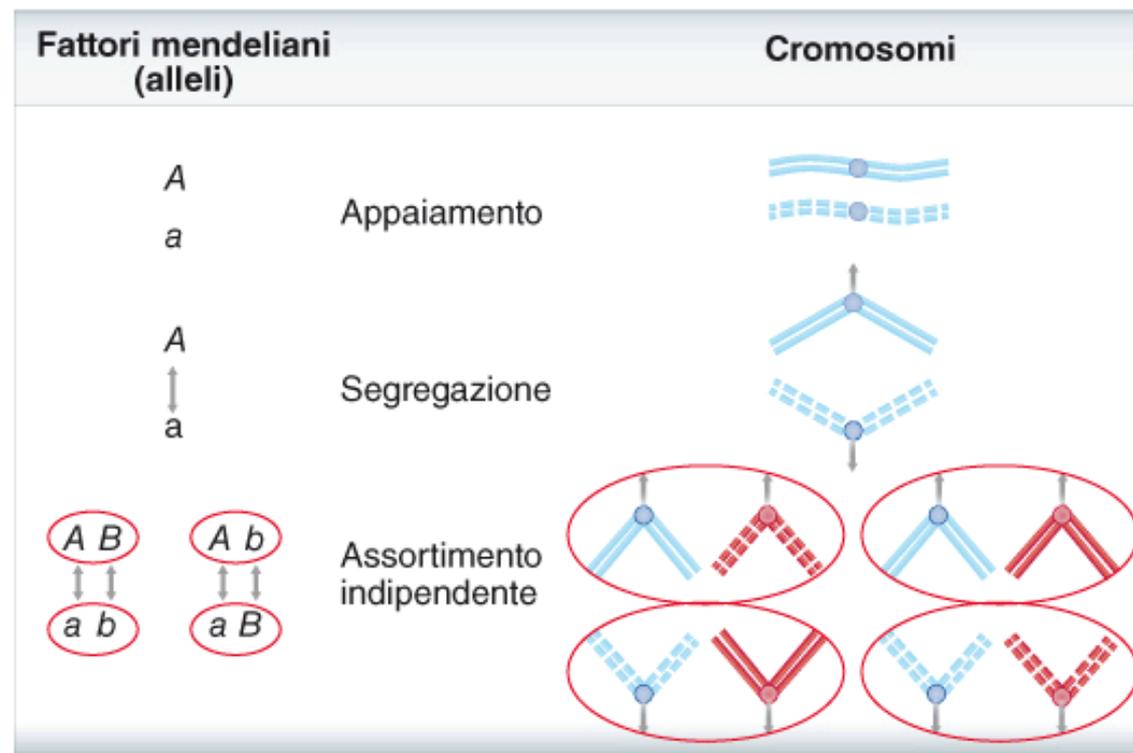


# La mappatura negli eucarioti

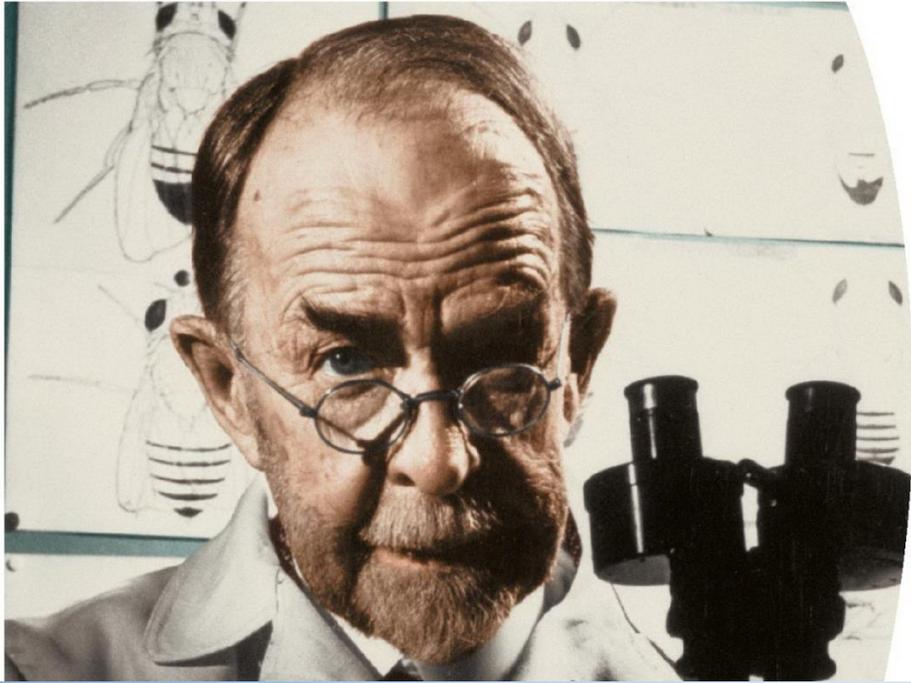
Non tutti i geni seguono la regola mendeliana dell'assortimento indipendente.

I geni concatenati (**linked**) sullo stesso cromosoma segregano assieme



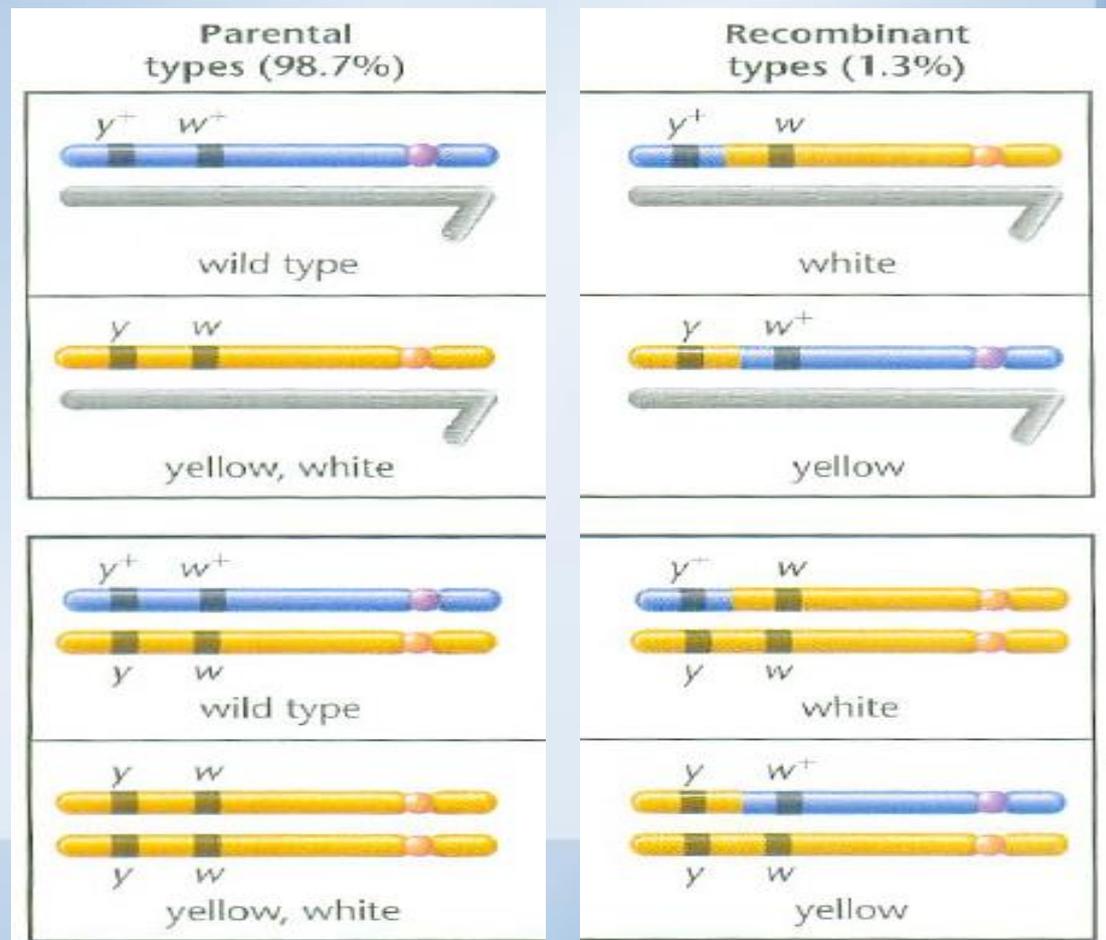
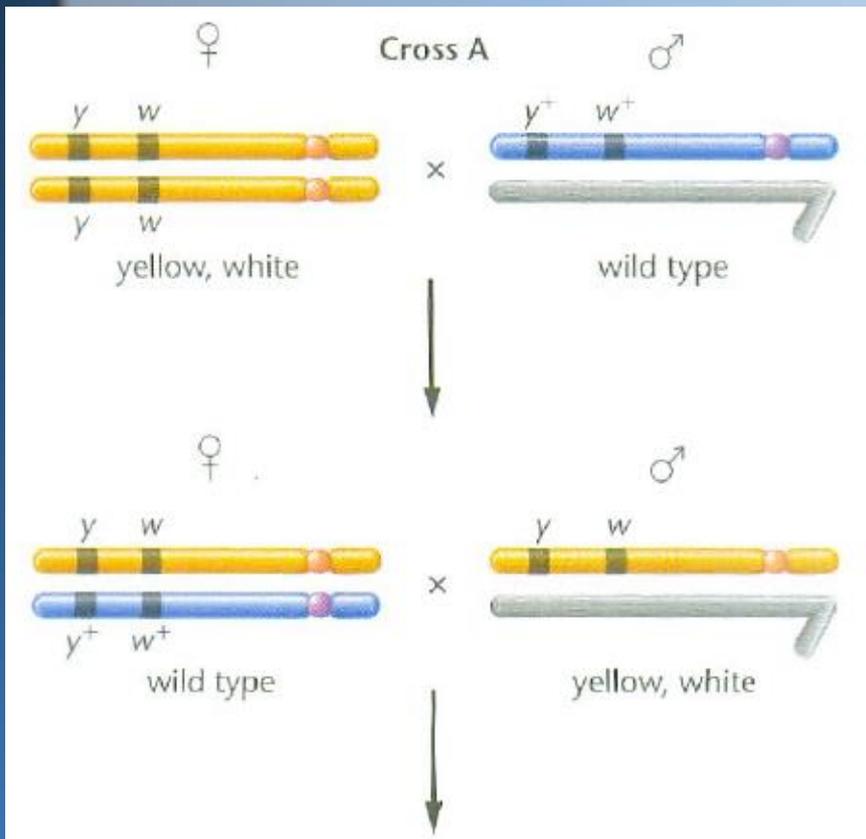
**FIGURA 6.1 ► Analogie di comportamento tra gli alleli e i cromosomi omologhi alla meiosi.**

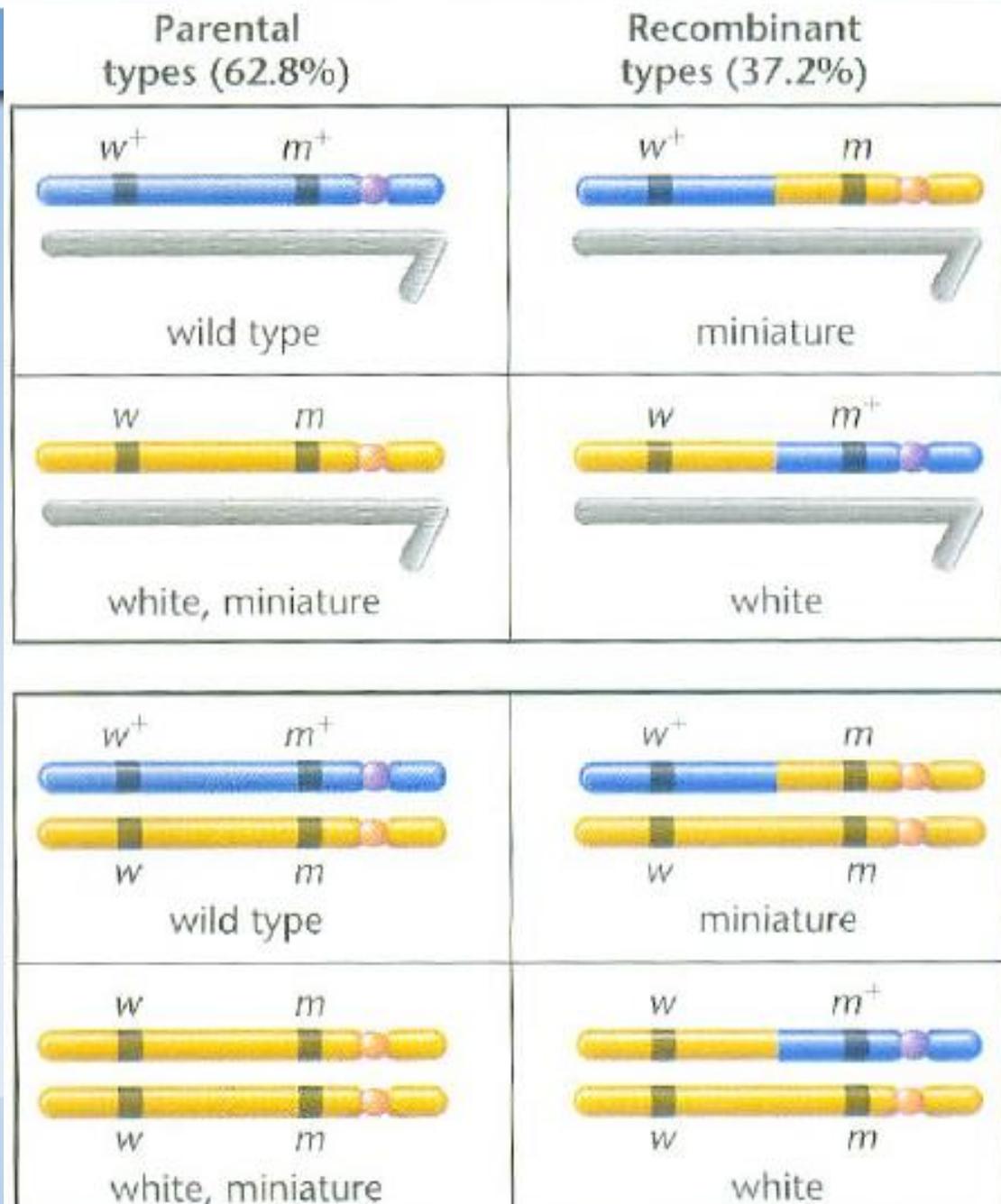
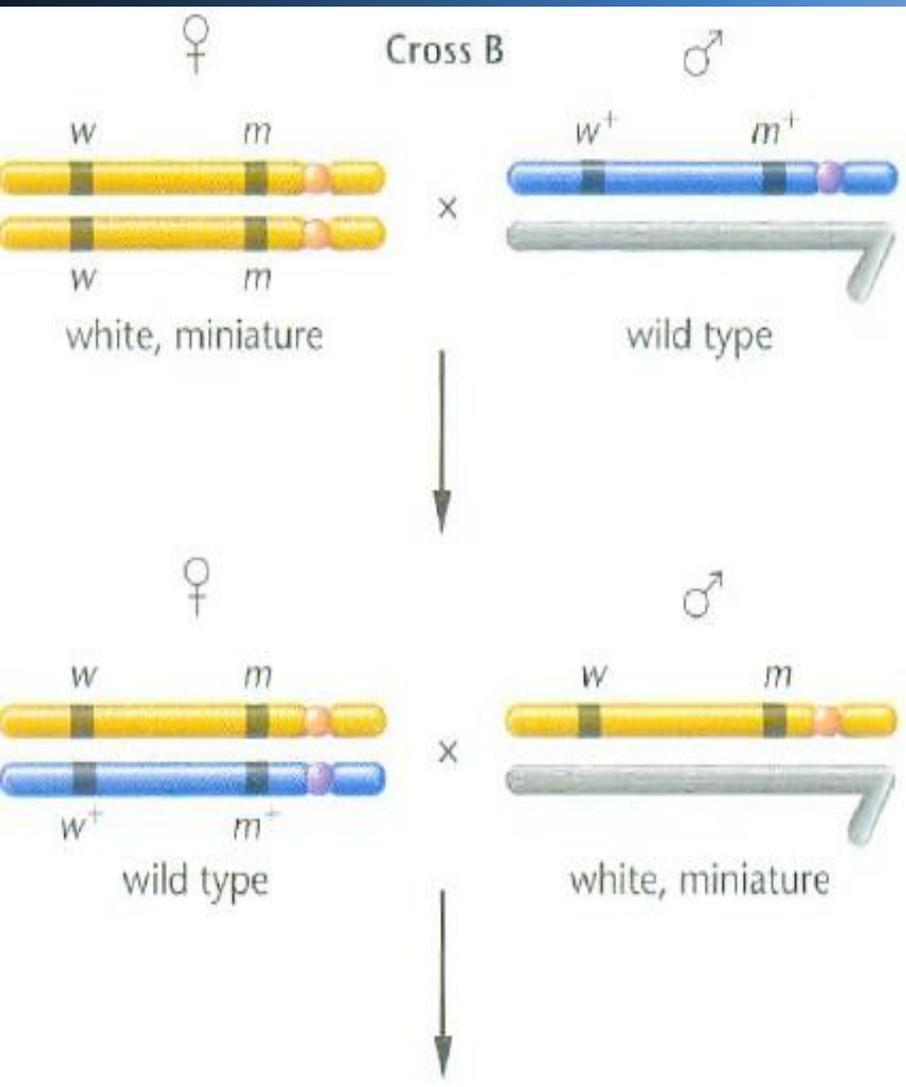
# Associazione genetica e mappatura negli eucarioti



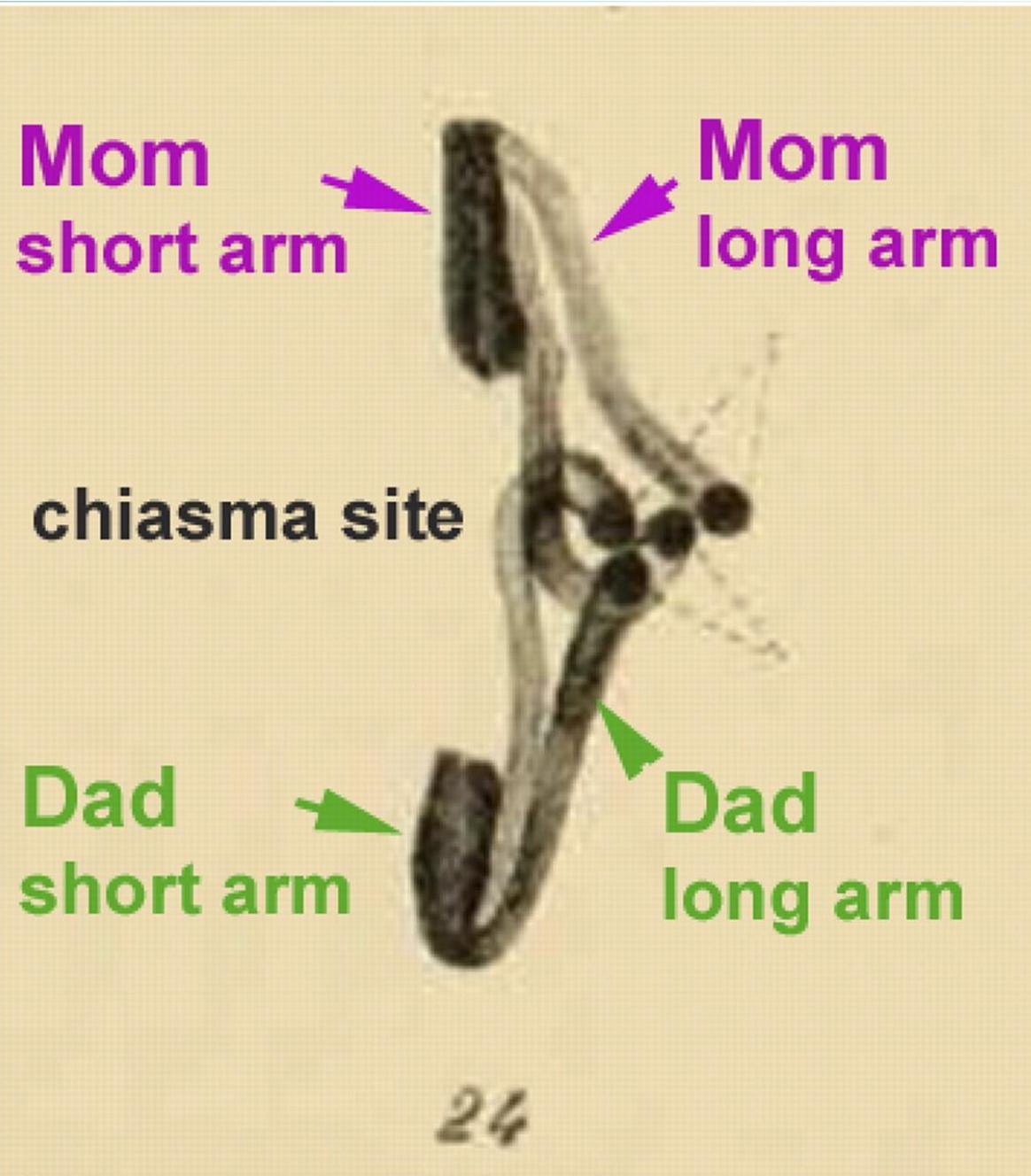
# Morgan e il crossing-over

Morgan stava studiando i caratteri X-linked. Tutto bene quando studiava un solo carattere alla volta ma quando ha cominciato a seguire 2 caratteri...





Anaphase I from Janssens's original article: segregation of a pair of homologous chromosomes exhibiting one chiasma (figure 24 in Janssens's 1909 article).



# Deduzione di Morgan

Janssens e colleghi avevano citologicamente evidenziato in meiosi delle strutture particolari (chiasmi)

Morgan propose che 2 geni che fossero su un cromosoma fossero soggetti o meno alla formazione di chiasmi tra di loro in modo proporzionale alla loro distanza

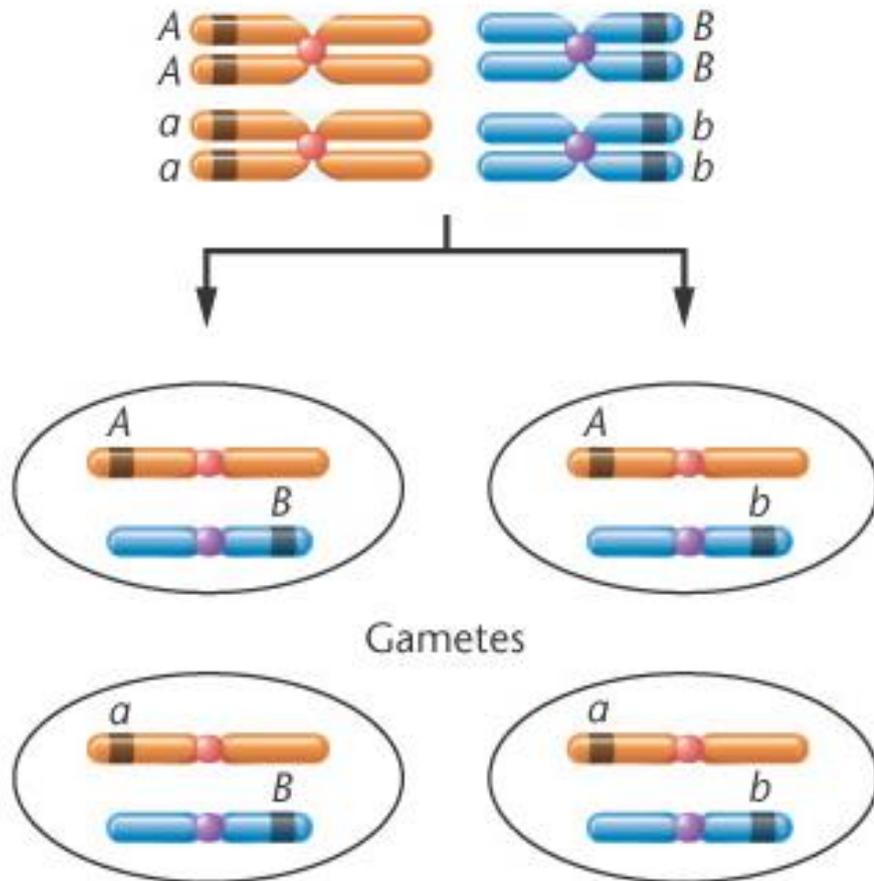
# I geni sintenici

l'associazione di due geni, responsabili di due diverse caratteristiche su uno stesso cromosoma, in base a esperimenti di ibridazione cellulare.

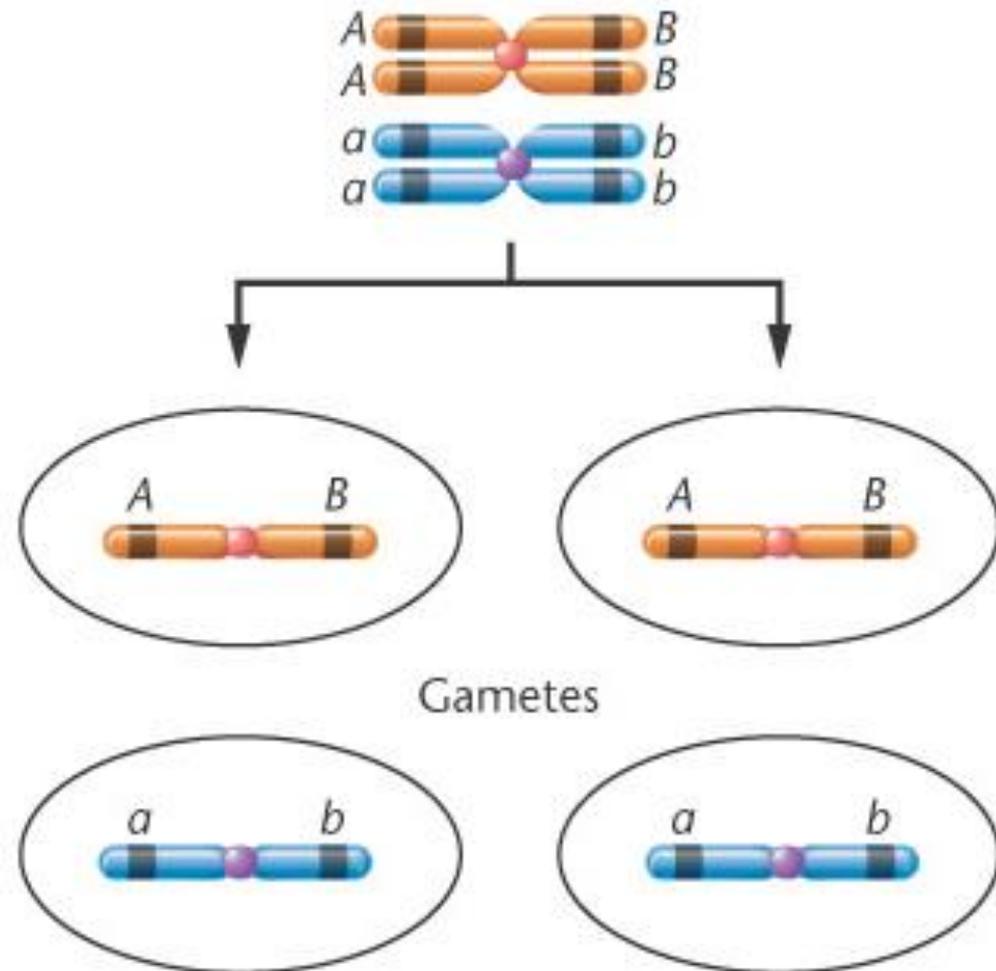
Due geni sono concatenati se non si trasmettono ciascuno in modo indipendente rispetto all'altro, cioè se sono localizzati sullo stesso cromosoma.

# Co-segregazione

(a) Independent assortment: Two genes on two different homologous pairs of chromosomes

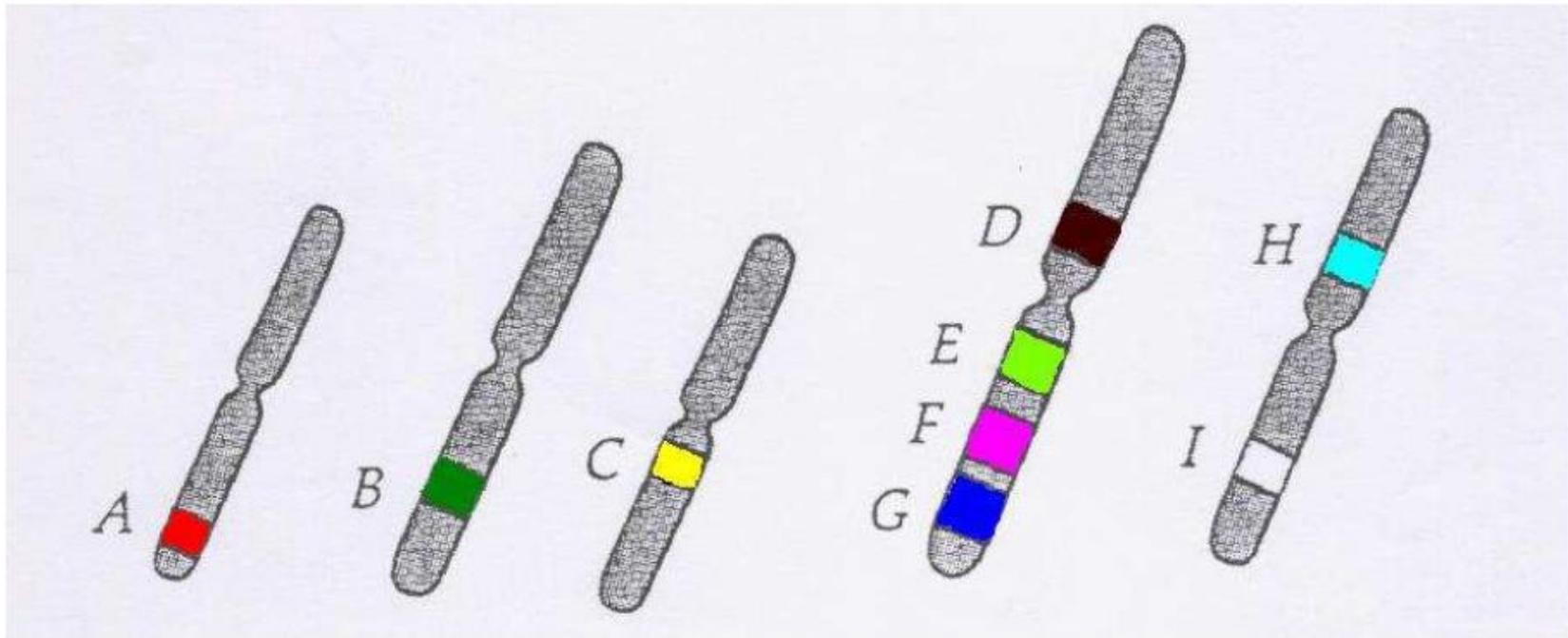


) Linkage: Two genes on a single pair of homologs; no exchange occurs



# Geni concatenati e gruppi di concatenazione

Geni localizzati sullo stesso cromosoma appartengono allo stesso gruppo di concatenazione.



A,B,C: Geni non concatenati

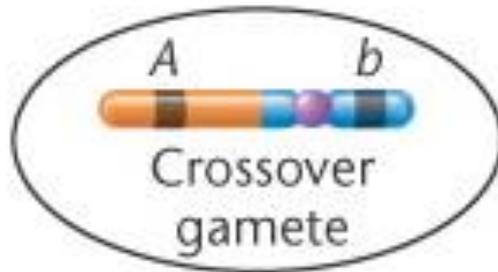
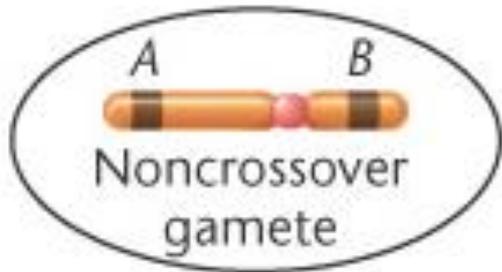
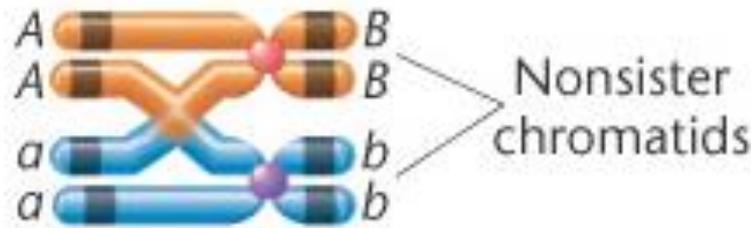
D,E,F,G: Geni dello stesso gruppo di concatenazione

H,I: Geni dello stesso gruppo di concatenazione

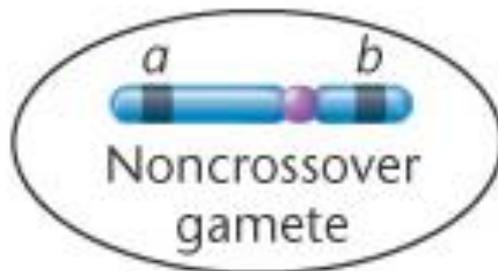
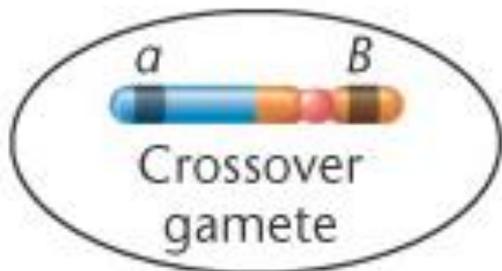
(A),(B),(C),(D-E-F-G), (H-I) : Gruppi di concatenazione

# Il crossing-over produce gameti ricombinanti

Linkage: Two genes on a single pair of homologs; exchange occurs between two nonsister chromatids



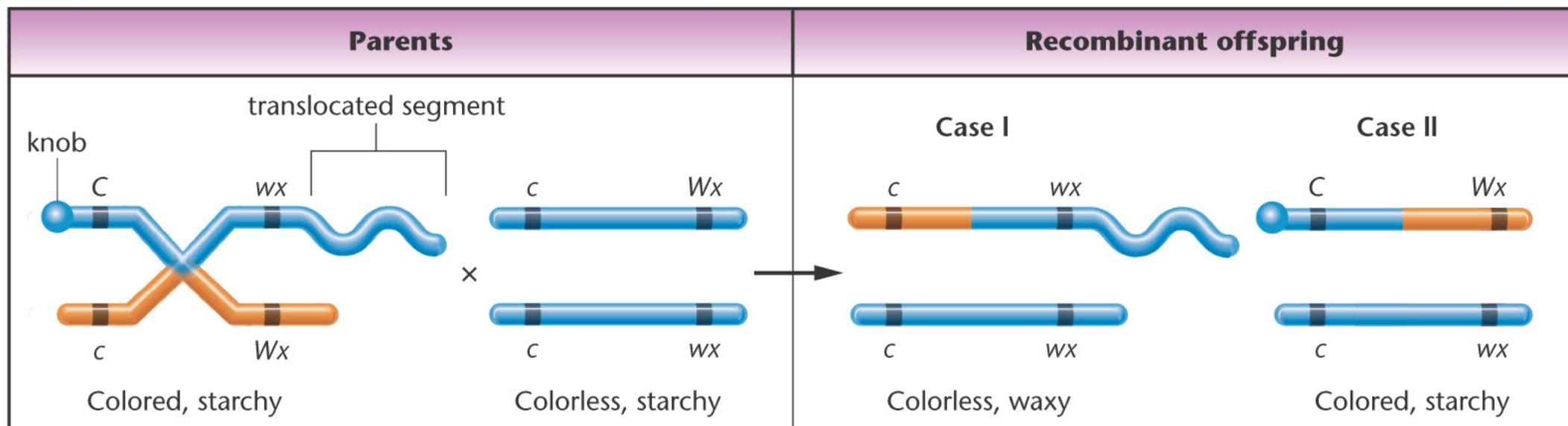
Gametes



La percentuale di gameti ricombinanti non raggiunge il 50%

# Evidenze che abbiamo uno scambio di materiale genetico

Analisi in mais (B. McClintock e H. Creighton).  
Studiavano 2 geni colore del seme e composizione endosperma (amido o ceroso) su un cromosoma 9 particolare (knob e traslocazione 8)



# Simbologia

<b>Cis</b> (accoppiamento)	AB/ab	$\frac{A}{a}$	$\frac{B}{b}$
<b>Trans</b> (repulsione)	Ab/aB	$\frac{A}{a}$	$\frac{b}{B}$

- Alleli situati sullo stesso cromosoma omologo NON sono separati da segni di interpunzione
- La barra trasversale separa i due cromosomi omologhi
- Alleli scritti nel MEDESIMO ordine su entrambi gli omologhi
- Quando l'associazione è ignota usare un punto centrale (A/a · D/d)

# Associazione genetica in cis e trans

Consideriamo i geni associati A e B in un doppio eterozigote \*.

Sono possibili due diverse configurazioni:

---A-----B---

---a-----b---

---A-----b---

---a-----B---

**in cis** (con disposizione degli alleli in accoppiamento)

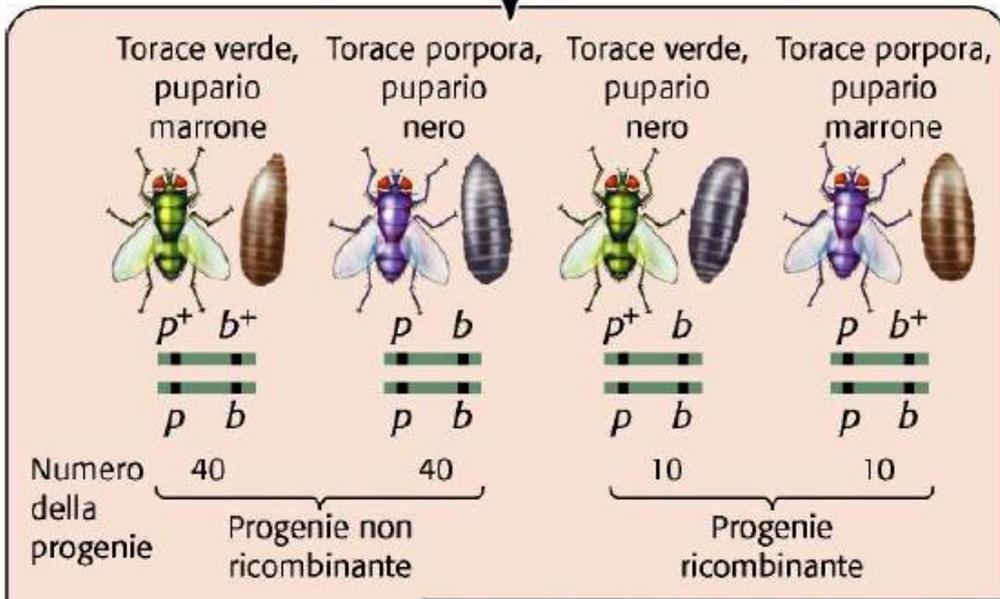
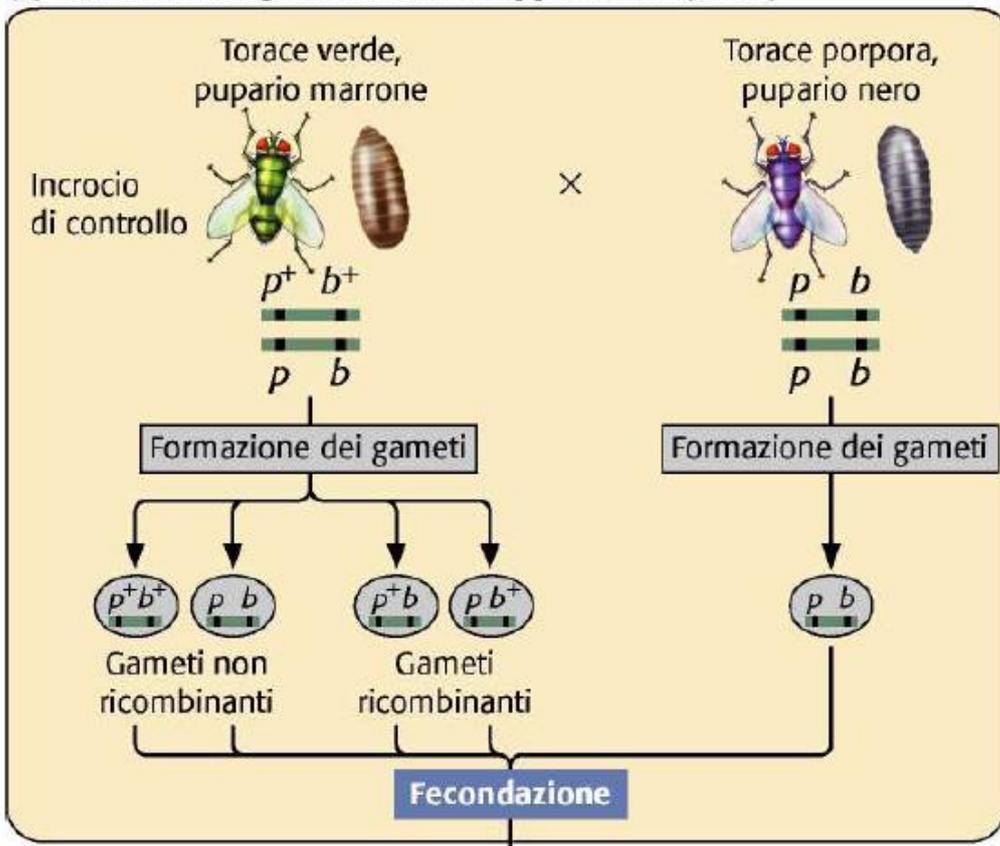
**in trans** (con disposizione in repulsione)

\*i gameti prodotti dal genitore eterozigote saranno:

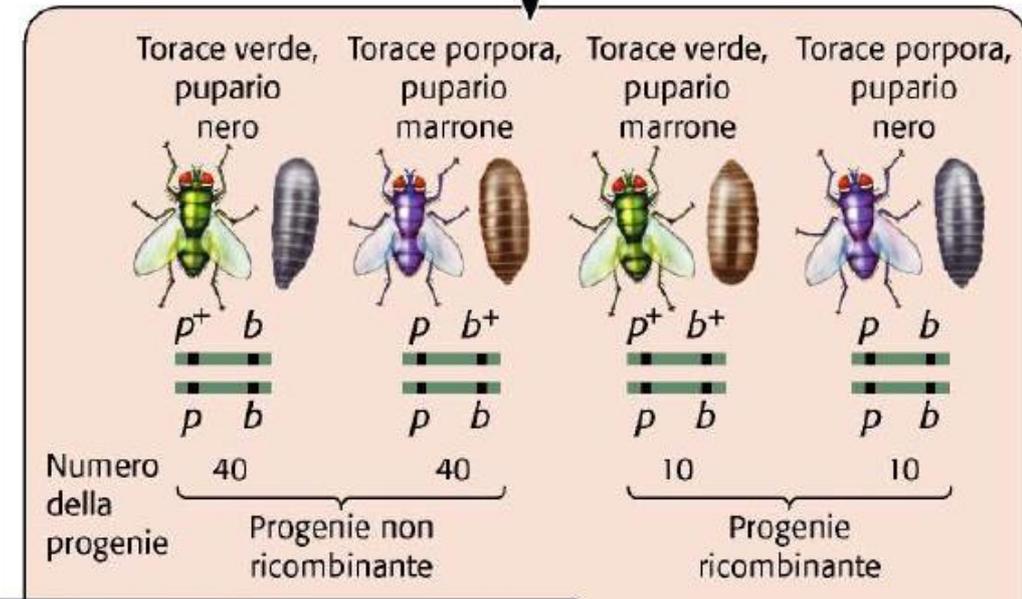
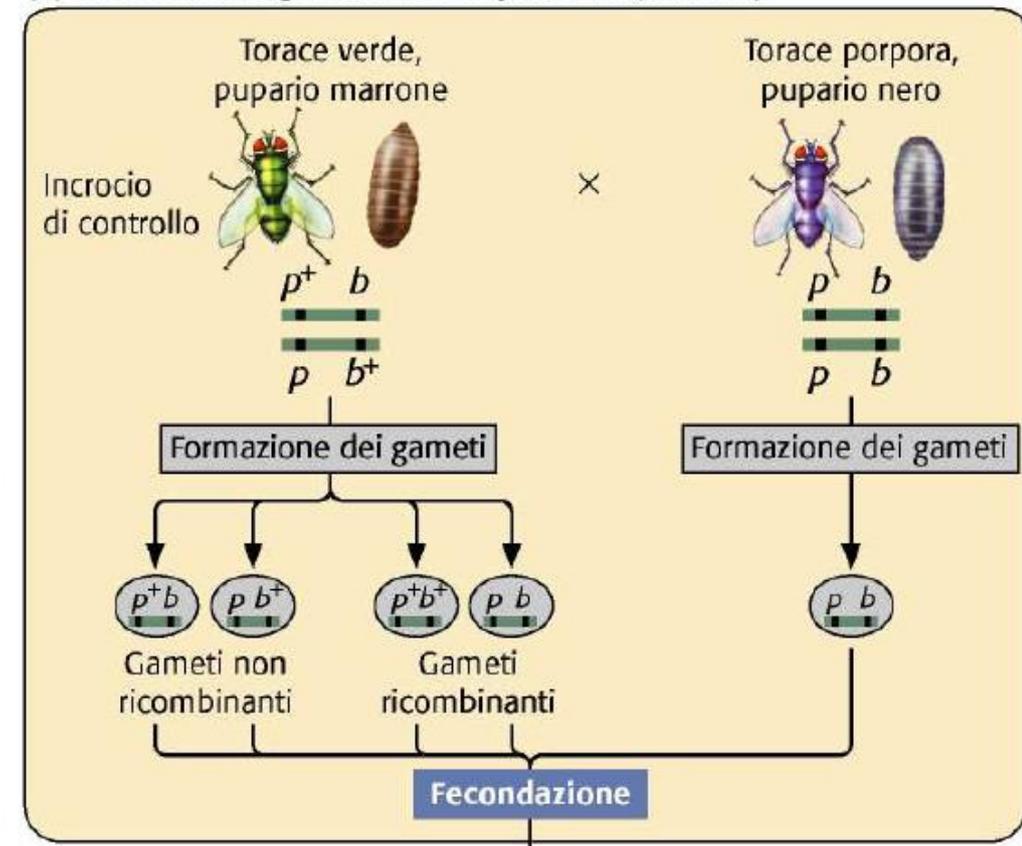
$\frac{1}{2}$  AB e  $\frac{1}{2}$  ab      se la configurazione è in cis

$\frac{1}{2}$  Ab e  $\frac{1}{2}$  aB      se la configurazione è in trans

(a) Alleli in configurazione di accoppiamento (in cis)



(b) Alleli in configurazione di repulsione (in trans)



**Conclusion:** I fenotipi della progenie sono gli stessi, ma differiscono per numero a seconda che gli alleli siano in configurazione di accoppiamento o di repulsione.

# Sturtevant e la mappatura

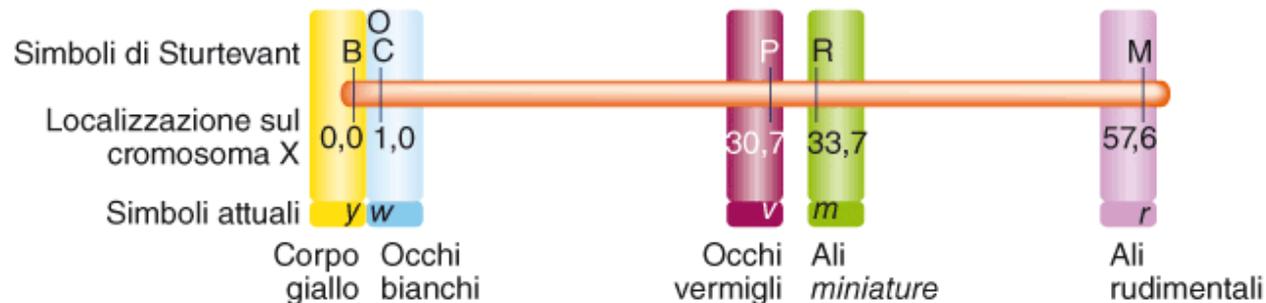
**Tabella 6.1** Estratto dei risultati dei test-cross di Sturtevant

<i>Coppia di geni considerata (nome attuale)</i>	<i>Numero di individui ricombinanti/totale</i>	<i>Percentuale di ricombinazione</i>
<i>y - v</i>	1464 / 4551	32,2
<i>w - v</i>	471 / 1584	29,7
<i>y - w</i>	214 / 21736	1,0
<i>w - m</i>	2062 / 6116	33,7
<i>y - m</i>	115 / 324	35,5
<i>v - m</i>	17 / 573	3,0

Per ogni coppia di geni è stato fatto un *test-cross*, incrociando una femmina doppia eterozigote con un maschio omozigote recessivo, e nella progenie sono stati contati gli individui con fenotipo ricombinante.

**La somma 1 e 2 è circa uguale a 3.  
Proprietà additive della ricombinazione?  
Ovvero variazione della forza del *linkage***

# Sturtevant e la mappatura



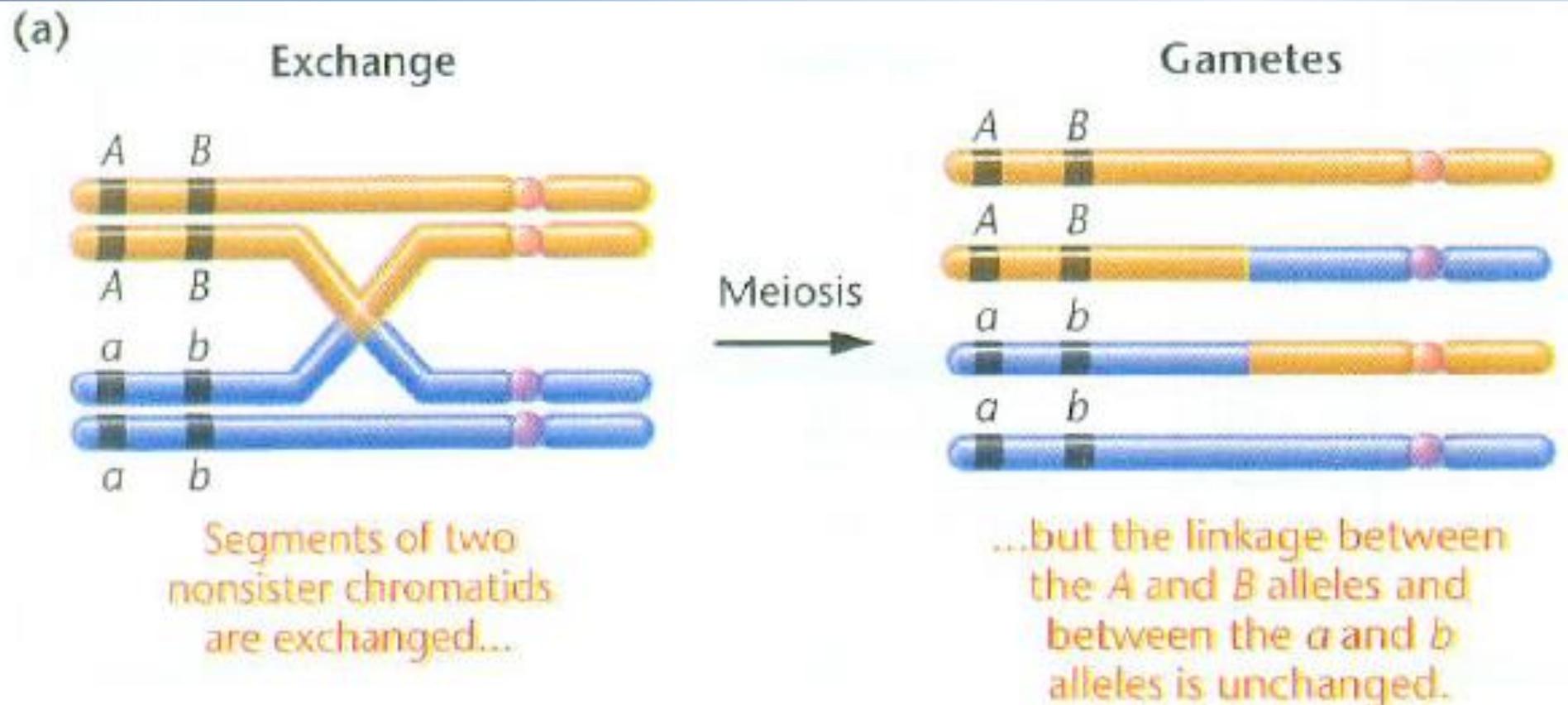
**FIGURA 6.5 ► Mappa genetica di *Drosophila* elaborata da Sturtevant.** Nella mappa genetica di Sturtevant, i geni sono allineati lungo il cromosoma lineare in base alle rispettive distanze dal gene *y*. I geni sono quelli che specificano il corpo giallo (*y*), gli occhi bianchi (*w*), gli occhi vermigli (*v*), le ali *miniature* (*m*) e le ali rudimentali (*r*). Nella parte alta della mappa sono riportati i nomi dei geni utilizzati da Sturtevant.

Con Bridges mapparono in seguito anche i geni sugli autosomi

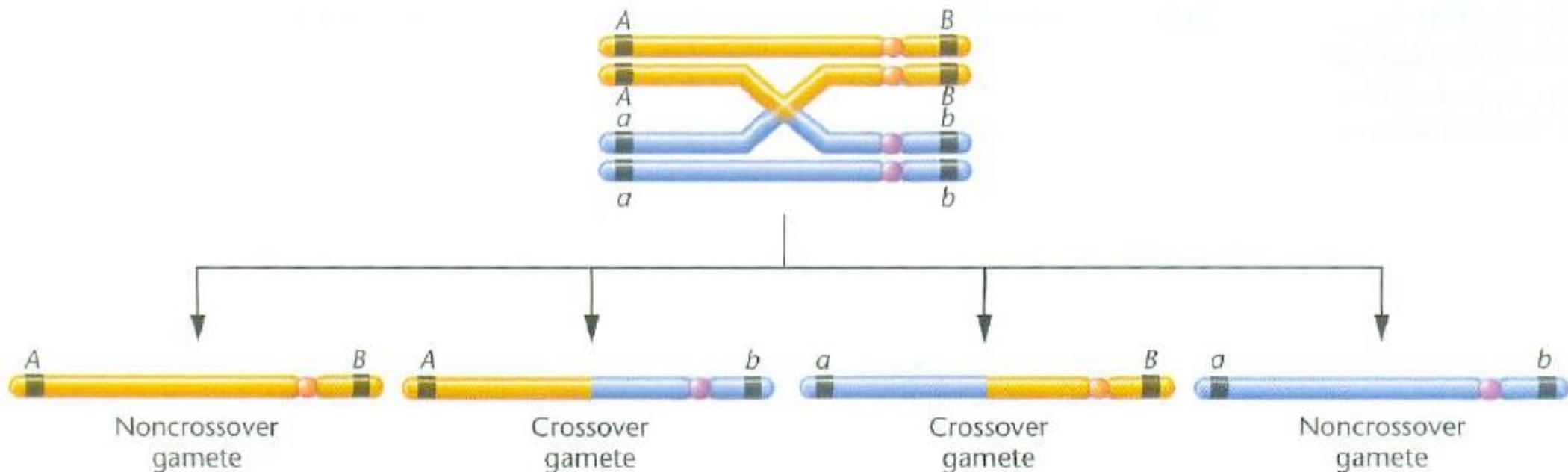
# Crossing-over singoli

Come la distanza influisce il numero di crossing-over.

Le ricombinazione su una tetrate sono limitate



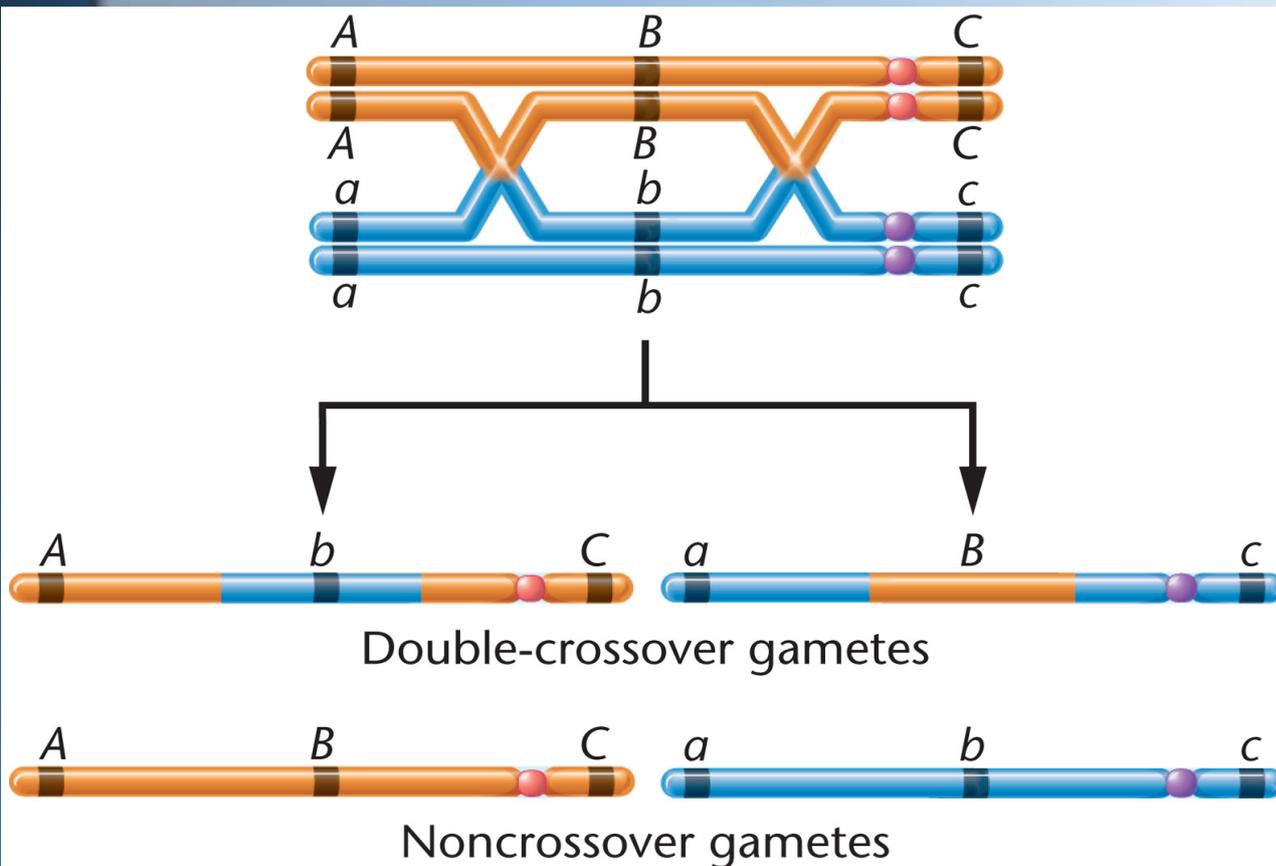
2 cromatidi rimangono sempre non ricombinanti  
Quindi quando si osserva il 20% di gameti ricombinanti abbiamo avuto la ricombinazione nel 40% delle meiosi



# Scambi multipli

I DCO permettono la mappatura dei geni.  
I 2 CO sono eventi indipendenti. Prodotto delle singole  
probabilità.

Quindi evento abbastanza raro



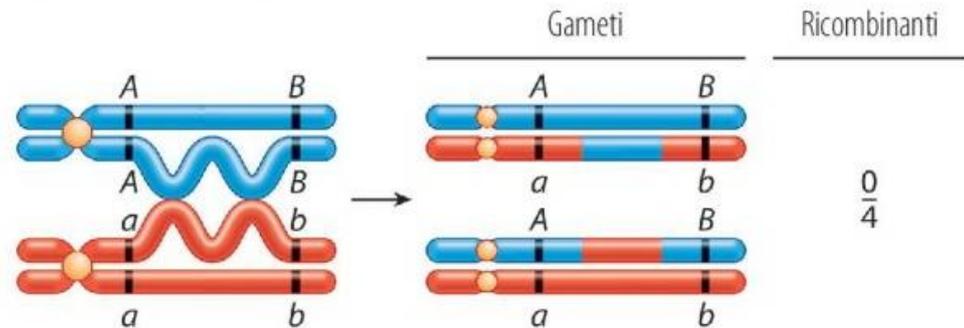
20% CO tra A e B  
30% CO tra B e C  
DCO 6%

Bisogna analizzare una  
grande progenie

# Doppio crossing-over

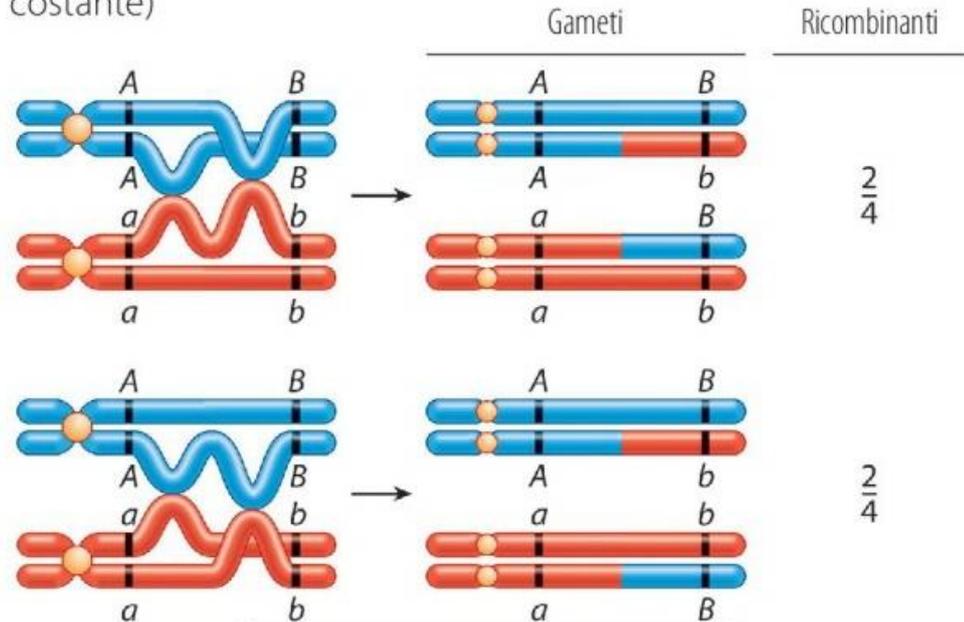
- per ogni singola meiosi un evento di crossing multiplo può interessare cromatidi diversi generando o meno cromosomi ricombinanti
- nella totalità delle meiosi i crossing over multipli producono mediamente un 50% di prodotti ricombinanti

(a) Doppio crossing-over tra due filamenti (tre modi equivalenti, una posizione è costante)



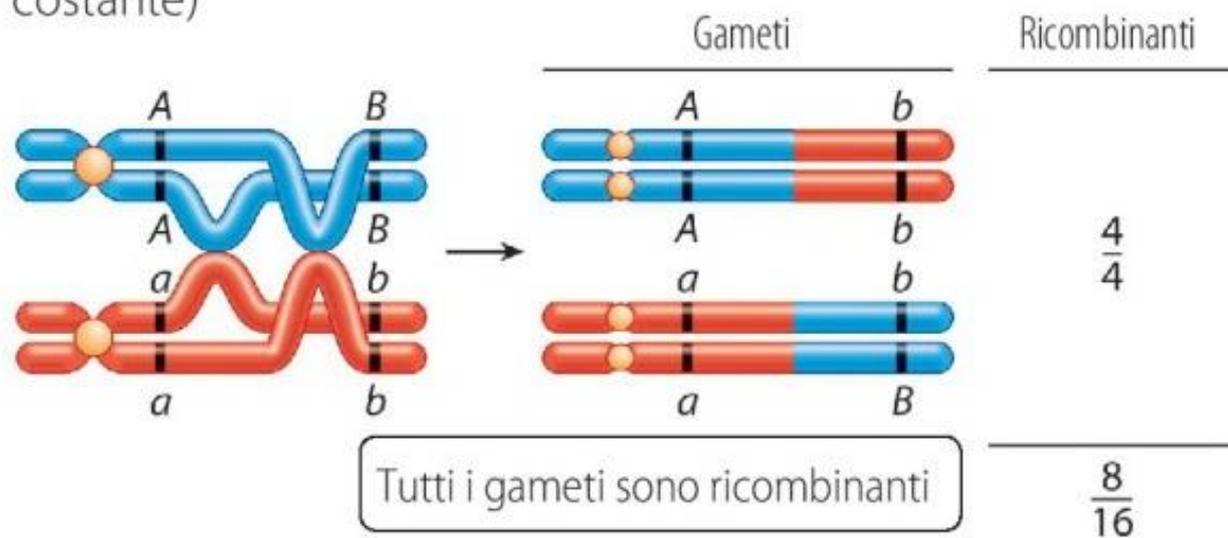
Nessun gamete ricombinante prodotto da doppio crossing-over tra due filamenti

(b) Doppio crossing-over a tre filamenti (una posizione è costante)



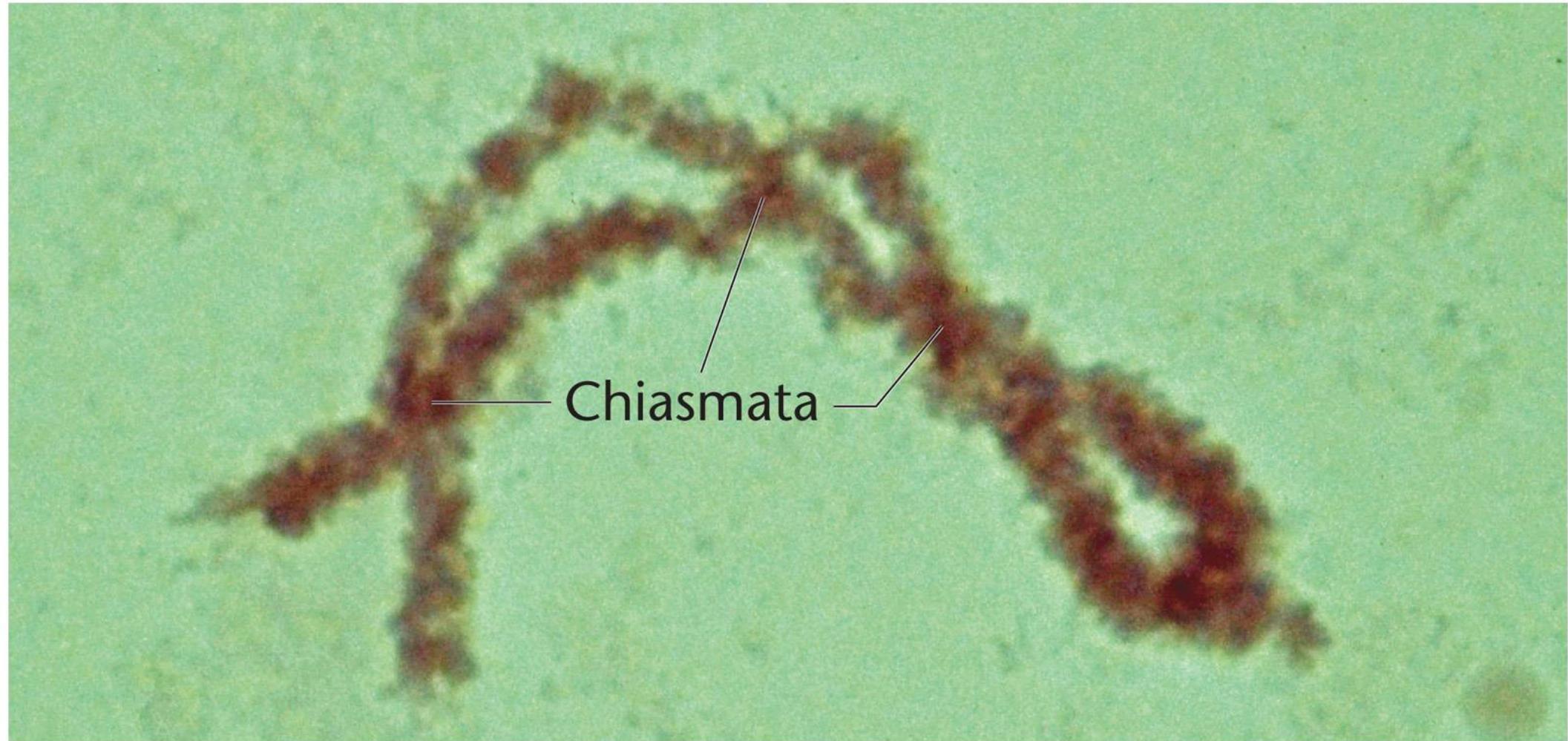
Metà dei gameti sono ricombinanti

(c) Crossing-over a quattro filamenti (una posizione è costante)



**Figura 5.11 Risultati di doppi crossing-over.** Doppi crossing-over tra due geni che coinvolgono due, tre o tutti e quattro i cromatidi portano nell'insieme a un massimo del 50% di gameti ricombinanti.

Il limite di ricombinazione è 50%.



Chiasmata

# Test per verificare la presenza di ricombinazione

Classi fenotipiche della progenie	<i>Aa Bb</i> × <i>aa bb</i>		Calcolo del $\chi^2$		
	Frequenze osservate ( $f_o$ )	Frequenze attese ( $f_a$ )	$(f_o - f_a)$	$(f_o - f_a)^2$	$(f_o - f_a)^2 / f_a$
Ab	96	80	16	256	3,20
aB	94	80	14	196	2,45
AB	62	80	-18	324	4,05
ab	68	80	-12	144	1,80
<b>Totale</b>	<b>320</b>	<b>320</b>	<b>0</b>		<b>11,5</b>

**FIGURA 6.6 ► Risultati di un reincrocio di prova con geni concatenati e verifica statistica della concatenazione.** Sono riportati i numeri degli individui osservati in ciascuna classe fenotipica insieme a quelli attesi nel caso di segregazione indipendente. Il test del  $\chi^2$  riportato è relativo a tre gradi di libertà (quattro classi fenotipiche meno uno) e il suo valore soglia per  $\alpha = 0,05$  è 7,81.

# Mappatura a 3 punti

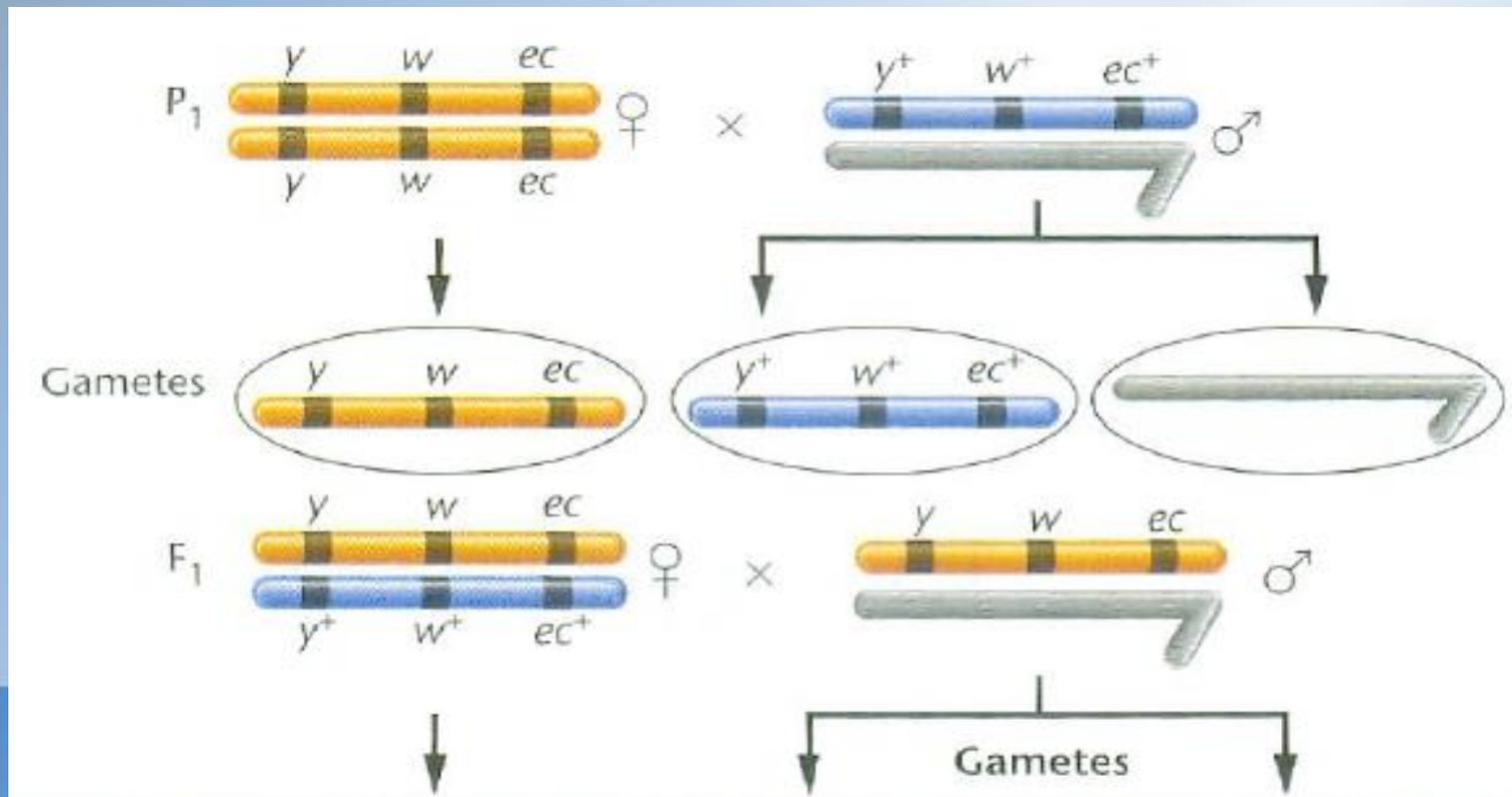
## Assunti:

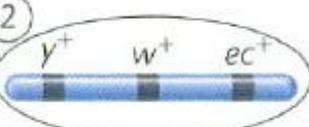
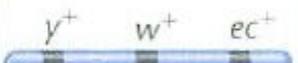
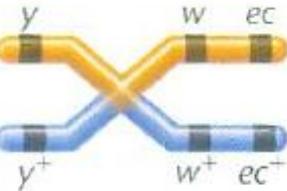
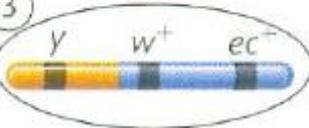
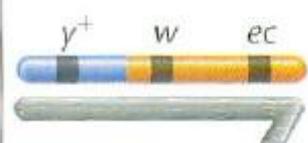
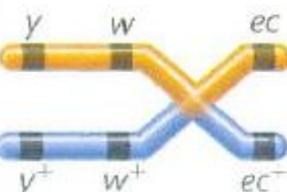
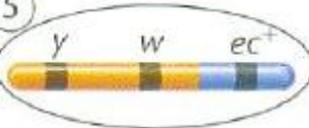
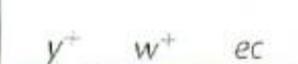
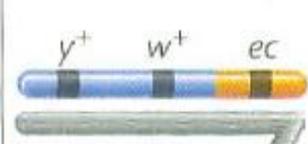
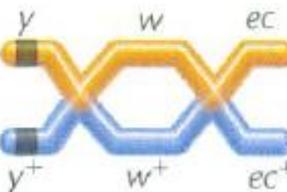
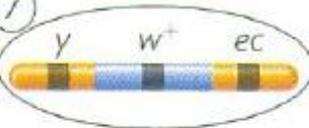
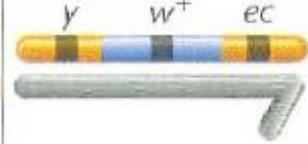
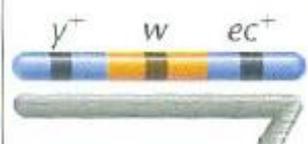
- 1) I loci analizzati devono essere in eterozigosi
- 2) I gameti prodotti devono essere analizzati osservando il fenotipo
- 3) Gli esperimenti devono prevedere un congruo numero di progenie

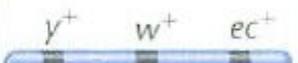
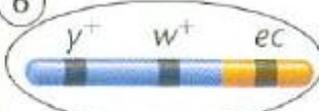
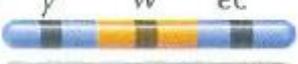
# Mappatura a tre punti

Analizziamo il seguente incrocio a tre punti X-linked.

Yellow (corpo giallo), white (occhio bianco) e echinus (occhi arricciati)



Origin of female gametes	Gametes			F <sub>2</sub> phenotype	Observed Number	Category, total, and percentage
NCO  	① 	 		y w ec	4685	Non-crossover  9444 94.44%
	② 	 	 	y <sup>+</sup> w <sup>+</sup> ec <sup>+</sup>	4759	
SCO 	③ 	 		y w <sup>+</sup> ec <sup>+</sup>	80	Single crossover between y and w  150 1.50%
	④ 	 		y <sup>+</sup> w ec	70	
SCO 	⑤ 	 		y w ec <sup>+</sup>	193	Single crossover between w and ec  400 4.00%
	⑥ 	 		y <sup>+</sup> w <sup>+</sup> ec	207	
DCO 	⑦ 	 		y w <sup>+</sup> ec	3	Double crossover between y and w and between w and ec  6 0.06%
	⑧ 	 		y <sup>+</sup> w ec <sup>+</sup>	3	

Origin of female gametes	Gametes			F <sub>2</sub> phenotype	Observed Number	Category, total, and percentage
NCO  	① 	 	 	y w ec	4685	Non-crossover  9444 94.44%
	② 	 	 	y <sup>+</sup> w <sup>+</sup> ec <sup>+</sup>	4759	
SCO  	③ 	 	 	y w <sup>+</sup> ec <sup>+</sup>	80	Single crossover between y and w  150 1.50%
	④ 	 	 	y <sup>+</sup> w ec	70	
SCO  	⑤ 	 	 	y w ec <sup>+</sup>	193	Single crossover between w and ec  400 4.00%
	⑥ 	 	 	y <sup>+</sup> w <sup>+</sup> ec	207	
DCO  	⑦ 	 	 	y w <sup>+</sup> ec	3	Double crossover between y and w and between w and ec  6 0.06%
	⑧ 	 	 	y <sup>+</sup> w ec <sup>+</sup>	3	

# Calcolo delle distanze

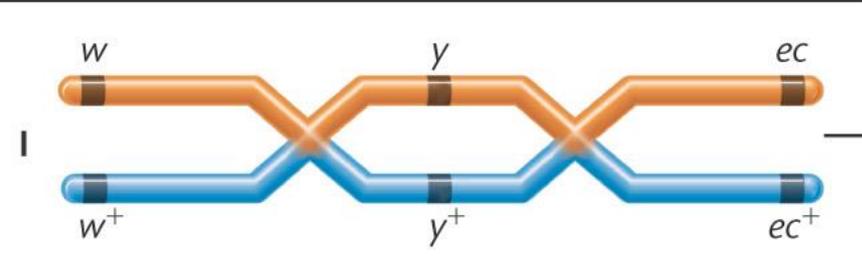
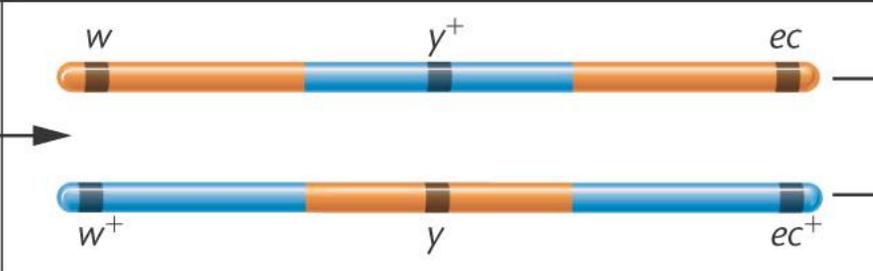
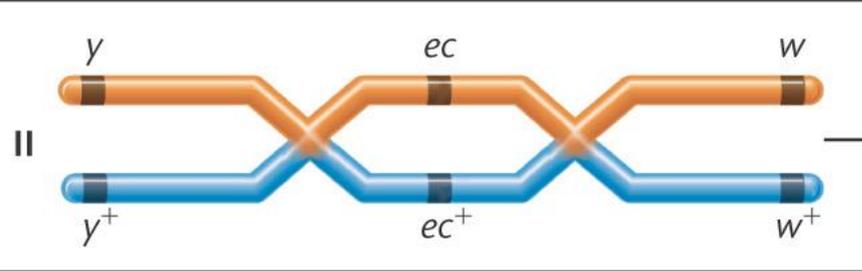
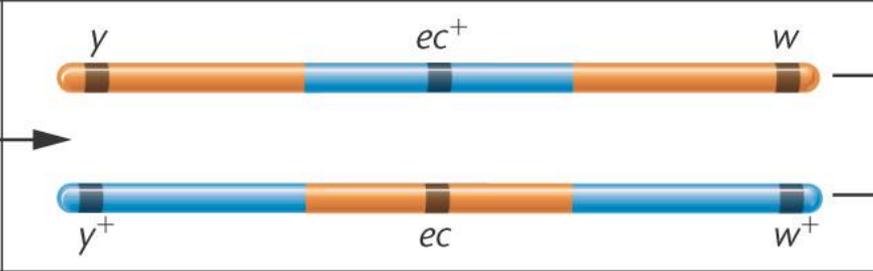
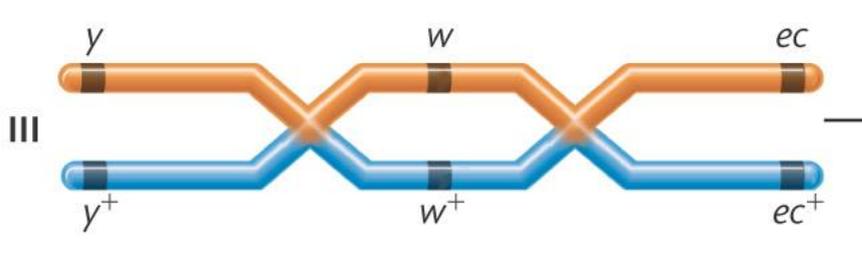
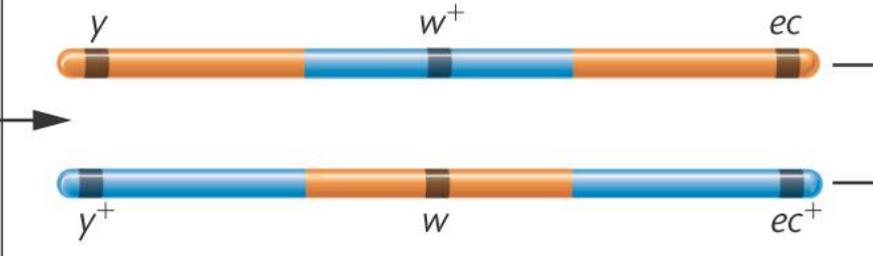
La distanza tra y e w è uguale alla somma di tutti i CO tra di loro e quindi  $(80 + 70 + 3 + 3)/10000$   
1,56 % o unità di mappa (mu)

Calcolate anche la distanza tra w e ec

# Come determinare la sequenza dei geni?

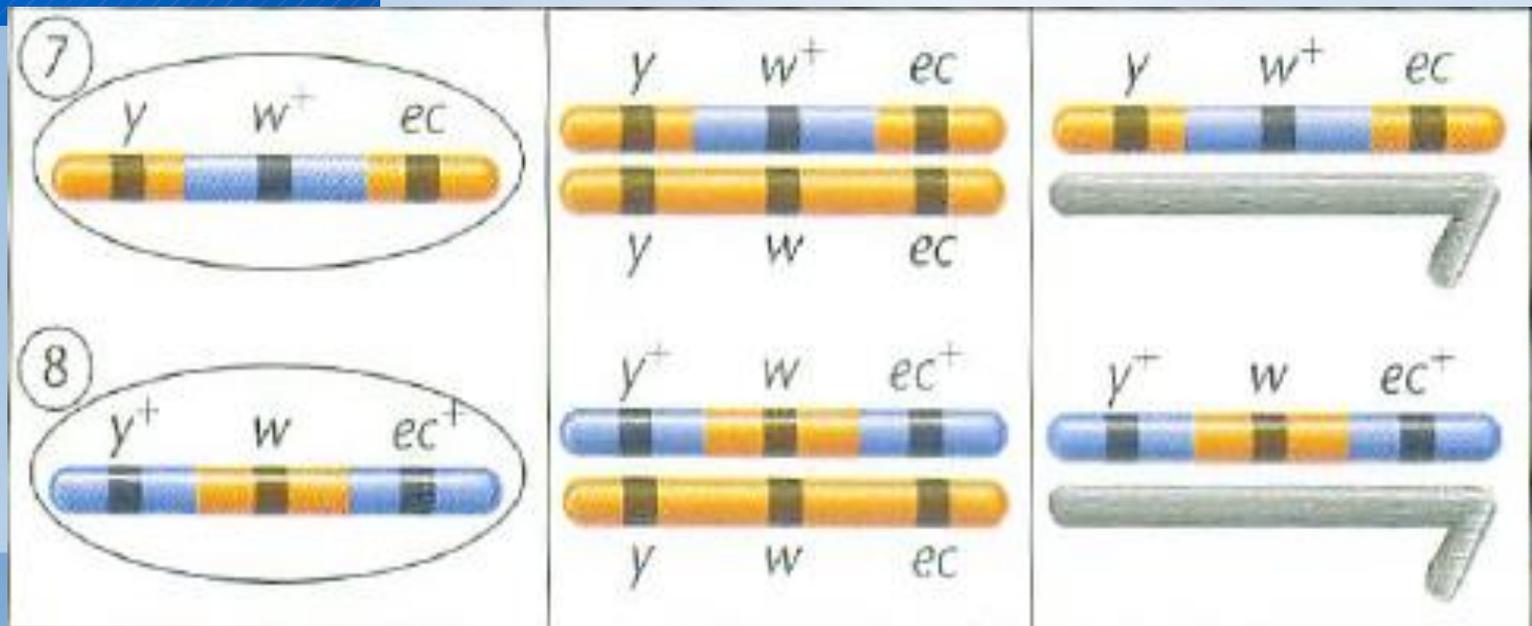
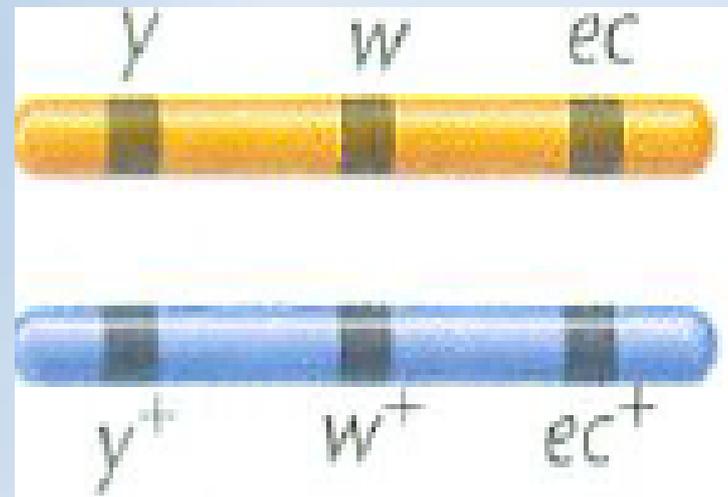
## Metodo 1

individuare quale ordine di geni produce la classe del doppio crossing

Three theoretical sequences	Double-crossover gametes	Phenotypes
<p>I</p> 		<p>white, echinus yellow</p>
<p>II</p> 		<p>yellow, white echinus</p>
<p>III</p> 		<p>yellow, echinus white</p>

## Metodo 2

il gene che ricombina con gli altri due, confrontando le classi parentali e dei doppi ricombinanti, è il gene centrale



# Determiniamo ora sia l'ordine che la mappa genetica (autosomi)

(b) Actual results of mapping cross\*

Phenotypes of offspring	Number	Total and percentage	Exchange classification
+ <i>v</i> <i>bm</i> <i>pr</i> +    +	230 237	467 42.1%	Noncrossover (NCO)
+    + <i>bm</i> <i>pr</i> <i>v</i> +	82 79	161 14.5%	Single crossover (SCO)
+ <i>v</i> + <i>pr</i> + <i>bm</i>	200 195	395 35.6%	Single crossover (SCO)
<i>pr</i> <i>v</i> <i>bm</i> +    +    +	44 42	86 7.8%	Double crossover (DCO)

\* The sequence *pr* – *v* – *bm* may or may not be correct

Allele arrangement and sequence	Testcross phenotypes	Explanation
<p>(a)</p>	<p>+ v bm and pr + +</p>	<p>Noncrossover phenotypes provide the basis of determining the correct arrangement of alleles on homologs</p>
<p>(b)</p>	<p>+ + bm and pr v +</p>	<p>Expected double-crossover phenotypes if v is in the middle</p>
<p>(c)</p>	<p>+ + v and pr bm +</p>	<p>Expected double-crossover phenotypes if bm is in the middle</p>
<p>(d)</p>	<p>v pr bm and + + +</p>	<p>Expected double-crossover phenotypes if pr is in the middle <i>(This is the actual situation.)</i></p>
<p>(e)</p>	<p>v pr + and + + bm</p>	<p>Given that (a) and (d) are correct, single-crossover phenotypes when exchange occurs between v and pr</p>
<p>(f)</p>	<p>v + + and + pr bm</p>	<p>Given that (a) and (d) are correct, single-crossover phenotypes when exchange occurs between pr and bm</p>
<p>(g)</p> <p>Final map</p>		

# L'INTERFERENZA

- un evento di crossing rende meno probabile (interferisce con) un secondo evento di crossing in una regione vicina

?

$$\text{freq (DCO)} = \text{freq (SCO1)} \times \text{freq (SCO2)}$$

NO

$$(\text{DCO}) \text{ attesi} = \text{freq (SCO1)} \times \text{freq (SCO2)} \times \text{TOTALE}$$

$$\text{coincidenza} = (\text{DCO}) \text{ osservati} / (\text{DCO}) \text{ attesi}$$

$$\text{interferenza} = 1 - C$$

$$I = 1, C = 0 \quad \text{non DCO}$$

$$0 < I < 1, C < 1 \quad \text{DCO oss.} < \text{DCO att.}$$

# INTERFERENZA E COEFFICIENTE DI COINCIDENZA

Tra  $v$  e  $pr$  la distanza è 22,3 mu  
Tra  $pr$  e  $bm$  la distanza è 43,4 mu  
Il numero teorico di DCO è 9,7%  
In realtà ne osserviamo meno (7,8%)

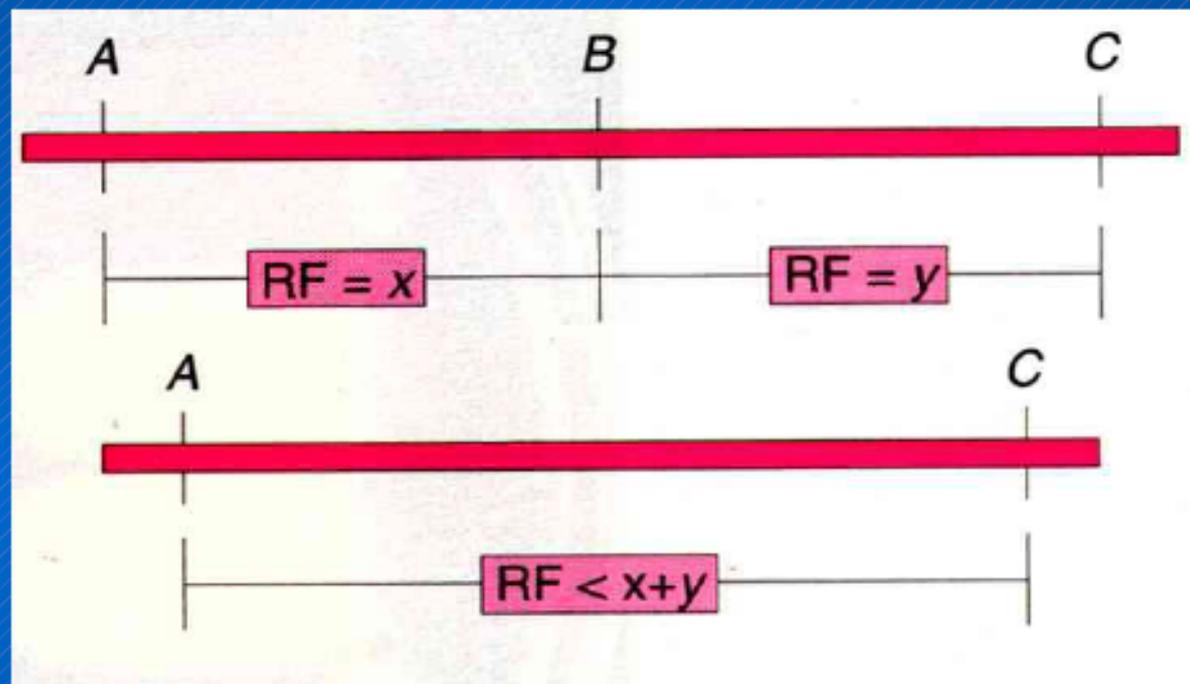
$$C = 0,078 / 0,097 = 0,804$$

$$I = 1,00 - 0,804 = 0,196$$

# Principio di mappatura

☞ la distanza di mappa è proporzionale alla frequenza di ricombinazione cioè alla **PROBABILITÀ** del verificarsi di eventi di crossing tra due geni

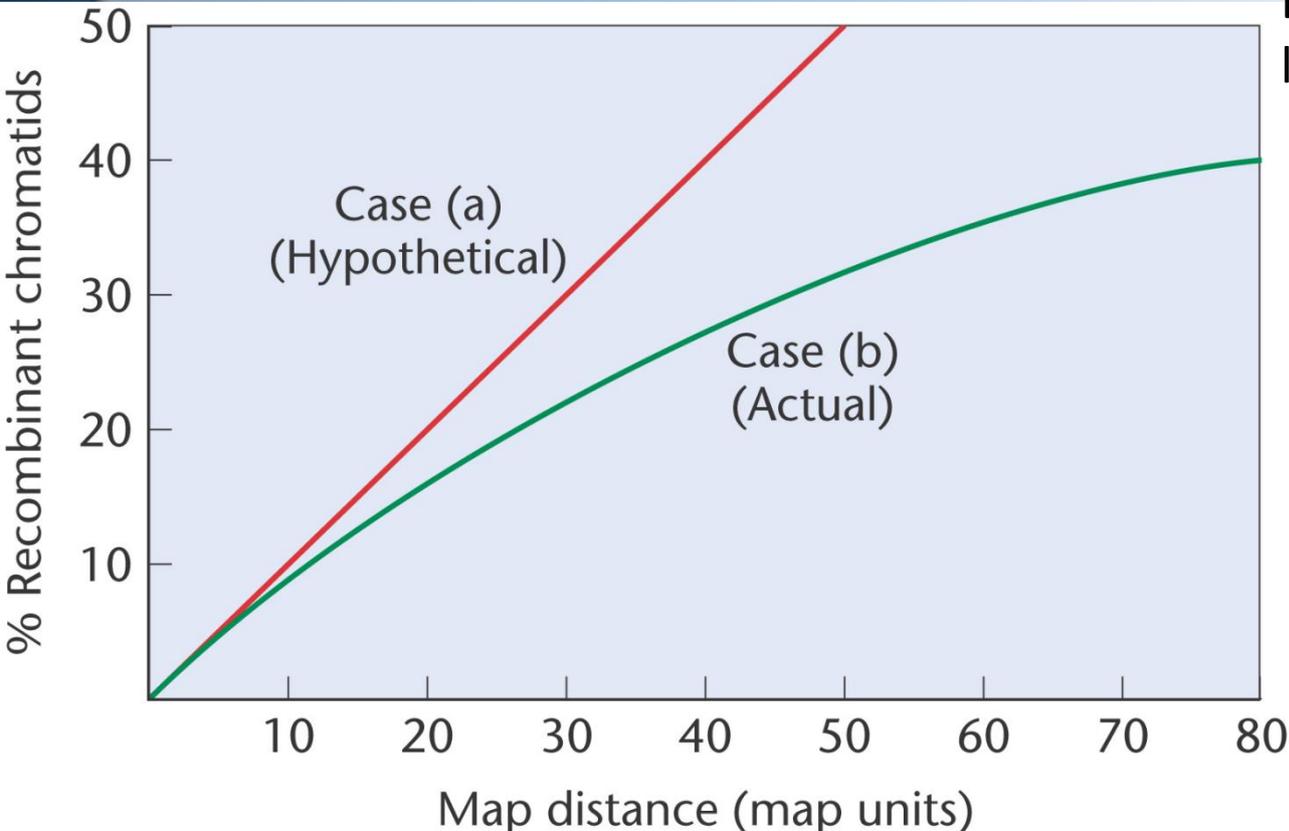
**MA:** i crossing multipli possono portare ad una "ricombinazione" con fenotipo parentale per cui si ha una sottostima della distanza



- le distanze calcolate più accuratamente sono quelle più corte
- sono più accurate le somme di due distanze corte

# Funzione di mappa

- i crossing over multipli sono rari
- la frequenza di crossing multipli può essere stimata con una distribuzione statistica (*distribuzione di Poisson*)
- la funzione di mappa mette in relazione la frequenza di ricombinazione e la distanza di mappa



La più semplice funzione di mappa è la funzione di Haldane

$$\omega = -1/2 \ln(1-2\theta)$$

$$\theta = 1/2[1 - \exp(-2\omega)]$$

dove  $\omega$  è la distanza di mappa e  $\theta$  è la frazione di ricombinazione

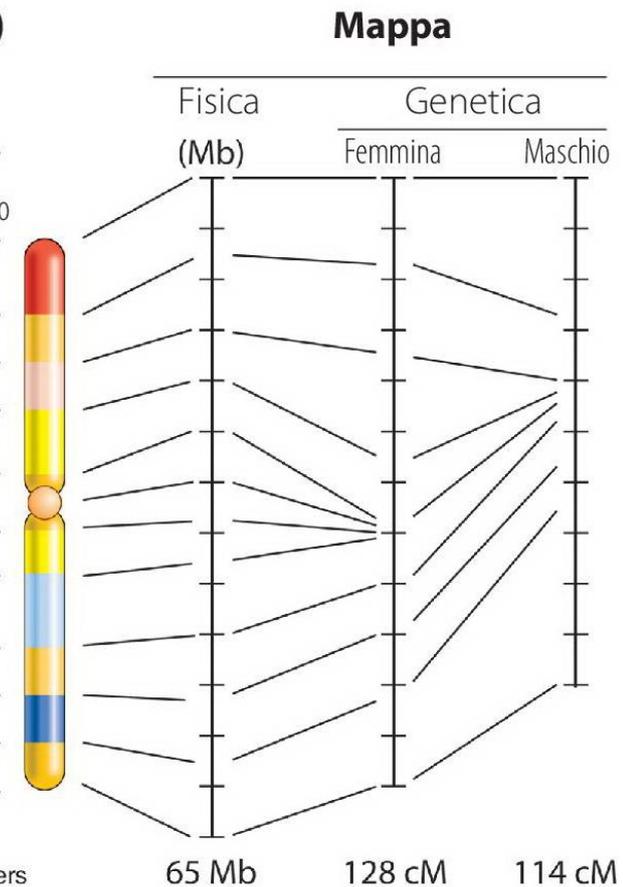
# Fattori biologici che influiscono sulla correttezza delle mappe genetiche

- Età
- Temperatura
- Nutrizione calcio e magnesio
- Sesso eterogamico < ricombinazione

In drosophila no CO nei maschi!

## CentiMorgans (cM) per regione

Regione	Femmina	Maschio
p13,3	14,9	43,1
p13,2	20,6	12,7
p13,1	14,8	3,8
p12	6,0	0,0
cen		
q12	12,0	0,0
q13,1	20,4	3,4
q13,2	10,7	2,3
q13,3	12,4	15,5
q13,4	16,2	33,7



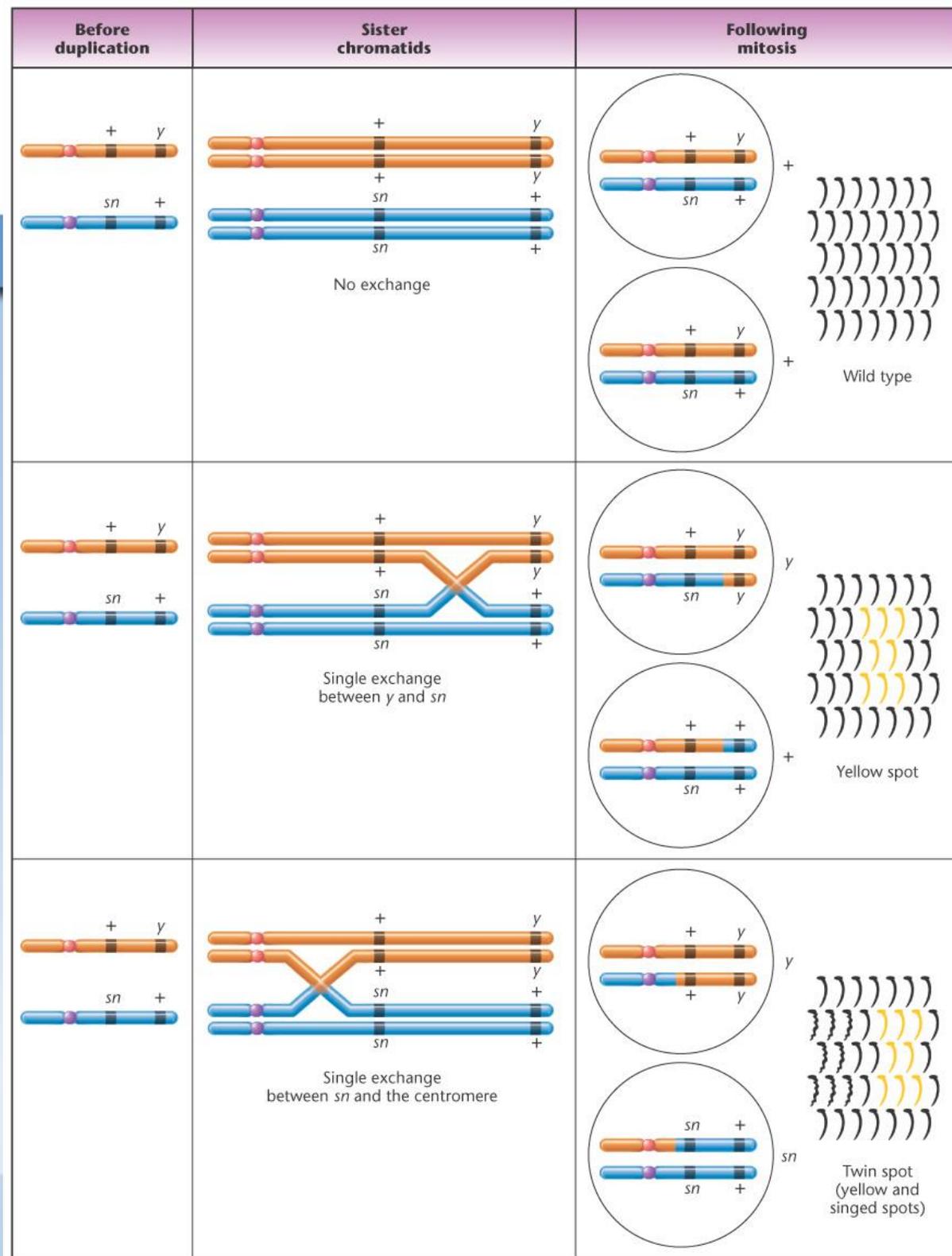
**Figura 5.13 Distanza fisica e distanza di ricombinazione sul cromosoma 19 umano, maschile e femminile.** Nella maggior parte degli organismi a riproduzione sessuata, nel sesso eterogamico i cromosomi hanno un minor numero di eventi di ricombinazione e mappe di ricombinazione più corte che nel sesso omogamico. Dati adattati da J.L. Weber et al (1993).

# Ricombinazione in mitosi

Ma la ricombinazione avviene durante la mitosi?

Non sempre e più frequentemente in alcuni organismi rispetto ad altri. es. funghi

Frequenza molto bassa meno 1% comparato alla ricombinazione meiotica.

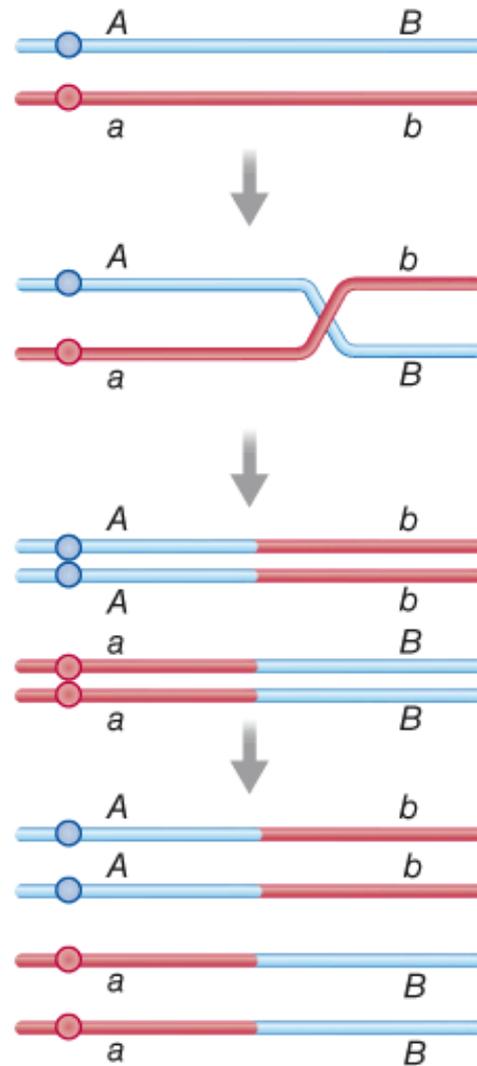


# CO e tetradi

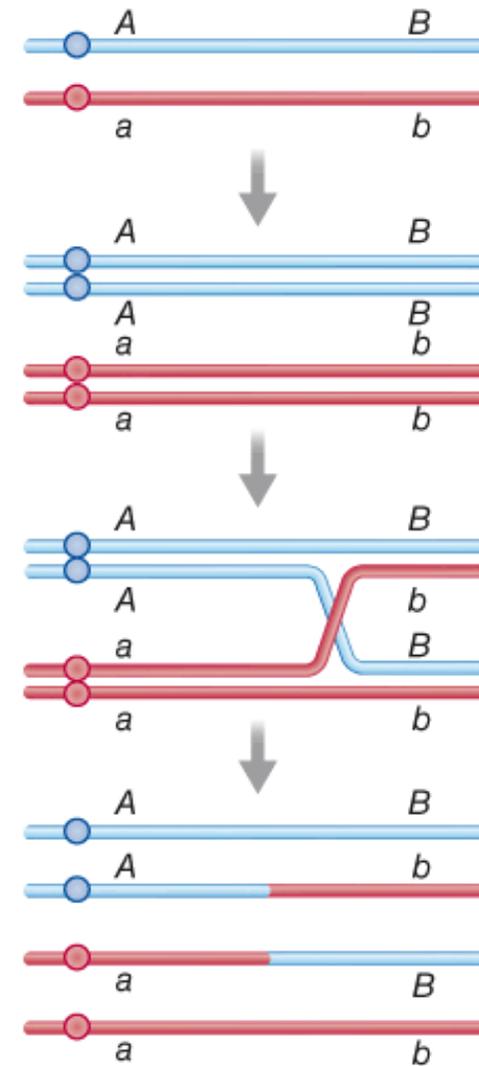
Abbiamo dato per scontato che il CO avvenga a livello di 4 cromatidi.

Ma se avvenisse prima della duplicazione del DNA?

### A. Stadio a due cromosomi



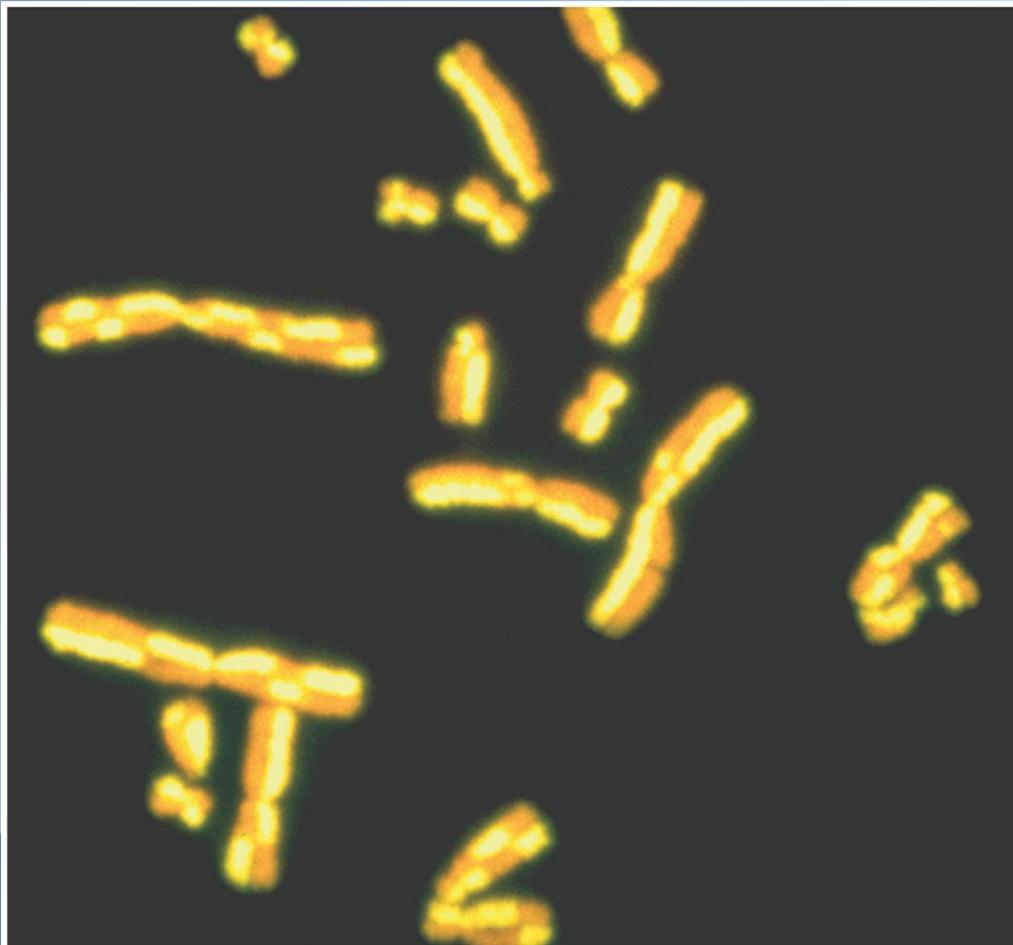
### B. Stadio a quattro cromatidi



**FIGURA 6.9 ► Dimostrazione che il *crossing-over* avviene allo stadio di 4 filamenti. (A)** Conseguenze del *crossing-over* se avvenisse tra cromosomi omologhi prima della duplicazione del DNA o **(B)** tra cromatidi non fratelli dopo che il DNA è stato replicato. L'ipotesi corretta è la B, perché in alcune tetradi si possono identificare 4 tipi diversi di spore, cosa che non sarebbe possibile se fosse corretta l'ipotesi A.

# SCE

Gli scambi avvengono anche tra cromatidi fratelli.  
Colorazione con BUdR



Cromosomi arlecchino

# Linkage analisi nell'uomo o comunque in specie con limitati pedigree

Piccoli pedigree per un'analisi statistica affidabile.

Se il linkage è molto stretto in alcuni casi possiamo analizzarlo

es. Rh e elliptocitosi

Altrimenti usiamo il lod score (Haldane, 1947)

Si calcola il logaritmo del rapporto tra due probabilità, che sono:

-Probabilità di osservare un certo numero di ricombinanti assumendo che ci sia associazione tra i due loci considerati

-Probabilità di osservare un certo numero di ricombinanti, assumendo che non ci sia linkage tra i due loci

Infine si calcola il valore del Lod Score in funzione di diverse probabilità di ricombinazione (da 0 a 0.5).

## METODO DEI LOD SCORE, come si procede:

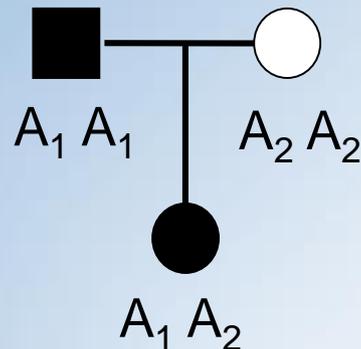
1. reperimento delle famiglie informative (requisito minimo → almeno un genitore deve essere doppio eterozigote) e costruzione dei pedigree;
2. determinazione del genotipo di tutti gli individui per uno o più marcatori polimorfici;
3. individuazione e conta dei gameti parentali e dei ricombinanti;
4. valutazione della verosimiglianza 'a posteriori' sulla base del risultato osservato, e questo per una serie di ipotesi di linkage, cioè di frequenze di ricombinazione (FR o  $\theta$ );
5. calcolo, per ciascuna frazione di ricombinazione, dell'ODD (= verosimiglianza dell'ipotesi  $\theta$  / verosimiglianza dell'ipotesi di indipendenza);
6. calcolo del logaritmo degli ODD (LOD) calcolati al punto 5;
7. costruzione del grafico dei LOD

# MEIOSI INFORMATIVE E NON INFORMATIVE

Locus marcatore A, alleli  $A_1$ ,  $A_2$ ; Locus malattia (ignoto); malattia Autosomica Dominante

- individuo sano
- individuo malato

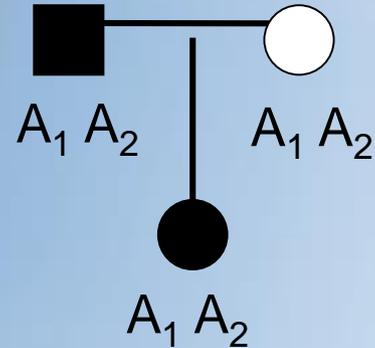
A) **NON INFORMATIVA**



Gli alleli del marcatore in omozigosi nel padre non possono essere distinti  
Queste famiglie NON sono MAI informative

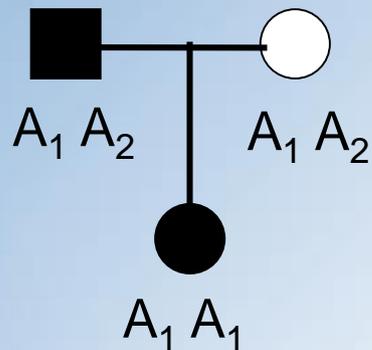
# MEIOSI INFORMATIVE E NON INFORMATIVE

B) **NON INFORMATIVA**



La figlia ha ereditato dal padre l'allele  $A_1$ ,  
ma può averlo ereditato insieme ad  $A_1$   
OPPURE insieme ad  $A_2$

C) **INFORMATIVA**

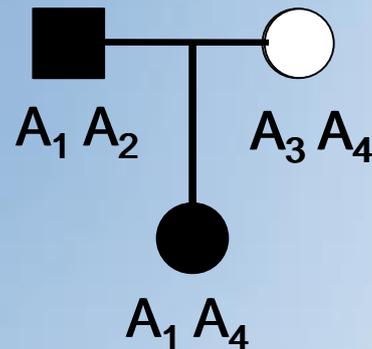


La figlia ha ereditato dal padre  $A_1$   
INSIEME all'allele malattia

I genitori della famiglia B) sono uguali a quelli della C), ma nel primo caso la famiglia è informativa, nel secondo no

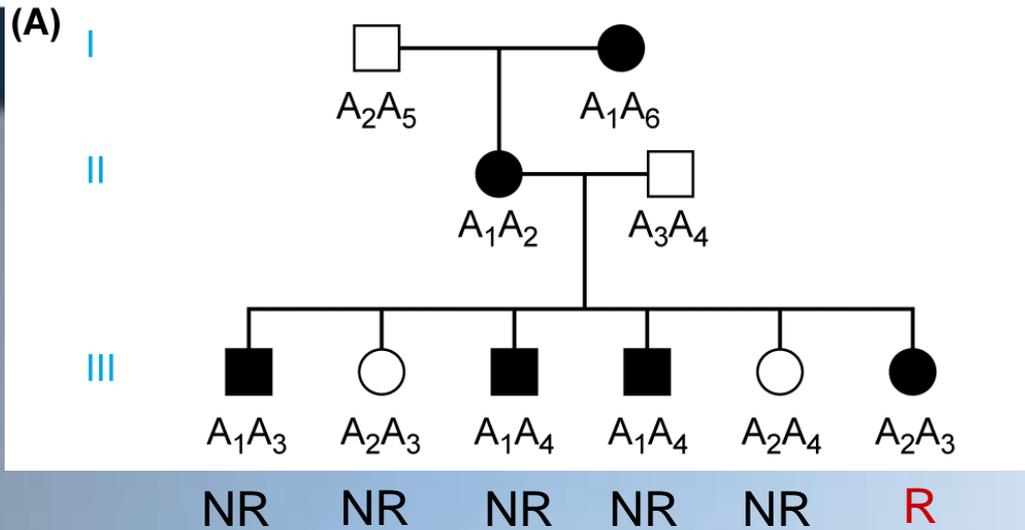
# MEIOSI INFORMATIVE E NON INFORMATIVE

## D) INFORMATIVA



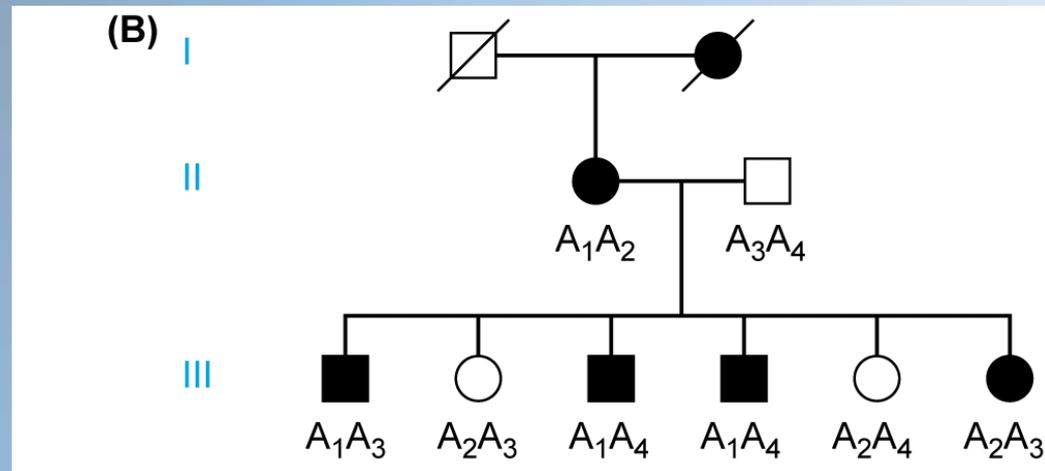
La figlia ha ereditato  $A_1$  dal padre  
insieme all'allele malattia  
Queste famiglie sono SEMPRE  
informative

Per poter identificare senza ambiguità i gameti parentali e i ricombinanti è necessario avere informazioni su almeno 3 generazioni



II-1 ha ricevuto dalla madre l'allele malattia E l'allele  $A_1$  del locus marcatore

II-1 ha ricevuto dalla madre l'allele malattia ma non sappiamo se abbia ricevuto dalla madre l'allele  $A_1$  o l'allele  $A_2$  del marcatore



# Calcolo del LOD score

se il locus di malattia è associato al marcatore  
la probabilità di osservare questa distribuzione è

$$p = \theta (1 - \theta)^5$$

se il locus di malattia NON è associato al marcatore  
la probabilità è

$$p = (0,5)^6$$

## Calcolo del LOD score

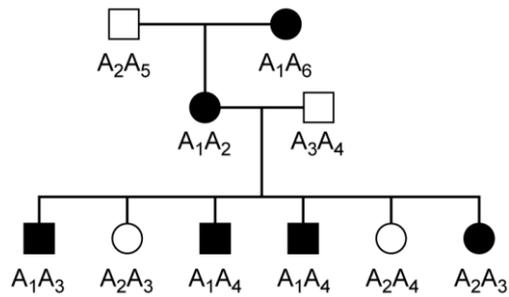
Il LOD score è un punteggio che rappresenta il logaritmo del rapporto tra le due probabilità

$$Z_x = \log_{10} \frac{\text{Probabilità che il risultato osservato se } \theta = x}{\text{Probabilità che il risultato osservato se } \theta = 0,5}$$

nel caso della famiglia esaminata

$$Z_x = \log_{10} [\theta (1 - \theta)^5 / (0,5)^6]$$

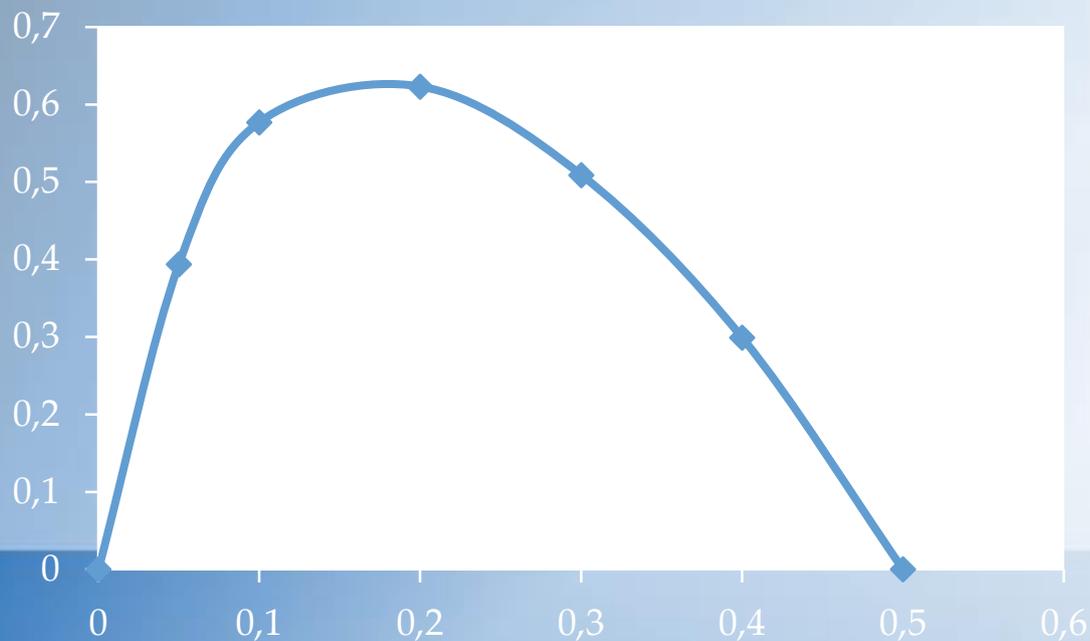
(A)



Esempio di calcolo per la famiglia  
del pedigree (a fase nota)

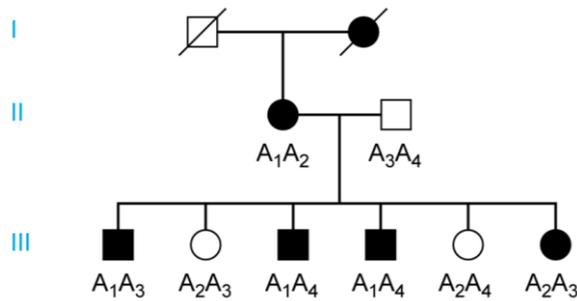
$$\frac{[(1-\theta)^5\theta^1]}{0.5^6}$$

$\theta$	0	0.05	0.1	0.167	0.2	0.3	0.4	0.5
ODD	0	2.476	3.799	4.287	4.194	3.227	1.99 1	1
LOD Z	-Infinito	0.394	0.577	0.632	0.623	0.509	0.29 9	0



Risultato non  
conclusivo

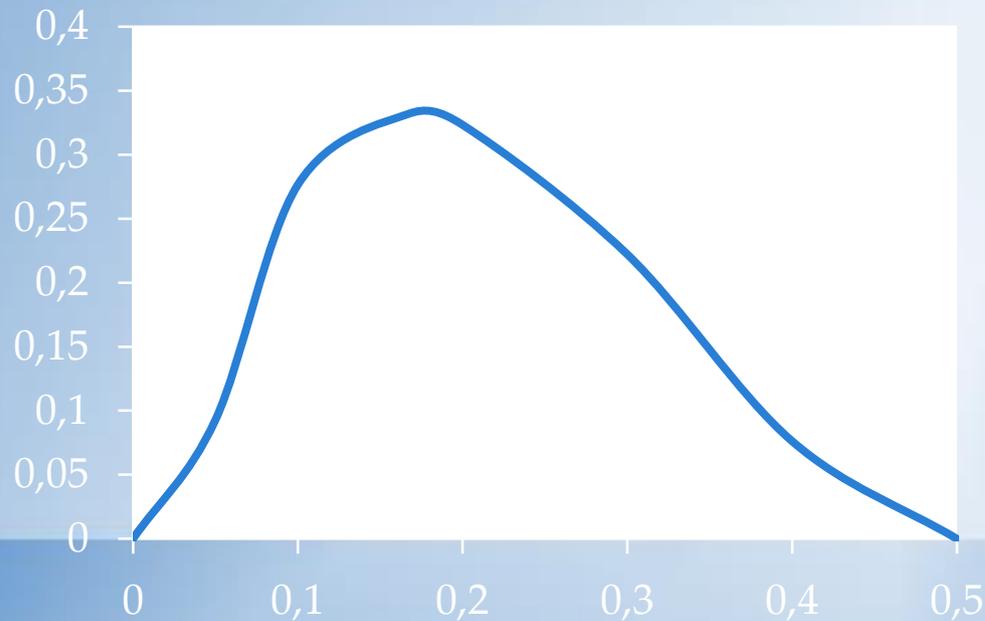
(B)



Esempio di calcolo per la famiglia del pedigree (a fase NON nota)

$$\frac{1}{2} [(1-\theta)^5 \theta^1] + \frac{1}{2} [(1-\theta)^1 \theta^5] \quad / \quad 0.5^6$$

$\theta$	0	0.05	0.1	0.167	0.2	0.3	0.4	0.5
ODD	0	1.238	1.889	2.147	2.105	1.668	1.192	1
LOD Z	-Infinito	0.093	0.276	0.331	0.323	0.222	0.076	0



# VALORI DI LOD CRITICI

(valori soglia)

$LOD \geq + 3 \rightarrow$  Ipotesi di linkage accettata

verosimiglianza 'a posteriori' a favore del linkage 1000:1

verosimiglianza 'a priori' che due loci siano linked 1:50 (a sfavore dell'associazione)

verosimiglianza globale 1000:50, cioè 20:1

$LOD \leq - 2 \rightarrow$  Ipotesi di linkage scartata

verosimiglianza 'a posteriori' a favore dell'indipendenza 100:1

verosimiglianza 'a priori' a favore dell'indipendenza 49:1

verosimiglianza globale a favore dell'indipendenza 5000:1

# Riassunto

## I geni associati non assortiscono indipendentemente

- L'associazione genetica identifica i geni che sono così vicini gli uni agli altri su un cromosoma che i relativi alleli non assortiscono indipendentemente.
- Quando è presente associazione genetica, le ricombinazioni parentali si presentano con frequenze significativamente superiori a quelle previste dal caso, mentre le combinazioni non parentali sono molto meno frequenti del previsto.
- William Bateson e Reginald Punnett osservarono per primi l'associazione genetica notando un numero elevato di fenotipi parentali nella progenie  $F_2$ .

•Thomas Hunt Morgan eseguì l'analisi del test cross su geni collegati per dimostrare che l'associazione contravviene la legge dell'assortimento indipendente e che il crossing-over tra cromosomi omologhi è responsabile della produzione di gameti ricombinanti.

•La frequenza di crossing-over tra geni associati è correlata con la distanza tra i geni in un cromosoma. Il crossing-over si verifica meno frequentemente tra geni vicini tra loro rispetto a geni più distanti.

•Negli incroci che coinvolgono geni associati, i due fenotipi parentali sono osservati nella progenie con frequenze approssimativamente uguali. Anche i due fenotipi ricombinanti si verificano con frequenza approssimativamente uguale.

# Riassunto

## L'analisi dell'incrocio a tre punti consente di mappare i geni

Tre o più geni possono essere mappati mediante l'analisi dell'incrocio a tre punti, dove i fenotipi parentali sono i più frequenti, i ricombinanti doppi sono meno frequenti e i quattro fenotipi risultanti da due eventi di ricombinazione singola hanno frequenza intermedia, che dipende dall'effettiva distanza tra i geni.

Le mappe di associazione genetica si costruiscono in cinque fasi:

1. Costatare una più alta percentuale di fenotipi parentali rispetto a quanto previsto dal caso.
2. Identificare gli alleli sui cromosomi parentali (le classi più comuni).
3. Identificare i ricombinanti doppi (le classi meno frequenti), confrontandoli con i cromosomi parentali per determinare l'ordine dei geni.
4. Calcolare le frequenze di ricombinazione tra geni.
5. Calcolare l'interferenza con il verificarsi di doppi crossing-over.

La frequenza di ricombinazione di solito sottovaluta la distanza fisica tra geni. Si utilizzano funzioni di mappatura per correggere queste sottostime.

# Esercizio I

In una specie vegetale diploide, i geni per l'altezza della pianta e la forma del frutto sono sinteni e separati da 18 m.u. (map unit)

L'allele  $D$  produce piante ad **alto fusto** ed è **dominante** sull'allele  $d$  che produce piante basse;  
l'allele  $R$  produce **frutto rotondo** ed è **dominante** sull'allele  $r$  per il frutto ovale.

Una pianta con il genotipo  $DR/dr$  produce gameti. Individuate i genotipi dei gameti, identificate i gameti parentale e ricombinante e calcolate la frequenza di ciascun gamete.

Fornite le stesse informazioni per una pianta con il genotipo  $Dr/dR$ .

# Esercizio 2

I geni  $E$  e  $H$  sono sintenici in un organismo sperimentale con genotipo  $EH/eh$ .

Assumiamo che si verifichi un crossing over tra questi geni durante ogni meiosi. Nessuno dei cromosomi omologhi sfugge al crossing over e nessuno va incontro a doppio crossing over.

I geni  $E$  ed  $H$  sono geneticamente associati? Perché o perché no? Qual è la proporzione di gameti parentali nella meiosi?

# Esercizio 3

In *Drosophila*, le posizioni dei geni sono riportate in unità mappa, con numerazione che va da un'estremità all'altra di ciascun cromosoma. **Il cromosoma X di *Drosophila* è lungo 66 m.u.**

- Il gene legato al cromosoma X per il colore del corpo, con due alleli,  $y^+$  per corpo grigio e  $y$  per il corpo giallo, risiede a un'estremità del cromosoma in posizione di mappa 0,0.
- Un locus vicino per il colore degli occhi, con alleli  $w^+$  per gli occhi rossi e  $w$  per gli occhi bianchi, è situato in posizione 1,5.
- Un terzo gene legato al cromosoma X, che controlla la forma delle setole, con alleli  $f^+$  per setole normali e  $f$  per setole biforcute, è situato in posizione 56,7.

Tutti i geni risiedono sul cromosoma X e in ogni locus **l'allele di tipo selvatico è dominante** rispetto all'allele mutante.

In un incrocio che coinvolge questi tre geni legati all'X, ci si aspetta che una o più coppie di geni mostrino associazione genetica?

Ci si aspetta che uno o più di questi geni assortiscano indipendentemente?

Una femmina, di tipo selvatico, con genotipo  $y^+w^+f^+ / ywf$  è incrociata con un maschio che ha corpo giallo, occhio bianco e setole biforcute. Prevedete la frequenza di ciascuna classe fenotipica nella progenie prodotta da questo accoppiamento.

# Mendel è stato così fortunato?

**TABLE 1** RELATIONSHIP BETWEEN MODERN GENETIC TERMINOLOGY AND CHARACTER PAIRS USED BY MENDEL

Character Pair Used by Mendel	Alleles in Modern Terminology	Located in Chromosome
Seed color, yellow–green	<i>I-i</i>	1
Seed coat and flowers, colored–white	<i>A-a</i>	1
Mature pods, smooth expanded–wrinkled indented	<i>V-v</i>	4
Inflorescences, from leaf axis–umbellate in top of plant	<i>Fa-fa</i>	4
Plant height, 0.5–1 m	<i>Le-le</i>	4
Unripe pods, green yellow	<i>Gp-gp</i>	5
Mature seeds, smooth wrinkled	<i>R-r</i>	7