

#### **GENETICA**

La Genetica è la scienza che *studia l'ereditarietà dei geni*. La genetica trova le sue origini negli studi del monaco austriaco *Gregor Mendel*, risalenti alla metà dell'Ottocento. Mendel effettuò incroci tra linee pure di pisello che presentavano una serie di caratteri opposti (seme liscio o rugoso, pianta alta o nana, fiore bianco o rosa ecc.) e, in base ai risultati ottenuti in questi esperimenti, per primo individuò le leggi dell'ereditarietà che regolano la trasmissione dei caratteri da una generazione all'altra. La genetica mendeliana è oggi nota come **genetica classica** o **genetica mendeliana**.



A partire dagli anni '30 e '40 del Novecento alla genetica classica si sono aggiunte la *genetica di popolazione* e successivamente la *genetica molecolare*.

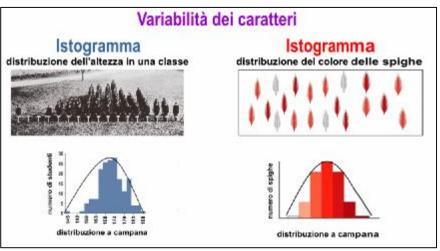
La **genetica di popolazione** nasce dalla fusione dei principi della genetica mendeliana con la teoria dell'evoluzione. Essa studia le caratteristiche delle popolazioni nel loro insieme, utilizzando metodi matematici e statistici.

La **genetica molecolare** nasce in seguito alla scoperta della struttura chimica e delle funzioni del DNA. Essa studia la struttura biochimica del gene e la relazione esistente tra geni e caratteri osservabili. A partire dagli anni `70 del 1900, con l'impiego delle tecniche di biologia molecolare, si è aperta la strada alla manipolazione del materiale genetico e quindi allo sviluppo dell'**ingegneria genetica.** 

#### LA VARIABILITA'

Gli individui di una stessa popolazione (uomini, animali o piante) non sono mai uguali tra loro; essi sono più o meno variabili, cioè hanno caratteristiche più o meno diverse. Le caratteristiche di un individuo (morfologiche o funzionali) sono denominate **caratteri**. Ciascun carattere è determinato da un gene.

La variabilità dei essere caratteri può continua, quando fra due termini si possono sempre immaginare altri termini intermedi (es. il colore della pelle, l'altezza, etc), oppure può essere discontinua, quando tra due termini esistono termini non intermedi (es. il numero di vertebre, il numero di petali di una margherita, etc). La maggior parte dei



caratteri, in natura, sono di tipo continuo; sono rari quelli di tipo discontinuo.

La variabilità di una popolazione può essere studiata con la Statistica. Nella maggior parte dei casi, la variabilità dei caratteri si distribuisce secondo una curva gaussiana.

<u>Le cause della variabilità</u> sono 2: *genetiche* ed *ambientali*. Ogni individuo è diverso da un altro della stessa specie sia perché ha una patrimonio genetico (**genotipo**) diverso, sia perché i fattori ambientali (temperatura, alimentazione, luce, etc) possono modificare un determinato carattere (es. l'altezza, il peso, il colore della pelle, etc). Pertanto, *le caratteristiche estrinseche di un individuo* (**fenotipo** = apparenza di un carattere) *sono il risultato dell'azione dell'ambiente sul suo genotipo*. Per studiare l'influenza dei fattori ambientali, si utilizzano le *linee pure* di individui, cioè individui

che hanno gli stessi caratteri genetici (lo stesso genotipo). Ciò si ottiene ricorrendo alla autofecondazione (nel caso delle piante) o incrociando fratelli (nel caso degli animali).

L'influenza dell'ambiente sui caratteri non è costante, essa varia da un carattere all'altro. Per esempio essa è scarsa o nulla su caratteri come il sesso o il gruppo sanguigno, mentre è molto forte su caratteri come lo sviluppo corporeo (peso altezza) e l'atteggiamento psichico.

## LA GENETICA CLASSICA (MENDELIANA)

Alla base della genetica formale c'è il concetto di **gene**, fattore ereditario legato ad una particolare caratteristica morfologica o fisiologica dell'individuo, detta carattere. Da un punto di vista

molecolare il gene è il tratto di DNA che controlla la manifestazione di un carattere, in genere codificando per una particolare proteina. I geni sono contenuti nei cromosomi e ne sono circa 30.000 nell'uomo. A causa di mutazioni avvenute durante il processo evolutivo di una specie, un gene può presentarsi con forme diverse, dette **forme alleliche** o **alleli** (dal greco allelos = l'uno o l'altro. alternativo). Ad esempio il gene che controlla la comparsa sui globuli rossi umani del marcatore per il sistema AB0 esiste in tre varianti alleliche ( $I^A$ ,  $I^B$ , i).  $I^A$  che codifica per il marcatore A,  $I^B$  che codifica per il marcatore (0, zero).

Ciascun individuo diploide (come la gran parte dei viventi) possiede per ciascun carattere **solo due** alleli, ossia due copie di geni. Ognuno dei due alleli è presente su uno **stesso locus** 

cromosomi omologhi

allele per
il gruppo
sanguigno
(gruppo A)

locus per
il gruppo
sanguigno
(gruppo B)

cromosoma
di origine
materna

di origine
paterna

(posizione), in ciascuno dei due cromosomi che costituiscono la coppia di omologhi (di cui uno materno e l'altro paterno).

Pertanto, anche se in natura un carattere presenta più di due forme alleliche (come accade per i 3 alleli del sistema AB0), solo due di queste possono essere presenti in un individuo. Ovviamente i due alleli che controllano un particolare carattere in un individuo potranno essere uguali o diversi. Ad esempio per il carattere AB0 un individuo potrà presentare le seguenti combinazioni alleliche  $I^AI^A$ ,  $I^BI^B$ ,  $I^A$ ,  $I^AI^B$ ,  $I^A$ ,  $I^B$ .

Un individuo i cui due alleli per la determinazione di un carattere sono uguali si dice **omozigote** per quel carattere. Un individuo i cui due alleli per la determinazione di un carattere sono diversi si dice **eterozigote** per quel carattere.

La particolare combinazione di alleli che controlla un carattere si definisce **genotipo**. Ogni genotipo genera una manifestazione osservabile di un carattere che si definisce **fenotipo**.

Nel caso di **omozigosi** (due alleli uguali) il fenotipo non può che riflettere l'unica informazione esistente nel genotipo.

Nel caso di **eterozigosi** invece il genotipo può manifestarsi con fenotipi differenti a seconda del tipo di relazione che si produce tra i due alleli diversi. In particolare si possono presentare tre tipi di relazione: *dominanza completa*, *dominanza incompleta* e *codominanza*.

• Si ha dominanza completa (o semplicemente dominanza) quando uno dei due alleli prevale sull'altro ed è l'unico a manifestarsi, determinando il fenotipo. L'allele che si manifesta è detto dominante. L'allele che rimane latente è detto recessivo. Per convenzione l'allele dominante viene indicato con una lettera maiuscola (ad esempio A) e l'allele recessivo con la corrispondente minuscola (ad esempio a). Dal punto di vista molecolare l'allele recessivo non viene utilizzato e quindi non codifica un prodotto funzionale.

Per esempio, se il gene che determina il colore di un fiore presenta un allele dominante rosso (R) ed un allele recessivo bianco (r), in natura avremo che gli individui con genotipo omozigote dominante (RR) e gli individui con genotipo eterozigote (Rr) si presenteranno entrambi con i fiori rossi (presentano il medesimo fenotipo). Mentre gli individui con genotipo omozigote recessivo (rr) si presenteranno con i fiori bianchi.

- Si parla invece di **dominanza incompleta** (detta anche intermedia) <u>quando il fenotipo dell'eterozigote è una mescolanza tra il fenotipo dell'omozigote dominante e quello dell'omozigote recessivo</u>. In questo caso dal fenotipo si può sempre risalire al genotipo, per esempio, il colore del fiore della bocca di leone può essere rosso (omozigote dominante RR), rosa (eterozigote Rr) o bianco (omozigote recessivo rr). La spiegazione in termini molecolari è che in un eterozigote è presente il prodotto funzionale solo di un allele. Vi è quindi una sola dose del prodotto genico e ne deriva un fenotipo intermedio rispetto all'omozigote dominante in cui sono presenti due dosi del prodotto genico e all'omozigote recessivo in cui il prodotto genico non viene espresso (nessuna dose di prodotto genico). Nel caso della dominanza completa, metà della quantità di proteina prodotta è invece sufficiente per consentire un fenotipo normale. Si dice che l'allele presenta *aplosufficienza*, ossia il prodotto genico è sufficiente a garantire un fenotipo normale, anche se presente in singola dose.
- Nella **codominanza**, in un individuo eterozigote <u>si osserva l'espressione fenotipica di entrambi gli alleli, non mescolati, ma separati</u>. In altri termini, l'eterozigote manifesta i fenotipi di entrambi gli omozigoti. Esempi di codominanza sono il colore pezzato del mantello di molti mammiferi ed i sistemi di gruppo sanguigno AB0. Gli individui eterozigoti (genotipo =  $I^A I^B$ ) sono di gruppo sanguigno AB, perché vengono espressi sia l'antigene A (prodotto dall'allele  $I^A$ ) che l'antigene B (prodotto dall'allele  $I^B$ ) e sulla membrana dei loro globuli rossi sono presenti entrambi i marcatori.

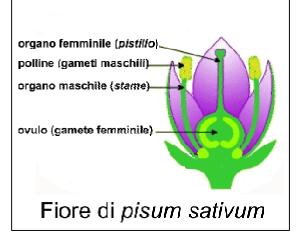
La natura di "dominante" o "codominante" non dipende dal singolo allele, ma dalla coppia di alleli considerata. Perciò tra differenti alleli di un gene vi possono essere entrambe le relazioni. Ad esempio, nel carattere "gruppo sanguigno del sistema AB0" gli alleli  $I^A$  e  $I^B$ , che determinano la comparsa dei rispettivi marcatori, sono tra loro codominanti, mentre dominano (completamente) sull'allele i, che non produce alcun antigene (0, zero).

Le leggi della genetica classica traggono origine dai risultati di incroci. In genere gli incroci non si interrompono alla prima generazione, ma gli individui ottenuti vengono incrociati per più generazioni. Gli individui iniziali, i genitori, costituiscono la **generazione parentale** o **generazione** P. I figli vanno a formare la **prima generazione filiale** o **generazione**  $F_1$ . I nipoti vanno a formare la **seconda generazione filiale** o **generazione**  $F_2$  e così via.

## Le leggi di Mendel

Mendel fece una serie di esperimenti su una pianta di pisello (*pisum sativum*) che presenta le seguenti particolarità: a) possiede parecchi caratteri discontinui (quindi il fenotipo non ammetteva forme intermedie), b) facile coltivabilità, c) può dare più di una generazione all'anno, d) si

riproduce per autofecondazione). Quest'ultimo aspetto risultò particolarmente vantaggioso, in quanto consentì a Mendel di ottenere con relativa facilità delle linee pure. Il fiore dei piselli, infatti, non si schiude finché i gameti maschili (polline) non abbiano fecondato gli ovuli femminili dello stesso fiore (ricordiamo che anche la pianta di pisello, come la maggior parte dei vegetali, è ermafrodita, presenta cioè sia l'apparato riproduttore maschile che quello femminile riuniti in una medesimo individuo). Non potendo dunque ricevere polline da altre piante (fecondazione incrociata), la pianta di pisello non riceverà neppure caratteri diversi da quelli propri. In queste



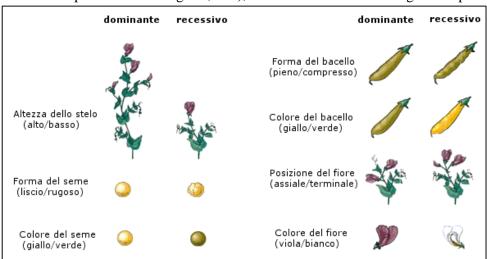
condizioni si osserva che i discendenti di un certo individuo presenteranno sempre i medesimi

caratteri, identici a quelli dei genitori. Gli individui di questo tipo costituiscono una *linea pura*. Per Mendel fu dunque relativamente semplice isolare linee pure che differivano per un carattere ed incrociarle, praticando su di esse la fecondazione artificiale. L'operazione richiede che il fiore venga aperto e ne vengano recisi gli stami contenenti il polline per evitare l'autofecondazione. Successivamente l'organo femminile viene fecondato con il polline proveniente da un'altra pianta. Se si incrociano due linee pure che differiscono per un carattere gli individui che si ottengono non appartengono ovviamente più ad una linea pura e vengono definiti **ibridi** (monoibridi). Le ricerche sui piselli impegnarono MENDEL dal 1854 al 1864. In questo periodo egli coltivò e analizzò almeno 28.000 piante della specie *Pisum Sativum*, prendendo in considerazione sette coppie di caratteri del seme e della pianta quali l'altezza, la forma ed il colore dei semi, la forma del bacello, il colore del bacello, la posizione dei fiori ed il colore dei fiori.

Mendel incrociò fra loro a due a due linee pure che differivano per un carattere (pianta alta x pianta bassa, pianta con semi verdi x pianta con semi gialli, etc.), classificando e contando gli esemplari

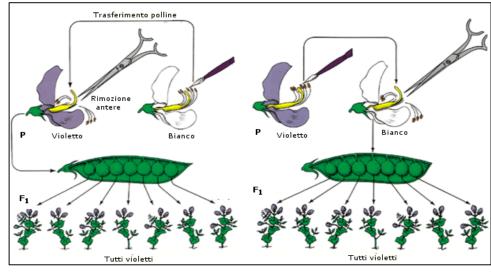
ottenuti in ciascuna generazione e cercando di individuare l'esistenza di precisi rapporti matematici tra i diversi individui presenti ad ogni generazione.

<u>Legge</u> <u>della</u> <u>dominanza</u> In uno dei suoi esperimenti,



Mendel incrociò piante di pisello che da molte generazioni producevano solo fiori violetti con piante che da molte generazioni producevano solo fiori bianchi. Egli usò il polline prodotto da piante a fiori violetti per fecondare piante a fiori bianchi. Fece anche l'operazione inversa, cioè fecondò con polline proveniente da piante a fiori bianchi piante a fiori violetti. Il risultato era sempre il medesimo: in F1 gli ibridi presentavano sempre fiori violetti. I risultati di questi incroci possono essere così riassunti: *l'incrocio tra un omozigote dominante ed un omozigote recessivo* 

genera una generazione  $F_1$  di eterozigoti (ibridi) fenotipicamente uguali al genitore dominante.



## Legge della segregazione

In una successiva serie di esperimenti, Mendel incrociò tra loro gli ibridi  $F_1$  ( in realtà l'incrocio tra gli ibridi  $F_1$  non richiede una fecondazione artificiale; lasciando che gli ibridi si autofecondino si ottiene un incrocio tra ibridi).

La seconda generazione ( $\mathbf{F}_2$ ) di piselli risultò composta per il 75% di individui fenotipicamente dominanti e per il 25% di individui fenotipicamente recessivi (rapporto 3:1). Ricompare il carattere recessivo presente nell'incrocio parentale e scomparso in  $\mathbf{F}_1$ .

I risultati di questi incroci possono essere così riassunti: l'incrocio tra due eterozigoti (ibridi) genera una generazione  $F_2$  costituita da un 25% di omozigoti recessivi, da un 50% di eterozigoti e da un 25% di omozigoti dominanti.

## Legge della indipendenza dei caratteri

Quando ebbe chiarito come avveniva la trasmissione di un singolo carattere, Mendel studiò la trasmissione contemporanea di due caratteri. Egli eseguì un incrocio

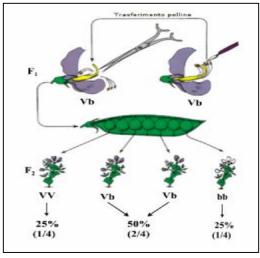
tra piante di linee pure che differivano contemporaneamente per due caratteri, per esempio forma e colore del seme (una linea pura a seme giallo e liscio ed una linea pura a seme verde e rugoso).

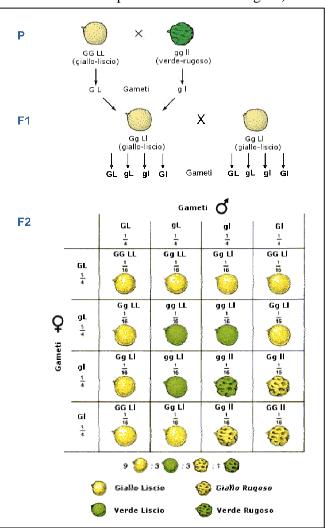
Si trattava di capire se i due caratteri venivano sempre ereditati insieme o se potevano essere trasmessi indipendentemente uno dall'altro. In altre parole, una pianta che presenta i semi gialli dovrà necessariamente ereditare anche il carattere "seme liscio" o potrà presentare anche il carattere "seme rugoso"?

La generazione F<sub>1</sub> risultò costituita esclusivamente da individui ibridi (**diibridi**) sia per la forma che per il colore del seme, con semi gialli e lisci. Questo risultato permetteva solo di affermare che la forma liscia è dominante sulla forma rugosa così come il colore giallo è dominante sul colore verde.

Effettuata l'autofecondazione di questi ibridi Mendel ottenne una generazione  $F_2$  in cui erano presenti quattro tipi di semi nel rapporto di 9:3:3:1 e precisamente: semi gialli e lisci (9), semi verdi e lisci (3), semi gialli e rugosi (3), semi verdi e rugosi (1).

La comparsa di combinazioni fenotipiche nuove (ricombinanti), non presenti nella generazione parentale (verdi-lisci e giallirugosi), con caratteri scambiati, permise a Mendel di affermare che le coppie di caratteri sono indipendenti e la trasmissione ad un discendente di uno o l'altro degli alleli di un carattere non influenza la probabilità di trasmettergli uno o l'altro degli alleli per





l'altro carattere.

I risultati di questi incroci possono essere così riassunti: L'incrocio tra due linee pure che differiscono per due caratteri produce una generazione F1 di ibridi per entrambi i caratteri che, incrociati danno una generazione F2 in cui sono presenti tutte le combinazioni fenotipiche nella proporzione 9 D/D : 3 D/R : 3 R/D : 1 R/R (D = fenotipo dominante; R = fenotipo recessivo).

## Eccezioni alle leggi di Mendel

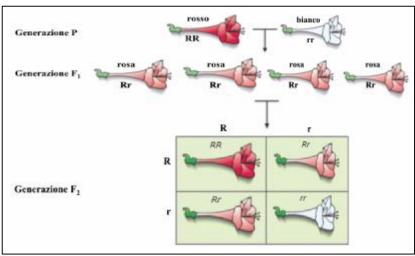
Le leggi di Mendel non sono generali, ma presentano delle eccezioni.

Eccezioni relative alla dominanza. Non sempre esiste un allele dominante ed uno recessivo per un dato carattere. La pianta della bella di notte ( $Mirabilis\ jalapa$ ) può avere fiori rossi, bianchi o rosa. Le piante con fiori rossi hanno due copie dell'allele R per il colore rosso dei fiori e sono, quindi, omozigoti dominanti RR. Le piante con fiori bianchi hanno due copie dell'allele r per il colore bianco dei fiori e sono, quindi, omozigoti recessive rr. Le piante con una copia di ciascun allele, cioè gli eterozigoti Rr, hanno fenotipo rosa, intermedio tra i colori prodotti dai due alleli. Questo è un esempio del fenomeno di **dominanza incompleta**. Reincrociando tra loro gli individui  $F_1$ , la  $F_2$  presenterà tre classi fenotipiche in rapporto 1:2:1 (1/4 a fiore rosso, 2/4 a fiore rosa e 1/4 a fiore bianco) anziché di 3:1.

In alcuni casi la dominanza non è perfetta. Per esempio in molte razze di polli il piumaggio bianco domina sul nero; ma gli ibridi di un pollo di razza bianca pura con uno di razza nera pura hanno un

piumaggio bianco sparso di poche penne nere. Questo è un esempio di dominanza imperfetta.

In altri casi, invece, la dominanza si modifica nel tempo. Generalmente, nell'uomo i geni per il colore scuro dei capelli dominano su quelli per i capelli biondi. Tuttavia, nel caso di ibridi per capelli scuri e biondi, i bambini alla nascita sono biondi e poi, progressivamente si



scuriscono, perché la dominanza per i capelli scuri si afferma progressivamente. Evidentemente, il biondo domina nell'età giovanile e diviene recessivo nell'età adulta. Lo stesso vale per gli ibridi di capelli lisci e ricci... Questo è un esempio di **dominanza legata al tempo**.

In altri casi ancora, la dominanza è legata al sesso. Nell'uomo la calvizie precoce è dovuta ad un allele "a" che domina nel maschio ma che è recessivo nella femmina. Per cui gli uomini Aa sono calvi, mentre le donne Aa sono capellute. Questo è un esempio di **dominanza legata al sesso**. Infine ci sono dei casi in cui le condizioni ambientali esercitano un certo effetto sulla dominanza. Una ricerca eseguita su gemelli omozigoti dimostrò che su 126 individui portatori del gene per la malattia, 10 non manifestavano la malattia nel fenotipo. Questo è un esempio di **dominanza legata all'ambiente**.

Eccezioni relative alla segregazione. Talvolta, dalla meiosi si formano gameti diversamente vitali e/o fertili. Per esempio, nel caso di un incrocio tra ibridi Aa, dove i gameti A fossero più vitali di quelli a, l'incrocio AaxAa darebbe più AA del previsto, a scapito delle classi Aa e aa. Di conseguenza, i rapporti attesi in base alla legge di segregazione risulterebbero falsati.

Eccezioni relative alla indipendenza dei caratteri. Le coppie di caratteri analizzate da Mendel si trovavano su diverse coppie di omologhi (caratteri indipendenti) e questo permette loro, durante la

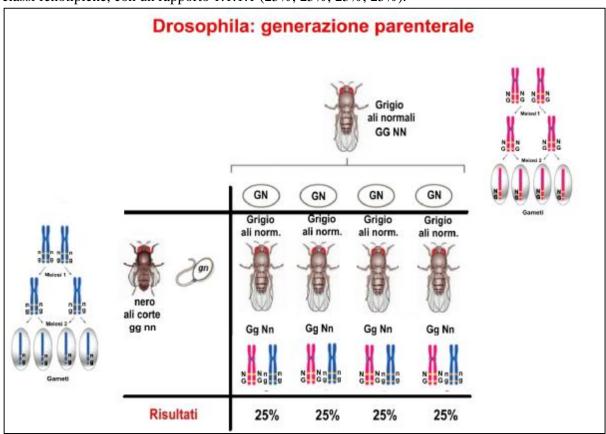
meiosi, di segregare l'una indipendentemente dall'altra. Se però una coppia di caratteri è portata dalla medesima coppia di omologhi, i due alleli appartenenti a caratteri diversi, che si trovano sul medesimo omologo tendono ovviamente ad essere trasmessi insieme. In questo caso i **caratteri** si dicono **associati** e non forniscono in  $F_2$  la medesima distribuzione di frequenza (9:3:3:1) trovata da Mendel. Inoltre, quando i caratteri considerati sono multipli e si ha a che fare con il **poli-ibridismo**, le classe fenotipiche non sono più nove, ma molte di più ed i rapporti di frequenza più complicati.

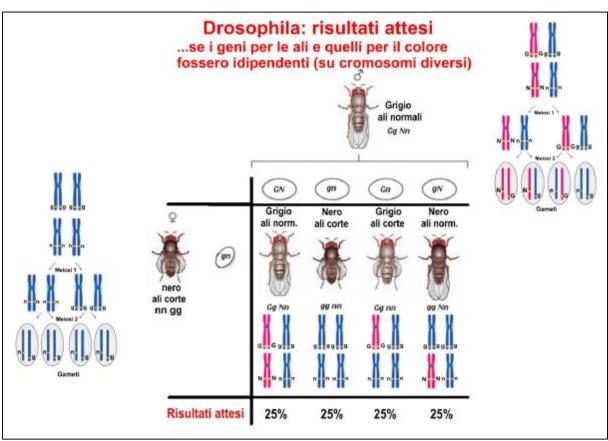
## **ASSOCIAZIONE**

Gli alleli di due geni differenti segregano in modo indipendente solo se i geni sono posti su coppie differenti di cromosomi omologhi. Se i due geni si trovano invece sulla stessa coppia di omologhi (in loci diversi) i loro alleli non possono segregare in modo indipendente ma tendono a rimanere insieme (contravvenendo così alla legge dell'indipendenza di Mendel).

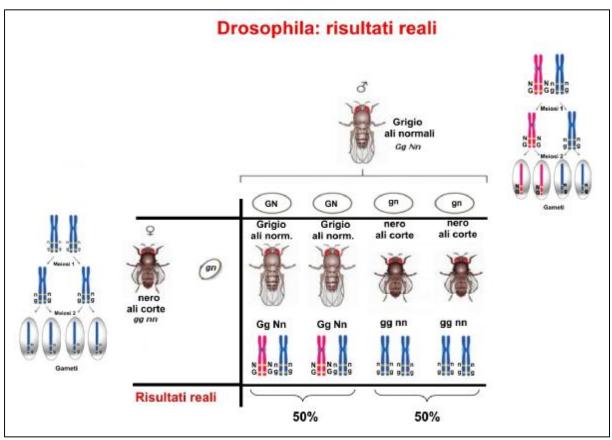
Incrociando una linea pura di *Drosophila* (piccolo moscerino che vive sul mosto, frutta e verdura) a Corpo grigio (dominante: G) ed ali normali (dominante: N) con una a corpo nero (recessivo: g) ed ali corte (recessivo: n), si ottengono, in F<sub>1</sub>, ibridi (GgNn) a corpo grigio ed ali normali (perché il grigio è dominante sul colore nero e le ali normali sono dominanti sulle ali corte).

Se si incrocia un maschio di questi ibridi di prima generazione (GgNn) con una femmina femmina omozigote recessiva a corpo nero ed ali atrofiche (ggnn) si dovrebbero ottenere (se i geni fossero dislocati su 2 coppie diverse di cromosomi), secondo la legge della indipendenza dei caratteri, 4 classi fenotipiche, con un rapporto 1:1:1:1 (25%, 25%, 25%, 25%).





In realtà, dall'incrocio si ottengono solo 2 classe fenotipiche (grigi-ali normali e neri-ali corte), in rapporto 1:1 (50%, 50%).

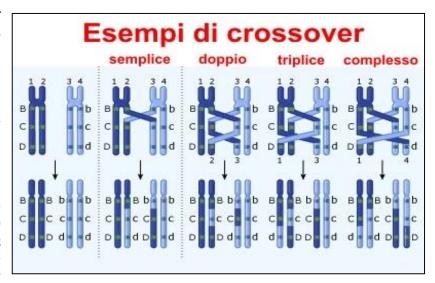


Questo si verifica perché il maschio eterozigote (GgNn) forma solo 2 classi di gameti (e non 4), in quanto i geni che determinano il colore del corpo e la forma delle ali sono associati (linked) su uno

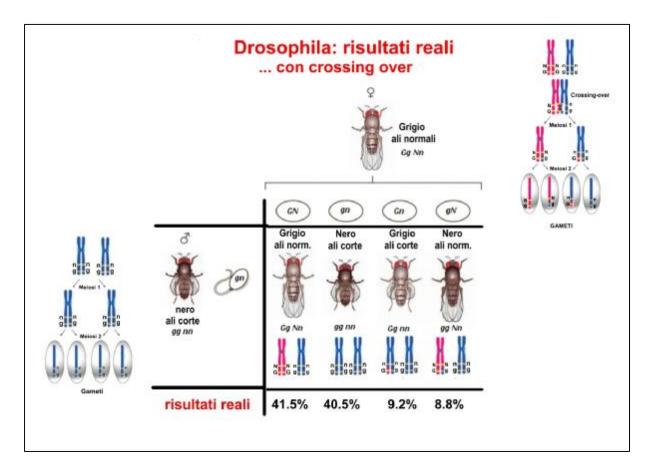
stesso cromosoma. Tutti i geni che si trovano su uno stesso cromosoma costituiscono un **gruppo di associazione** e si trasmettono sempre uniti durante la meiosi; cioè, si comportano come se fosse un gene solo. Pertanto, il numero di gruppi di associazione corrisponde al numero delle coppie di cromosomi (23 nell'uomo).

### **CROSSING-OVER**

Il crossing-over (o crossover scambio) rappresenta l'eccezione fenomeno al dell'associazione. Esso consiste in uno scambio di frammenti di DNA tra i cromatidi dei cromosomi omologhi. Lo scambio avviene durante la fase di della pachitene meiosi, quando cromosomi omologhi sono strettamente accoppiati. Esso può essere oppure <u>semplice</u> doppio oppure triplice oppure complesso. Nel caso



specifico della *Drosophila*, incrociando una femmina ibrida (Grigio-ali normali) di F1 (Gg Nn) con un maschio omozigote (nero-ali corte) recessivo (gg nn) i risultati attesi dovrebbero comprendere solo due fenotipi, in quanto i geni per il colore e quelli per le ali sono associati (vedi figura sopra "Drosophila: risultati reali). Invece, i risultati ottenuti sono diversi.



In particolare, in F2 ritroviamo 4 forme fenotipiche (*GgNn*, *ggnn*, *Ggnn*, *ggNn*), le stesse che si sarebbero ottenute se i geni del colore e quelli delle ali fossero stati indipendenti (e non associati). Ma, diversamente da questa condizione (geni indipendenti), le percentuali dei vari fenotipi non sono 25%, 25%, 25% e 25% bensì le seguenti: 41.5%, 40.5%, 9.2%, 8.8%.

La causa di tutto ciò è da imputare al fatto che, benché i due caratteri siano associati, durante la meiosi avviene uno scambio fisico di materiale genetico tra le coppie di cromosomi omologhi (crossing-over), per cui, si vengono a formare 4 tipi di gameti (GgNn, ggnn, Ggnn, ggNn) e la più bassa percentuale dei fenotipi Ggnn (9.2%) e ggNn (8.8%) è dovuta al fatto che non tutti gli esemplari subiscono il crossover, ma solo una piccola parte di essi. Se tutti gli esemplari subissero il crossover, le percentuali dovrebbero essere 25%, 25%, 25% e 25%. Nel caso della Drosophila, poi, per cause sconosciute, il cross-over si verifica solo nelle femmine e non nei maschi (dove non si formano neanche i chiasmi ...durante la meiosi).

Il crossover rappresenta un <u>fattore di plasticità</u> in quanto produce nuove combinazioni genetiche e quindi nuove classi di gameti, offrendo alle varie specie di individui la possibilità di adattarsi alle variazioni ambientali.

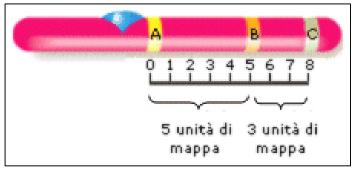
### MAPPE CROMOSOMICHE

In virtù del fatto che il crossover è un evento casuale (e non costante) ... ne deriva che <u>più i geni sono lontani</u> sul cromosoma, maggiore è la probabilità il crossover interessi il tratto di cromosoma che li separa (e, di conseguenza, i gameti ricombinanti saranno frequenti), mentre se i geni sono più vicini è meno probabile che il crossing-over interessi il breve tratto di cromosoma che li separa (ed i gameti ricombinanti saranno rari).

Dalla frequenza di ricombinazione tra due o più geni diversi, misurata in esperimenti di incrocio opportunamente progettati, è possibile dedurre quindi la distanza che intercorre tra loro su ciascun cromosoma e costruire così delle **mappe cromosomiche** o **mappe genetiche**. La distanza tra due geni associati si misura in **unità di mappa** o **centimorgan** (cM). Per definizione due geni associati distano 1 cM, quando si genera 1 gamete ricombinante ogni 100 gameti (1 ogni 25 meiosi). Normalmente si usa far coincidere la distanza in centimorgan con la percentuale di ricombinazione

(1 cM = 1% di ricombinazione). La distanza di mappa è quindi uguale alla frequenza di ricombinazione scritta come percentuale.

Le percentuali di ricombinazione possono essere utilizzate per individuare le posizioni relative dei geni all'interno dei cromosomi. Così se il gene A e B presentano una frequenza di ricombinazione del 5% (5 unità di



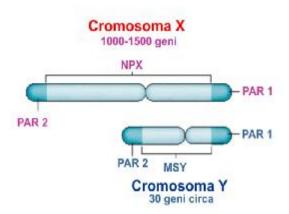
mappa), il gene B e C del 3% (3 unità di mappa) ed il gene A e C dell'8% (8 unità di mappa), è evidente che il gene B si trova tra A e C. Sulla base di questo concetto, calcolando la frequenza di scambio fra i vari geni, si può approssimativamente stabilire la posizione (*locus*) di un gene nel cromosoma. Questa tecnica, però, consente di stabilire la sequenza dei vari geni ma non la loro posizione assoluta nel cromosoma.

### EREDITÀ LEGATA AL SESSO

Nell'uomo molti caratteri non sessuali (cioè, che non determinano ne il sesso dell'individuo ne i caratteri sessuali secondari) sono controllati da geni localizzati sui cromosomi sessuali. Tali caratteri si dicono **caratteri legati al sesso** (*sex linked*).

Il cromosoma Y è approssimativamente lungo un terzo del cromosoma X quindi la maggior parte dei geni del cromosoma X non ha il corrispondente nel cromosoma Y. Si stima che il cromosoma Y contenga una trentina di geni contro i 1000-1500 del cromosoma X. Le estremità di entrambi i cromosomi sono le uniche che si appaiano durante la meiosi e che possono ricombinarsi subendo il

crossing-over. Tali brevi tratti sono detti **regioni pseudoautosomiche** (PAR *pseudoautosomal region*). La regione mediana del cromosoma X è detta **porzione non-pseudoautosomica X** (NPX *non-pseudoautosomal portion X*), mentre la porzione intermedia del cromosoma Y è detta **porzione** 



NPX e MSY= regioni intermedie che non si appaiano (crossing over impossibile)
PAR= regioni che si appaiano (crossing over possibile)

maschiospecifica Y (MSY malespecific portion Y). Queste due porzioni non subiscono ricombinazioni durante la meiosi e contengono alcuni alleli che non hanno il loro corrispondente nell'altro cromosoma. I caratteri portati nel cromosoma X che non trovano l'equivalente nel cromosoma Y sono detti X-linked. I caratteri portati nel cromosoma Y che non trovano l'equivalente nel cromosoma X sono detti Y-linked. Si tratta in entrambi i casi di caratteri non sessuali, noti come caratteri legati al sesso o sex-linked, portati in forma aploide e, per questo, detti anche caratteri emizigoti.

I caratteri Y-linked sono molto rari (il cromosoma Y è piccolo e porta pochi caratteri). Più importante è l'eredità X-linked, anche perché tra i caratteri X-linked ve ne sono alcuni responsabili di importanti malattie ereditarie. Nella specie umana si conoscono, attualmente, circa 20 geni posti sul cromosoma X ed assenti nel cromosoma Y, responsabili di alterazioni legate al sesso, tra cui le più note sono il *daltonismo* e l'*emofilia*.

Il **daltonismo** (dal chimico e fisico inglese John Dalton che lo studiò per primo) consiste nell'incapacità di distinguere alcuni colori (tipicamente rosso e verde). L' **emofilia**, invece è un insieme di gravi anomalie responsabili di un forte ritardo nella coagulazione del sangue che provocano una relativa facilità alle emorragie, spesso inarrestabili. Anche una lieve ferita cutanea può così risultare fatale all'emofiliaco. Entrambi questi difetti genetici sono portati da un allele recessivo che si trova solo sul cromosoma X. Nelle femmine l'effetto recessivo di un allele X-linked portatore di difetti genetici può essere mascherato dall'allele dominante sano situato sull'altro cromosoma X. Nei maschi, invece, gli alleli X-linked recessivi possono manifestare i loro effetti perché non è presente un altro cromosoma X con geni dominanti che li mascherino e sul cromosoma Y manca l'allele. Queste malattie hanno le seguenti caratteristiche:

- si manifestano quasi esclusivamente nei maschi;
- i rari casi di femmine malate nascono da incroci tra femmina portatrice e maschio malato (eventualità improbabile perché un padre malato difficilmente ha un partner e/o difficilmente produce figli);
- la tipica trasmissione ereditaria di queste malattie genetiche è per via materna (perché un padre malato difficilmente ha un partner e/o difficilmente produce figli);
- i maschi generalmente ereditano la malattia dalla madre portatrice non malata (ed hanno solo 1 probabilità su 2 di nascere malati).

Nella figura è riportata la condizione di emofilia, con tutte le sue possibili modalità di trasmissione.

## **EMOFILIA**

# **Femmina** Maschio portatrice malata malato sana sano $\mathbf{X}_{\mathsf{E}}\,\mathbf{X}_{\mathsf{E}}$ x<sub>E</sub>x<sub>e</sub> $X_EY_0$ 2° caso 1° caso $X_E X_E X_E Y_0$ X<sub>E</sub>X<sub>e</sub> $X_EY_0$ $X_E X_E$ x<sub>E</sub>x<sub>e</sub> $X_EY_0$ $X_E X_E$ $X_EY_0$ 3° caso 4º caso X<sub>E</sub>X<sub>e</sub>

 $X_{E}Y_{0}$   $X_{E}X_{e}$   $X_{E}X_{e}$   $X_{E}Y_{0}$ 

 $X_{E}X_{e}$   $X_{e}Y_{0}$   $X_{e}X_{e}$ 

 $X_EY_0$ 

### INTERAZIONE TRA GENI

In alcuni casi un gene può interagire con altri geni per controllare la manifestazione di un unico carattere. L'esperimento classico che ha dimostrato l'esistenza di un'interazione tra geni diversi si deve a Bateson e Punnett (1905) in cui vennero incrociati polli che differivano per la forma della cresta (cresta a rosa x cresta a pisello). In F<sub>1</sub> si ottennero un 100% di polli con cresta a noce (o Walnut), un fenotipo nuovo. Poteva trattarsi di un semplice caso di codominanza, con la comparsa di un carattere intermedio. Ma incrociando gli ibridi F1 si ottennero polli con 4 tipi di creste, con una distribuzione di frequenza 9:3:3:1 (9 a noce, 3 a rosa, 3 a pisello e 1 con cresta semplice).

La distribuzione 9:3:3:1 suggeriva che il carattere *'forma della cresta'* fosse controllato non da uno, ma due geni secondo il seguente schema

- *L'allele R* da solo determina la cresta a rosa ed è dominante su *r*
- L'allele P da solo determina la cresta a pisello ed è dominante su p
- R e P sono codominanti e la loro presenza congiunta determina la comparsa della cresta a noce

 $F_2$ 

a rosa

a pisello

1/<sub>16</sub> semplice

3/16 pisello

rr P\_

R\_ pp

- rrpp determina la comparsa della cresta semplice.

Nella figura a fianco, la scrittura R\_ significa che il genotipo può essere indifferentemente RR o Rr, mentre la scrittura P\_ significa che il genotipo può essere indifferentemente PP o Pp.

Sono stati classificati i seguenti tipi di interazioni tra geni:

- L'*epistasi*: un fenomeno di dominanza intergenica, in cui un gene si manifesta "coprendo" la manifestazione di un altro gene che rimane inespresso.
- La *complementazione*: un fenomeno di codominanza intergenica in cui due geni, presenti insieme con una particolare combinazione allelica, producono un fenotipo diverso.
- La *soppressione*: un fenomeno di inibizione intergenica in cui un gene blocca l'allele dominante di un altro gene permettendo l'espressione dell'allele recessivo.
- La *duplicazione genica*: un fenomeno di interazione in cui due geni identici controllano un medesimo carattere.

Il risultato di queste interazioni porta in genere ad un rapporto fenotipico diverso da quello mendeliano caratteristico di  $F_2$  (9:3:3:1).

L'**epìstasi** è un fenomeno di interazione in cui gli effetti di un gene (gene *ipostatico*=che sta sotto) sono coperti o mascherati da parte di un altro gene (gene *epistatico*=che sta sopra). Si riconoscono due tipi di epistasi: recessiva e dominante.

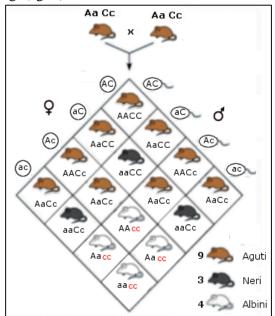
Nell'<u>epistasi recessiva</u> l'agente epistatico è un gene in forma omozigote recessiva. Se ne ha un esempio nel colore del mantello del topo con i due geni *aguti* ed *albino*. In questo caso abbiamo due geni: uno che esprime la presenza/assenza di colore ed uno che esprime il tipo di colore:

 $\mathbf{C}$  (dominante) = presenza di colore  $\mathbf{c}$  (recessivo) = assenza di colore (=bianco)

A (dominante) = colore grigio (aguti) a (recessivo) = colore nero

Il genotipo omozigote recessivo *cc* produce albinismo ed è epistatico verso *AA*, *Aa* e *aa* (ipostatici) mascherandone gli effetti. Se incrociamo due diibridi grigi (aguti) *AaCc* otteniamo infatti...

Genotipo	Fenotipo	Interazione genica
9 A_ <i>C</i> _	aguti	Il gene dominante C_ permette al colore aguti (A_) di manifestarsi.
3 <i>A_cc</i>	bianco	Il gene epistatico recessivo cc (assenza di colore) si manifesta, mascherando il colore aguti (A_).
3 aa C_	nero	Il gene dominante C_ permette al colore grigio (aa) di manifestarsi.
1 aa cc	bianco	Il gene epistatico recessivo cc (assenza di colore) si manifesta, mascherando il colore grigio (aa).



Nell'<u>epistasi dominante</u> il fattore epistatico è un gene dominante anche in singola dose. Affinché si abbia cioè l'effetto di mascheramento è sufficiente la presenza anche di un solo allele dominante. Il rapporto fenotipico caratteristico incrociando i diibridi è 12:3:1. Ne abbiamo un esempio nel colore bianco, nero e marrone del mantello delle pecore. Anche in questo caso abbiamo due geni, uno che esprime per assenza/presenza di colore e l'altro che esprime per il colore nero/marrone.

**B** (dominante) = assenza di colore (=bianco) **b** (recessivo) = presenza di colore **n** (recessivo) = colore marrone

In questo caso l'allele assenza di colore (B = bianco) è dominante ed epistatico. L'allele B produce il colore bianco (assenza di colore) ed è epistatico verso NN, Nn e nn (ipostatici) mascherandone gli effetti. Il colore nero (genotipi NN ed Nn) e marrone (genotipo nn) si possono manifestare solo in assenza dell'allele B e quindi quando il gene epistatico è in forma omozigote recessiva (bb), Se incrociamo due diibridi bianchi BbNn otteniamo infatti...

Genotipo	Fenotipo	Interazione genica				
9 <i>B_N</i> _	bianco	L'allele B dominante epistatico bianco maschera il colore nero (N_).				
3 B_nn	bianco	L'allele B dominante epistatico bianco maschera il colore marrone (nn).				
3 bb N_	nero	Il gene recessivo bb (cromogeno) permette al nero (N_) di manifestarsi.				
I bb nn	marrone	Il gene recessivo bb (cromogeno) permette al marrone (nn) di manifestarsi.				

		Bb N	n	Bb Nn			
		5	? ×	<b>~</b>	7		
BN BN bN bn							
	BN	BB NN	BB Nn	Bb NN	S Bb Nn		
Q	Bn	BB Nn	BB nn	Bb Nn Bb Nn	Bb nn		
	bΝ	S Bb NN	S) Bb Nn	PP NN	bb Nn		
	bn	S Bb Nn	S Bb nn	bb Nn	bb nn		
12 % 3 1							

La **complementazione** è un fenomeno di interazione fra geni diversi che manifestano la loro azione solo quando sono presenti insieme, generando un fenotipo differente rispetto a quello che generano quando si presentano da soli.

Si riconoscono due tipi di complementazione: dominante e recessiva.

Nella complementazione dominante due geni manifestano un fenotipo diverso quando sono

contemporaneamente presenti entrambi almeno con un allele dominante per gene. Un esempio classico di complementazione dominante è quella del pisello odoroso, dove la contemporanea presenza dell'allele C e P produce fiori violetti, mentre i genotipi  $C_pp$ ,  $ccP_p$ , e ccpp sono bianchi. Il fenomeno si spiega col fatto che la formazione del colore richiede la presenza contemporanea dell'allele C e P, in quanto entrambi i geni svolgono un'azione di sintesi di elementi nella produzione del composto responsabile del colore.



Nella <u>complementazione recessiva</u>, invece, i due geni manifestano un fenotipo diverso quando sono contemporaneamente presenti entrambi con gli alleli recessivi.

F1

F2 O CP CP CP CC PP

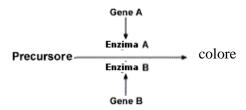
CP CC PP CC PP CC PP

CP CC PP

CC P

La **duplicazione genica** è un fenomeno di interazione fra geni diversi che si comportano allo stesso modo, producendo la medesima azione (geni duplicati).

Il colore della cariosside del frumento, ad esempio, è controllato da due geni duplicati cromogeni che, in forma dominante, manifestano il medesimo effetto inducendo entrambi la comparsa del pigmento. Si ipotizza che il pigmento (colore) venga prodotto da un unico precursore grazie alla presenza di un enzima A o un enzima B o entrambi indifferentemente. La cariosside risulterà pertanto



colorata se i due geni A e B che codificano per i rispettivi enzimi, si presenteranno, separatamente o contemporaneamente in forma dominante ( $A\_bb$ ,  $aaB\_$ ,  $A\_B\_$ ). La cariosside sarà priva di colore solo se i due geni si presenteranno entrambi in forma recessiva (aabb).

La **soppressione genica** è un fenomeno di interazione fra geni diversi in cui un gene in forma dominante  $(A_{-})$ , detto *gene soppressore*, inattiva un altro gene dominante  $(B_{-})$  permettendo, però, al suo eventuale allele recessivo (nel caso sia presente in forma eterozigote Bb) di esprimersi (...nell'epistasi dominante, invece, il gene epistatico non permette alla forma recessiva dell'altro gene di esprimersi, ma si esprime al suo posto).

La sintesi della malvidina nella Primula, ad esempio, è controllata da due geni: un gene dominante  $K_{-}$  che codifica per la sintesi della malvidina ed il gene soppressore dominante  $D_{-}$  che sopprime K e permette, se presente, la manifestazione del suo allele recessivo k (nessuna sintesi di malvidina).

Genotipo	Fenotipo	Interazione genica
9 K_D_	Malvidina non sintetizzata	L'allele D è presente e l'allele k recessivo può esprimersi
3 <i>K_dd</i>	Malvidina sintetizzata	L'allele D è assente e l'allele K dominante può esprimersi
3 <i>kkD</i> _	Malvidina non sintetizzata	L'allele D è presente e l'allele k recessivo può esprimersi
1 kkdd	Malvidina non sintetizzata	L'allele <i>D</i> è assente e l'allele K dominante potrebbe esprimersi ma non è presente e si esprime l'allele k.

Nel caso specifico (*Primula*), però, l'espressione del gene recessivo non si nota in quanto la sua funzione è quella di "non" produrre la malvidina.

Le varie forme di interazione genica si manifestano con rapporti fenotipici specifici, di seguito riportati:

Interazione gen	nica e	rappoi	to fenoti	ipico
Interazione genica	A_B_	$A\_bb$	aaB_ a	abb Rapporto
Rapporto inalterato (4 fenotipi diversi)	9	3	3	9:3:3:1
Epistasi recessiva	9	3	4	9:3:4
Epistasi dominante	1	2	3	12:3:1
Complementazione	9		7	9:7
Duplicazione genica		15		15:1
Soppressione	9	3	4	13:3

## PENETRANZA ED ESPRESSIVITÀ

Non sempre un carattere mendeliano si presenta con rapporti fenotipici caratteristici (tipici o atipici). In alcuni casi le interazioni geniche e quelle ambientali agiscono in modo imprevisto e non ancora chiarito. I concetti di penetranza ed espressività descrivono e quantificano gli effetti dell'ambiente e di altri geni sui caratteri ereditari.

La **penetranza** indica in quale percentuale un certo genotipo esprime, in seno ad una popolazione, il suo fenotipo caratteristico. La penetranza è completa (100%) quando il fenotipo si esprime ogni volta che è presente il corrispondente genotipo. La penetranza è <u>incompleta</u> o <u>ridotta</u> quando il fenotipo si esprime solo in una frazione degli individui portatori del genotipo.

Ad esempio, in alcune malattie genetiche la penetranza incompleta di un carattere si manifesta con una proporzione di figli affetti minore di quella attesa dalle proporzioni mendeliane. La sindrome dell'X Fragile ha ad esempio una penetranza del 80% (8 individui su 10 con il genotipo della malattia esprimono il fenotipo).

L'espressività indica l'intensità della manifestazione fenotipica di un dato gene, considerata rispetto al fenotipo normale e misurata in termini qualitativi o quantitativi. L'espressività di un gene dipende da numerosi fattori, tra cui l'età ed il sesso del soggetto, gli effetti ambientali e quelli dovuti all'espressione di altri geni. Ad esempio certe malattie genetiche, come la sindrome dell'X Fragile, possono manifestarsi in individui diversi in forma più o meno grave e presentano dunque una espressività variabile.

## PLEIOTROPIA

La pleiotropia è il fenomeno per il quale **un unico gene controlla più di un carattere** all'interno del medesimo individuo. I caratteri controllati da un gene pleiotropico risultano tra loro strettamente correlati.

Nella maggior parte dei casi il gene pleiotropico codifica per una proteina enzimatica che sta a monte di diverse vie metaboliche o per una proteina strutturale che viene utilizzata nella costruzione di tessuti ed organi diversi.

Un interessante esempio di pleiotropia è fornito da un gene dominante epistatico  $W_{-}$  che nei gatti determina il colore bianco del mantello, occhi blu e sordità. Il gene  $W_{-}$  è epistatico su tutti gli altri geni che controllano il colore del mantello. La melanina, il pigmento che determina la colorazione del mantello e dell'iride è prodotta da cellule note come melanociti. La coclea dell'orecchio contiene una fascia di melanociti che funge da mediatore per la trasmissione dell'impulso nervoso sonoro al cervello.

## EREDITÀ POLIGENICA (O INTERMEDIA)

La maggior parte dei caratteri degli individui sono <u>caratteri che manifestano una variabilità</u> <u>continua e non discreta</u>. Si tratta in genere di caratteri tipicamente *quantitativi* come il peso, l'altezza, la forma del naso etc.

L'ereditarietà di questi caratteri è più complessa rispetto ai caratteri mendeliani classici che si presentano in poche forme alternative ed in proporzioni caratteristiche. In particolare questi caratteri non si prestano ad essere selezionati. Se, infatti, si tenta di selezionare un particolare valore di un carattere continuo (ad esempio una pianta alta 1,50 cm all'interno di piante che presentano tutte le altezze comprese tra uno e due metri) scegliendo nella progenie solo gli individui con quel valore ed incrociandoli, si ottengono sempre anche tutte le altre gradazioni.

Questo comportamento (non selezionabilità) aveva indotto i genetisti dell'inizio del '900 a ritenere che la variabilità di questi caratteri non avesse una base genetica, ma solo ambientale. Gli esperimenti condotti nei primi decenni del '900 dimostrarono che, oltre alla componente ambientale, tali caratteri presentano una base genetica di tipo poligenico, sono cioè caratteri controllati da numerosi geni (**eredità poligenica**).

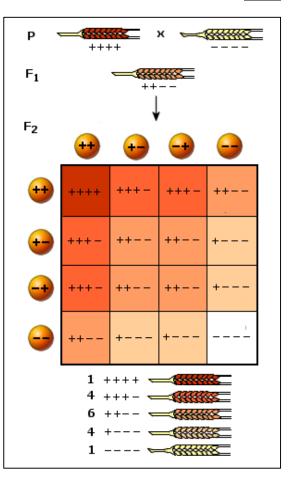
Tutti i geni che controllano un carattere a variabilità continua (e generalmente ve n'è più di uno) presentano solo due tipi di alleli, detti **fattori.** Per questo motivo l'eredità poligenica è nota anche come eredità *polifattoriale*. I fattori possono essere solo di due tipi: <u>fattori positivi</u> (+) che spingono la manifestazione del carattere verso un estremo del suo intervallo di variabilità e <u>fattori</u>

<u>negativi</u> (-) che spingono la manifestazione del carattere verso l'altro estremo del suo intervallo di variabilità. La manifestazione del carattere dipenderà dunque dalla particolare combinazione di fattori positivi e negativi.

I caratteri a variabilità continua presentano inoltre una particolare distribuzione di frequenza, nota come **curva a campana** o **gaussiana**. Incrociando individui che si trovano agli estremi opposti dell'intervallo di variabilità si ottiene una progenie di individui con caratteri intermedi. Incrociando gli individui intermedi la generazione successiva tende nuovamente a distribuirsi secondo una gaussiana.

Un esempio particolarmente semplice di eredità poligenica è rappresentato dal colore della spiga del frumento, controllato da due soli geni. Il colore della spiga dipende dalla quantità di pigmento (colore) presente e va dal rosso scuro al bianco, attraverso 5 tonalità complessive di colore.

Se incrociamo due individui che stanno alle due estremità opposte dell'intervallo di variabilità, una pianta a semi rosso cupo (tutti e 4 i fattori positivi: genotipo ++ ++) con una pianta a semi bianchi (tutti e 4 i fattori negativi -- --) otterremo una pianta che riceverà ovviamente un gamete ++ da un genitore ed un gamete - - dall'altro. In F<sub>1</sub> avremo pertanto un individuo dal colore intermedio, con



due fattori positivi e due negativi (++ --).

Incrociando gli ibridi  $F_1$  essi produrranno 4 tipi di gameti (++, +-, -+, --) che, a loro volta, daranno 16 individui:

- 1 con quattro fattori positivi ++++
- 4 con tre fattori positivi ed uno negativo +++-
- 6 con due fattori positivi e due negativi ++--
- 4 con un fattori positivo e tre negativi +---
- 1 con quattro fattori negativi ----

#### **GENI LETALI**

I geni letali sono quei geni che determinano la morte di un individuo prima che esso abbia raggiunto l'età della riproduzione. Specificatamente, si definiscono

- letali à quei geni che determinano la morte del 100% degli individui che li posseggono,
- subletali à quei geni che determinano la morte del 50-99% degli individui che li posseggono,
- subvitali à quei geni che determinano la morte di meno del 50% degli individui che li posseggono.

Un gene letale dominante porta sempre a morte l'individuo che lo possiede, anche allo stato di eterozigote; pertanto, il gene viene eliminato e non può essere trasmesso alla discendenza.

Un gene letale recessivo, invece, provoca la morte dell'individuo solo in condizioni di omozigosi; pertanto in condizione di eterozigosi esso può essere trasmesso per varie generazioni (e manifestarsi improvvisamente quando compare in omozigosi).

Alcuni esempi di geni letali nell'uomo sono idiozia amaurotica infantile, l'emofilia e la talassemia (grave forma di anemia che porta a morte nei primi anni di vita). Per alcuni di questi geni letali umani gli individui eterozigoti sono perfettamente normali (es. idiozia amaurotica infantile); per altri, invece, gli eterozigoti manifestano la malattia in forma lieve (es. talassemia).

In un matrimonio tra due consanguinei la probabilità che i due individui siano entrambi portatori di un gene letale è maggiore rispetto ai non consanguinei. Per questo motivo si sconsiglia il matrimonio tra consanguinei. Al contrario, l'incrocio tra individui appartenenti a razze prive di rapporti di parentela (esincrocio) dà origine in F1 ad individui più forti, più sani e di taglia maggiore rispetto ai ceppi parenterali. Questo fenomeno, detto lussureggiamento degli ibridi (che sarà descritto in seguito).

### **MUTAZIONI GENETICHE**

Le mutazioni sono <u>alterazioni casuali</u> del DNA, <u>permanenti ed ereditarie</u>, che producono alterazioni dell'informazione genetica.

Le mutazioni **possono interessare le cellule somatiche** o quelle **germinali**. Nel primo caso sono definite *mutazioni somatiche* (...e le nuove caratteristiche non verranno trasmesse alle generazioni successive), nel secondo caso, sono definite *mutazioni della linea germinale* (...e la mutazione potrà essere trasmessa alla generazione successiva dando origine ad un individuo mutato sia nelle sue cellule somatiche sia nella linea germinale).

Essendo alterazioni casuali a carico di un'informazione altamente strutturata ed ordinata, le mutazioni hanno una bassissima probabilità di produrre una modifica favorevole per l'organismo. È un po' come se dessimo in mano i circuiti di un televisore ad una scimmia. La probabilità che alla fine la scimmia riesca a trasformarli in quelli di un computer è praticamente nulla.

<u>La maggior parte delle mutazioni sono dunque eventi sfavorevoli per l'individuo</u> in cui si manifestano. Alcune di esse possono essere anche <u>cancerogene</u> (o <u>teratogene</u>), trasformando la cellula che le subisce in una cellula tumorale. In alcuni casi possono essere addirittura <u>letali</u>.

Tuttavia, in una prospettiva biologica più ampia rispetto a quella del singolo individuo, le mutazioni sono considerate un evento fondamentale e positivo per l'evoluzione biologica. Le mutazioni sono,

infatti, le principali responsabili della comparsa di nuovi geni e di nuovi alleli. In questo modo le mutazioni creano nuova variabilità genetica sulla quale può agire la selezione naturale. In assenza di mutazioni una specie non potrebbe evolvere ed avrebbe un'elevata probabilità di non adattarsi alle modificazioni ambientali e conseguentemente di estinguersi.

Il valore biologico delle mutazioni non è dunque univoco: è in genere negativo per il singolo individuo, mentre è positivo per la specie (dal che si deduce che gli interessi del singolo individuo non coincidono necessariamente con gli interessi della specie alla quale appartiene).

## I responsabili del danno del DNA (e quindi delle mutazioni) possono essere:

- Gli <u>agenti fisici</u>: il *calore*, le *radiazioni elettromagnetiche ad alta energia* (raggi UV, raggi X e raggi gamma) e le *radiazioni corpuscolari* (radiazione alfa (nuclei di elio), radiazione beta (elettroni), neutroni e protoni). Gli agenti fisici degradano il DNA, spezzandone i legami chimici
- Gli <u>agenti chimici</u>: si classificano in *analoghi dei nucleotidi*, *modificatori* ed *intercalanti*.
  - Gli analoghi dei nucleotidi (o analoghi delle basi) sono molecole che presentano una somiglianza chimica con le normali base azotate, ma che la cellula non riconosce come diverse ed incorpora nel nuovo DNA che sintetizza.
  - <u>Gli agenti modificatori</u> (alchilanti, idrossilanti, deaminanti) alterano la struttura molecolare delle basi causando appaiamenti errati.
  - Gli agenti intercalanti (acridine, bromuro di etidio) si inseriscono fra le basi azotate, legandosi ad esse e causano inserzioni e delezioni durante la replicazione del DNA.
  - Tra gli agenti chimici rientrano anche i <u>prodotti del metabolismo cellulare</u> (radicali liberi) in grado di determinare modificazioni ossidative sulle molecole organiche.
- Errori durante la duplicazione del DNA o durante i processi di crossing-over e separazione degli omologhi.

Le mutazioni genetiche si classificano in geniche, cromosomiche e genomiche.

Le **mutazioni geniche** alterano un singolo gene, modificando una singola base azotata. Poiché avvengono in un punto preciso del gene sono anche dette *mutazioni puntiformi*. Esse possono essere di 3 tipi: mutazioni geniche per sostituzione, per inserzione e per delezione.

Le <u>mutazioni geniche per sostituzione</u> producono la sostituzione di una base azotata (ed ovviamente anche della sua complementare), modificando una tripletta di basi che codifica per un amminoacido. Gli effetti possono essere diversi. Infatti, la nuova tripletta potrà codificare per il medesimo amminoacido, per nessun amminoacido o per un amminoacido diverso.

Nel caso la nuova tripletta codifichi per il medesimo amminoacido (sappiamo che più triplette possono codificare per il medesimo amminoacido), la sostituzione non avrà alcun effetto sulla struttura primaria della proteina (sequenza degli amminoacidi) e la mutazione si definisce *mutazione silente*.

Nel caso la nuova tripletta non codifichi per nessun amminoacido (tripletta *STOP*), la proteina mutata si spezza in due frammenti e perde ovviamente la sua funzionalità. La mutazione è definita *mutazione non-senso*.

Nel caso la nuova tripletta codifichi per un amminoacido diverso la sostituzione viene definita *mutazione di senso (missense)* ed i suoi effetti sulla funzionalità proteica dipendono dal punto in cui è avvenuta la mutazione. In una proteina possiamo infatti individuare dei tratti funzionali, la cui alterazione comprometterebbe l'attività della molecola, e dei tratti non funzionali in cui la sostituzione di un amminoacido non produce effetti.

Le sostituzioni di aminoacidi in tratti funzionali possono alterare in modo più o meno grave la funzionalità proteica. Ne è un esempio l'anemia falciforme, una malattia genetica recessiva, in cui i globuli rossi assumono una caratteristica forma a falce. L'anemia falciforme è dovuta alla sostituzione di un unico amminoacido (valina al posto dell'acido glutammico) nelle catene beta dell'emoglobina.

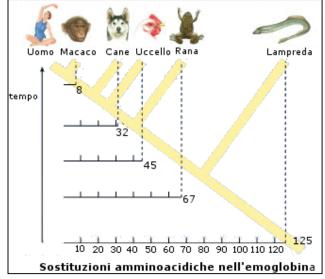
Le sostituzioni aminoacidiche in tratti non funzionali sono dette *mutazioni neutre*. Tali mutazioni non portano infatti ne' vantaggi ne' svantaggi, poiché lasciano inalterata la funzionalità proteica.

Per questo motivo le mutazioni neutre non sono "viste" dalla selezione naturale e possono pertanto accumularsi con ritmo costante ed in punti casuali all'interno delle regioni non funzionali di una proteina.

Le mutazioni neutre sono alla base degli orologi molecolari che i biologi utilizzano per ricostruire

gli alberi filogenetici dell'evoluzione.

Un orologio molecolare è una proteina che si trova in molte specie diverse (proteina ubiquitaria), ad esempio l'emoglobina nei mammiferi od il citocromo-c utilizzato nella catena respiratoria dei mitocondri. Confrontando dunque la struttura primaria di una medesima proteina che si trova in due specie differenti (ad esempio l'emoglobina del cavallo con quella del cane) si possono evidenziare il numero di mutazioni neutre accumulatesi in termini di amminoacidi sostituiti. Una volta tarato l'orologio molecolare (cioè una volta stimato il tempo medio in milioni di anni affinché si accumuli una mutazione neutra), è possibile trasformare il numero di mutazioni trovate nel tempo

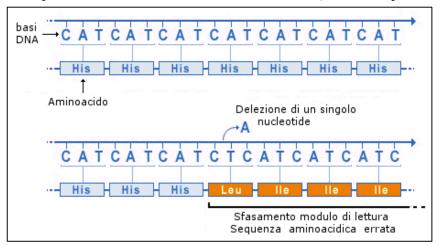


trascorso dal momento in cui viveva l'antenato comune delle due specie studiate.

Le <u>mutazioni geniche per inserzione</u> provocano l'inserimento di un nuovo nucleotide (base azotata-zucchero-fosfato).

Le <u>mutazioni geniche per delezione</u> provocano l'eliminazione di un nucleotide. Questi due tipi di

mutazioni (l'inserzione e la delezione) producono una sfasatura nella lettura delle triplette successive. Queste mutazioni sono note come mutazioni con slittamento del modulo di lettura (frameshift). Il cambiamento di tutti gli amminoacidi successivi al punto in cui è avvenuta la mutazione porta spesso alla perdita della funzionalità proteica.



Le **mutazioni cromosomiche** (o *aberrazioni*) sono alterazioni della struttura dei cromosomi che interessano uno o più geni e che si producono per lo più come conseguenza di errori durante il crossing-over, tramite rotture ed errate ricomposizioni dei cromosomi. In genere, i cromosomi rotti tendono a ricomporre le rotture e a ripristinare le strutture originarie, ma a volte, può capitare che il processo di riparazione non risulti corretto e si originano cromosomi anomali con strutture nuove. Si possono, così, verificare perdite, duplicazioni, inversioni o trasferimenti di pezzi più o meno estesi di cromosoma. I geni si vengono così a trovare in una posizione diversa da quella originale. Dato che la regolazione dell'attività di un gene dipende, in parte, anche dalla sua localizzazione nel genoma, le mutazioni cromosomiche hanno, generalmente, effetti estremamente drammatici.

Le mutazioni cromosomiche si classificano in <u>inversioni</u>, <u>traslocazioni</u>, <u>duplicazioni</u> e <u>delezioni</u>.

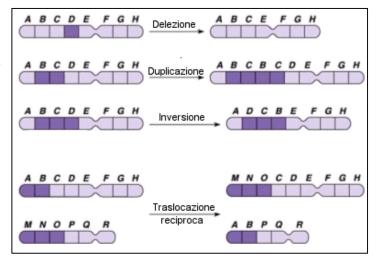
L'<u>inversione</u> è un'anomalia che origina da due rotture (su un cromosoma) e successiva rotazione di 180° del tratto compreso tra le rotture, seguita da reintegrazione del tratto rotto nel cromosoma stesso.

La <u>traslocazione</u> (o trasposizione) è un'anomalia strutturale che consiste nel trasferimento di un pezzo di cromosoma in una posizione errata. La traslocazione può essere *intracromosomica* o *intercromosomica*. La prima implica un cambiamento di posizione di un tratto cromosomico entro lo stesso cromosoma. La seconda implica lo spostamento di un segmento cromosomico ad un altro non omologo. Quest'ultima può essere *reciproca*, se ciascuno dei due cromosomi non omologhi trasferisce all'altro un proprio segmento, oppure *non reciproca*, se il trasferimento è unidirezionale

(cioè, solo uno dei due cromosomi trasferisce all'altro un proprio segmento).

Una traslocazione non reciproca tra cromosomi omologhi produce una delezione su di un cromosoma (quello che perde il segmento) ed una duplicazione sull'altro cromosoma (quello che riceve il segmento).

La <u>delezione</u> è un'anomalia strutturale che porta alla perdita di un segmento di cromosoma. In alcuni casi è associata alla duplicazione (il segmento reciso viene trasferito sul cromosoma omologo), in altri casi il segmento viene semplicemente perso.

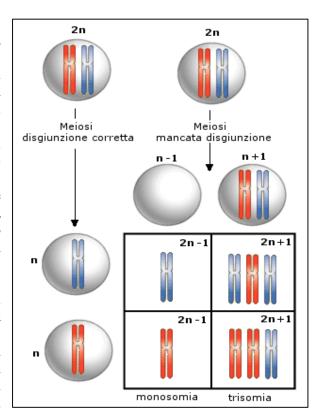


Le delezioni, talvolta, si possono evidenziare in un cariotipo attraverso l'assenza di una o più bande cromosomiche, o addirittura di un intero braccio.

La <u>duplicazione</u> è un,anomalia strutturale che porta alla presenza di due segmenti genici identici all'interno di un medesimo cromosoma. La duplicazione è in genere sempre accompagnata dalla contemporanea delezione del segmento duplicato nel cromosoma omologo (il segmento viene, infatti, trasferito durante il crossing-over da un omologo all'altro).

Le **mutazioni genomiche** sono alterazioni del numero dei cromosomi, come conseguenza della perdita o dell'aggiunta di interi cromosomi (cromosomi soprannumerari). Le mutazioni genomiche sono per lo più causate da una mancata disgiunzione degli omologhi durante la meiosi. Durante la gametogenesi può, infatti, capitare che i cromosomi omologhi non si distribuiscano equamente nei gameti. Un gamete con un'anomalia di questo tipo, con cromosomi in difetto o in eccesso rispetto al suo normale corredo aploide, fecondato da un gamete normale, darà luogo ad uno zigote che non presenterà il suo normale corredo diploide. Quando una cellula presenta il suo corredo cromosomico normale, aploide o multiplo di esso, si definisce euploide. La variazione della condizione euploide con variazione del numero corretto di cromosomi si definisce aneuploidia.

La monosomia e la trisomia sono esempi di aneuploidia. La *monosomia* è la presenza di un singolo cromosoma al posto di una coppia all'interno di un corredo diploide. La *trisomia* è la



presenza di tre omologhi al posto di una coppia all'interno di un corredo diploide.

Se la mancata disgiunzione riguarda l'intero corredo cromosomico si possono formare cellule polipoidi (*triploidi* 3n, *tetraploidi* 4n etc) con comparsa di intere serie di cromosomi soprannumerari. La *poliploidia* è in genere una condizione letale per gli animali, mentre nei vegetali è piuttosto diffusa (frumento, cotone, tabacco) e può produrre gigantismo e maggior produttività.

Il numero atipico di cromosomi può interessare sia i cromosomi sessuali che i restanti (autosomi). Le anomalie degli autosomi comportano effetti fenotipici molto più gravi rispetto a quelli riconducibili ai cromosomi sessuali. La maggior parte dei feti con gravi anomalie degli autosomi non arriva alla nascita in quanto il loro sviluppo è talmente anormale che la gravidanza si risolve precocemente con aborto spontaneo. Nell'ambito delle anomalie cromosomiche, molto comune fra gli aborti naturali è la poliploidia.

Le <u>aneuploidie dei cromosomi sessuali</u> più frequenti sono:

- La trisomia XXY o *sindrome di Klinefelter*: è causata dalla non disgiunzione delle X nella produzione dell'ovulo. Gli individui affetti sono maschi con testicoli non sviluppati, mancata produzione di spermatozoi, assenza di pelosità e barba, tono della voce che resta acuto. In genere, tali sintomi si accompagnano a statura alta e funzione intellettuale leggermente deficitaria.
- La monosomia X0 o *sindrome di Turner* (dove 0 sta per assenza dell'omologo del cromosoma X) produce femmine di bassa statura, collo tozzo e corto, organi sessuali infantili, assenza spesso di ovaie. Le capacità mentali quasi normali.
- La *trisomia XXX*: sono femmine quasi normali sul piano fisico e riproduttivo, ma manifestano, molto spesso, consistenti ritardi mentali.
- La *trisomia XYY*: sono maschi che, a parte la tendenza a superare mediamente i 180 cm di statura, non manifestano sintomi fisici particolari. La trisomia XYY, data l'alta frequenza riscontrata nelle carceri, fu sospettata, dopo gli anni 60, di essere una probabile causa di comportamenti violenti. Studi approfonditi, però, hanno fatto rientrare del tutto tali sospetti. La trisomia XXY è causata da una mancata disgiunzione dei due cromatidi che formano il cromosoma Y durante la seconda divisione meiotica.

Le <u>aneuploidie degli autosomi</u>, diversamente da quelle dei cromosomi sessuali, comportano effetti talmente gravi che sono incompatibili con la vita (generalmente producono un aborto spontaneo). Solo la trisomia 21 (o sindrome di Down), la trisomia 13 (o sindrome di Patau) e la trisomia 18 (o sindrome di Edwards) sono compatibili con la vita.

## MALATTIE GENETICHE

Le malattie genetiche sono malattie causate da alterazioni nel DNA. Possono essere **acquisite**, come avviene nella maggior parte dei tumori, o **ereditarie** se l'alterazione del DNA viene trasmessa alle generazioni successive. Si classificano in

- A) Malattie geniche (o monogeniche o mendeliane)
- B) Malattie multifattoriali (o complesse o poligeniche)
- C) Malattie cromosomiche
- D) Malattie mitocondriali

Delle malattie genetiche di tipo cromosomico (aneuploidie) abbiamo già parlato.

## A) MALATTIE MONOGENICHE

Le malattie monogeniche o mendeliane sono causate dall'alterazione di un unico gene e seguono quindi le leggi della ereditarietà mendeliana. La maggior parte di esse è portata da alleli recessivi. Una malattia genetica portata da alleli dominanti ha infatti molte più probabilità di essere eliminata dalla selezione naturale, poiché si esprime sempre, sia in forma omozigote che in forma eterozigote. Le malattie genetiche portate da alleli recessivi si esprimono invece solo in forma omozigote,

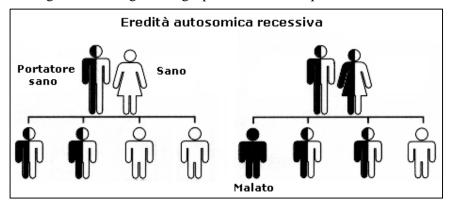
mentre rimangono latenti in forma eterozigote (portatori sani). Possono così nascondersi alla selezione naturale e sopravvivere nella popolazione.

Le malattie genetiche di tipo mendeliano si classificano in:

- 1. Malattie autosomiche recessive
- 2. Malattie autosomiche dominanti
- 3. Malattie X-linked (legate al cromosoma X)
- 4. Malattie Y-linked (legate al cromosoma Y)
- 1) Le <u>malattie geniche autosomiche recessive</u> sono causate da alleli recessivi presenti negli autosomi, una delle 22 coppie di cromosomi non sessuali. Come abbiamo detto, essendo portate da alleli recessivi, sono le malattie genetiche di gran lunga più diffuse e frequenti. La malattia si

manifesta solo se sono presenti entrambi gli alleli e quindi gli individui malati sono necessariamente omozigoti recessivi. Gli eterozigoti sono portatori sani.

Possono essere affetti sia i maschi che le femmine. Gli affetti ricevono la malattia da entrambi i

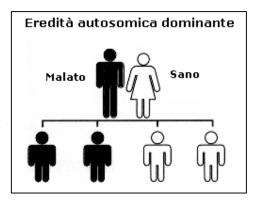


genitori portatori sani. I genitori portatori sani hanno, ad ogni gravidanza, il 25% di probabilità di avere figli malati, il 50% di avere figli portatori e il 25% di avere figli sani. Alcuni esempi di malattie autosomiche recessive sono la beta talassemia (o anemia mediterranea), la fenilchetonuria, la fibrosi cistica (o mucoviscidosi), l'anemia falciforme (o drepanocitosi), l'albinismo.

2) Le <u>malattie geniche autosomiche dominanti</u> sono causate da alleli dominanti presenti negli

autosomi, una delle 22 coppie di cromosomi non sessuali. Possono essere affetti sia i maschi che le femmine. Sono affetti gli eterozigoti, che portano l'allele malato solo in uno dei due cromosomi ereditati dai genitori. Sono estremamente improbabili individui malati omozigoti dominanti, poiché dovrebbero essere figli di genitori entrambi malati. Ogni individuo affetto ha sempre un genitore affetto (esistono però eccezioni). Ogni affetto ha il 50% di probabilità di avere figli malati ad ogni gravidanza.

Le malattie geniche autosomiche dominanti sono molto rare poiché, non potendosi mascherare nei portatori sani,



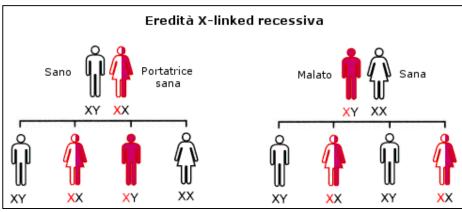
vengono eliminate dalla selezione naturale. Tuttavia vi sono dei casi in cui le anomalie geniche dominanti possono trasmettersi ed avere una certa diffusione, in particolare quando le manifestazioni della malattia si presentano in età adulta (es. l'acondroplasia, una forma di nanismo, la corèa di Huntington che causa una progressiva degenerazione del sistema nervoso, la distrofia muscolare miotonica, la sindrome di Marfan, la malattia di von Willebrand, etc).

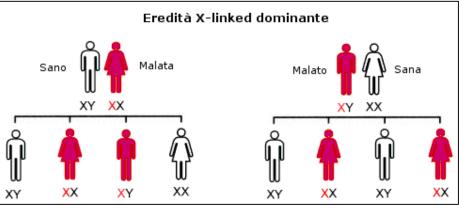
3) Le <u>malattie geniche legate al cromosoma X (X-linked)</u> sono malattie portate da alleli recessivi o dominanti localizzati solo sul cromosoma X. Il cromosoma Y è più piccolo del cromosoma X e non porta l'allele corrispondente.

Nelle malattie ereditarie X-linked i geni anomali sono localizzati sul cromosoma sessuale X e di conseguenza il rischio clinico e la gravità della malattia sono diversi nei due sessi. Dato che il maschio presenta un solo cromosoma X, la presenza di un gene mutante dà luogo inevitabilmente alla manifestazione della malattia. Le malattie ereditarie legate al sesso non possono essere trasmesse da maschio a maschio, cioè dal padre al figlio, mentre il padre trasmette il gene difettoso

a tutte figlie. Nell'albero genealogico della famiglia la distribuzione delle malattie legate al sesso è diversa seconda che si tratti di caratteri recessivi o dominanti (nella donna).

Nel caso si tratti di anomalie recessive, la malattia colpisce praticamente solo i maschi nati da madri portatrici (clinicamente sane). Le malattie X-linked dominanti sono rare. In questo caso una madre affetta ha un 50% di probabilità d trasmettere

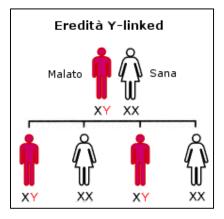




malattia ai propri figli (maschi o femmine che siano), mentre un padre affetto trasmette la malattia solo alle figlie.

Le principali forme ereditarie legate al sesso di tipo recessivo sono l'emofilia A, la distrofia muscolare tipo Duchenne, il deficit di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi, il daltonismo, la sindrome dell'X-fragile. Tra le forme morbose legate al sesso dominanti hanno una certa importanza clinica lo pseudoipoparatiroidismo e il rachitismo resistente alla vitamina D.

4) Le <u>malattie geniche Y-linked</u> sono molto rare. Ne sono affetti solo i maschi che trasmettono la malattia solo ai figli maschi.



### B) MALATTIE GENETICHE MULTIFATTORIALI

In questo gruppo sono comprese una serie di malattie dovute sia all'intervento di più geni che ai fattori ambientali. Rientrano in questo gruppo l'ipertensione arteriosa essenziale, la psoriasi, l'epilessia, le malattie coronariche, il diabete mellito, l'asma bronchiale, alcune forme di depressione a carattere familiare, etc). Alcune persone possiedono per esempio una predisposizione genetica al cancro al polmone, ma potranno evitarlo evitando di fumare. Altri individui con predisposizione al diabete potranno non ammalarsi se terranno sotto controllo il peso corporeo. Dato che il numero esatto dei geni responsabili di questi tratti poligenici non è noto, è assai difficile calcolare con precisione il rischio che un soggetto presenta di ereditare una certa condizione morbosa.

## C) MALATTIE CROMOSOMICHE

Sono malattie causate da alterazioni del numero o della struttura dei cromosomi. Queste malattie sono le più importanti cause di morte prenatale e le più importanti cause di malattie genetiche. Di queste malattie (aneuploidie) si è già parlato nel capitolo sulle mutazioni genetiche.

## D) MALATTIE GENETICHE MITOCONDRIALI

I mitocondri sono dotati di un proprio DNA (mtDNA). L'mtDNA è estremamente piccolo, ha struttura circolare, e contiene solamente 37 geni: 13 geni che codificano alcune delle subunità proteiche dei complessi della catena respiratoria mitocondriale e 24 geni che codificano molecole indispensabili alla sintesi di tali subunità (2 RNA ribosomali, rRNA e 22 RNA transfer, tRNA).

Durante la fecondazione, i mitocondri presenti nel nuovo individuo (zigote) provengono solo dalla cellula uovo. Una madre portatrice di una mutazione del mtDNA trasmetterà tale mutazione a tutti i propri figli, ma solo le figlie trasmetteranno a loro volta la mutazione alla loro progenie (*eredità matrilineare*).

La principale funzione dei mitocondri è quella di produrre energia. Quando questa energia viene a mancare, per un alterato funzionamento mitocondriale, la vita della cellula stessa e, conseguentemente, quella del nostro organismo sono a rischio. I mitocondri sono presenti in tutti i tessuti pertanto, le malattie mitocondriali, possono colpire qualsiasi organo, ma i più colpiti sono i tessuti e gli organi che "consumano" più energia: cervello, muscoli, cuore.

Nei neonati, tali malattie, possono manifestarsi con gravi anemie e disfunzioni pancreatiche comunemente note come sindrome del bambino flaccido (*floppy infant*) o coma cheto-acidosico. Nell'infanzia possono rallentare o arrestare la crescita, causare danni renali, nanismo, disfunzioni endocrine (diabete mellito, diabete insipido), atrofia ottica, sordità, encefalopatia progressiva. Nell'età adulta, i sintomi ricorrenti, sono intolleranza allo sforzo ed affaticamento.

#### L'EVOLUZIONE

L'evoluzione è il fenomeno del cambiamento (non necessariamente migliorativo) del genotipo (cioè del patrimonio genetico) degli individui di una specie. In senso lato, per evoluzione si intende un processo di cambiamento (generalmente migliorativo) che partendo da stati semplici conduce a stati più complessi.

## NOTE STORICHE

Sin da prima che Charles Darwin, il "padre" del moderno concetto di evoluzione biologica,

pubblicasse la prima edizione de *L'origine delle specie*, le posizioni degli studiosi erano divise in due grandi correnti di pensiero che vedevano, da un lato, una natura dinamica ed in continuo cambiamento, dall'altro una natura sostanzialmente immutabile. Ancora alla fine del 1700 la teoria predominante era quella dello scienziato Linneo, che definiva le varie specie come entità create una volta per tutte ed incapaci di modificarsi (**teoria fissista**).

All'inizio del 1800 iniziarono però a sorgere i primi dubbi derivanti dall'osservazione che negli strati rocciosi più antichi mancano le tracce (fossili) degli esseri attualmente viventi e se ne rinvengono altre appartenenti ad organismi attualmente non esistenti. Nel 1809, il naturalista Lamarck presentò per primo una teoria evoluzionista secondo cui gli organismi viventi si modificherebbero gradualmente nel tempo adattandosi all'ambiente: l'uso o il non uso di determinati organi porterebbe con il tempo ad un loro potenziamento o ad un'atrofia (**teoria dell'ereditarietà dei caratteri acquisiti**). Tale ipotesi implicava però un errore di fondo e cioè che i caratteri acquisiti si trasmettono. Invece, sappiamo che questo non è possibile. Un culturista non avrà necessariamente figli muscolosi in quanto la sua muscolatura deriva dall'interazione con l'ambiente (fare attività fisica) e non dal suo patrimonio genetico.

A questa ipotesi se ne contrappose un'altra, quella di Cuvier, secondo la quale la maggior parte degli organismi viventi del passato sarebbero stati spazzati via da vari cataclismi e il mondo attuale sarebbe il risultato derivante dalle specie sopravvissute (**teoria delle catastrofi naturali**).

Si dovette aspettare al 1859 per la formulazione della **teoria della selezione**naturale (ad opera di Darwin) che, finalmente, interpretava correttamente il processo dell'evoluzione. Questa teoria si basava su tre punti essenziali: 1) si producono più esseri viventi di

quanti ne sopravvivono; 2) negli individui prodotti esistono delle variazioni (varianti); 3) Fra i diversi varianti di ogni specie si svolge una lotta per la sopravvivenza che ha come risultato la conservazione del più adatto. Secondo questa teoria, l'ambiente si comporta come un filtro passivo in grado di selezionare, di generazione in generazione, solo gli organismi viventi più adatti alla sopravvivenza.

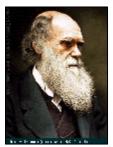
Non è l'ambiente che induce i cambiamenti evolutivi negli organismi (come sosteneva Lamark); tali cambiamenti sono già presenti, casualmente, in ogni generazione sotto forma di variabilità individuale. L'ambiente attua solo una selezione su tale variabilità, scegliendo, tra i diversi individui di una specie, quelli che presentano le caratteristiche che meglio li rendono adatti all'ambiente in cui vivono. Ciò che Darwin non riusciva a spiegare era la modalità di comparsa della variabilità. D'altronde gli studi di Mendel non avevano ancora avuto una grande diffusione.

Fu De Vries, all'inizio del 1900, ad individuare nelle mutazioni la causa della variabilità. Nella sua **teoria delle mutazioni**, De Vries sosteneva che i nuovi caratteri possono improvvisamente comparire per modificazione permanente ed











ereditabile del patrimonio genetico.

La moderna teoria della evoluzione è detta **teoria sintetica dell'evoluzione** ed è basata sulla teoria di Darwin e su quella di Mendel (da cui il termine "sintesi"). Secondo questa teoria, <u>l'evoluzione è il risultato di mutazioni genetiche e selezione naturale.</u>

#### PROVE DELL'EVOLUZIONE

Le prove più importanti dell'evoluzione sono fornite dagli studi di Paleontologia, Anatomia e Embriologia comparata, Citologia e Biochimica.

1) Paleontologia. I depositi fossili più antichi contengono solo resti di organismi molto semplici, mentre depositi via via più recenti contengono, insieme ai resti di forme semplici, anche quelli di

organismi sempre più complicati. Più i depositi esaminati sono recenti e più i resti fossili ritrovati assomigliano alle specie animali e vegetali del nostro tempo.



2) Anatomia comparata. Il fatto che gli esseri viventi possono essere *riuniti in gruppi* (es. cani, gatti, cavalli, anatre, Polli, etc) i quali possono a loro volta essere riuniti in gruppi maggiori (Mammiferi, Uccelli, etc) e questi in gruppi ancora più generali (Vertebrati)... dimostrano che discendono da antenati comuni.

Tutti i Vertebrati, infatti, hanno diverse *strutture in comune* (cranio, colonna vertebrale, 4 arti). Un'altra prova dell'origine comune dei diversi gruppi di viventi è rappresentata dalla presenza di alcuni *organi rudimentali*, cioè strutture di dimensioni ridotte e non funzionanti che si considerano

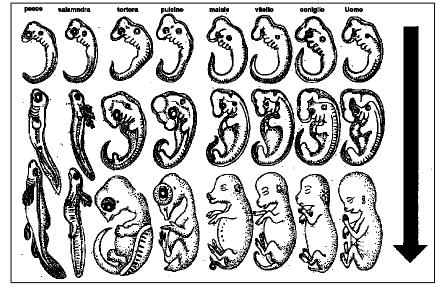
ereditate da antenati in cui erano pienamente sviluppate. Ne sono un esempio, nell'Uomo, il dente del giudizio (che nell'Uomo odierno può anche mancare mentre Mammiferi antichi avevano 3 molari funzionanti), l'appendice vermiforme residuo di un intestino ceco molto più sviluppato come si ha ancora oggi in molti mammiferi erbivori come bue, coniglio, etc), il coccige (che è il residuo di una coda).



**3) Embriologia comparata**. Confrontando embrioni differenti, ad esempio quelli delle classi dei vertebrati prima citati, nei primissimi stadi di sviluppo, si osserva una *somiglianza impressionante*.

In tutti sono ad esempio presenti le fessure branchiali e la coda, anche in quelli che nella forma adulta non presentano tali caratteristiche. Negli embrioni degli uccelli e delle balene, animali che da adulti sono privi di denti, compaiono degli abbozzi dentali che poi regrediscono.

Anche in tal caso si è indotti a pensare che il modello fondamentale della struttura corporea risalga ad un antico antenato comune.



Inoltre lo studio dell'embriologia comparata ha messo in evidenza come le strutture generiche, quelle comuni a molte specie e che permettono di stabilire l'appartenenza alle categorie sistematiche superiori (genere, famiglia etc.) compaiano prima di quelle specializzate, che determinano l'appartenenza ad una categoria inferiore. Così nell'embrione umano compaiono prima le caratteristiche dei vertebrati, ad esempio l'abbozzo della colonna vertebrale, poi le caratteristiche dei mammiferi, come il pelo, ed infine le caratteristiche umane, come l'abbozzo del mento.

Tanto più lungo è il periodo dello sviluppo embrionale durante il quale embrioni di specie diverse si assomigliano, tanto più stretto si deduce essere il loro grado di parentela.

- **4) Citologia**. Non può essere ritenuto un caso che, ad eccezione dei virus e dei procarioti, tutti gli esseri viventi siano costruiti con mattoni praticamente identici: le cellule. Le cellule di tutti gli eucarioti presentano infatti la stessa organizzazione strutturale e funzionale.
- **5) Biochimica**. Anche le sostanze chimiche complesse, necessarie alla sopravvivenza degli esseri viventi sono praticamente le stesse per tutte le specie. Il codice genetico nel quale sono immagazzinate tutte le informazioni necessarie alla vita è universale: il significato delle triplette è lo stesso per tutti gli esseri viventi.

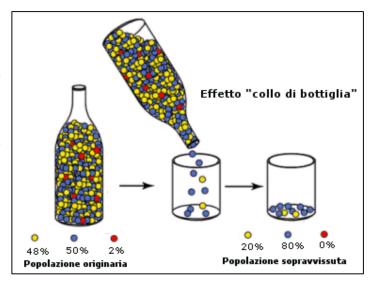
Le proteine risultano inoltre avere una struttura molto simile in gruppi sistematici molto vicini.

#### MECCANISMI DELL'EVOLUZIONE

I meccanismi alla base dell'evoluzione sono le mutazioni, la ricombinazione, il flusso genico, la deriva genetica, le modalità di incrocio e la selezione naturale.

- 1) Le mutazioni. Sono alterazioni casuali ed ereditarie del corredo cromosomico, che comportano la modificazione o la comparsa di nuovi alleli. Come abbiamo già visto, le mutazioni possono essere indotte da agenti mutageni, ma esistono anche mutazioni cosiddette "spontanee" che avvengono senza che sia possibile evidenziare gli agenti fisici o chimici che le hanno indotte.
- La frequenza delle mutazioni spontanee è in genere bassa (nell'uomo varia da 1/1000 a 1/10.000 gameti per generazione). Si è calcolato che ogni nuovo essere umano è mediamente portatore di due nuove mutazioni.
- **2)** La ricombinazione. E' il processo di rimescolamento dei geni che porta alla formazione di nuovi genotipi. Esso si realizza essenzialmente attraverso la *riproduzione sessuata* (fusione di due patrimoni ereditari diversi) ed il *crossing-over* (che produce nuove combinazioni geniche).
- **3) Il flusso genico**. E' un processo correlato con la migrazione di individui riproduttivi tra popolazioni della stessa specie. Il flusso genico può portare nuovi alleli all'interno di una popolazione o può mutare la frequenza allelica.
- 4) La deriva genetica. E' una variazione della frequenza di alcuni geni dovuta al caso. Si hanno fenomeni di deriva genetica quando da una popolazione viene estratto e separato un piccolo gruppo di individui che va a formare una nuova popolazione. Il fenomeno è legato al fatto che più piccolo è un campione e maggiori sono le probabilità che esso risenta di fluttuazioni statistiche casuali e non sia pertanto rappresentativo della popolazione di origine. Da un punto di vista statistico si tratta dunque di un errore di campionamento. Vi sono due casi tipici di deriva genetica descritti dai genetisti come effetto del fondatore ed effetto collo di bottiglia,
- L'effetto del fondatore si produce quando un piccolo numero di individui si separa da una popolazione per andare a formare una nuova colonia. In questo caso è poco probabile che i geni di questo piccolo gruppo siano rappresentativi della popolazione madre. Un po' come è assai improbabile che su dieci lanci di una moneta otteniamo sempre cinque volte testa e cinque volte croce. Un classico esempio dell'effetto del fondatore è quello della comunità Amish in Pennsylvania. Si tratta dei discendenti di un piccolo gruppo di individui immigrati dalla Svizzera durante il 1700. Uno dei fondatori possedeva casualmente un allele recessivo che determina una rara forma di nanismo e polidattilia. Attualmente il 13% degli individui della colonia reca questo allele, con una frequenza enormemente superiore a quella riscontrabile nella popolazione mondiale.
- L'effetto collo di bottiglia si produce quando una popolazione viene decimata da un evento catastrofico, come un'epidemia, una eccessiva predazione, un'eruzione vulcanica, etc. Quando

una popolazione esce da un collo di bottiglia è molto probabile che i suoi geni siano diverso da quelli della popolazione originaria. Una perdita di variabilità genica è stata documentata nell'elefante marino boreale e nel ghepardo. Nell'Ottocento l'elefante marino fu cacciato fin quasi all'estinzione, tanto che alla fine di quel secolo ne sopravvivevano solo circa esemplari. Grazie a una politica di protezione, la popolazione è oggi cresciuta a circa 30.000 individui, ma le analisi biochimiche mostrano che tutti gli elefanti marini sono

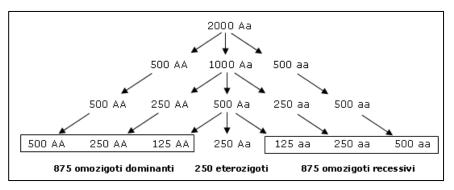


quasi identici dal punto di vista genico. A causa della scarsa variabilità genica, questa specie ha quindi una potenzialità di evolversi in risposta alle variazioni ambientali notevolmente ridotta e, in definitiva, benché il numero di individui si sia accresciuto, la specie nel suo complesso è ancora da ritenersi in pericolo di estinzione. I ghepardi presentano lo stesso problema, benché si ignori a che cosa sia dovuto il collo di bottiglia. Quindi, anche i ghepardi potrebbero essere in grande pericolo nel caso intervengano piccoli cambiamenti ambientali.

5) La modalità di incrocio. Quando in una popolazione l'accoppiamento tra individui è casuale, i geni tendono a rimanere costanti nel tempo. Il termine "accoppiamento casuale" significa che gli individui non scelgono il loro compagno sulla base di un qualche carattere ereditabile. Ad esempio, gli esseri umani si accoppiano casualmente rispetto ai gruppi sanguigni poiché in genere essi non scelgono il loro compagno sulla base di questa caratteristica.

Ci sono però dei sistemi di incrocio che comportano una deviazione dalla casualità, producendo una modificazione dei geni della popolazione. Esempi di incroci non casuali sono l'incrocio assortativo e l'inincrocio.

- L'incrocio assortativo si ha quando determinati genotipi sono responsabili di caratteristiche fenotipiche che influenzano la scelta del partner. Per esempio nelle specie in cui sono le femmine che scelgono il partner per l'accoppiamento (e sono le più numerose), i maschi tendono ad essere molto più vistosi e colorati, proprio perché tali caratteri sono stati preferiti e quindi selezionati dalle femmine della propria specie.
- L'*inincrocio*, invece, è l'accoppiamento tra individui strettamente imparentati (consanguinei). In alcune piante ed animali ermafroditi l'inincrocio può giungere al caso estremo dell'autofecondazione. Se tale pratica si mantiene per più generazioni produce una
  - modificazione delle frequenze genotipiche con una tendenza all'eliminazione degli individui eterozigoti e all'affermazione dell'omozigosi (line pure). Se ad esempio consideriamo una popolazione costituita da 2000 individui



eterozigoti Aa, dopo quattro generazioni di inincrocio si assiste ad una modificazione delle frequenze genotipiche con la presenza di un 87,5% di omozigoti ed un 12,5% di eterozigoti. Ad ogni generazione si dimezza il numero degli eterozigoti. Infatti, quando gli eterozigoti si

incrociano tra loro producono un 50% di eterozigoti, un 25% di omozigoti dominanti ed un 25% di omozigoti recessivi (legge della segregazione), mentre quando gli omozigoti si incrociano tra loro producono ovviamente il medesimo genotipo. Poiché molti caratteri letali o che esprimono difetti o malattie sono recessivi, l'inincrocio tende a portarli alla luce allo state omozigote, esponendoli alla selezione naturale e favorendone l'eliminazione. Alleli recessivi indesiderati e rari, che in condizioni normali sono presenti prevalentemente allo stato eterozigote e che quindi risultano latenti, hanno ora una maggiore probabilità di esprimersi allo stato omozigote. Pertanto, l'inincrocio rappresenta una condizione sfavorevole per una specie. Al contrario, l'eterozigosi, essendo portatrice di una maggior variabilità (maggiore è il tasso di eterozigosi in un individuo e più elevato è il numero di alleli diversi che possiede) è più favorita dalla selezione naturale. Tale aspetto è noto come *superiorità dell'eterozigote* o *eterosi* o *lussureggiamento degli ibridi* ed è favorito dall'accoppiamento tra individui diversi, provenienti, ad esempio, da razze o da linee pure differenti.

6) La selezione naturale. In un ambiente in cui le risorse non sono sufficienti si instaura una lotta per la sopravvivenza. Il risultato di questa competizione è che gli individui che possiedono la combinazione genica più adatta ad un certo ambiente hanno maggiori probabilità di sopravvivere e di riprodursi e, quindi, di trasmettere le loro caratteristiche genetiche alle generazioni successive. Questo meccanismo è chiamato selezione naturale e porta ad un progressivo adattamento della popolazione al suo ambiente.

La probabilità che un genotipo ha di sopravvivere e di riprodursi in un certo ambiente, è definita *fitness darwiniana* (w). La fitness (=idoneità) è una misura dell'efficienza riproduttiva di un genotipo. Un medesimo genotipo potrà avere fitness diverse in ambienti diversi.

La fitness si misura in termini relativi di un genotipo rispetto ad un altro. Il genotipo che ha la maggior probabilità di sopravvivenza riproduttiva ha fitness = 1, gli altri presentano fitness inferiori all'unità. Ad esempio possiamo calcolare la fitness relativa dei genotipi AA, Aa ed aa sulla base della loro sopravvivenza o fecondità differenziale nell'arco di una generazione (dati demografici).

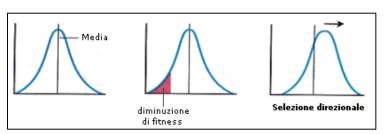
Genotipi	AA	Aa	aa	totale
Numero di individui parentali	40	50	10	100
Numero di individui prodotti in F <sub>1</sub> da ciascun	80	90	10	180
genotipo				
Numero medio di individui generati da ciascun	80/40=2	90/50=1,8	10/10=1	
genotipo in F <sub>1</sub>				
Fitness	2/2 = 1	1,8/2 = 0,9	1/2 = 0,5	

Posta uguale a 1 la fitness del genotipo che ha maggiori probabilità (AA), le altre fitness si calcolano in questo modo:

per il genotipo Aa 
$$\grave{a}$$
 2:1=1.8:x  $\grave{a}$  x=1.8/2 = 0.9 per il genotipo aa  $\grave{a}$  2:1=1:x  $\grave{a}$  x=1/2 = 0.5

Si possono distinguere tre modalità attraverso le quali agisce la selezione naturale: selezione direzionale, divergente e stabilizzante.

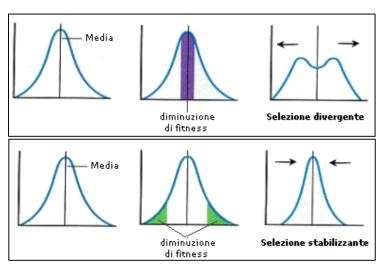
 Si parla di selezione direzionale quando la selezione naturale favorisce gli individui che si trovano ad uno o all'altro dei due estremi dell'intervallo di variabilità del carattere (individui rari). Questi individui che prima erano poco frequenti nella



popolazione, iniziano a godere di un vantaggio adattativo e diventano più numerosi. L'effetto è uno spostamento laterale della curva gaussiana nella direzione degli individui premiati dalla selezione naturale. Un esempio classico di selezione direzionale è quello avvenuto a carico di *Biston betularia*, una farfalla che presenta un allele dominante per il colore nero ed uno

recessivo per il colore chiaro. Prima dell'avvento della rivoluzione industriale in Gran Bretagna le farfalle chiare erano favorite poiché si mimetizzavano più facilmente sui tronchi degli alberi (betulle) e sui muri, evitando di essere predate dagli uccelli. Quando nella seconda metà dell'Ottocento la fuliggine e lo smog che accompagnarono l'industrializzazione ebbero annerito gran parte degli alberi e delle case, le farfalle chiare divennero facile preda, mentre le farfalle

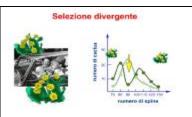
scure vennero favorite essendo più adatte al nuovo ambiente. Esempi di selezione direzionale sono anche la comparsa della resistenza agli antibiotici in certi batteri, o agli insetticidi e agli anticrittogamici nei parassiti. In realtà non sarebbe dunque di corretto parlare una "comparsa". Gli alleli responsabili della resistenza sono già presenti in alcuni individui che però sono inizialmente in numero esiguo nella popolazione. Quando la popolazione viene trattata (con

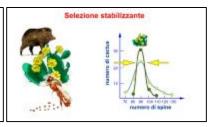


antibiotici, antiparassitari etc), vengono in pratica selezionati solo gli individui già geneticamente resistenti. Questi sono gli unici che riescono a riprodursi e diverranno preponderanti nelle generazioni successive.

- Quando la selezione naturale favorisce entrambe le forme estreme dell'intervallo di variabilità si parla di *selezione divergente*. La gaussiana tende ad aprirsi formando due distribuzioni a campana sovrapposte.
- Si parla infine di *selezione stabilizzante* quando vengono favoriti gli individui intermedi. In questo caso la gaussiana tende ad alzarsi e a restringersi intorno alla media.







## LA SPECIAZIONE

La speciazione è l'insieme dei fenomeni che portano alla nascita di una nuova specie. Può essere *filetica* (trasformazione di una specie in un'altra che sostituisce la prima) o *divergente* (in cui una specie genera due o più specie). La speciazione divergente rappresenta la principale modalità di speciazione.

La specie è definita come una popolazione di individui capaci di incrociarsi tra loro ed incapaci di avere incroci fertili con gli individui appartenenti ad un'altra specie. Pertanto, affinché una o più popolazioni all'interno di una specie si separino fino a diventare esse stesse nuove specie è indispensabile che si produca un <u>isolamento riproduttivo</u> che impedisca ai loro membri di scambiarsi geni. Le eventuali differenze tra i due pool genici possono mantenersi ed eventualmente approfondirsi fino a rendere i due pool genici incompatibili al punto da formare due nuove specie. Si ritiene che nella maggior parte dei casi l'isolamento riproduttivo sia una diretta conseguenza dell'instaurarsi di un isolamento geografico tra popolazioni di una stessa specie. Questo processo viene definite *speciazione allopatrica* (altra patria). In particolari circostanze l'isolamento

riproduttivo può manifestarsi anche senza un isolamento geografico ed in tal caso si parla di *speciazione simpatrica* (stessa patria).

Nella **speciazione allopatrica** le nuove specie si formano come conseguenza di una barriera geografica che ha reso impossibile l'accoppiamento tra gli individui di una stessa specie. Le barriere geografiche possono naturalmente essere di moltissimi tipi (es. isole, montagne, laghi, etc). Nella **speciazione simpatrica** (rara negli animali, più frequente nelle piante) le nuove specie si formano come conseguenza di una barriera non-geografica che ha reso impossibile l'accoppiamento tra gli individui di una stessa specie. I meccanismi responsabili possono essere i seguenti:

- <u>La poliplodia</u> (causata, di solito, da errori della meiosi). Oggi si ritiene che circa la metà delle piante con fiori abbia avuto un'origine poliploide. Un importante esempio è dato dal frumento attuale, una pianta esaploide che si ritiene abbia avuto origine dalla combinazione di tre antenati diploidi diversi.
- <u>L'ibridazione</u> tra specie diverse. Con il termine *ibrido* si intende "qui" individuo proveniente dall'incrocio di specie differenti. Gli ibridi sono quasi sempre sterili, poiché la serie di cromosomi di provenienza paterna non trova nella serie materna i propri omologhi, e non sono quindi in grado di appaiarsi durante la meiosi che non risulta per questo motivo possibile. Gli ibridi si possono generare tra gli animali, ma sono molto più frequenti nelle piante. La gramigna ad esempio è un'erba che forma facilmente ibridi con molte piante affini.
- <u>L'autofecondazione</u>. Nelle piante, l'autofecondazione produce dei rami, ciascuno dei quali segue un'evoluzione indipendente.
- <u>La riproduzione asessuata</u>. Analogamente all'autofecondazione, questo meccanismo di riproduzione produce delle linee pure che evolvono indipendentemente.