

Un problema che si ripropone costantemente a chi studia la segregazione mendeliana dei caratteri è se le frequenze fenotipiche osservate nella progenie di un incrocio siano rispondenti o meno a quelle attese in base all'ipotesi premessa o "**ipotesi 0**". L'ipotesi 0 ( $H_0$ ), ad esempio nel caso di un reincrocio di un genitore supposto eterozigote per un locus con un genitore supposto omozigote recessivo, è che il rapporto fenotipico nella progenie sia 1 : 1. In una progenie di 200 individui, quindi, in base all'ipotesi zero attendiamo 100 individui segreganti per il carattere dominante e 100 per il carattere recessivo.

Immaginiamo di avere effettuato il reincrocio e di aver ottenuto 110 individui con il fenotipo dominante e 90 con quello recessivo, un rapporto evidentemente diverso dall'atteso 1 : 1. Decidendo senza l'ausilio dell'analisi statistica che la segregazione osservata non sia in accordo con  $H_0$ , mentre in realtà tale accordo sussiste, incorreremmo in quello che nel linguaggio statistico è definito **errore di I tipo o di I ordine.**

Immaginiamo ora di eseguire un altro reincrocio e di ottenere una segregazione 130 : 70. Se decidessimo che questi dati siano in accordo con  $H_0$ , mentre in realtà non lo sono, commetteremmo quello che viene detto **errore di II tipo o di II ordine.**

Per non incorrere in tali errori di interpretazione si rende necessaria l'elaborazione statistica dei dati ottenuti onde poter esprimere in termini probabilistici, mai assoluti, la compatibilità o meno di essi con l'ipotesi teorica premessa. Si tratta, in sostanza, di decidere con quale probabilità lo scostamento fra i dati attesi e quelli osservati sia dovuto all'intervento del caso o, per dirla con altre parole, con quale probabilità essi siano in accordo.

Un test statistico che ben risponde ai suddetti interrogativi è l'INDICE DI DISPERSIONE o " $\chi^2$ » (CHI QUADRO).

La formula generale del  $\chi^2$  è la seguente:

$$\chi^2 = \sum \frac{(\textit{osservati} - \textit{attesi})^2}{\textit{attesi}}$$

Calcoliamo il valore di "chi quadro" per le ipotetiche segregazioni prima citate, ambedue aventi come H0 il rapporto 1 : 1 tipico del reincrocio di un monoibrido.

l'esempio: 110 dominanti e 90 recessivi

$$\chi^2 = \frac{(110-100)^2}{100} + \frac{(90-100)^2}{100} = 2$$

Il esempio: 130 dominanti e 70 recessivi

$$\chi^2 = \frac{(130-100)^2}{100} + \frac{(70-100)^2}{100} = 18$$

Lo scopo del test  $\chi^2$  è quello di conoscere se le frequenze osservate differiscono significativamente dalle frequenze teoriche. Ciò che esso ci fornisce è la probabilità che la differenza fra valori osservati e valori attesi sia dovuta al caso. In altri termini indica la probabilità che il caso possa produrre da solo lo scostamento fra valori attesi e valori osservati

Se  $\chi^2 = 0$ , le frequenze osservate coincidono esattamente con quelle teoriche. Se invece  $\chi^2 > 0$ , esse differiscono.

Le proporzioni osservate si confrontano con quelle previste da un modello teorico che è da considerarsi l'ipotesi nulla

Più grande è il valore di  $\chi^2$ , più grande è la discrepanza tra le frequenze osservate e quelle teoriche.

A questo punto trovato il valore numerico che esce da questo calcolo dobbiamo calcolare i gradi di libertà che sono determinati dal numero di classi fenotipiche meno 1. Nel caso dei piselli lisci e rugosi, esistono solo due categorie e solo una proporzione prevista (l'altra era determinata automaticamente).

Una volta fatto pure questo interpoliamo in dati in una tabella standard già costruita e ricaviamo i valori della probabilità di scarti casuali.

Se la probabilità è inferiore al 5% allora la nostra ipotesi potrebbe non essere corretta in quanto gli scarti ottenuti non sono così casuali e forse sono determinati da un altro motivo.

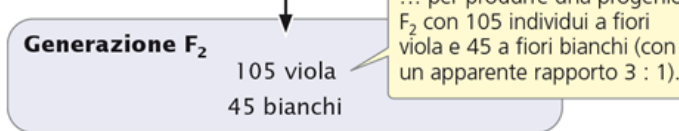
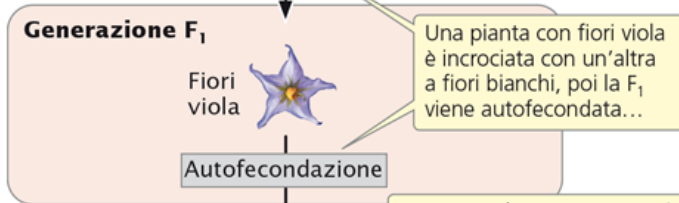
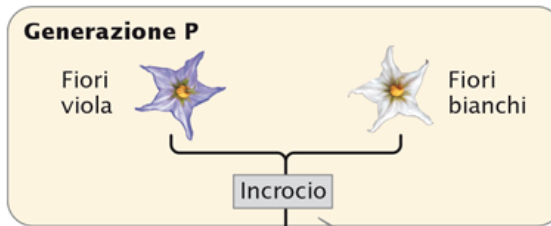
Tavola distribuzione CHI-QUADRATO

Gradi di libertà	Livello di Probabilità 'a									
	1.00	0.99	0.95	0.90	0.25	0.10	0.05	0.025	0.01	0.005
1				0.02	1.32	2.71	3.84	5.02	6.64	7.88
2	0.01	0.02	0.10	0.21	2.77	4.61	5.99	7.38	9.21	10.60
3	0.07	0.12	0.35	0.58	4.11	6.25	7.82	9.35	11.35	12.84
4	0.21	0.30	0.71	1.06	5.39	7.78	9.49	11.14	13.28	14.86
5	0.41	0.55	1.15	1.61	6.63	9.24	11.07	12.83	15.09	16.75
6	0.68	0.87	1.64	2.20	7.84	10.65	12.59	14.45	16.81	18.55
7	0.99	1.24	2.17	2.83	9.04	12.02	14.07	16.01	18.48	20.28
8	1.34	1.65	2.73	3.49	10.22	13.36	15.51	17.54	20.09	21.96
9	1.74	2.09	3.33	4.17	11.39	14.68	16.92	19.02	21.67	23.59
10	2.16	2.56	3.94	4.87	12.55	15.99	18.31	20.48	23.21	25.19
11	2.60	3.05	4.58	5.58	13.70	17.28	19.68	21.92	24.73	26.76
12	3.07	3.57	5.23	6.30	14.85	18.55	21.03	23.34	26.22	28.30
13	3.57	4.11	5.89	7.04	15.98	19.81	22.36	24.74	27.69	29.82
14	4.08	4.66	6.57	7.79	17.12	21.06	23.69	26.12	29.14	31.32
15	4.60	5.23	7.26	8.55	18.25	22.31	25.00	27.49	30.58	32.80
16	5.14	5.81	7.96	9.31	19.37	23.54	26.30	28.85	32.00	34.27
17	5.70	6.41	8.67	10.09	20.49	24.77	27.59	30.19	33.41	35.72
18	6.27	7.02	9.39	10.87	21.61	25.99	28.87	31.53	34.81	37.16
19	6.84	7.63	10.12	11.65	22.72	27.20	30.14	32.85	36.19	38.58
20	7.43	8.26	10.85	12.44	23.83	28.41	31.41	34.17	37.57	40.00
21	8.03	8.90	11.59	13.24	24.94	29.62	32.67	35.48	38.93	41.40
22	8.64	9.54	12.34	14.04	26.04	30.81	33.92	36.78	40.29	42.80
23	9.26	10.20	13.09	14.85	27.14	32.01	35.17	38.08	41.64	44.18
24	9.89	10.86	13.85	15.66	28.24	33.20	36.42	39.36	42.98	45.56
25	10.52	11.52	14.61	16.47	29.34	34.38	37.65	40.65	44.31	46.93
26	11.16	12.20	15.38	17.29	30.44	35.56	38.89	41.92	45.64	48.29
27	11.81	12.88	16.15	18.11	31.53	36.74	40.11	43.19	46.96	49.65

2

18

Ciò significa che la probabilità che la segregazione osservata sia in accordo con quella teorica (e che quindi gli scostamenti siano dovuti al caso) è molto alta, maggiore del 10%, tanto da poter concludere che i dati osservati sono in accordo con H0. Nel secondo esempio, il valore del " $\chi^2$ " = 18. Corrisponde ad un valore di P minore di 0,001 (0,1%). La probabilità che gli scostamenti siano dovuti al caso è minore di 1/1000 e quindi l'ipotesi premissa deve essere scartata. In termini pratici, diciamo che per valori di P maggiori di 0,05 (5%) H0 è valida (gli scostamenti sono dovuti al caso) · per valori di P inferiori a 0,01, l'H0 non è considerata valida e quindi gli spostamenti dalla H0 non sono dovuti al caso.



Fenotipo	Osservato	Atteso
Viola	105	$\frac{3}{4} \times 150 = 112,5$
Bianco	45	$\frac{1}{4} \times 150 = 37,5$
Totale	150	

I valori attesi si ottengono moltiplicando la proporzione attesa per il totale, ...

$$\chi^2 = \sum \frac{(O-A)^2}{A}$$

$$\chi^2 = \frac{(105-112,5)^2}{112,5} + \frac{(45-37,5)^2}{37,5}$$

$$\chi^2 = \frac{56,25}{112,5} + \frac{56,25}{37,5}$$

$$\chi^2 = 0,5 + 1,5 = 2,0$$

... poi si procede al calcolo del valore del chi-quadro.

Gradi di libertà =  $n - 1$   
 Gradi di libertà =  $2 - 1 = 1$   
 Probabilità (dalla tabella 3.5)  
 $0,1 < P < 0,5$

La probabilità associata al valore del chi-quadro è compresa fra 0,10 e 0,50, il che indica un'alta probabilità che la differenza fra i valori osservati e quelli attesi sia dovuta al caso.

**Conclusioni:** Nessuna differenza significativa tra i valori osservati e attesi.

### Problema 3

Nel mais i semi viola sono dominanti su quelli gialli e i chicchi pieni sono dominanti su quelli rugosi. Una pianta di mais con semi viola e pieni viene incrociata con un'altra a semi gialli e rugosi e si ottiene la seguente progenie:

viola, pieni	112
viola, rugosi	103
gialli, pieni	91
gialli, rugosi	94

Quali sono i genotipi più probabili dei genitori e della progenie? Verifica le tue ipotesi genetiche utilizzando il test del chi-quadro.

#### Strategia di soluzione

##### Quali informazioni devono essere contenute nelle risposte al problema?

Indicare i genotipi dei genitori e della progenie. Eseguire il test del chi-quadro confrontando i valori osservati e quelli attesi.

##### Quali informazioni sono disponibili per risolvere il problema?

- I semi viola sono dominanti sui gialli e quelli pieni sono dominanti sui rugosi.
- I fenotipi dei genitori.
- I fenotipi e il numero delle diverse progenie ottenute dall'incrocio.

con semi viola, pieni;  $1/4$  viola, rugosi,  $1/4$  gialli, pieni e  $1/4$  gialli, rugosi. È stata generata una progenie di 400 individui, di conseguenza ci aspettiamo  $1/4 \times 400 = 100$  individui per ogni fenotipo.

I valori osservati non coincidono esattamente con quelli attesi. Questa differenza è dovuta al caso? Se è alta la probabilità che solo il caso sia responsabile della differenza fra valori osservati e valori attesi, assumeremo che l'incrocio ha prodotto la progenie nel rapporto previsto  $1 : 1 : 1 : 1$ . Se la probabilità che la differenza riscontrata sia dovuta al caso è bassa, allora la progenie non corrisponde pienamente al rapporto atteso e qualche altro fattore *significativo* deve essere responsabile della differenza.

I valori osservati e attesi sono i seguenti:

Per un aiuto alla soluzione di questo problema, ripassa:

I paragrafi 3.3 e 3.4.

### Passaggi della soluzione

**Suggerimento:** Una buona strategia per un incrocio in cui si considerano molte caratteristiche fenotipiche, consiste nell'analizzare separatamente i risultati di ciascuna di esse.

Il modo migliore per affrontare questo problema consiste nello scomporre l'incrocio in singoli incroci relativi ai singoli caratteri (il colore del seme o la sua forma):

P	viola × gialli	pieni × rugosi
F <sub>1</sub>	112 + 103 = 215 viola 91 + 94 = 185 gialli	112 + 91 = 203 pieni 103 + 94 = 197 rugosi

In questo incrocio viola × gialli vengono prodotti all'incirca 1/2 viola e 1/2 gialli (un rapporto 1:1).

Di solito un rapporto 1:1 è determinato da un incrocio fra un eterozigote e un omozigote. Dato che il viola è dominante, il genitore viola deve essere eterozigote (*Pp*) e quello giallo deve essere omozigote (*pp*). La progenie viola prodotta da tale incrocio sarà eterozigote (*Pp*), mentre quella gialla deve essere omozigote (*pp*).

Ora esaminiamo l'altro carattere. L'incrocio pieni × rugosi produce 1/2 di pieni e 1/2 di rugosi, cioè un rapporto 1:1, così anche i fenotipi di questa progenie sono prodotti da un incrocio fra un eterozigote (*Ff*) e un omozigote (*ff*); la progenie con semi pieni sarà eterozigote (*Ff*), mentre quella con semi rugosi risulterà omozigote (*ff*).

**Ricorda:** La regola del prodotto afferma che la probabilità che due o più eventi indipendenti si verifichino congiuntamente si calcola moltiplicando le loro probabilità indipendenti.

Ora combiniamo i due incroci e utilizziamo la regola del prodotto per ottenere tutti i genotipi e le proporzioni di ciascun genotipo:

P	Viola, pieni <i>Pp Ff</i>	×	Gialli, rugosi <i>pp ff</i>
F <sub>1</sub>	<i>Pp Ff</i> = 1/2 viola	×	1/2 pieni = 1/4 viola, pieni
	<i>Pp ff</i> = 1/2 viola	×	1/2 rugosi = 1/4 viola, rugosi
	<i>pp Ff</i> = 1/2 gialli	×	1/2 pieni = 1/4 gialli, pieni
	<i>pp ff</i> = 1/2 gialli	×	1/2 rugosi = 1/4 gialli, rugosi

La nostra spiegazione genetica prevede che, come esito di questo incrocio, dovremmo osservare 1/4 di progenie

Fenotipo	Osservati	Attesi
viola, pieni	112	1/4 × 400 = 100
viola, rugosi	103	1/4 × 400 = 100
gialli, pieni	91	1/4 × 400 = 100
gialli, rugosi	94	1/4 × 400 = 100

Per determinare la probabilità che la differenza fra valori osservati e valori attesi sia dovuta al caso calcoliamo il chi-quadro con la formula  $\chi^2 = \sum [(osservati - attesi)^2 / attesi]$ :

**Suggerimento:** Osserva la figura 3.13 per aiutarti a svolgere il test del chi-quadro.

$$\begin{aligned} \chi^2 &= \frac{(112-100)^2}{100} + \frac{(103-100)^2}{100} + \frac{(91-100)^2}{100} + \frac{(94-100)^2}{100} \\ &= \frac{12^2}{100} + \frac{3^2}{100} + \frac{9^2}{100} + \frac{6^2}{100} \\ &= \frac{144}{100} + \frac{9}{100} + \frac{81}{100} + \frac{36}{100} \\ &= 1,44 + 0,09 + 0,81 + 0,36 = 2,70 \end{aligned}$$

Ora che abbiamo calcolato il valore del chi-quadro dobbiamo determinare la probabilità che tale valore sia dovuto al caso. Per conoscere tale probabilità dobbiamo prima calcolare i gradi di libertà che, per il test del chi-quadro della bontà di adattamento è  $n - 1$ , dove  $n$  è il numero delle classi di fenotipi attesi. Nel nostro caso ci sono quattro classi di fenotipi attesi e i gradi di libertà corrispondenti sono  $4 - 1 = 3$ . Dobbiamo ora trovare il valore del chi-quadro nella relativa tabella (tabella 3.7). Scegliamo la riga corrispondente a 3 gradi di libertà e scorriamo per cercare il valore di chi-quadro che abbiamo calcolato. Questo valore è 2,7 e cade fra 2,366 (probabilità pari a 0,5) e 6,251 (probabilità pari a 0,1). La probabilità ( $P$ ) associata al valore calcolato del chi-quadro è perciò  $0,5 < P < 0,1$ . Questa è la probabilità che la differenza fra i valori osservati e quelli attesi sia dovuta al caso che, nello specifico, è relativamente alta; quindi il caso è verosimilmente responsabile di tale differenza. Possiamo dunque concludere che la progenie *si manifesta* nel rapporto 1:1:1:1 previsto dalla nostra spiegazione genetica.

J.A. Moore ha studiato l'ereditarietà delle tipologie delle macchie nelle rane leopardo (J.A. Moore, Journal of Heredity, 34, 1943, 37). Il fenotipo pipiens presentava le macchie normali che davano appunto alle rane leopardo il loro nome. Al contrario, il fenotipo burnsi risultava privo di macchie sul dorso. Moore effettuò i seguenti incroci producendo le progenie qui riportate:

<b>Fenotipi parentali</b>	<b>Fenotipi della progenie</b>
burnsi × burnsi	39 burnsi, 6 pipiens
burnsi × pipiens	23 burnsi, 33 pipiens
burnsi × pipiens	196 burnsi, 210 pipiens

A Sulla base di questi risultati, qual è la modalità ereditaria più probabile del fenotipo burnsi?

B Indica i genotipi parentali più probabili in ciascun incrocio (usa B per l'allele burnsi e B<sup>+</sup> per l'allele *pipiens*).

C Utilizza il test del  $\chi^2$  per calcolare l'adattamento dei valori osservati nella progenie ai valori attesi dei genotipi da te proposti.



**COSA DETERMINA LA  
DOMINANZA/RECESSIVITA'/CODOMINANZA  
DI UN CARATTERE?**

La situazione più semplice di alleli dominanti e recessivi è se un allele produce una proteina rotta, non funzionante. Quando ciò accade, la proteina funzionante è generalmente dominante. La proteina rotta non fa nulla, quindi è recessiva.

A volte avere solo una copia normale di un gene non è abbastanza. Le nostre cellule hanno bisogno di una certa dose, o quantità, di certe proteine. Se abbiamo una copia non funzionante, la copia normale non sempre è sufficiente a garantire il fenotipo = aploinsufficienza.

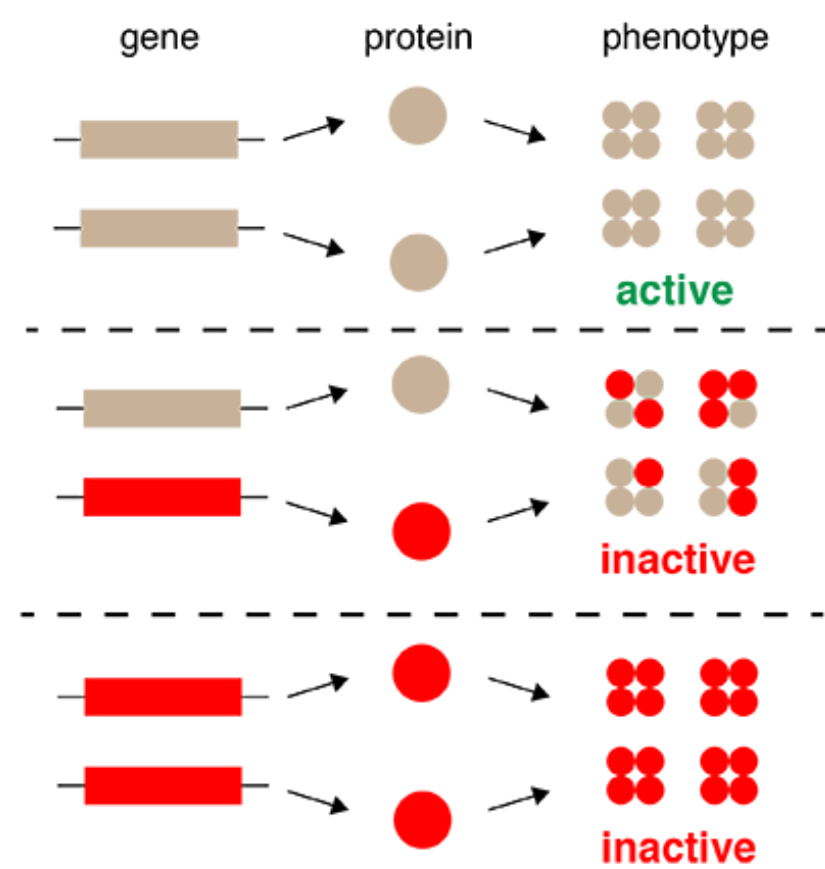
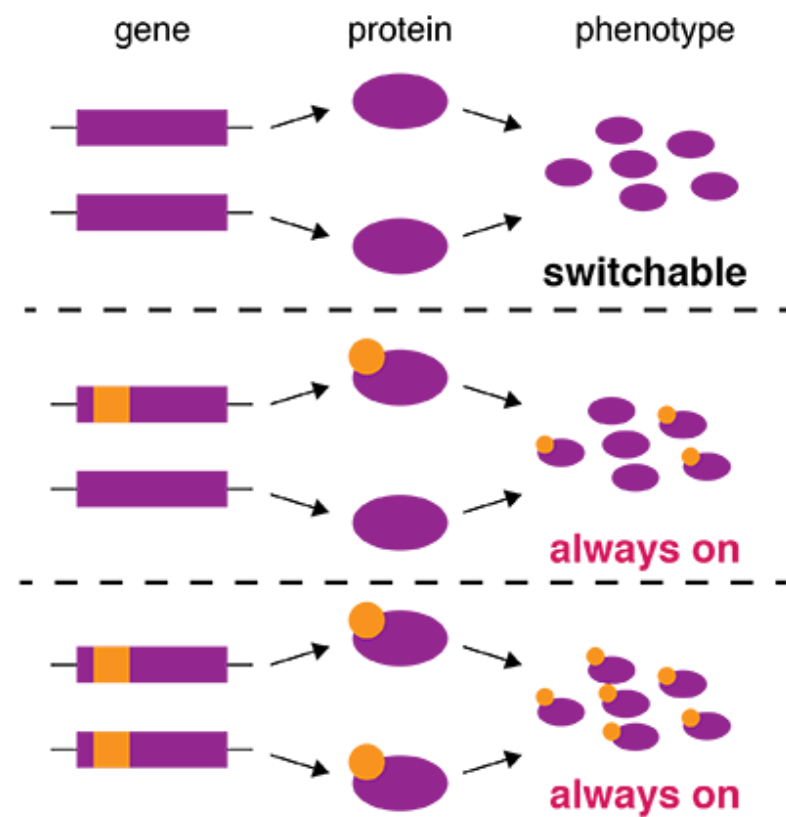
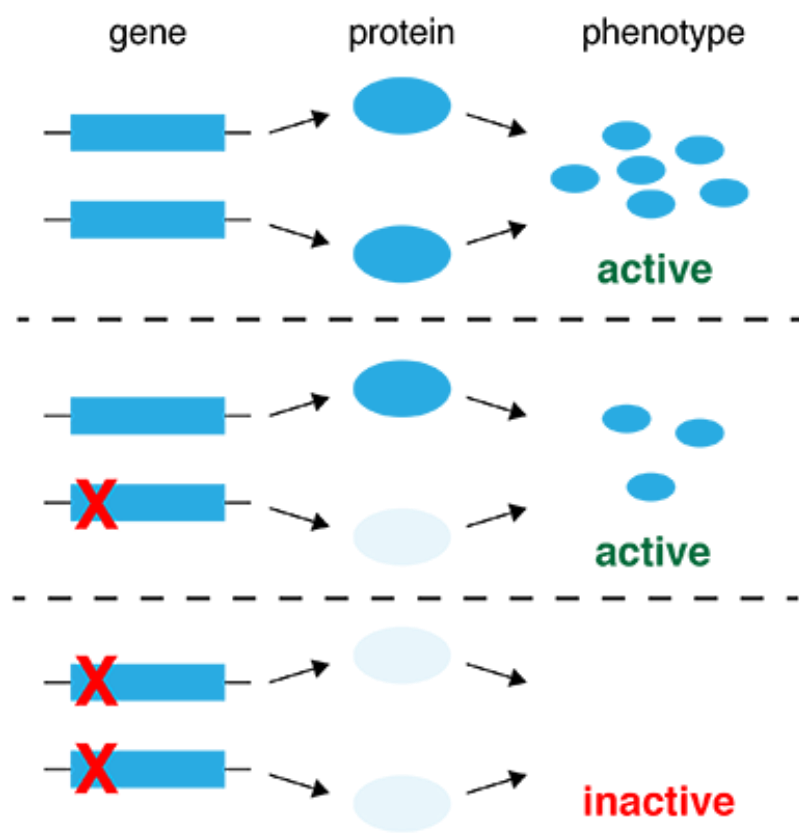
E ci sono molte altre situazioni. A volte l'allele recessivo è quello normale e l'allele dominante è una versione non funzionante.

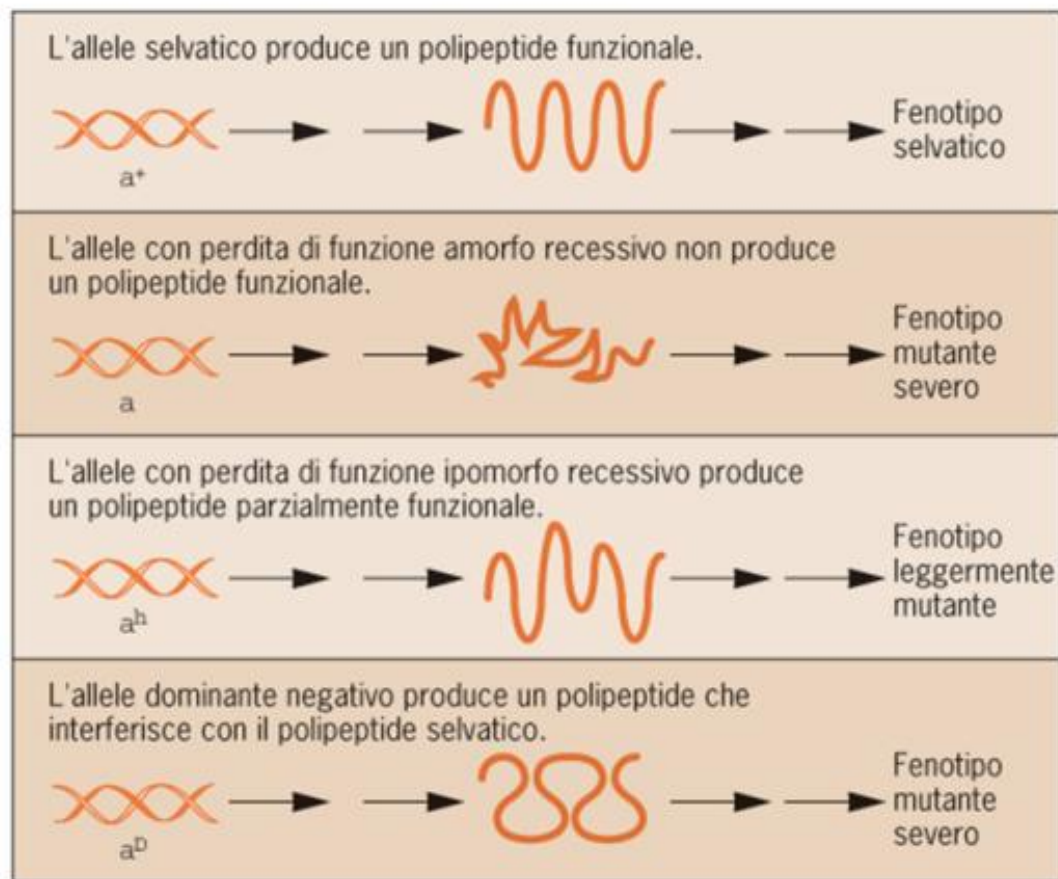
Questa situazione è chiamata allele negativo dominante. Un esempio lo troviamo con il gene p53. La proteina p53 funziona come un tetramero, il che significa che quattro diverse molecole di p53 devono aderire l'una all'altra perché la proteina in toto faccia il suo lavoro. Quindi l'intero gruppo di sub-unità p53 è rovinato da un'unica proteina non funzionante. La proteina p53 non funzionante vince, quindi è dominante.

Un altro modo in cui una proteina non funzionante può essere dominante è se fa qualcosa di nuovo, o lo fa nel momento sbagliato. Quando una proteina fa qualcosa che non dovrebbe, si chiama guadagno di funzione (gain-of-function).

Un esempio di gain-of-function si verifica nella acondroplasia o nanismo. Il nanismo è causato da una versione difettosa del gene FGFR3 (Recettore del fattore di crescita dei fibroblasti N. 3).

Il normale compito di FGFR3 è prevenire la crescita ossea. La versione non funzionante di FGFR3 è iperattiva - dice alle ossa di smettere di crescere anche quando dovrebbero crescere. La proteina iperattiva FGF3 fa sì che le ossa di una persona siano molto più corte del normale. Anche se una persona ha una copia normale di FGFR3 in giro, la versione spezzata invia un segnale che è troppo forte, e dal momento che vince, è chiamato un allele dominante.





(a)

Genotipo	Polipeptidi presenti	Fenotipo	Natura dell'allele mutante
$a^+ a$		Selvatico	Recessivo
$a^+ a^h$		Selvatico	Recessivo
$a^+ a^D$		Mutante	Recessivo

(b)

**Figura 4.9** ■ Differenze tra mutazioni recessive con perdita di funzione e mutazioni dominanti con guadagno di funzione. (a) Prodotti polipeptidici di mutazioni recessive e dominanti. (b) Fenotipi di eterozigoti portatori di un allele selvatico e di differenti tipi di alleli mutanti.

## Penetranza ed espressività

Differenze nelle condizioni ambientali o nel sottofondo genetico possono far sì che individui geneticamente identici in un locus particolare mostrino fenotipi diversi. La percentuale degli individui con una particolare combinazione di geni, che mostra in comunque il carattere corrispondente a quella combinazione, rappresenta la penetranza di quel carattere.

Esempio. Nell'uomo, un numero di dita delle mani o dei piedi superiore a cinque (polidattilia) sia prodotto da un gene dominante (P). La condizione normale di cinque dita per ogni estremità è prodotta da un genotipo recessivo (pp). Alcuni individui con genotipo Pp non sono polidattili e quindi il gene ha una penetranza inferiore al 100%.

Un carattere; per quanto penetrante, può essere variabile nella sua espressione. Il grado di effetto prodotto da un genotipo penetrante è definito *espressività*.

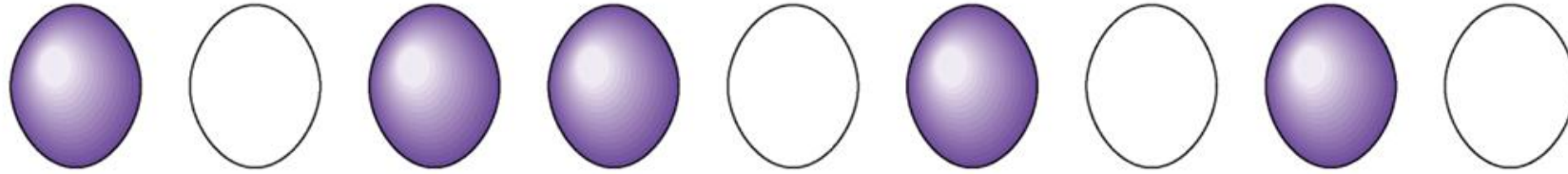
Esempio. La condizione di polidattilia può essere penetrante nella mano sinistra (6 dita) e non nella mano destra (5 dita), oppure può essere penetrante nei piedi, e non nelle mani.

# Penetranza ed espressività

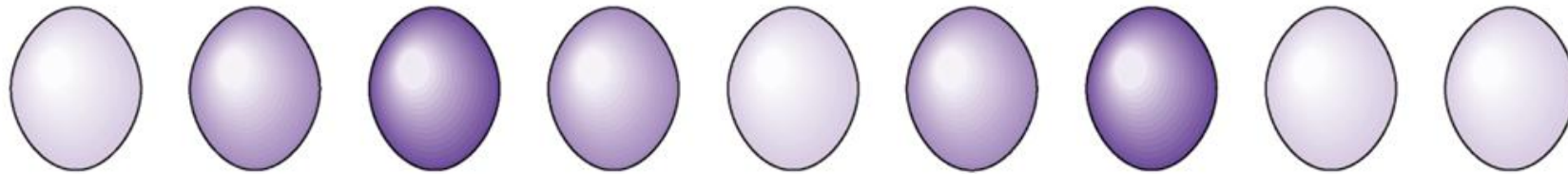
Penetranza     percentuale delle persone che esprimono il fenotipo associato di solito ad una mutazione, sul numero complessivo delle persone che portano la mutazione

Espressività     grado di estrinsecazione clinica del fenotipo

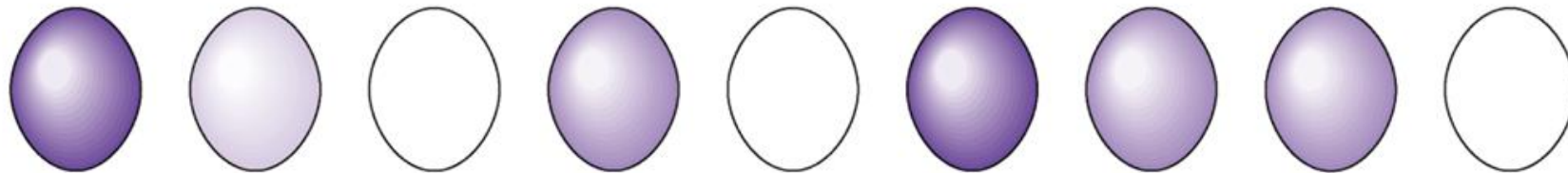
Espressione fenotipica  
(ogni ovale rappresenta un individuo)



Penetranza variabile



Espressività variabile



Penetranza ed espressività variabili