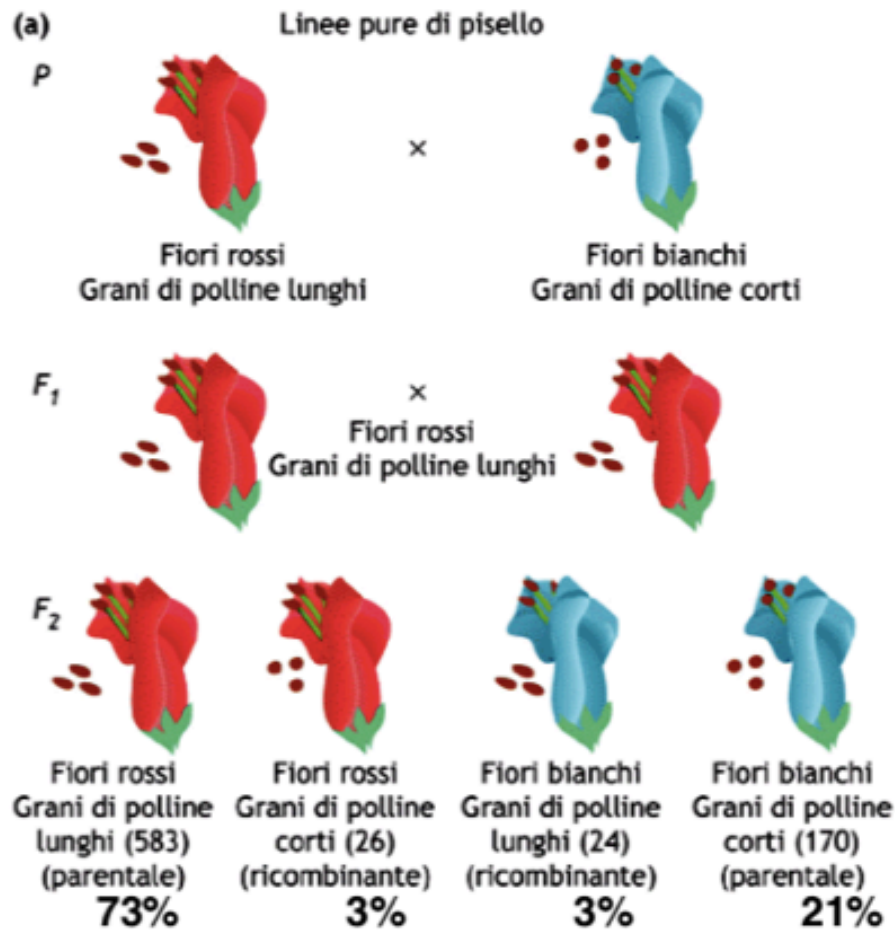
reni

Insufficienza renale

Ingrossamento e fibrosi della milza

DOPO MENDEL

Esperimenti di Beatson e Punnet 1905



Non sempre i caratteri segregano in modo indipendente

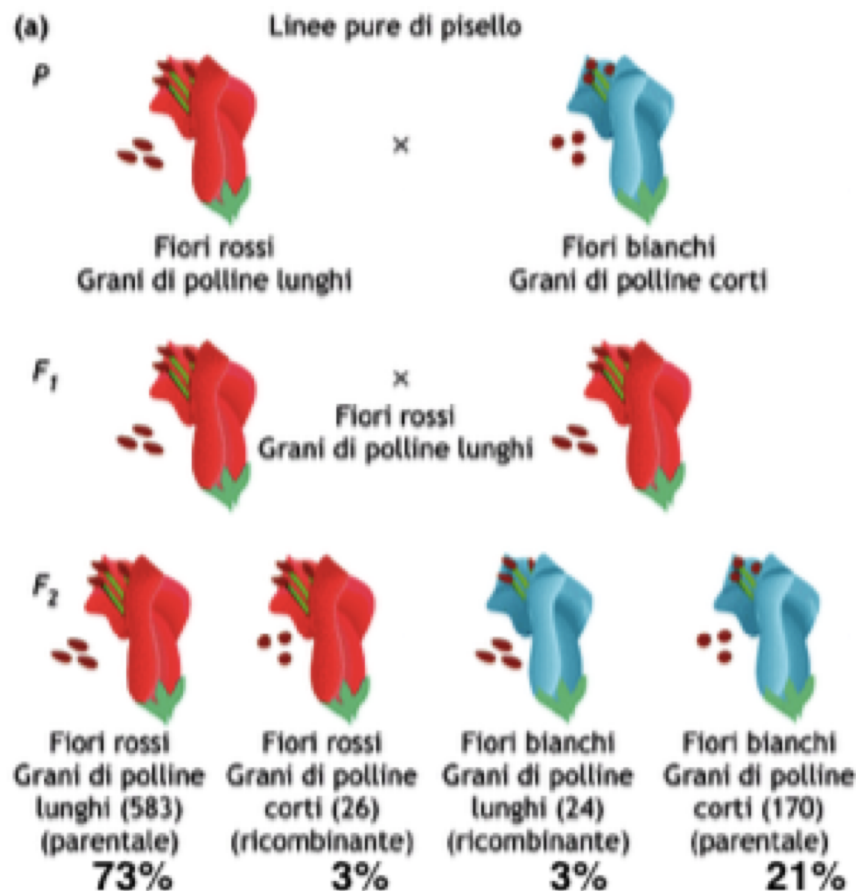
Rapporto: 24:1:1:7

■ **Figura 10.17** Rappresentazione di incroci fra piante di *Pisum sativum* in cui gli individui differiscono per due caratteri colore del fiore e lunghezza dei grani di polline. (a) La progenie nella F₂ mostra una frequenza dei fenotipi ricombinanti, fiori rossi con grani di polline corti e fiori bianchi con grani di polline lunghi, ridotta rispetto a quella attesa in base alla legge della segregazione indipendente. Esperimento di Bateson e Punnett. (b) Incrocio tra un doppio eterozigote ed un doppio omozigote recessivo, nella progenie il numero dei fenotipi ricombinanti ottenuto è diverso da quello atteso.

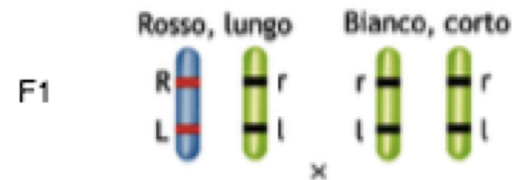
Rapporto 9:3:3:1
NO!!!

DOPO MENDEL

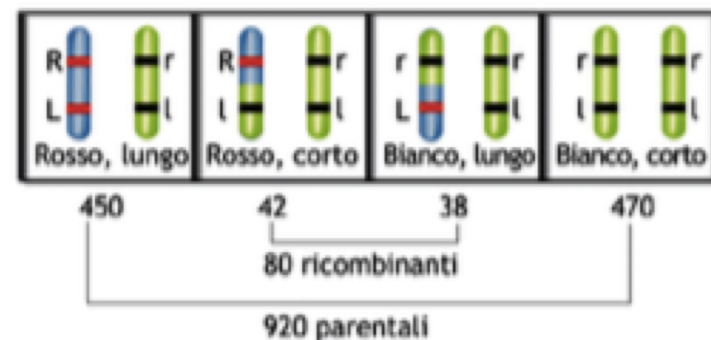
Esperimenti di Bateson e Punnett 1905



- 1 Un eterozigote per due geni associati viene reincrociato con un omozigote recessivo (b)



- 2 Nella progenie, i ricombinanti sono meno del 50% del totale



$$\text{Frequenza di ricombinanti} = \frac{80}{80 + 920} = 0,08$$

- 3 La bassa frequenza di ricombinazione indica che i geni sono associati in modo piuttosto stretto

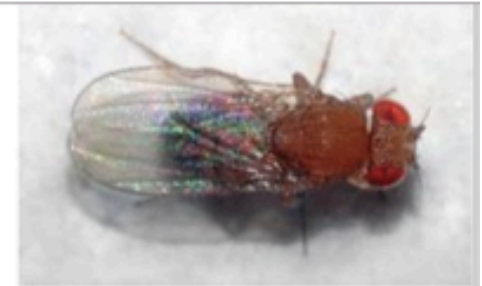
Figura 10.17 Rappresentazione di incroci fra piante di *Pisum sativum* in cui gli individui differiscono per due caratteri colore del fiore e lunghezza dei grani di polline. (a) La progenie nella F₂ mostra una frequenza dei fenotipi ricombinanti, fiori rossi con grani di polline corti e fiori bianchi con grani di polline lunghi, ridotta rispetto a quella attesa in base alla legge della segregazione indipendente. Esperimento di Bateson e Punnett. (b) Incrocio tra un doppio eterozigote ed un doppio omozigote recessivo, nella progenie il numero dei fenotipi ricombinanti ottenuto è diverso da quello atteso.

1910-11



La *Drosophila melanogaster* è il modello sperimentale più studiato nella ricerca genetica. I motivi sono vari:

- insetto piccolo e facile da allevare in laboratorio;
- tempo di generazione breve (circa 2 settimane) e una elevata produttività (ogni singola femmina può deporre fino a 600 uova in 10 giorni);
- cromosomi politenici nelle ghiandole salivari;
- solo 4 paia di cromosomi: 3 autosomi e 1 sessuale;
- i maschi non mostrano ricombinazioni genetiche, facilitando gli studi genetici;
- il sequenziamento del genoma è stato completato nel 1998;
- le mutazioni genetiche nella specie sono molto frequenti.



Cromosomi politenici di *Drosophila melanogaster*

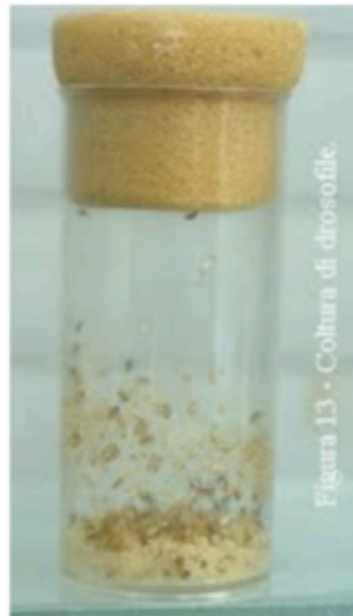
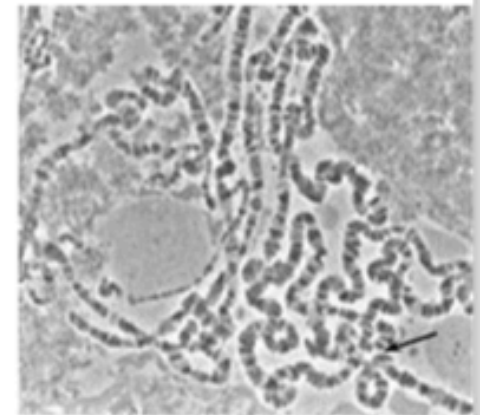


Figura 13 - Coltura di drosophile.

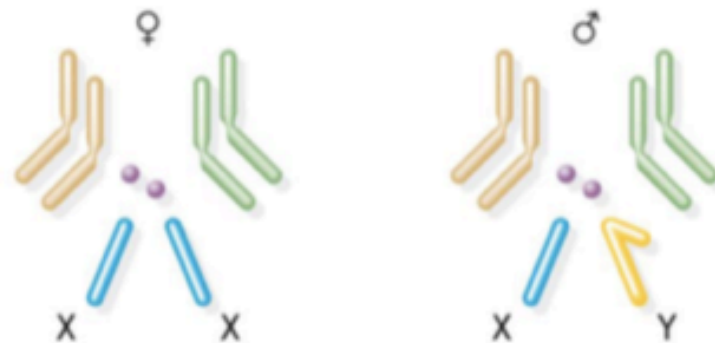


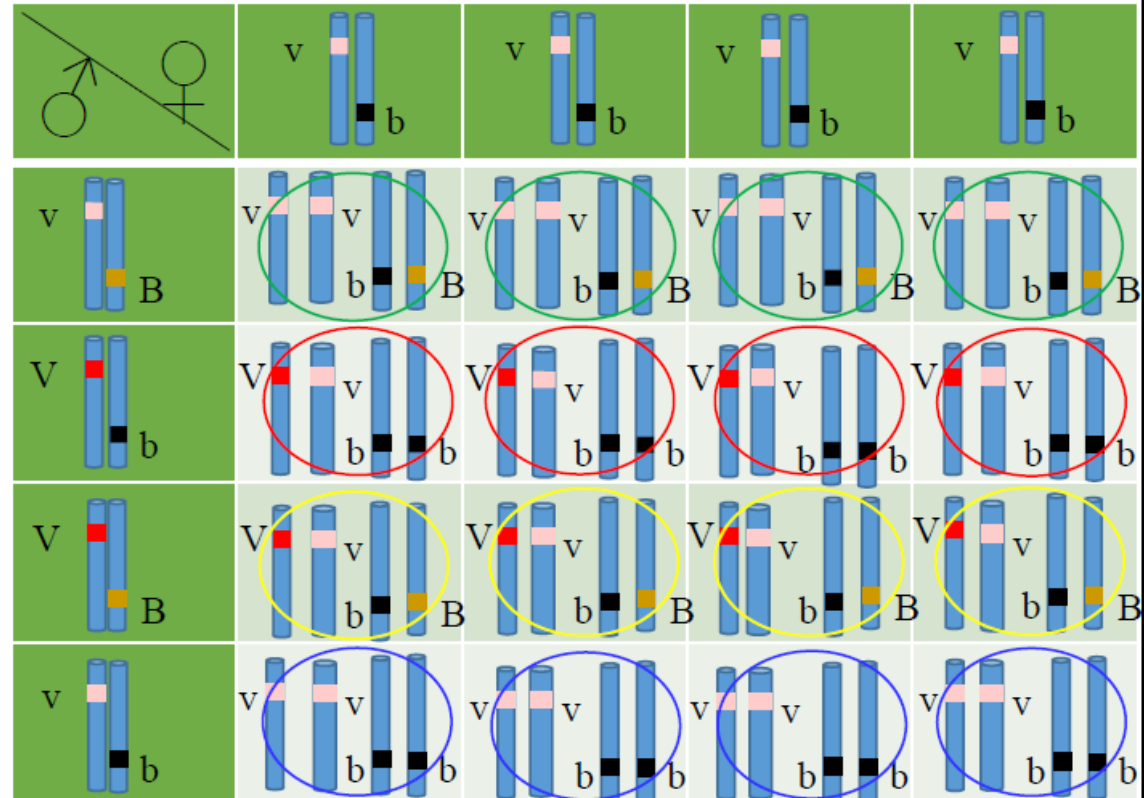
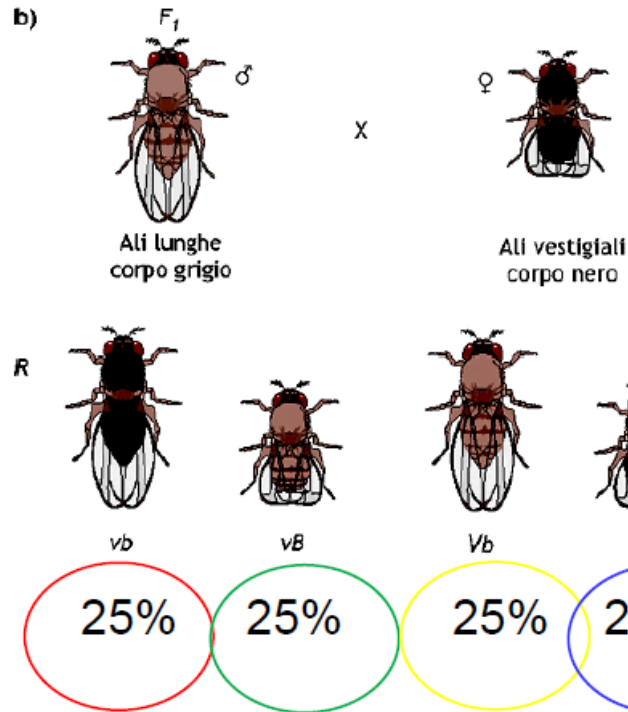
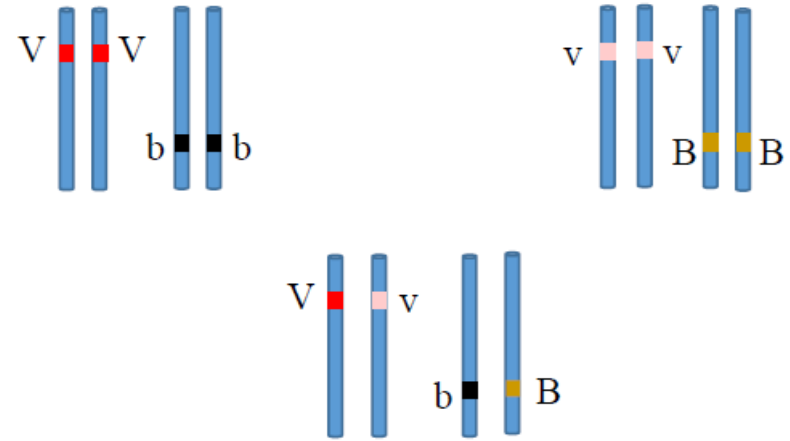
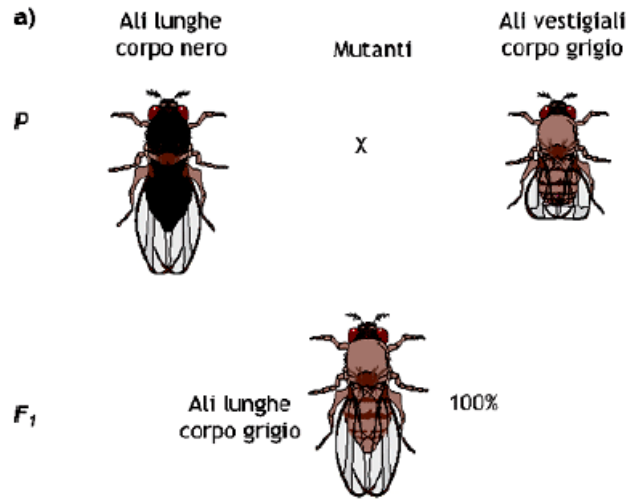
Figura 11.20 *Drosophila melanogaster*. Rappresentazione delle quattro coppie di cromosomi (diploide $2n = 8$).

Da un punto di vista genetico l'uomo e il moscerino della frutta sono abbastanza simili. Circa il 60% delle malattie genetiche conosciute si possono verificare nel patrimonio genetico del moscerino, e circa il 50% delle proteine della *Drosophila* hanno un analogo nei mammiferi. La *Drosophila* viene usata come modello genetico per varie malattie umane, inclusi i disturbi neurodegenerativi come le malattie di Parkinson e Alzheimer, e la corea di Huntington, e per studiare il meccanismo biologico del sistema immunitario, del diabete, del cancro, dell'intelligenza, dell'invecchiamento.

Esperimenti di Morgan

DOPO MENDEL

Secondo la legge di Mendel l'atteso era:



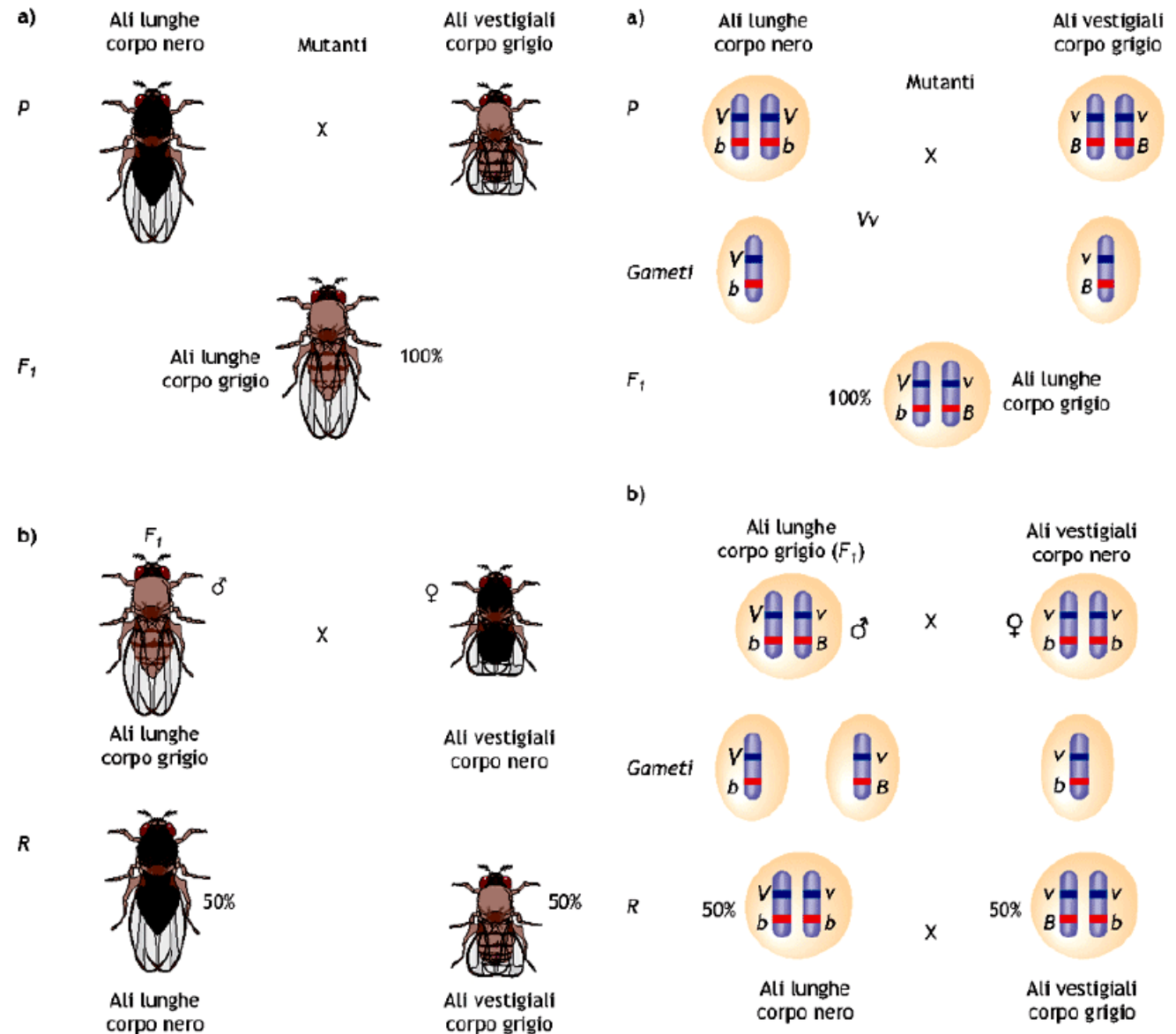
Esperimenti di Morgan

1910-11

LINKAGE genetico

Morgan interpretò il risultato come dimostrazione di una **concatenazione fisica tra geni** responsabili di due caratteri

DOPO MENDEL



■ **Figura 10.20** Rappresentazione di uno degli incroci effettuati da Morgan. **(a)** Incrocio fra due mutanti di *Drosophila melanogaster*: corpo nero ed ali lunghe × corpo grigio ed ali vestigiali (corte). **(b)** Reincrocio di individui maschi della F₁ con femmine recessive per entrambi i caratteri. **(c)** Rappresentazione genotipica dedotta dagli incroci di **(a)** e **(b)**. V e v = alleli rispettivamente per la lunghezza delle ali lunghe e vestigiali; B e b = alleli rispettivamente per il colore del corpo grigio e nero.

DOPO MENDEL

Esperimenti di Morgan

Morgan mise in evidenza il fenomeno della ricombinazione

Morgan scopre che la frequenza di ricombinazione tra caratteri varia

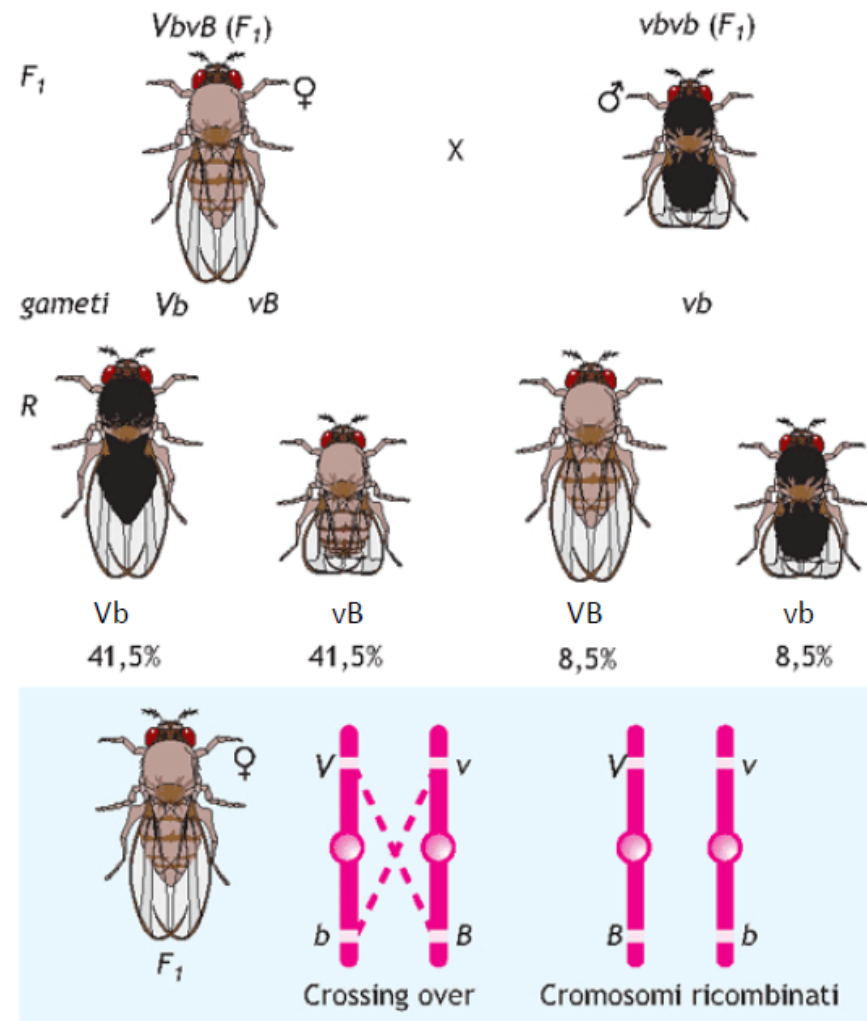


Figura 10.21 Reincrocio di una femmina doppio eterozigote. In *Drosophila melanogaster* i caratteri colore del corpo e dimensione delle ali possono essere trasmessi con frequenze non attese in seguito ad eventi di ricombinazione.

Il linkage genetico

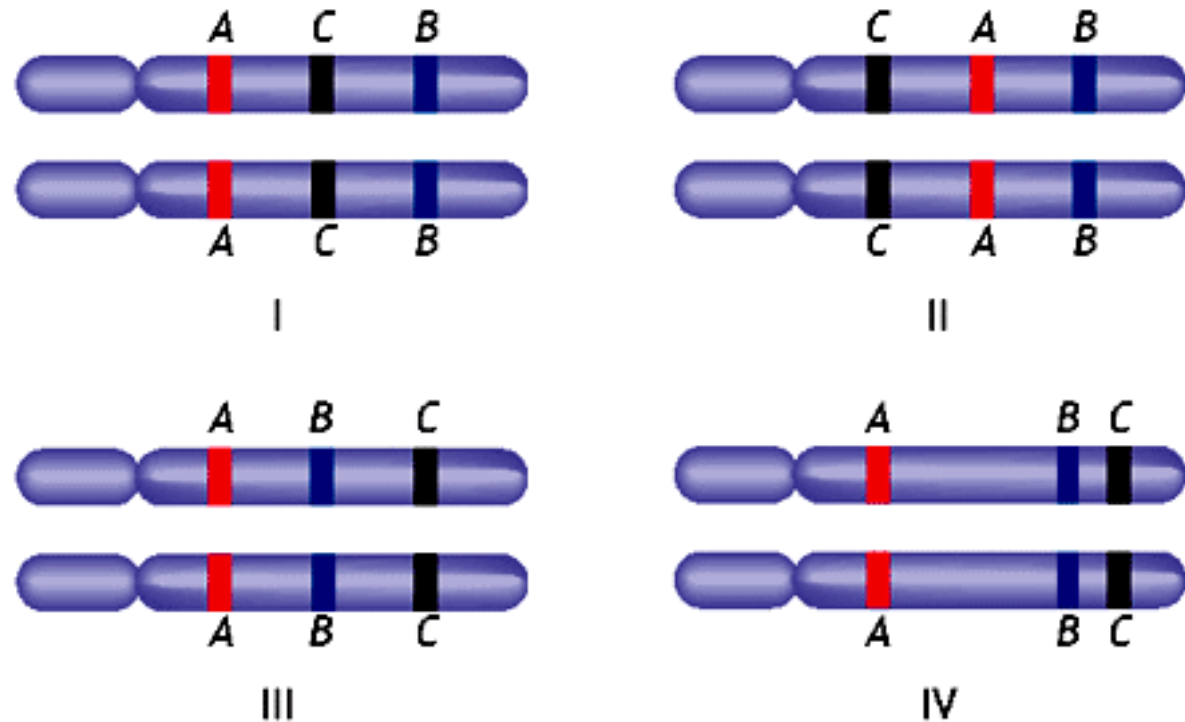
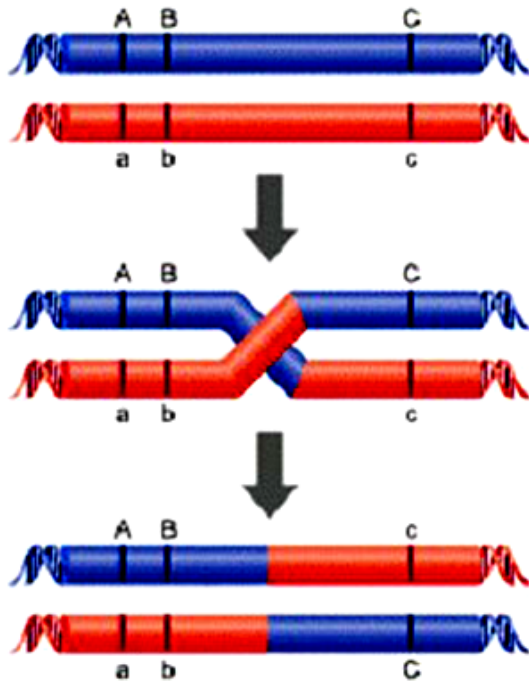
Esperimenti di Morgan

I geni ricombinano con frequenze diverse.

E' stata definita una unità di misura della distanza genetica basata sulla capacità di ricombinazione di due differenti loci, denominata **centimorgan (cM)**: 1 cM è pari alla distanza che intercorre tra due loci che presentano una frequenza di ricombinazione dell'1%.

< distanza tra due loci

< frequenza di ricombinazione



■ **Figura 10.24** Costruzione delle mappe genetiche. I cromosomi sono rappresentati come segmenti e la disposizione relativa dei loci è stabilita in funzione delle frequenze di ricombinazione osservate.