

1 GENETICA CLASICĂ

1.1 ISTORICUL CERCETĂRILOR DE GENETICĂ

Genetica este știința care studiază structura și funcțiile genelor și transmiterea lor la descendenți. Începuturile geneticii se înscriu cu 4000 de ani în urmă, prin studiile realizate în Sumer și Egipt, concretizate printr-o selecție primitivă a caracterelor pe bază de fenotipuri avantajoase pentru amelioratori.

Genetica modernă a debutat la mijlocul secolului al XIX-lea cu studiile lui **Gregor Mendel** care a analizat transmiterea caracterelor la *Pisum sativum* (mazărea) și a stabilit că anumite caractere pot fi transmise la descendenți realizând



**Gregor Johann
Mendel**

o corelație între caractere și „factorii ereditari”. Astfel a început „genetica formală” – genetica transmiterii caracterelor. Cunoscut ca părintele geneticii moderne, Gregor Mendel (1822-1884) s-a născut în 1822 într-o familie de țărani din Heizendorf (localitatea făcea parte din Austria la vremea respectivă; astăzi însă, localitatea se numește Hynčice și face parte din Republica Cehă). La vârsta de 21 de ani intră în Mănăstirea Augustiniană din Brünn (astăzi Brno) unde ulterior devine călugăr. A urmat cursuri de matematică, știință, filozofie la Universitatea din Viena. În grădina mănăstirii din Brno, Mendel a realizat timp de zece ani experimente de încrucișări între diverse soiuri de mazăre, urmărind transmiterea a șapte perechi de caractere ereditare la descendenți. Interpretând rezultatele, Mendel a elaborat principiile eredității cunoscute astăzi sub denumirea de ”**Legile lui Mendel**”. Și-a publicat cea mai importantă lucrare despre ereditate în 1866, dar de-abia în 1900 cunoscutul botanist olandez Hugo de Vries a apreciat munca și activitatea lui Mendel.

Întreaga semnificație a fost realizată de-abia în anii 1920-1930, prin efervescența experimentală a altui mare genetician, Thomas Hunt Morgan, care a elaborat teoria cromozomală a eredității și a denumit acei factori ereditari – **gene**.

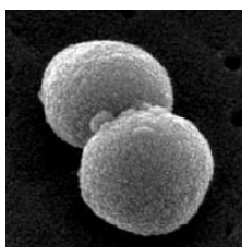
Morgan este cel care a fundamentat **citogenetica**, știință ce studiază structura și



Thomas Hunt
Morgan

numărul cromozomilor, precum și comportamentul lor în timpul diviziunii celulare (mitoză și meioză). Thomas Hunt Morgan (1866-1945) s-a născut în Kentucky, SUA și a fost profesor de zoologie experimentală la Universitatea Columbia între 1904 și 1928. Împreună cu doctoranzii săi (A.H.Sturtevant, C.B.Bridges și H.J.Muller), Morgan a realizat experimente și analize citologice pe musculița-de-oțet (*Drosophila melanogaster*) demonstrând faptul că cromozomii se comportă foarte asemănător cu ceea ce Mendel denumea “factori ereditari”. Toate rezultatele l-au condus pe Thomas Morgan la elaborarea **Teoriei cromozomiale a eredității** și la publicarea lucrării “Mecanismele Eredității Mendeliene” (1915), lucrare ce a

avut un rol foarte important în dezvoltarea geneticii moderne. Experimentele ulterioare realizate de Morgan au demonstrat existența și comportamentul genelor, rezultate publicate sub titlul “Teoria Genei” (1926). Pentru întreaga sa activitate științifică, Thomas Morgan primește în 1933 Premiul Nobel pentru fiziologie și medicină.

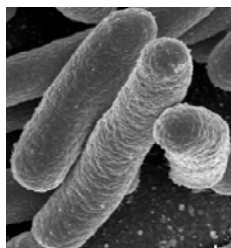


Streptococcus pneumoniae

Genetica moleculară debutează cu studiile lui Griffith (1928) care a urmărit procesul de virulență la pneumococi (bacterii ce provoacă pneumonie la om și mamifere). Griffith a constatat că pneumococi nevirulenți devin infecțioși în prezența unor pneumococi virulenți dar omorâți anterior prin tratament termic. A concluzionat că modificarea se realizează prin acțiunea unui agent transformant. Natura acestui agent însă a fost descoperită mai târziu, în 1944, de către Avery, MacLeod și McCarty, fiind vorba de o macromoleculă de ADN d.c. Acizii nucleici

au fost inițial descoperiți în nucleii leucocitelor umane, dar fără să fie identificată funcția lor. Analiza chimică realizată în prima decadă a secolului trecut a stabilit existența a 2 clase importante de acizi nucleici, și anume ADN și ARN.

Până în prezent, cea mai importantă descoperire din domeniul geneticii a fost elucidarea structurii ADN, macromoleculă dublu catenară helicală, de către James Watson și Francis Crick în 1953. În prezent, ADN este denumită macromoleculă informațională, conținând informația genetică codificată în structura sa.



Escherichia coli

Etapă următoare în dezvoltarea geneticii este reprezentată de apariția geneticii moleculare care a beneficiat pe studiile pe microorganisme, inițial pe bacterii, iar „cobaiul” a fost *Escherichia coli*. Acest microorganism prezintă avantaje

majore pentru studiile de genetică: o generație se obține în câteva minute, toate caracterele se exprimă (datorită faptului că este haploidă, adică deține un singur set de gene/cromozomi), populația reprezintă o clonă (toți indivizii fiind identici din punct de vedere genetic, iar variabilitatea intervine doar în urma unor procese mutagene).

O altă etapă care a revoluționat genetica moleculară este reprezentată de momentul inițierii tehnologiei ADN recombinant în 1970, tehnologie ce a permis realizarea unor cercetări fundamentale referitoare la structura și funcțiile genelor și a unor cercetări aplicative ce au condus la sinteza unor substanțe biologice active, inclusiv a unor compuși de interes biomedical.

Tot anul 1970 este anul în care Temin și Baltimore au descoperit retrovirusurile și reverstranscrierea.

Anul 1975 este asociat cu hibridizarea moleculară de tip *Southern*, *Northern* și *Western blotting*, fapt ce a permis seturi de analize moleculare a structurii fine a genelor.

Anul 1977 este corelat cu secvențierea acizilor nucleici, Maxam, Gilbert și Sanger, precum și cu identificarea genelor mozaicate de la organismele eucariote.

Perioda următoare a geneticii moleculare este cea a anilor 1980 – 1985, când au fost obținute primele organisme transgenice, organisme obținute prin introducerea de gene heterologe (gene obținute de la alte organisme) în embrioni timpurii aflați în stare de blastulă.

Etapa următoare corespunde anului 1975, an în care Kary Mullis a pus la punct tehnica PCR (*Polymerase Chain Reaction*) de amplificare enzimatică *in vitro* a unei secvențe de ADN, tehnică esențială în studierea și secvențierea genelor pentru că permite obținerea unui număr mare de copii dintr-o anumită secvență de nucleotide într-un timp foarte scurt.

În anul 1996, cercetătorii de la Institutul Roslin din Edinburg, Marea Britanie au reușit clonarea unui organism mamalian pornind de la celule somatice adulte. De atunci și până în prezent s-a mai reușit clonarea unor diverse specii de mamifere.

1.2 LEGILE MENDELIENE ALE EREDITATII

La mijlocul secolului XIX Gregor Johann Mendel a efectuat o serie de experimente pe plante de mazăre, în grădina mănăstirii din Brno. El a ales mazărea de grădină (*Pisum sativum*), în primul rând pentru că această plantă se poate și autofertiliza datorită faptului că pe o aceeași tulpină există și flori femele și flori masculine.

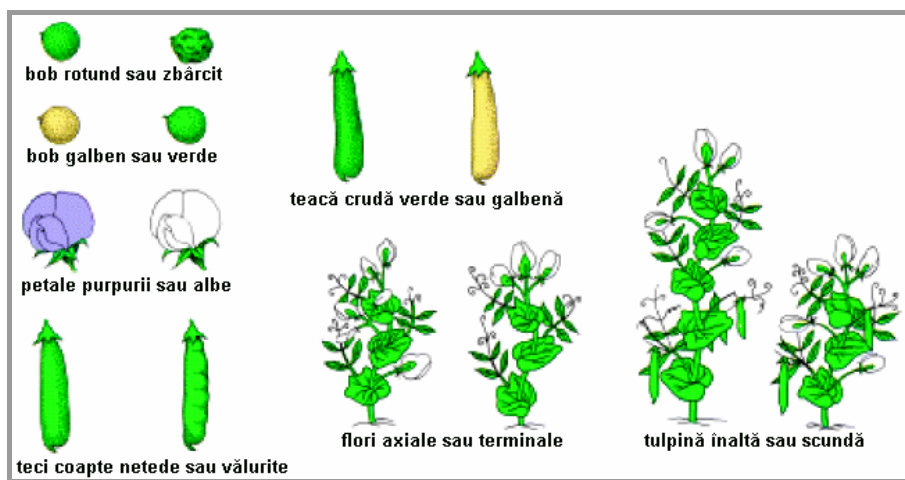


Figura 1.1 Cele șapte caractere fenotipice analizate de Gregor Mendel la *Pisum sativum* (după Singer, 1978)

Mendel a încrucișat diverse soiuri de mazăre, urmărind în descendență șapte caractere (Figura 1), dintre care cele mai cunoscute sunt forma și, respectiv, culoarea bobului. Pentru fiecare din cele două caractere, Mendel a constatat că pot exista două variante:

Caracter	Variante
forma bobului	neted
	zbârcit
culoarea bobului	galben
	verde

În cursul încrucișărilor pe care le-a realizat, Mendel a notat:

P sau **F0** – generația parentală, pură din punct de vedere genetic

F1 – prima generație, obținută din încrucișarea dintre 2 linii parentale pure

F2 – a doua generație, obținută prin autofecundarea indivizilor din prima generație

1.2.1 Noțiuni de bază în genetica clasică

Din experimentele efectuate de Gregor Mendel, au reieșit următoarele noțiuni ce sunt în bună parte valabile și astăzi:

- **gene alele** (denumite de Mendel „*factori ereditari*”) sunt variante ale unei gene, variante ce codifică pentru un același caracter și care sunt localizate în loci omologi
- într-un organism diploid, un caracter este determinat de o pereche de gene alele; acestea pot să fie identice una cu cealaltă, caz în care organismul

poartă denumirea de **homozigot** pentru acea genă, sau pot să fie diferite una de cealaltă, caz în care organismul se numește **heterozigot**

- într-o pereche de gene alele prezente într-un organism, de cele mai multe ori, nu se exprimă ambele gene, ci doar una dintre ele; gena care se exprimă este denumită ca fiind **dominantă** față de cealaltă, care este denumită **recesivă**
- ca urmare, organismele heterozigote prezintă același fenotip cu organismele homozigote dominante
- perechile de gene alele prezente într-un organism se despart în interiorul gameților, aceștia având doar câte una din gene din fiecare pereche
- **loci omologi** reprezintă locații situate la același nivel pe cromozomi omologi, locații în care se găsesc gene alele
- linie pură din punct de vedere genetic care este homozigot pentru o serie de caractere
- **genotipul** reprezintă totalitatea genelor deținute de un organism
- **fenotipul** reprezintă totalitatea caracterelor „arătate” (prezentate) de un organism

Mendel a mai notat:

A - genă dominantă

a – genă recesivă

AA – organism cu genotip homozigot dominant; un asemenea organism exprimă fenotipul genei **A**

aa - organism cu genotip homozigot recesiv; un asemenea organism exprimă fenotipul genei **a**

Aa – organism cu genotip heterozigot; un asemenea organism exprimă fenotipul genei **A**

1.2.2 Prima lege a eredității

Legile mendeliene descriu transmiterea caracterelor prin intermediul „factorilor ereditari”.

Prima lege a lui Mendel este intitulată **Legea purității gameților** și statuează faptul că gameții sunt puri din punct de vedere genetic, adică nu conțin decât unul din cei 2 factori ereditari pereche. Această lege mai este denumită și **monohibridism**, întrucât descrie încrucișarea între organisme ce diferă între ele doar printr-un singur caracter, situație în care descendența este uniformă fenotipic și se aseamănă cu unul din parentali.

Pentru evidențierea acestei legi, Mendel a încrucișat 2 linii pure de mazăre: una cu bob neted (pe care a notat-o **AA**) și una cu bob zbârcit (**aa**).

Dacă se încrucișează 2 organisme homozigote pentru un caracter ($AA \times aa$), organisme ce diferă între ele printr-un singur caracter, în prima generație (F1) rezultă numai organisme care din punct de vedere genotipic sunt heterozigote, iar din punct de vedere fenotipic prezintă fenotipul genei dominante (în cazul de față A adică bob neted. Prin autofertilizarea organismelor obținute în această primă generație, se obțin în generația a doua (F2) organisme ce diferă între ele atât genotipic cât și fenotipic:

- homozigote dominante (AA)
- homozigote recesive (aa)
- heterozigote (Aa)

În urma interpretărilor statistice, s-a constatat că genotipurile și fenotipurile segregă după anumite reguli statistice:

- cele 3 genotipuri posibile respectă anumite proporții: $1AA : 2Aa : 1aa$;
- cele 2 fenotipuri posibile respectă anumite proporții: 3 fenotipul genei dominante: 1 fenotipul genei recesive (Figurile 1.2 și 1.3).

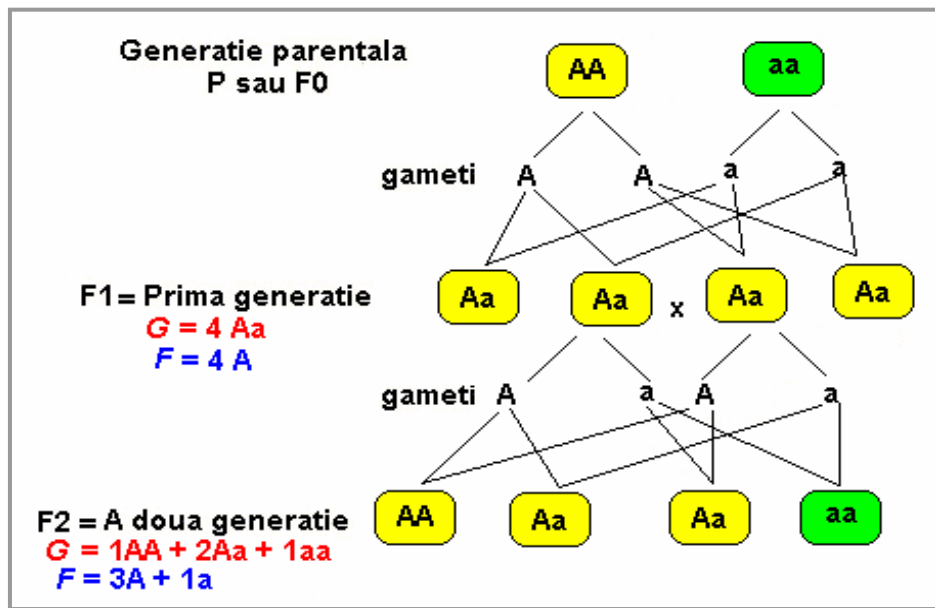


Figura 1.2 Prezentarea schematizată a monohibridării prin încrucișarea la *Pisum sativum* între plante cu bob galben (caracter dominant codificat de gena A) și plante cu bob verde (caracter recesiv codificat de gena a).

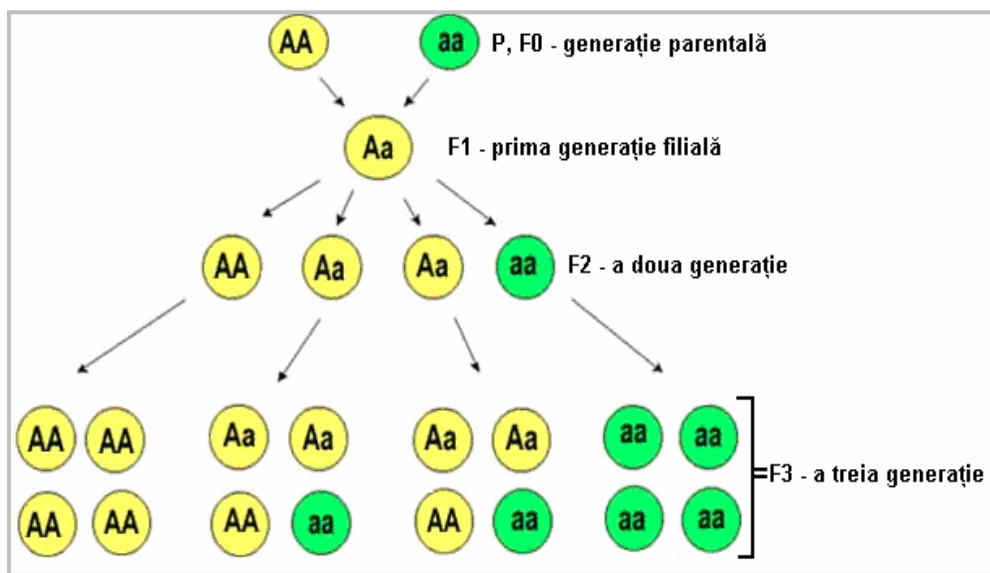


Figura 1.3 Schema segregării genotipice și fenotipice, de la generația parentală până la generația a treia, în cazul unei singure perechi de caractere.

1.2.3 A doua lege a lui Mendel

A doua lege a lui Mendel se mai numește și **dihybridism** și presupune încrucișarea a 2 organisme ce diferă între ele doar prin 2 caractere. Această lege mai poartă numele și de **Legea segregării independente a caracterelor** și statuează faptul că fiecare pereche de caractere se transmite la descendenți în mod independent de alte perechi de caractere. În experimentele sale Mendel a luat în studiu plante de mazăre cu bob neted și galben (caractere dominante) și plante cu bob zbârcit și verde (caractere recesive). În prima generație (F1) s-au obținut plante hibride care fenotipic exprimau caracterele dominante (bob neted și galben). În urma autofertilizării plantelor din prima generație, în a doua generație s-a obținut o segregare fenotipică de 9:3:3:1 (tabelul din figura 1.4).

Figura 1.4 Reprezentarea schematizată a segregării caracterelor în a doua generație (F2) prin dihibridism.

gameți femeli gameți masculi	AB	Ab	aB	ab
AB	AABB	AABb	AaBB	AaBb
Ab	AABb	AAbb	AaBb	Aabb
aB	AaBB	AaBb	aaBB	aaBb
ab	AaBb	Aabb	aaBb	aabb

1.2.4 A treia lege a lui Mendel

Cea de a treia lege a lui Mendel este cunoscută și sub denumirea de **Legea reasocierii independente**. Această lege are, de fapt, ca suport citologic, procesul de *recombinare independentă a perechilor de cromozomi omologi în timpul meiozei* – proces cunoscut și sub denumirea de **recombinare genetică inter-cromozomială**.

1.2.5 Variații de la modelul de dominanță – recesivitate

Au fost identificate o serie de abateri de la legile mendeliene, ce prezintă un *pattern* de segregare diferit de cele amintite mai sus.

a) Un exemplu este **dominanța incompletă**, caz în care hibridii nu prezintă fenotipul dominant, ci un fenotip intermediar. Astfel, la planta barba-împăratului (*Mirabilis jalapa*), hibridii nu prezintă culoarea roșie caracteristică caracterului dominant, ci culoarea roz intermediar. În acest caz, raportul de segregare fenotipică nu este 3:1 ci 1:2:1 (Figura 1.5).

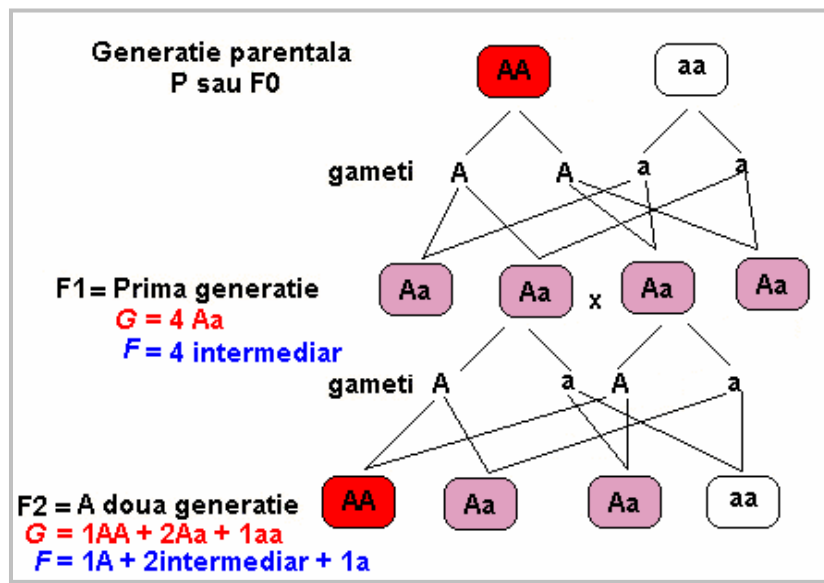


Figura 1.5 Prezentarea schematizată a monohibridării prin încrucișarea la *Mirabilis jalapa* între plante cu flori roșii (caracter dominant codificat de gena A) și plante cu flori albe (caracter recesiv codificat de gena a).

b) O altă abatere este **codominanța**, care este cel mai evident în cazul grupelor de sânge de la om din sistemul ABO.

Sistemul ABO presupune existența unor anticorpi față de polizaharidele celulare A sau B. Un anticorp este o proteină ce are capacitatea de a lega un

antigen (moleculă străină de corp) și a o inactiva. Inactivarea este însoțită de formarea unui precipitat. Sângele de tip A conține hematii pe a căror suprafață se găsesc antigene de tip A, iar în plasmă conține anticorpi anti-B. Sângele de tip B conține hematii pe a căror suprafață se găsesc antigene B, iar în plasmă conține anticorpi anti-A.

În cazul grupei sanguine AB, hematiile conțin pe suprafața lor ambele antigene, manifestându-se astfel fenomenul de codominanță. Totodată, în plasmă nu există nici un fel de anticorpi. În cazul grupei 0, nu există antigene pe suprafața hematiilor, dar în plasmă există ambii anticorpi.

În final, s-a stabilit că sistemul cuprinde 3 gene, L_A , L_B și I . Genele L_A și L_B sunt codominante una față de cealaltă și fiecare dintre ele este dominantă față de gena I (tabelul din figura 1.6).

Figura 1.6 Genotipurile posibile la grupele de sânge în sistemul AB0.

Fenotip (Grupa de sânge)	Genotip posibil
A	$L_A L_A$ sau $L_A I$
B	$L_B L_B$ sau $L_B I$
AB	$L_A L_B$
0	$I I$

Antigenele AB0 de pe suprafața hematiilor sunt glicoproteine ce se formează de la un precursor polipeptidic la care se adaugă, în funcție de grupa sanguină, diverse lanțuri polizaharidice. Glicozilarea este realizată de o enzimă diferită la grupele L_A și L_B . În cazul grupei 0, alela recesivă I codifică pentru o enzimă inactivă care determină ca antigenul să fie format din miezul polipeptidic și fucoză. Pentru grupa A transferaza A catalizează legarea la fucoză a N-acetilglucozaminei, iar pentru grupa β – galactoza.

1.2.6 Serii polialelice

Cercetări ulterioare experimentelor lui Mendel au arătat că deși la nivelul unui singur individ există o singură pereche de loci omologi și, ca atare, o singură pereche de gene alele, la nivelul unei populații de indivizi pot exista mai multe gene alele, ce constituie o *serie polialelică*. Simplificat, genele dintr-o serie polialelică pot fi notate astfel: $a_1, a_2, a_3, a_4, a_5, \dots, a_n$. Un individ conține doar 2 gene din seria polialelică, de exemplu: a_1/a_3 sau a_1/a_5 sau a_2/a_2 sau a_4/a_4 etc. Astfel, unii indivizi sunt homozigoți pentru o anumită genă (a_1/a_1 ; a_2/a_2 etc), iar alții sunt heterozigoți (a_1/a_2 sau a_2/a_3 etc).

Noțiunea de dominanță/recesivitate a fost redefinită ca relația dintre 2 gene alele prezente în același individ. Astfel, este posibil ca gena a_1 să fie dominantă față de gena a_2 și, ca urmare, heterozigotul a_1/a_2 să prezinte fenotip a_1 . Pe de altă

parte însă, este posibil ca aceeași genă a_1 să fie recesivă față de a_3 și, deci, heterozigotul a_1/a_3 să aibă fenotip a_3 .

Cu alte cuvinte, în multe serii polialelice nici una dintre gene nu este dominantă față de toate celelalte.

1.2.7 Caractere poligenice

Cercetările au continuat și au evidențiat faptul că unele caractere sunt influențate de mai multe gene ne-alele. Cu alte cuvinte, există caractere ce sunt determinate de combinații de gene de tipul $[a_2/a_5; b_3/b_4]$, fiecare din cele două perechi de gene alele aparținând la serii polialelice diferite: a_1, \dots, a_n și b_1, \dots, b_n . Fenomenul poartă numele de *poligenie*, iar caracterul respectiv este determinat poligenic.

1.3 TEORIA CROMOZOMIALĂ A EREDITĂȚII

Geneticianul american Thomas Hunt Morgan și echipa sa au elaborat între 1911 și 1919 *Teoria cromozomială a eredității*, teorie ce se bazează pe comportamentul cromozomilor în mitoză și meioză. Pentru toate contribuțiile sale în domeniul geneticii, Morgan a primit în 1933 Premiul Nobel.



Figura 1.7 Musculița-de-oțet depunând un ou (după Encarta Encyclopedia, 2004).

Thomas Hunt Morgan

Biologul și geneticianul american Thomas Hunt Morgan s-a născut în 1866 în Lexington, Kentucky, USA. Morgan a studiat embriologia la Universitatea Johns Hopkins unde și-a luat și doctoratul în 1891. Între 1904 și 1928 a fost profesor de zoologie experimentală la Universitatea Columbia. La început a criticat teoriile lui Mendel, după care a realizat serii întregi de experimente și analize citologice pe musculița-de-oțet. Astfel, Morgan și studenții săi A.H. Sturtevant, C. Blackman Bridges și H.J. Muller au arătat faptul că cromozomii se comportă foarte asemănător cu "factorii ereditari" ai lui Mendel.

Morgan și colaboratorii săi au publicat două lucrări importante - *The Mechanism of Mendelian Heredity* (Mecanismul Eredității Mendeliene, 1915) și *Theory of the Gene* (Teoria Genei, 1926) – care au influențat major etapele următoare în dezvoltarea geneticii moderne.

În 1933 Thomas Morgan a primit Premiul Nobel pentru fiziologie și medicină.

1.3.1 Musculița-de-oțet

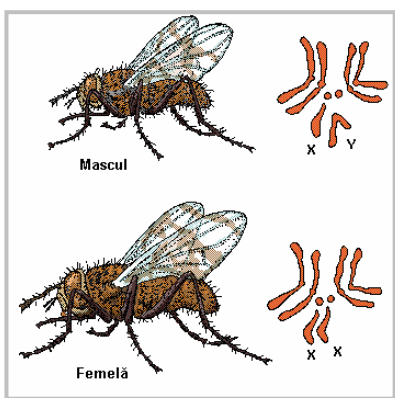
Musculița-de-oțet (Figura 1.7), cu denumirea științifică de *Drosophila melanogaster*, din punct de vedere științific face parte din Ordinul Diptera, Familia Drosophilidae. Este cunoscută oamenilor pentru că apare la oțet (de unde și denumirea) sau la fructe fermentate. Adulții au dimensiuni mici (3-4 mm), cu corp maron sau negru, cu ochi de obicei de culoare roșie.

Grupuri întregi de cercetători (dintre care cel mai cunoscut a fost grupul condus de Thomas Morgan) au ales musculița-de-oțet pentru cercetări citologice și genetice din următoarele motive:

- se cresc foarte ușor și ieftin, pe medii de cultură cu compoziție simplă (apă, zahăr, agar-agar, drojdie-de-bere)
- au un ciclu de viață foarte scurt, de numai 10 – 12 zile la temperatura de 24°C; ca urmare, o nouă generație poate fi obținută în aproximativ o săptămână; *Drosophila* este un dipter cu morfogeneza completă, adică traversează toate cele 3 stadii larvare:

adult → ou → larvă I → larvă II → larvă III → pupă → adult

- sunt foarte prolifici: un cuplu poate produce până la 500 de descendenți
- această specie prezintă o variabilitate genetică foarte mare, chiar în populații naturale fiind prezente un număr mare de mutații
- are o garnitură cromozomială simplă, formată doar din 8 cromozomi, grupați în 4 perechi (Figura 1.8):



perechea I – sunt heterozomi, XX la femelă și XY la mascul

perechea II – sunt autozomi, metacentrici

perechea III – sunt autozomi, submetacentrici

perechea IV – sunt autozomi, subtelocentrici

Figura 1.8 Cromozomii la musculița-de-oțet.

1.3.2 Tezele teoriei cromozomiale a eredității

Prima teză a teoriei cromozomiale a eredității statuează faptul că genele sunt plasate linear în cromozomi, fiecare genă ocupând o anumită poziție denumită *locus* (cu pluralul *loci*).

A doua teză a teoriei cromozomiale statuează faptul că genele plasate pe același cromozom se transmit înlănțuit (împreună, în bloc) la descendenți. Morgan a denumit acest fenomen *linkage* și, deci, genele de pe același cromozom se transmit *linkat*. La baza fenomenului de linkage stă faptul că în timpul diviziunii celulare (fie mitoză, fie meioză) cromozomii se comportă ca entități de sine stătătoare; în transmiterea lor de la celula parentală la celulele fiice, cromozomii își păstrează individualitatea și integritatea structurală. Astfel, genele plasate pe același cromozom se transmit în bloc la celulele fiice, în contrast cu genele plasate pe cromozomi diferiți.

A treia teză a teoriei cromozomiale s-a bazat pe observația comportamentului cromozomilor în timpul meiozei. Astfel, în decursul profazei I a meiozei cromozomii omologi se apropie foarte mult unul de altul realizând așa-numita sinapsă cromozomială. Mai mult chiar, într-o asemenea structură (denumită **bivalent**), cromozomii omologi schimbă între ei fragmente cromatidice echivalente. Fenomenul a fost denumit *crossing-over* (mai este numit și **recombinare genetică intra-cromozomială**) și are efect invers față de linkage producând netransmiterea înlănțuită a anumitor gene plasate pe același cromozom. Cercetări ulterioare au concluzionat că fenomenul de crossing-over reprezintă unul dintre cele mai importante mecanisme de variabilitate genetică la organisme eucariote, deci la organisme ce prezintă sexualitate.

Pe de altă parte, frecvența evenimentelor de crossing-over este direct proporțională cu lungimea cromozomului; cu alte cuvinte, probabilitatea ca 2 gene plasate pe același cromozom să nu se transmită înlănțuit crește cu distanța dintre ele.

Faptul că genele sunt plasate pe cromozom a fost arătat de Morgan încă din 1910 prin studii pe *Drosophila melanogaster*, care a constatat că în populațiile de tip sălbatic (cu ochi roșii) apăreau frecvent masculi cu ochi albi. Gena pentru culoarea ochilor (w^+) este plasată pe cromozomul X, iar gena pentru ochi albi este recesivă (w).

La musculița de oțet, sexele sunt determinate cromozomial, pe un model cu femele XX și masculi XY. Ca urmare, o mutație la nivelul acestor gene localizate pe cromozomul X se exprimă ca și cum organismul ar fi haploid. Genele plasate pe cromozomul X și care, deci, se transmit o dată cu acesta, sunt X-linkate (fenomenul de *X-linkage*).

1.3.3 Determinismul cromozomial al sexelor

La organismele eucariote dezvoltate grupurile de gene de control al dezvoltării sexuale se găsesc grupate pe anumiți cromozomi ce au fost denumiți

cromozomi de sex sau *heterozomi*. În marea majoritate a cazurilor, acești cromozomi au fost notați cu literele **X** și, respectiv, **Y**. Ceilalți cromozomi din garnitură au fost denumiți *autozomi* (notați cu litera **A**).

La *Drosophila*, dar și la mamifere (inclusiv la om), femela reprezintă sexul homogametic având, pe lângă autozomi, doi heterozomi de același fel, notați **XX**. Garnitura cromozomială a unei femele poate fi scrisă astfel: $2A + XX$. Denumirea de „sex homogametic” se datorează faptului că, prin meioză, femela formează gameți ce pot conține doar un singur tip de heterozomi, respectiv tipul **X**.

Masculul este sexul heterogametic și conține ca heterozomi câte un cromozom din fiecare tip. Garnitura sa este: $2A + XY$. Din punct de vedere al heterozomilor, masculul formează două tipuri de gameți: unii conțin cromozomul **X**, alții **Y**. Datorită faptului că acest tip de determinism cromozomial al sexelor a fost descris prima oară la musculița-de-oțet, a fost denumit *determinism tip Drosophila* (Figura 1.9).

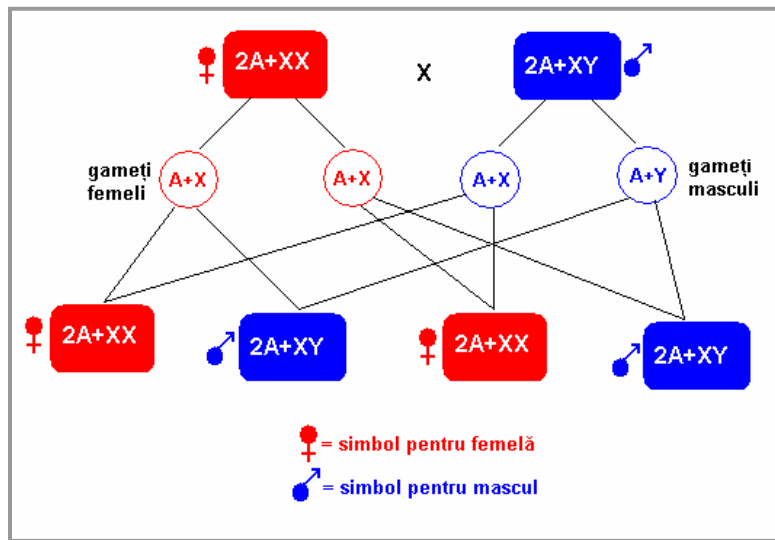


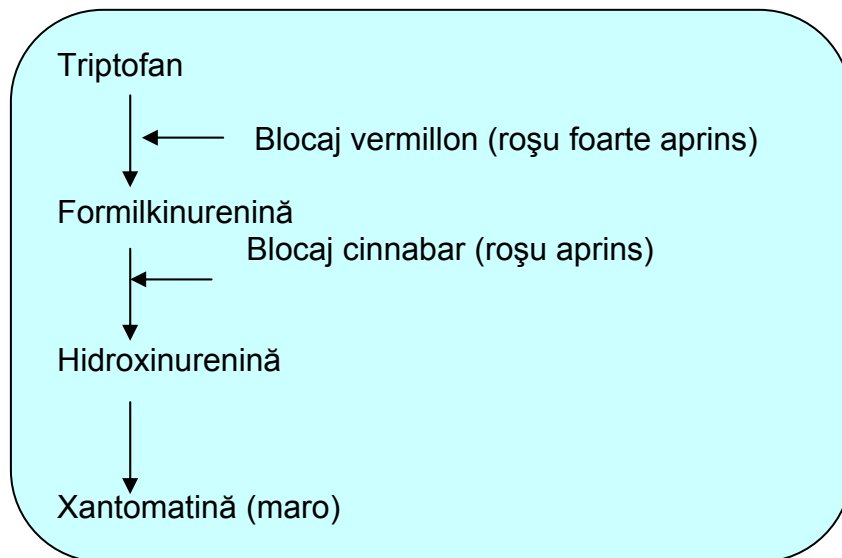
Figura 1.9 Reprezentarea schematizată al tipului *Drosophila* de determinism cromozomial al sexelor.

În afară de diptere și de mamifere, acest tip de determinism a mai fost identificat și la o serie de specii de plante. Alte cercetări au evidențiat, în cadrul dipterelor, existența unui subtip, denumit *subtipul Protenor* (greier-de-câmp) de la numele speciei la care a fost descris prima oară. În acest caz, femela are tot 2 cromozomi de sex similari (notați tot **XX**) și este sexul homogametic. Masculul însă nu are 2 heterozomi (**XY**), ci doar unul singur (**X**) și este sexul heterogametic. Pe de altă parte însă, în ansamblu, masculul are un cromozom mai puțin decât femela.

Există și specii la care masculul este sexul homogamic ($2A + XX$), iar femela este sexul heterogamic ($2A + XY$ - tipul *Abraxas* sau pasăre sau $2A + X0$ - subtipul fluture).

1.4 DEFINIREA GENEI

Gena este unitatea fundamentală a eredității reprezentând un segment de ADN. Funcția genelor a fost stabilită după 1945, când a fost inițiată ipoteza că o genă codifică pentru o anumită enzimă, fiecare etapă catabolică fiind catalizată de o anumită enzimă codificată de o anumită genă. În consecință, o mutație la nivelul unei gene blochează activitatea enzimei și, implicit, calea metabolică corespunzătoare. Ulterior s-a stabilit că, de fapt, o proteină poate fi formată din mai multe polipeptide și, deci, o genă codifică pentru un lanț polipeptidic. Faptul că o genă codifică o anumită polipeptidă a fost demonstrat de diverse date experimentale, dintre care amintim cele ale lui Beadle și Ephrussi 1950, care au demonstrat că producerea pigmentației de tip sălbatic (cărămiziu) la drosofile se realizează în mai multe etape. Blocajul în diverse etape duce la apariția unor mutante cu culori diferite ale ochilor. Pentru formarea pigmentului de tip sălbatic, triptofanul este convertit în pigmentul xantomatină (pigment maro) într-o serie de reacții:



Concepția clasică despre genă consideră că gena este indivizibilă și că determină un anumit fenotip, fiind cea mai mică unitate de mutație și recombinare. În concepția modernă, gena este divizibilă, cea mai mică unitate de mutație și

recombinare fiind perechea de nucleotide, denumită muton și, respectiv, recon. Pentru stabilirea structurii fine a genei s-au realizat inițial experimente pe bacteriofagul T4 de către Seymour Benzer (1955-1962). Benzer a adaptat la fagul T4 testul de complementație, utilizat anterior la organismele superioare.

Complementația genetică reprezintă interacțiunea dintre 2 seturi de gene care permite celulei sau virusului să manifeste o anumită funcție deși fiecare set de gene poartă o mutație la nivelul unei gene esențiale. Testul de complementație (testul cis-trans, test de alelism) stabilește dacă 2 mutații aparțin la 2 gene diferite sau sunt intragenice.

Gena în testul cis-trans poartă numele de cistron, acesta fiind o unitate de funcție, o regiune cromozomală ce codifică un produs celular specific și este format dintr-o multitudine de locusuri potențial mutabile, între care se poate realiza recombinare genetică.