

Genetica post-mendeliana

Quando Mendel formulò le sue leggi, ancora oggi considerate pilastri della Genetica, non era ancora noto il ruolo dei cromosomi e del DNA nella trasmissione dei caratteri ereditari. Applicando il metodo statistico e il calcolo delle probabilità nell'interpretazione dei risultati, Mendel dedusse dai suoi esperimenti sulle piante di pisello (*Pisum sativum*) le leggi che regolano la trasmissione dei caratteri ereditari, ipotizzando l'esistenza per ogni carattere di due fattori (oggi identificati nelle sequenze di DNA che chiamiamo geni), trasmessi dai due genitori (uno per genitore), dalle cui interazioni (dominanza, recessività) deriva l'espressione manifesta (fenotipo) del carattere.

Sulla base dei suoi esperimenti, Mendel dedusse anche l'indipendenza dei caratteri nelle modalità di trasmissione (assortimento indipendente), valida in realtà solo per i caratteri i cui geni sono situati su cromosomi diversi o comunque con frequenza elevata di crossing over.

Questa e altre numerose eccezioni alle leggi di Mendel hanno condotto a una rielaborazione delle leggi della Genetica, che può oggi essere definita Genetica post-mendeliana. Pertanto, alle note leggi di Mendel nello studio della trasmissione dei caratteri ereditari va aggiunta tutta una serie di precisazioni che consentono di comprendere i meccanismi di trasmissione dei diversi caratteri ereditari in tutti gli organismi (animali e vegetali) a riproduzione sessuata. Vediamo i più importanti di questi.

1. Alleli multipli

Durante la conduzione dei suoi esperimenti di incrocio, Mendel prese in considerazione una serie di caratteri (il colore o la forma dei semi dei piselli, il colore del baccello o dei fiori, la lunghezza dello stelo), che si manifestavano in due forme alternative, e che

erano determinati da **coppie** di alleli (ossia due sole forme alternative del gene).

Per molti caratteri esistono più di due alleli, gli alleli, cioè, a volte sono **multipli**. Uno di questi sarà individuato come l'allele selvatico (cioè quello originario) e gli altri come mutanti.

Un esempio di carattere ereditario trasmesso da alleli multipli è costituito dai gruppi sanguigni dell'uomo: il **sistema ABO**.

Il gruppo sanguigno (fenotipo) di un individuo (A, B, AB o 0) è determinato da una coppia di geni (uno paterno e uno materno), di cui esistono 3 varianti, ossia tre diversi alleli: IA, IB e i.

Sono così possibili 6 diverse combinazioni di alleli: IA/IA (omozigote per il gruppo A), IB/IB (omozigote per il gruppo B), i/i (omozigote per il gruppo 0) e poi gli eterozigoti IA/i, IA/IB e IB/i. Poiché sia IA che IB sono dominanti su i (che è quindi recessivo), i genotipi eterozigoti IA/i e IB/i hanno come fenotipo rispettivamente il gruppo sanguigno A (per il genotipo IA/i) e il gruppo sanguigno B (per il genotipo IB/i). Gli alleli IA e IB non prevalgono l'uno sull'altro, ma la loro contemporanea presenza nell'eterozigote (IA/IB) determina la comparsa contemporanea dei due fenotipi A e B e quindi l'appartenenza al gruppo AB: non c'è un dominante né un recessivo, ma una condizione detta di **codominanza**, di cui parleremo tra poco.

Riassumendo:

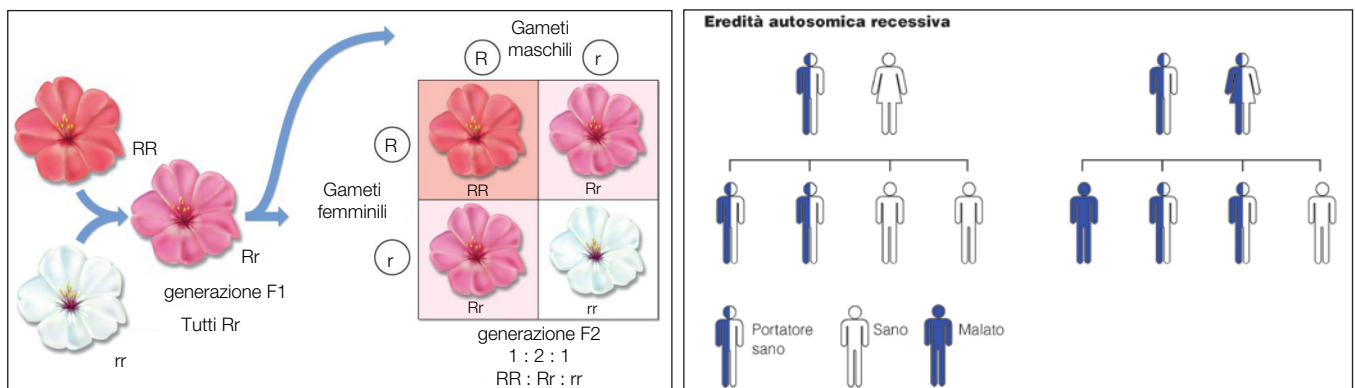
GENOTIPO	FENOTIPO (GRUPPO SANGUIGNO)	CONDIZIONE
IA/IA	A	Omozigote dominante
IA/i	A	Eterozigote (IA dominante su i)
IB/IB	B	Omozigote dominante
IB/i	B	Eterozigote (IB dominante su i)
i/i	0	Omozigote recessivo
IA/IB	AB	IA e IB codominanti

2. Dominanza completa e incompleta

Nel caso del sistema ABO non è possibile distinguere il fenotipo dell'eterozigote da quello dell'omozigote dominante, poiché un allele è dominante sull'altro. Così un soggetto di gruppo A può avere un genotipo IA/IA oppure IA/i ma il fenotipo (il gruppo sanguigno) è identico. Questa situazione è detta di **dominanza completa**. Lo stesso discorso si può fare nel caso della **recessività completa**, nella quale l'allele recessivo è fenotipicamente espresso solo nell'individuo omozigote recessivo (nell'esempio di prima il gruppo 0, che si manifesta solo col genotipo omozigote recessivo i/i).

La dominanza però può anche essere **incompleta**, o parziale, quando si verifica la situazione in cui un allele si dimostra non essere completamente dominante su un altro e il fenotipo dell'eterozigote risulta allora essere intermedio, ovvero una via di mezzo tra il fenotipo degli omozigoti per uno o per l'altro degli alleli coinvolti.

Ad esempio, come si può vedere dallo schema riportato nella pagina seguente, dall'incrocio di due varietà di *Mirabilis jalapa*, una con fiori rossi (teoricamente dominante), l'altra con fiori bianchi (teoricamente recessivo), l'eterozigote presenta un fenotipo intermedio, ossia fiori rosa.



Un altro esempio di dominanza incompleta è quella che si riscontra nell'**anemia mediterranea** (o beta-talassemia). Questa malattia ereditaria è trasmessa come carattere autosomico (cioè carattere trasmesso da geni situati su cromosomi diversi da quelli sessuali X e Y) recessivo, per cui si ammalano solo i soggetti che ereditano il gene "malato" da entrambi i genitori, che sono perciò portatori sani della stessa malattia.

Il soggetto malato di anemia mediterranea (beta talassemia o morbo di Cooley) nella forma grave, omozigote recessiva, presenta un difetto genetico in entrambi i geni (di origine paterna e materna) che codificano per la catena beta dell'emoglobina, per cui non è in grado di produrre una emoglobina normale e va incontro a una grave anemia, che lo costringerà a continue trasfusioni e che lo porterà probabilmente a morte in età precoce (nei primi 10 – 15 anni di vita), spesso per le complicazioni legate alle continue trasfusioni (emocromatosi, ovvero accumulo di ferro, introdotto con le trasfusioni, all'interno di organi vitali; maggior rischio di infezioni trasmesse per via ematica).

In questa malattia i portatori sani (eterozigoti per il gene recessivo della malattia) hanno comunque un difetto, evidenziabile con un semplice esame del sangue: una condizione di lieve anemia microcitica. Gli eterozigoti hanno cioè globuli rossi più piccoli

e pallidi, perché contengono meno emoglobina: la dominanza del carattere sano non è dunque completa.

3. Codominanza

Un'altra variante delle relazioni di dominanza è la condizione di **codominanza**, nella quale l'eterozigote **mostra entrambi i fenotipi** dei due omozigoti. Questo fa sì che la condizione di codominanza differisca da quella di dominanza incompleta, per la quale si ha invece la manifestazione di un fenotipo intermedio. Esempio di codominanza è il gruppo sanguigno AB (del sistema ABO) già descritto in precedenza, nel quale la presenza di due alleli diversi I^A e I^B nell'eterozigote (quindi genotipo I^A/I^B) determina l'espressione contemporanea di entrambi i fenotipi ossia la comparsa del gruppo sanguigno AB.

4. Thomas H. Morgan e i caratteri legati al sesso (X-linked)

Thomas Hunt Morgan, premio Nobel per la medicina nel 1933 (per le sue scoperte sullo sviluppo embrionale), studiando (a partire dal 1910) la riproduzione dei moscerini della frutta (*Drosophila melanogaster*), individuò alcuni caratteri che si trasmettevano in maniera un po' differente da quella prevista dalle leggi di Mendel, perché i geni responsabili dell'espressione di questi caratteri (in particolare il colore degli occhi) risiedevano sul cromosoma X

ma erano assenti nel cromosoma Y.

I cromosomi sessuali X e Y sono presenti in tutti i mammiferi e in molte specie di insetti come il moscerino della frutta (*Drosophila melanogaster*).

Morgan riconobbe il **ruolo dei cromosomi nella trasmissione dei caratteri ereditari**, in particolare quelli determinati dai geni situati sui cromosomi sessuali.

Negli allevamenti di moscerini di Morgan comparve un maschio con occhi bianchi, anziché rossi come di norma.

Incrociato con una femmina con occhi rossi, nella prima generazione F1 comparvero solo moscerini a occhi rossi, dimostrando così che il carattere occhi bianchi era recessivo; nella generazione F2, come previsto dalle leggi di Mendel, i 3/4 dei moscerini avevano occhi rossi e 1/4 occhi bianchi. Tuttavia, solo i maschi avevano gli occhi bianchi. Morgan elaborò un'ipotesi, rivelatasi poi esatta: se il gene che determina il colore degli occhi è situato sul cromosoma X, nella femmina il colore degli occhi è determinato da due geni (uno per ogni cromosoma X), mentre nel maschio solo da un gene, nell'unico cromosoma X. Il colore bianco è recessivo, per cui nelle femmine può comparire solo se il gene è presente su tutti e due i cromosomi X (omozigote recessivo). Nel maschio, invece, la presenza del gene recessivo sull'unico cromosoma X determina la

La *Drosophila*: organismo modello per la Genetica

La *Drosophila melanogaster* è uno degli organismi più studiati in Genetica, per diversi motivi:

- è un insetto piccolo e semplice da allevare in laboratorio;
- si riproduce rapidamente e ogni femmina è in grado di deporre fino a 600 uova in una decina di giorni;
- il corredo cromosomico è costituito solamente da 4 paia di cromosomi: 3 coppie di autosomi e una coppia di eterosomi (cromosomi sessuali);
- nelle ghiandole salivari delle larve mature sono presenti cromosomi giganti (politenici).

Il genoma della *Drosophila* è stato interamente sequenziato e comprende 132 milioni di basi (quello umano è costituito da circa 3 miliardi di basi), che formano più di 13.700 geni.



comparsa del carattere. La particolarità della trasmissione di caratteri i cui geni sono situati sul cromosoma X (mancando sull'Y) è definita eredità legata al sesso e il carattere, **carattere legato al sesso**.

Gli studi di Morgan rappresentano anche una parziale smentita sperimentale della legge dell'indipendenza dei caratteri: infatti ogni cromosoma contiene numerosi geni, che vengono trasmessi insieme, proprio perché veicolati dallo stesso cromosoma. Solo il crossing over può separare geni presenti su un cromosoma trasferendone alcuni sul cromosoma omologo.

Il crossing over tra cromosomi omologhi in un eterozigote può avvenire tra due geni qualunque di un determinato cromosoma. Se questi due geni sono lontani tra loro, le proporzioni dei **gameti parentali** e dei gameti

ricombinanti sono quasi identiche (lo stesso si verifica nel caso di geni indipendenti).

Al contrario, se i geni sul cromosoma sono vicini, il numero di crossing over è invece più limitato quindi è chiaro che la frequenza di ricombinazione dipende dalla distanza tra i geni (maggiore è la distanza che intercorre tra di essi e più probabilità ci sono che si verifichi un crossing over in grado di spezzare l'associazione dei geni).

Dai risultati ottenuti nelle loro sperimentazioni, Morgan e allievi riuscirono a smentire parzialmente la legge dell'assortimento indipendente: infatti questa legge non è applicabile nel caso in cui due *loci* genici siano localizzati sulla stessa coppia di cromosomi omologhi e in particolare nel caso in cui essi siano vicini.

Si dice quindi che questi loci sono associati e che tendono anche a essere ereditati insieme (linkage).

Morgan e i suoi allievi però osservarono che i geni localizzati sullo stesso cromosoma andavano spesso incontro a separazione (linkage incompleto). La quantità di linkage incompleto rappresenta la distanza lineare tra i geni lungo i cromosomi.

Caratteri legati al sesso nell'essere umano. Anche nell'essere umano sono presenti caratteri i cui geni sono situati sul cromosoma X e che hanno modalità di trasmissione simile a quella del colore bianco degli occhi della *Drosophila* (caratteri legati al sesso).

Tra i caratteri legati al sesso, nell'uomo, vi sono due malattie ereditarie: l'**emofilia** (in cui il sangue non coagula perché manca una sostanza detta "fattore VIII della coagulazione") e il **daltonismo** (incapacità di distinguere i colori rosso e verde). Entrambe sono trasmesse come carattere recessivo, ma i geni che le determinano sono situati sul cromosoma X. Le femmine eterozigoti sono portatrici sane di un gene malato e trasmettono il carattere (recessivo), ossia la malattia, solo ai figli maschi. I maschi con il gene della malattia (ereditato col cromosoma X materno) sono sempre malati, le femmine sono malate solo se sono omozigoti, ossia hanno su entrambi i cromosomi X il gene recessivo per la malattia ereditato da entrambi i genitori.

I **gameti parentali** sono quelli in cui il cromosoma mantiene gli stessi alleli presenti nei cromosomi dei genitori; i gameti ricombinanti sono invece quelli in cui, per effetto del crossing over, gli alleli materni si sono scambiati, per uno dei due geni, con quelli del cromosoma omologo di origine paterna. Per dare un'idea, immaginiamo che una coppia di cromosomi omologhi contenga il gene per il colore degli occhi nero nel cromosoma paterno e azzurro in quello materno e, sempre nello stesso cromosoma, sia presente il gene per il colore dei capelli, nero nel cromosoma paterno e biondo in quello materno. I gameti parentali conterranno i geni per i capelli neri e gli occhi neri se possiedono il cromosoma di origine paterna oppure i geni per i capelli biondi e gli occhi azzurri col cromosoma materno.

Se si è verificato il crossing over, invece, i gameti (detti ricombinanti) possiederanno cromosomi con geni derivanti da entrambi i cromosomi omologhi, di origine paterna e materna. Così si potranno formare cromosomi con il gene per i capelli biondi ma anche con il gene per gli occhi neri o viceversa il gene per gli occhi azzurri insieme al gene per i capelli neri, accoppiamenti non presenti in nessuno dei due cromosomi parentali.

Genetica post-mendeliana

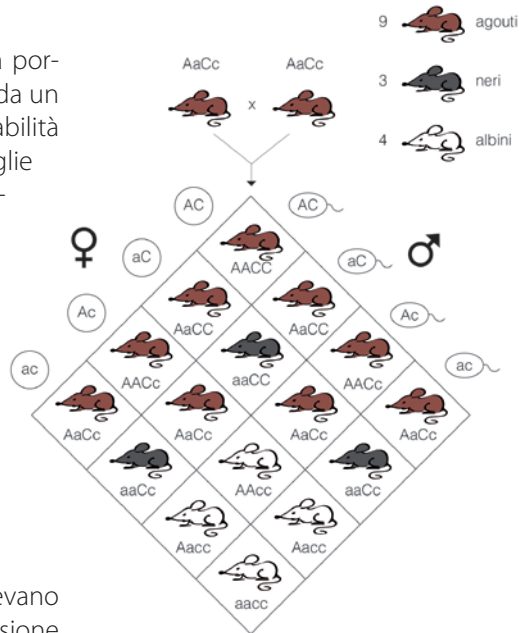
I maschi generati da una donna portatrice del gene della emofilia e da un padre sano hanno il 50% di probabilità di risultare emofilici, mentre le figlie femmine saranno sempre apparentemente sane. Un maschio emofilico con una femmina sana genera figli maschi sani e femmine portatrici sane del gene della malattia. Le femmine possono essere malate solo nel raro caso in cui ereditano il gene recessivo della malattia da entrambi i genitori.

5. Epistasi

Le leggi di Mendel non prevedevano l'influenza di un gene sull'espressione di un altro gene. Per alcuni caratteri, invece, si verificano **interazioni tra geni diversi** che influenzano l'espressione di alcuni caratteri, realizzando risultati negli incroci genetici diversi rispetto a quanto previsto dalle leggi mendeliane.

Una di queste interazioni è rappresentata dall'**epistasi**. In questo caso un gene interferisce con l'espressione del fenotipo di un altro gene in modo che, quando entrambi i geni sono presenti nel genotipo, a determinare il fenotipo è solo il primo gene. Tale interazione non porta alla creazione di nuovi fenotipi, perché sostanzialmente un gene epistatico (cioè *che sta sopra*) maschera l'espressione di un altro gene (detto ipostatico, ovvero *che sta sotto*).

Un esempio di epistasi è rappresentato dal colore del mantello del topo, che è controllato da due geni: albino e agouti. Il primo di questi geni determina la presenza oppure l'assenza di colore mentre l'altro determina il tipo di colore. Il gene **C** (dominante) determina la presenza di colore mentre **c** (recessivo) l'assenza di colore (topi bianchi); il gene **A** (dominante) esprime il colore grigio-marrone (agouti), mentre **a** (recessivo) determina il colore nero.



Osservando i risultati degli incroci tra topi eterozigoti per entrambi i geni, si può notare come non vengano rispettati i rapporti previsti dalla legge dell'indipendenza dei caratteri di Mendel che prevedrebbe una distribuzione fenotipica 9:3:3:1.

Come si può notare dalla figura, quando è presente il genotipo omozigote recessivo **cc** (topi albi) il gene del colore non è espresso, né nella forma dominante agouti (grigio-marrone), né in quella recessiva (nero). Pertanto il genotipo omozigote recessivo **cc** è **epistatico** nei confronti di **AA**, **Aa** e **aa** dei quali maschera gli effetti. Quando andiamo a incrociare dei topi agouti di ibridi il cui genotipo è **AaCc** si otterrà il rapporto 9:3:4 nel quale:

- 9 mostreranno il fenotipo agouti (grigio-marrone) per la presenza almeno di un allele **A** e un allele **C**;
- 3 presenteranno il fenotipo nero, avendo un genotipo **aa** in presenza almeno di un allele **C**;
- 4 esibiranno il fenotipo albino (topi bianchi), che maschera sia il genotipo agouti dominante (**AA** e **Aa**), sia il genotipo omozigote recessivo **aa**, che avrebbe dato topi neri.

Questo caso è un esempio di **epistasi recessiva** in cui il gene epistatico è attivo nel bloccare l'altro gene (ipostatico) quando è presente in forma omozigote recessiva, il che significa che la presenza anche di un solo allele del gene epistatico in forma dominante (**A**) consente l'espressione del gene ipostatico. Anche l'albinismo nell'uomo è determinato dalla presenza di una coppia allelica recessiva. L'alterazione della produzione di melanina, quando presente in forma omozigote, maschera altri geni (altre coppie alleliche) presenti non in forma omozigote dominante (quindi o eterozigote o omozigote recessiva) che vanno a influire sul colore della pelle, degli occhi e dei capelli.

L'**epistasi** in altri casi è **dominante**, ossia si manifesta quando l'allele epistatico dominante (**A**) è presente (genotipo omozigote **AA** o eterozigote **Aa**) e blocca l'espressione del gene ipostatico.

Un esempio di epistasi dominante si può trovare nella determinazione del colore del bulbo della cipolla. Il bulbo di questo ortaggio si può presentare di colore rosso, bianco o giallo. A stabilire il colore vi sono due geni: **R** e **I**.

Il gene **R** determina il colore rosso del bulbo ed è dominante (quindi: **R/R** o **R/r** danno entrambi fenotipo color rosso). L'omozigote recessivo (**r/r**) mostra invece un fenotipo (colore) giallo-rosaceo.

Il gene **I** invece è **epistatico** sul gene **R** e responsabile dell'inibizione della via sintetica che porta alla formazione del pigmento rosso, quindi è chiaro che quando si manifestano gli effetti dell'allele dominante **I** il bulbo della cipolla sarà di colore bianco grazie alla produzione di un inibitore che bloccherà la sintesi del pigmento rosso. In questo tipo di epistasi è sufficiente la presenza di un solo allele dominante (**I** in questo esempio) perché si abbia il

mascheramento degli effetti dell'altro gene, nel nostro caso del gene R.

Il genotipo recessivo i/i determinerà invece una cipolla di colore rosso o giallo in base al genotipo del gene R.

Anche in questo caso si può vedere che i rapporti mendeliani 9:3:3:1 non sono rispettati. Alla F₂ si riscontra infatti un rapporto 12:3:1.

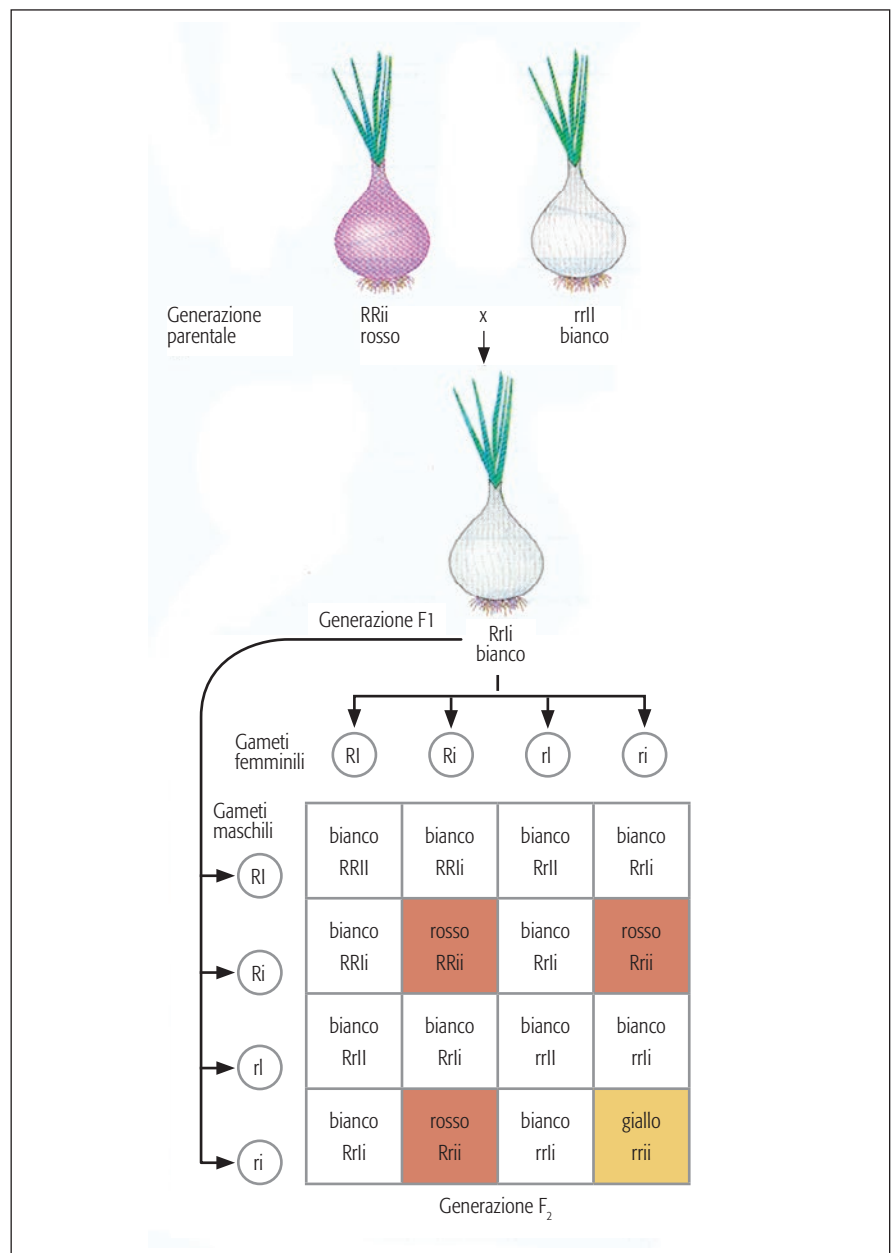
Se i geni si esprimessero seguendo la legge dell'assortimento indipendente avrebbero effetti completamente diversi da quelli manifestati in presenza di epistasi ed i rapporti mendeliani sarebbero rispettati. Dagli esempi sopra riportati è semplice dedurre quale sia la differenza tra epistasi recessiva e dominante. Nell'epistasi recessiva l'omozigote recessivo maschera completamente gli effetti degli alleli di un altro gene, mentre nell'epistasi dominante gli effetti degli alleli dominanti di un gene (ipostatico) sono nascosti dall'allele dominante del gene epistatico, anche quando è presente in unica copia (eterozigote).

6. Pleiotropia

La pleiotropia (termine che deriva dal greco: *pleion* e *tropein* che significano rispettivamente "molteplicità" e "cambiamento") è un fenomeno che identifica l'influenza che un solo gene può avere su molteplici aspetti del fenotipo di un individuo.

Tale influenza è soltanto apparente perché l'effetto primario del gene rimane unico (ad esempio una mutazione che impedisce la sintesi di un enzima), ma determina una serie di conseguenze che interferiscono con aspetti diversi del fenotipo (ad esempio caratterizzano i vari aspetti del quadro clinico di una malattia legata ad alterazione di un singolo gene).

Nell'uomo molte patologie umane sono provocate da geni la cui azione è pleiotropica. Tra di essi vi è quello da cui origina la fenilchetonuria (PKU), malattia dovuta a un allele recessivo



vo che inattiva l'enzima fenilalanina idrossilasi che catalizza la reazione di conversione della fenilalanina in tirosina. Nel soggetto omozigote recessivo si ha la totale assenza dell'enzima e la fenilalanina introdotta con la dieta si accumula nell'organismo e viene convertita in un'altra sostanza (acido fenilpiruvico) che è tossica per l'organismo e quando raggiunge il cervello ne impedisce il regolare sviluppo, determinando l'insorgenza di un ritardo

mentale, a meno che, diagnosticato il difetto genetico, non si intervenga con una dieta rigorosamente priva di fenilalanina e ricca di tirosina.

La carenza di tirosina dovuta alla mancanza dell'enzima determina altri effetti (da cui la pleiotropia): carenza nella sintesi di proteine e ormoni come la tiroxina e l'adrenalina; carenza di melanina (per cui i soggetti affetti dalla malattia hanno occhi azzurri e pelle chiara).

7. Penetranza ed espressività

Un gene, dominante oppure omozigote recessivo, si manifesta negli individui di una popolazione con una certa frequenza. Questa è la **penetranza** e dipende dalle interazioni che si verificano tra il genotipo e l'ambiente. Si dice che la penetranza è **completa**, cioè del 100%, quando ciascun omozigote recessivo manifesta un fenotipo, tutti gli omozigoti dominanti ne mostrano un altro e gli eterozigoti sono tutti simili.

La penetranza si dice invece **incompleta** nel caso in cui meno del 100% degli individui con un certo genotipo manifestano il fenotipo atteso.

Il grado con cui un gene influenza un fenotipo è definito dall'**espressività**.

Anche l'espressività dipende sia dal genotipo sia dall'ambiente e può distinguersi in espressività omogenea e variabile. L'**espressività variabile** è possibile riscontrarla nell'uomo affetto da **osteogenesi imperfecta**. Segni caratteristici di questa malattia sono: sclere blu, fragilità ossea e sordità. Questa malattia, autosomica dominante, ha una penetranza molto prossima al 100%. L'espressività è variabile perché

l'individuo portatore dell'allele mutato può manifestare qualunque caratteristica della patologia in combinazioni variabili. La penetranza incompleta e l'espressività variabile rendono quindi difficile la previsione della comparsa di un determinato carattere nelle generazioni.

8. Eredità multigenica ed eredità multifattoriale

A intervenire nella determinazione di molti caratteri di un individuo non vi sono solo i geni. Diversi fattori vengono coinvolti in quello che infine si manifesterà con una serie di sfumature di tali caratteri. L'azione simultanea e coordinata di più geni e dell'ambiente portano alla variazione continua di caratteri quantitativi (quali ad esempio altezza, colore degli occhi e della pelle) in quella che viene definita **eredità multigenica** o **multifattoriale**. Quando un carattere è controllato da due o più geni allora tali caratteri sono detti **caratteri poligenici**.

Quando questi caratteri subiscono anche l'influenza dell'ambiente oltre che dei geni allora sono detti **caratteri multifattoriali**.

L'influenza che l'ambiente esercita su tali caratteri, modificando il fenotipo, maschera i rapporti mendeliani di ereditarietà dei geni che li determinano.

Dal momento in cui un individuo viene concepito al momento della sua morte, il suo organismo è sottoposto a un continuo sviluppo che è il risultato dell'interazione di processi cellulari casuali, dei geni e dell'ambiente. In questo processo due o più geni interagiscono e hanno un effetto additivo sul fenotipo, contrario a quello ottenuto dalla pleiotropia (nella quale un gene influenza diversi aspetti del fenotipo).

La statura di una persona è un tipico esempio di carattere poligenico e multifattoriale. Essa è determinata da molti fattori, tra cui diversi ormoni (tiroidei, della crescita...), e poi anche l'ambiente interviene a influenzare l'espressione del carattere in questione e a determinare se un individuo raggiungerà una statura elevata oppure non raggiungerà mai quella "prevista" dall'informazione che portano i suoi geni.