



Genetica dei caratteri complessi



Lezione 4



LM Sc. Biosanitarie Genetica Umana 2013-2014

Definizione

Eredità dei caratteri complessi



Determinati caratteri vengono trovati con maggior frequenza in alcune famiglie, non mostrando però la normale segregazione mendeliana

La complessità della segregazione è dovuta a due motivi, spesso anche presenti contemporaneamente :

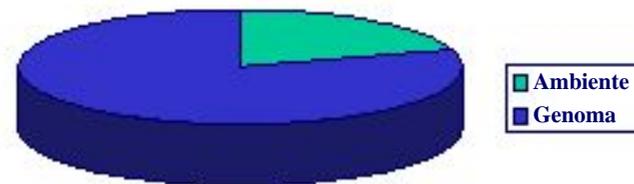
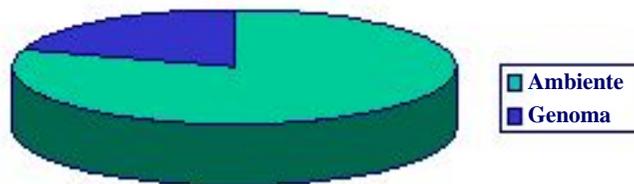
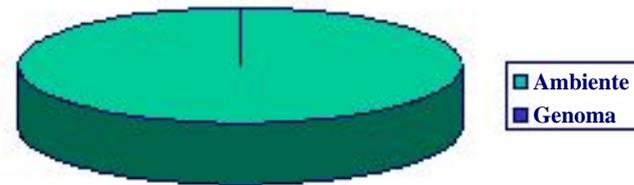
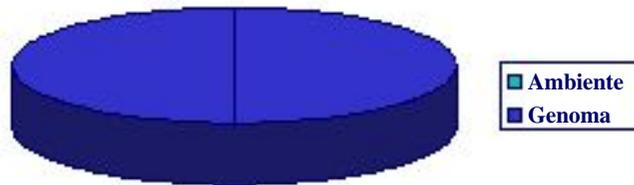
Il carattere è **poligenico** , cioè la sua espressione è determinata da un insieme di fattori genetici .

Il carattere è **multifattoriale** , cioè la sua espressione è determinata dall 'interazione di fattori genetici con fattori ambientali .



LM Sc. Biosanitarie Genetica Umana 2013-2014

Definizione Eredità dei caratteri complessi





LM Sc. Biosanitarie Genetica Umana 2013-2014

Definizione



Sono quei fenotipi non solo patologici la cui segregazione non segue una trasmissione mendeliana semplice: altezza, peso, pressione arteriosa, disturbi del comportamento

Diversamente dai fenotipi sindromici in cui analizzando piu' dettagliatamente gli aspetti biochimici, fisiologici..... si arriva ad identificare il "master gene" in questi fenotipi non e' possibile risalire ad un gene che innesca il fenotipo. Vengono definiti anche caratteri multifattoriali: originati da azione congiunta fara piu' geni e ambiente e/o poligenici per la presenza di piu' loci coinvolti.

Tuttavia si nota una concentrazione del fenotipo nelle famiglie: anche nel linguaggio comune si allude ad una "familiarita'"



LM Sc. Biosanitarie Genetica Umana 2013-2014

Correlazione genotipo-fenotipo

***Penetranza**

****Espressività**

cooperazione tra diversi geni e interazione con l'ambiente sia genetico che esterno porta all'espressione di un determinato fenotipo

Caratteri discontinui: si presentano classi fenotipiche distinte

Caratteri continui \Rightarrow distribuzione continua di fenotipi

Peso corporeo, altezza, suscettibilità alle malattie



LM Sc. Biosanitarie Genetica Umana 2013-2014

Caratteristiche dei loci quantitativi (QTL)

- ? i caratteri sono di solito misurati
- ? due o piu' geni contribuiscono in modo additivo al fenotipo, anche se l'effetto di alleli diversi puo' essere minimo
- ? L'espressione dell'ereditarieta' poligenica puo' essere compreso in uno spettro ampio. Quindi va analizzata a livello di popolazione non di individuo
- ? Il fenotipo deriva dall'interazione del genotipo con l'ambiente (colore della pelle, altezza.....)



LM Sc. Biosanitarie Genetica Umana 2013-2014

Modello additivo(semplificato) di ereditarietà poligenica(altezza)

- ? 3 geni con due alleli
- ? Ogni allele dominante contribuisce in egual misura, gli alleli recessivi nessun contributo
- ? Effetto di ciascun allele è additivo
- ? 3 geni assortiscono indipendentemente

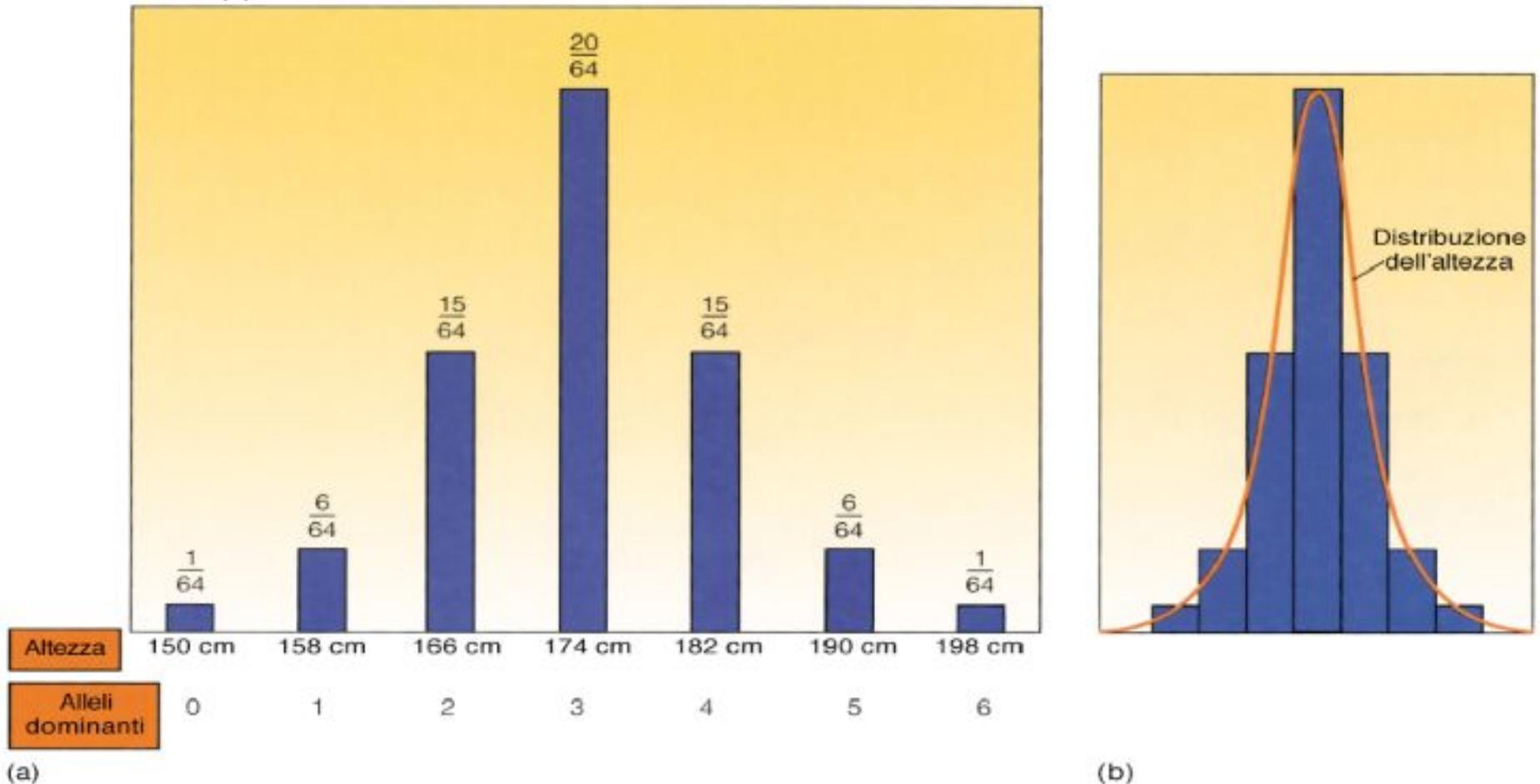


LM Sc. Biosanitarie Genetica Umana 2013-2014

Distribuzione del carattere altezza in un modello a tre geni

La piena espressione del genotipo dipende dall'ambiente.

Rapporto dell'alimentazione ottimale dall'infanzia all'età adulta



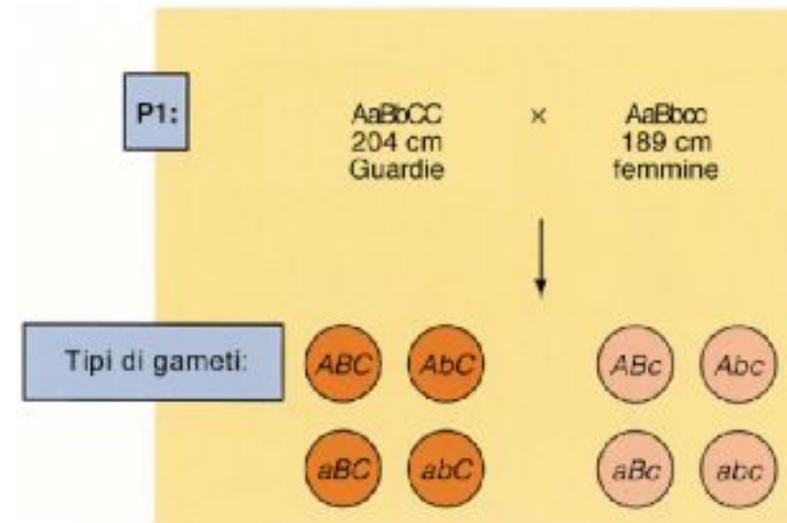
► FIGURA 5.6 (a) La distribuzione del carattere altezza in un modello a tre geni, dove ciascun allele dominante aggiunge 7.6 cm ad una altezza base di 150 cm (dell'omozigote recessivo *aabbcc*). In questo modello i fenotipi estremi sono rappresentati da una altezza di 150 cm e da una di 197 cm. (b) In realtà le interazioni dei genotipi con l'ambiente producono una distribuzione continua dei fenotipi (altezza).



LM Sc. Biosanitarie Genetica Umana 2013-2014

Le guardie di Potsdam

► **FIGURA 5.7** Modello di ereditarietà del carattere altezza nelle Guardie di Potsdam. In questo esempio le guardie e le loro mogli rappresentano un gruppo particolare di individui in una popolazione, in cui l'altezza può variare dai 174 cm (*aobbcc*) ai 220 cm (*AABBCC*). (a) Gameti prodotti da un maschio alto 204 cm e da una femmina di 189 cm di statura. (b) Il quadrato di Punnett mostra i 16 genotipi possibili e i 5 fenotipi relativi prodotti da tutte le possibili fusioni gametiche. Sono evidenti i genotipi che risultano in individui alti come o più alti del padre. La maggior parte dei figli avrà però un'altezza intermedia rispetto a quella dei genitori, mostrando una regressione verso l'altezza media.



(a)

		♂ Gameti			
		<i>ABC</i>	<i>AbC</i>	<i>aBC</i>	<i>abC</i>
♀ Gameti	<i>ABc</i>	<i>AABBCc</i> 212 cm	<i>AABbCc</i> 204 cm	<i>AaBBCc</i> 204 cm	<i>AaBbCc</i> 197 cm
	<i>Abc</i>	<i>AABbCc</i> 204 cm	<i>AAbbCc</i> 197 cm	<i>AaBbCc</i> 197 cm	<i>AabbCc</i> 189 cm
	<i>aBc</i>	<i>AaBBCc</i> 204 cm	<i>AaBbCc</i> 197 cm	<i>aaBBCc</i> 197 cm	<i>aaBbCc</i> 189 cm
	<i>abc</i>	<i>AaBbCc</i> 197 cm	<i>AabbCc</i> 189 cm	<i>aaBbCc</i> 189 cm	<i>aabbCc</i> 182 cm

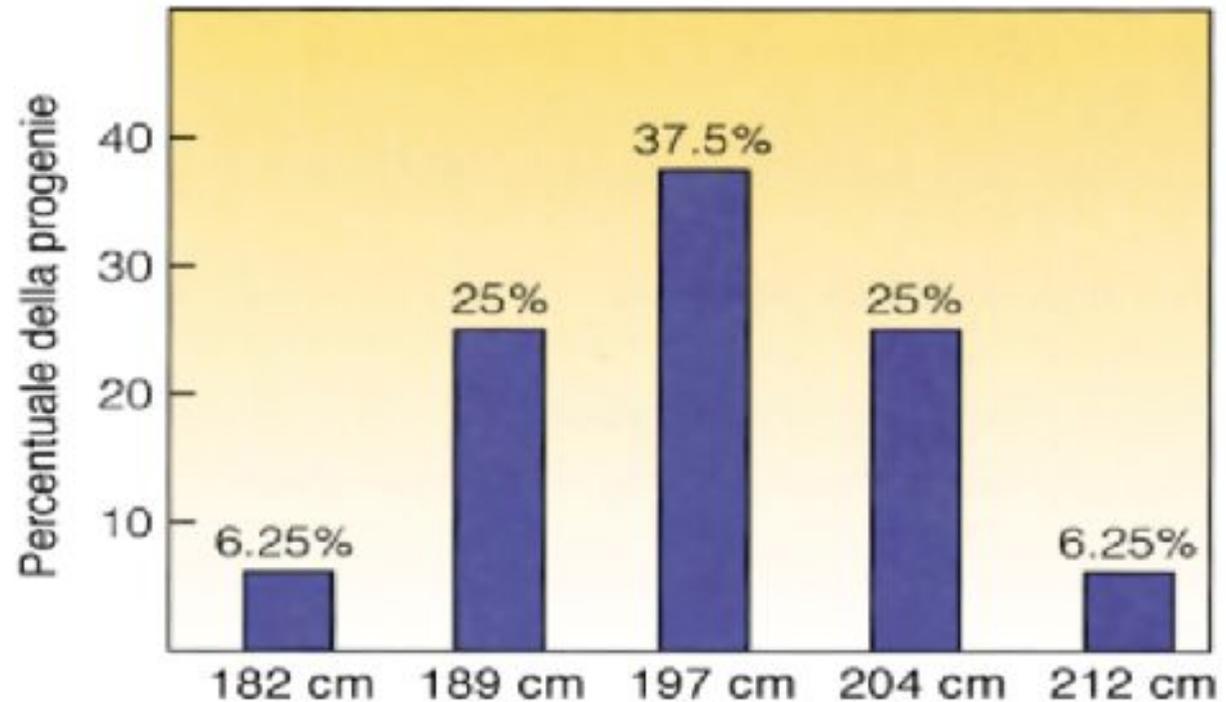
(b)



LM Sc. Biosanitarie Genetica Umana 2013-2014

Le guardie di Potsdam

Frequenza delle distribuzioni dei fenotipi della progenie del precedente incrocio



Frequenza della distribuzione dei fenotipi della progenie della Figura 5.7. L'altezza della progenie mostra una regressione verso la media.

Questo fenomeno e' causato dalla natura poligenica e dall'ambiente: Alimentazione, vita piu' salubre, o scompensi ormonali.....



LM Sc. Biosanitarie Genetica Umana 2013-2014

ricapitoliamo

- ? Il genotipo e' immutabile (a parte le mutazioni somatiche nella tumorigenesi ma quelle riguardano le cellule)
- ? Il fenotipo e' la somma delle caratteristiche che osserviamo e puo' cambiare durante la vita del singolo individuo
- ? L'ambiente di un gene include sia il background genico: cioe' gli altri geni, i loro effetti, sia tutti i fattori non genetici fisici e sociali
- ? I caratteri multifattoriali sono poligenici. I geni che li controllano agiscono in modo additivo contribuendo in piccola parte al fenotipo. I fattori ambientali interagiscono determinando il fenotipo



Caratteri quantitativi/multifattoriali

**Domande: ma quanto sono ereditari questi caratteri?
nel caso di patologie c'e' o no la familiarita'?**

I caratteri quantitativi non sono determinati solo da fattori genetici: la componente ambientale ha un peso importante. La difficolta' e' proprio questa: infatti persone imparentate condividono sicuramente piu' alleli rispetto alla popolazione generale, ma condividono anche l'ambiente.

Questo rende difficile per esempio calcolare la componente genetica nei disturbi del comportamento, in cui non c'e' accordo per definire i parametri

da notare che ereditabilita' non e' sinonimo di ereditarieta'

ereditabilita' e' la componente genetica che in una popolazione determina la variabilita' dei fenotipi. la varianza totale del fenotipo nella popolazione e' data dalla somma della varianza genetica e della varianza ambientale. l'ereditabilita' viene calcolato dal rapporto $V_{gen}/V_{fenotipica}$

Una ereditabilita' alta (prossima a 1) mi dice che la variabilita' fenotipica e' originata dal genotipo e che la componente ambientale ha un peso relativo. E **viceversa** per valutare le due varianze ci sono strumenti matematici un metodo e' il confronto fra gemelli



LM Sc. Biosanitarie Genetica Umana 2013-2014

Modello di Falconer

Domande: ma quanto sono ereditari questi caratteri?
nel caso di patologie c'e' o no la familiarita'?

Nell'ambito dei caratteri complessi ci sono caratteri che tendono a ricorrere nelle famiglie in modo non riconducibile alla trasmissione mendeliana: palatoschisi, difetti del tubo neurale, stenosi del piloro, psoriasi.....

Anche per questi caratteri c'e' la componente ambientale, ma il confronto statistico fra i dati raccolti nelle famiglie e la popolazione generale evidenzia l'importanza della componente genetica.

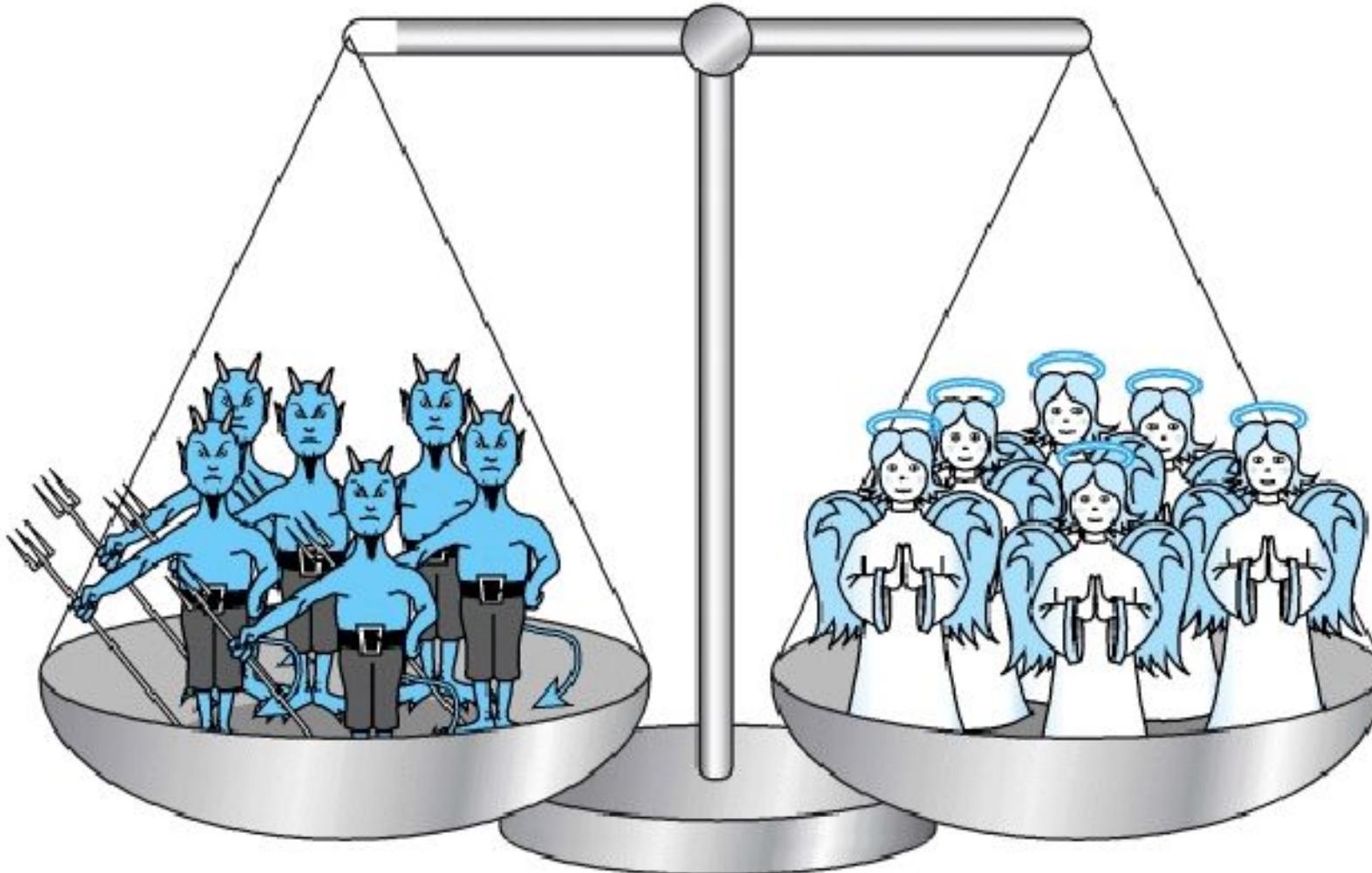
Il modello di Falconer presuppone che la ~~propensione~~ ~~propensione~~ ~~(susceptibilita')~~ ~~propensione~~ ~~(susceptibilita')~~ sia distribuita a campana ma solo un numero limitato di genotipi esprime il fenotipo, cioè ' ognuno di noi ha la suscettibilità ' ad esprimere il carattere, in alcuni e ' piu ' alta o piu ' bassa, e ' poligenica e gaussiana. Introduce il concetto di soglia



LM Sc. Biosanitarie Genetica Umana 2013-2014

Modello di Falconer

Soggetti in cui i fattori di suscettibilita' superano un valore critico manifesteranno il fenotipo : la soglia e' il punto di equilibrio di una bilancia

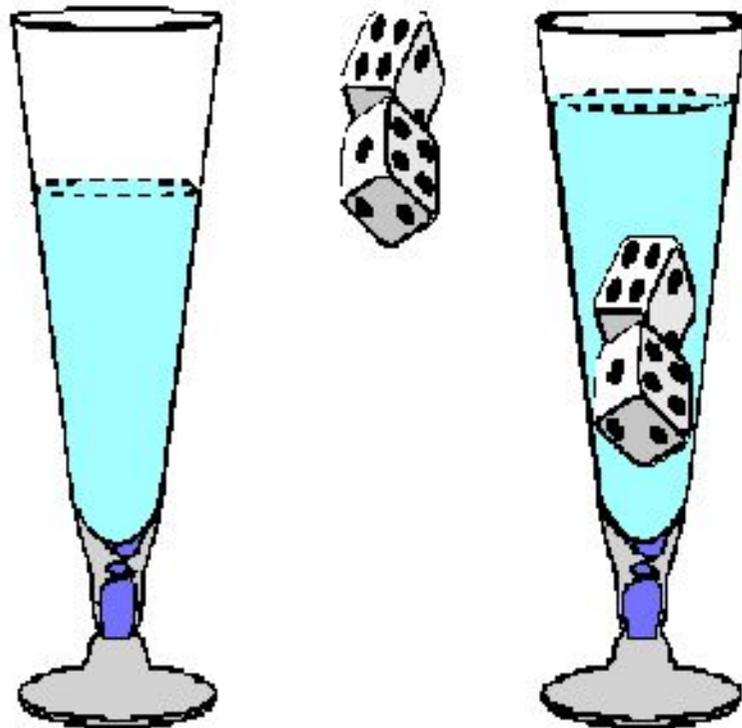




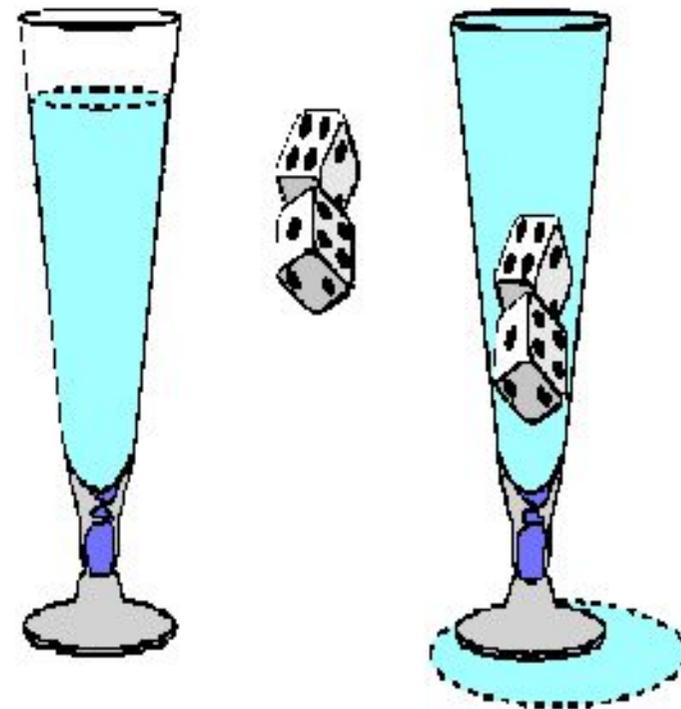
LM Sc. Biosanitarie Genetica Umana 2013-2014

Effetto soglia!

La soglia non viene superata.....:
assenza della malattia



La soglia della suscettibilità viene
superata... : presenza della malattia

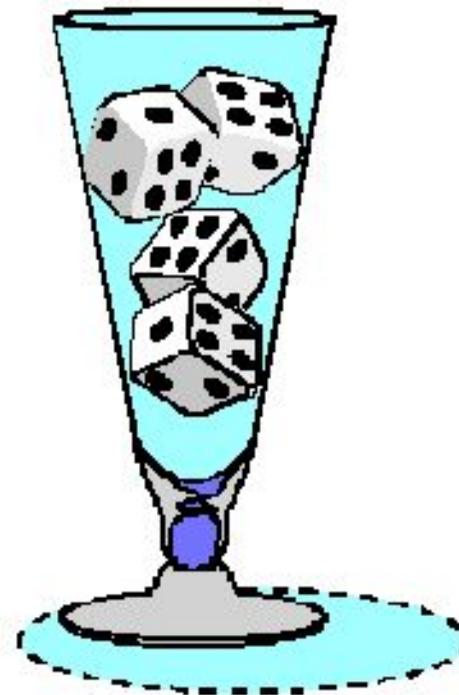
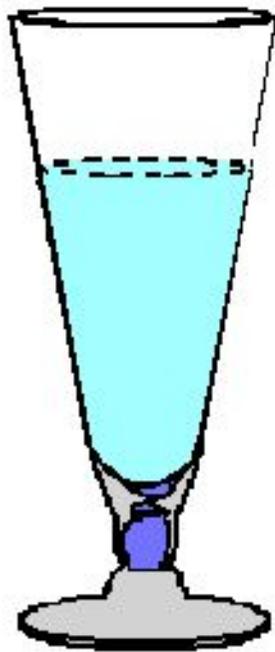




LM Sc. Biosanitarie Genetica Umana 2013-2014

Effetto soglia!

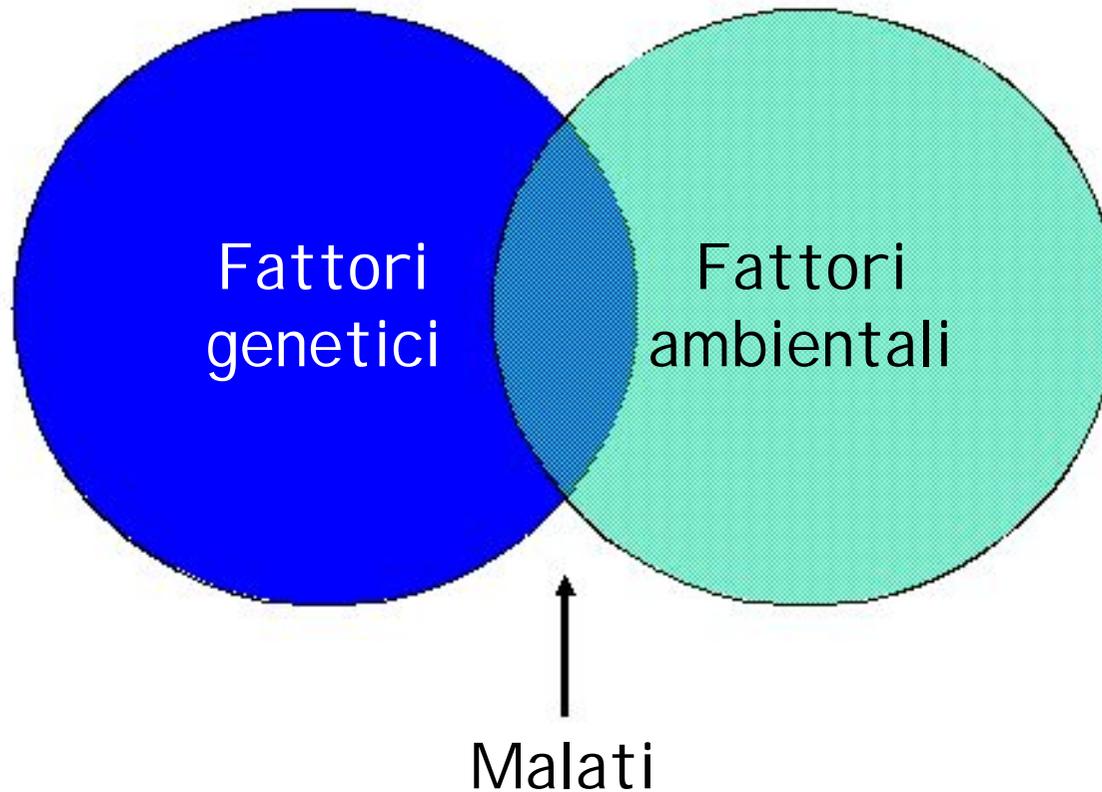
La soglia della suscettibilità viene superata... i fattori ambientali pesano maggiormente: presenza della malattia





LM Sc. Biosanitarie Genetica Umana 2013-2014

Le malattie multifattoriali





LM Sc. Biosanitarie Genetica Umana 2013-2014

Evidenze dell' ereditarietà del carattere "soglia?"

- ? Studi familiari
es relazione inversa tra il grado di parentela e l'incidenza relativa nella popolazione
- ? Studi di concordanza tra gemelli monozigoti (MZ) e (DZ)

Affezione	I grado	II grado	III grado	Pop. gen.
Autismo infantile	4,5	0,1	0,05	0,04
Labio-palatoschisi	4	0,7	0,3	0,1
Lussazione dell'anca	5	0,6	0,4	0,2
Piede torto	4,5	0,1	0,05	0,04



LM Sc. Biosanitarie Genetica Umana 2013-2014

Modello di Falconer: rischio di ricorrenza

Piu' malati nella famiglia, piu rischio di ricorrenza: se un genitore e un figlio presentano il carattere

Se il probando ha una forma grave vuol dire che ha un numero elevato di fattori di suscettibilita' il rischio sale dal 2-3% al 6%

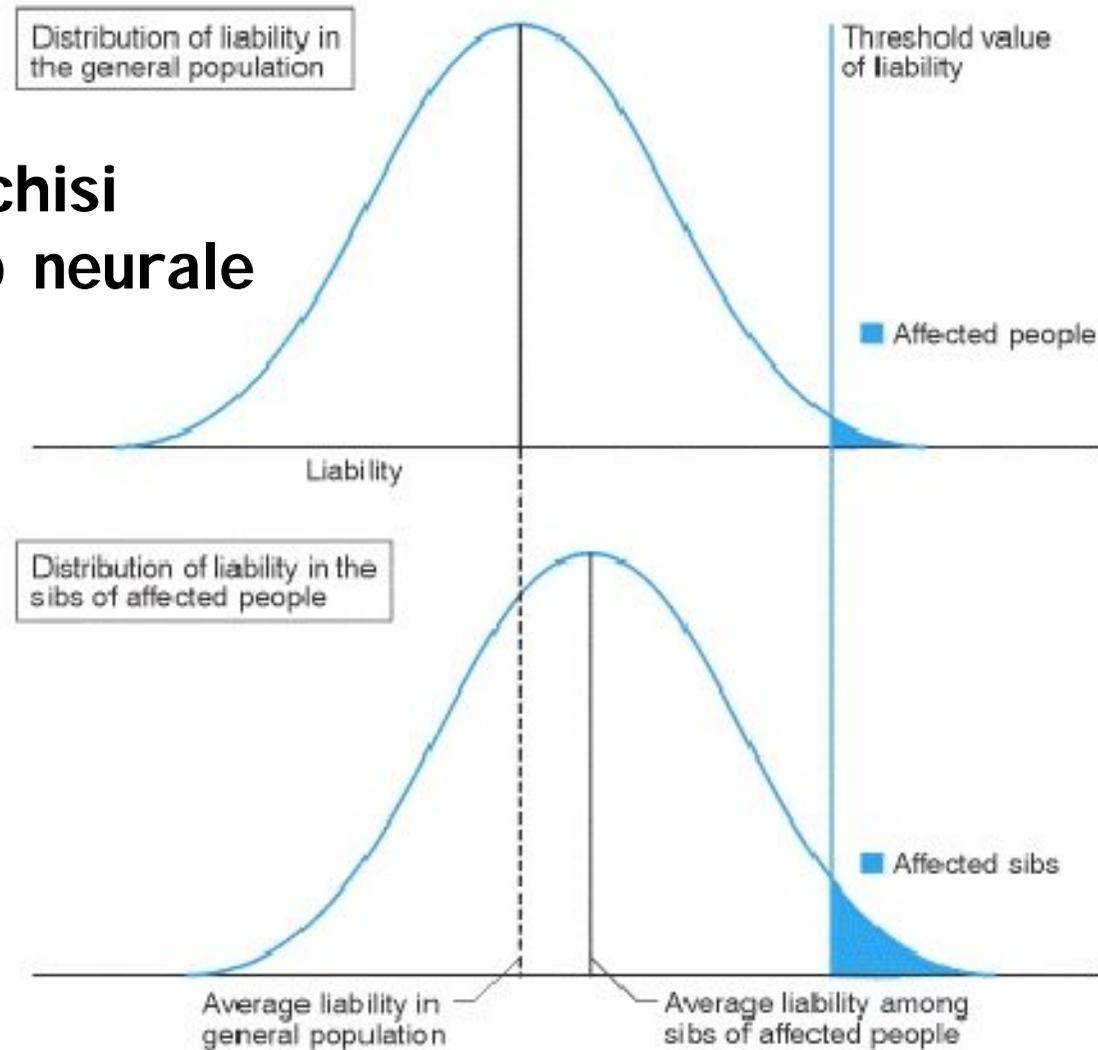
Se il fenotipo ha un'incidenza diversa fra i sessi e il probando e' del sesso meno colpito il rischio per i familiari e' piu' alto



LM Sc. Biosanitarie Genetica Umana 2013-2014

Modello di Falconer: soglia di suscettibilità'

Es labiopalatoschisi
difetti del tubo neurale





LM Sc. Biosanitarie Genetica Umana 2013-2014

Modello di Falconer: rischio di ricorrenza

Piu' malati nella famiglia, piu rischio di ricorrenza: se un genitore e un figlio presentano il carattere

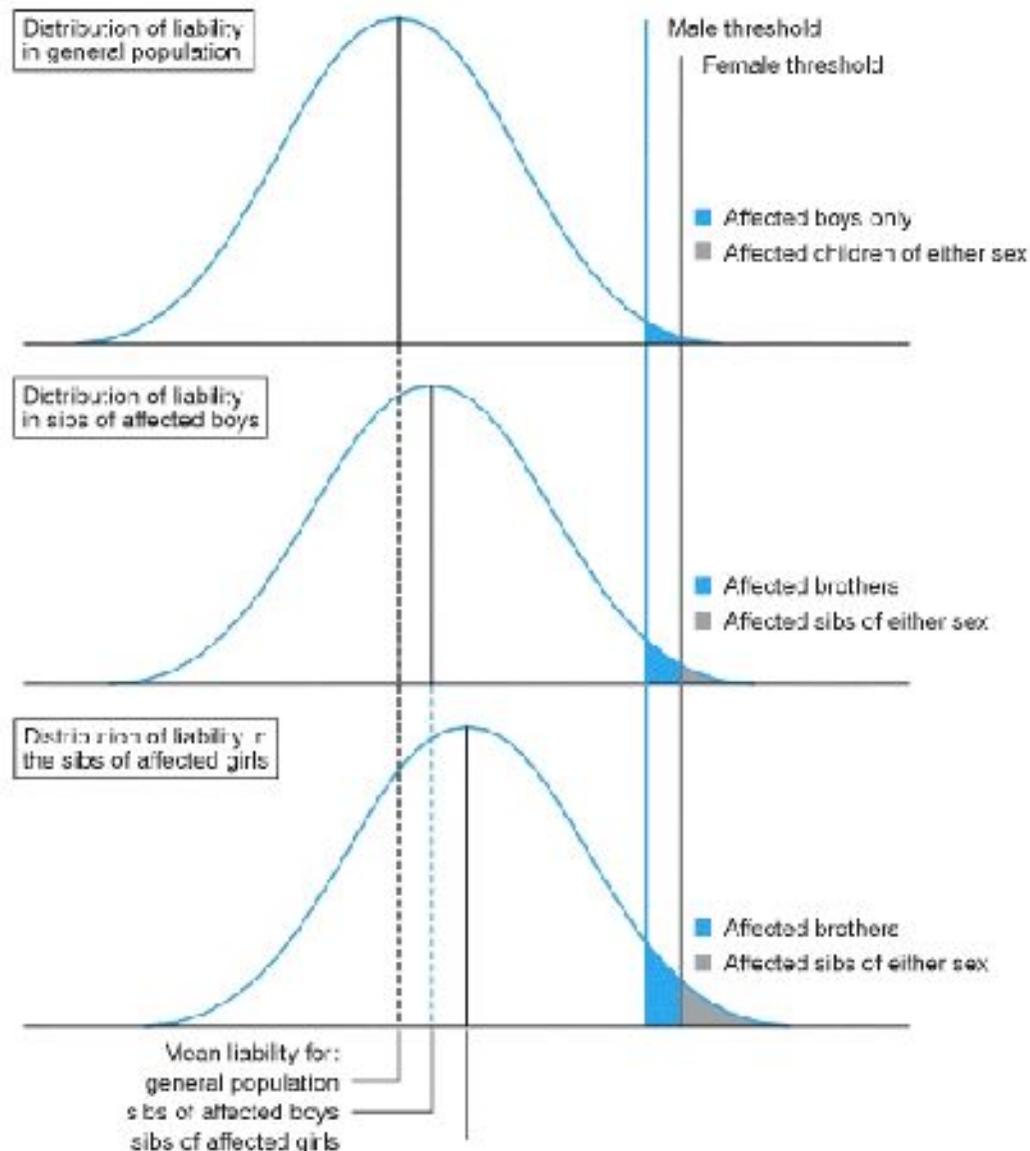
Se il probando ha una forma grave vuol dire che ha un numero elevato di fattori di suscettibilita' il rischio sale dal 2-3% al 6%

Se il fenotipo ha un'incidenza diversa fra i sessi e il probando e' del sesso meno colpito il rischio per i familiari e' piu' alto



LM Sc. Biosanitarie Genetica Umana 2013-2014

Modello di Falconer: rischio di ricorrenza





LM Sc. Biosanitarie Genetica Umana 2013-2014

Limiti degli studi

- Studi indiretti
- Selezione degli individui
- Mancanza ruolo ambientale

Valori di H sono tali da indicare un forte controllo genetico

Quanti e quali geni concorrono?



LM Sc. Biosanitarie Genetica Umana 2013-2014

Metodi per identificare i geni che contribuiscono ai caratteri

- ? Modelli animali
- ? Studi su grandi famiglie multigenerazionali per marcatori molecolari
- ? Analisi della segregazione complessa (st. per modelli non mendeliani e non poligenici su base mendeliana)
- ? SNP



LM Sc. Biosanitarie Genetica Umana 2013-2014

Basi genetiche dell'obesità

FIGURA 5.16 Il topo *ob/ob* (destra) e il topo *db/db* (sinistra) sono entrambi obesi a causa di difetti nei meccanismi di controllo del peso corporeo.

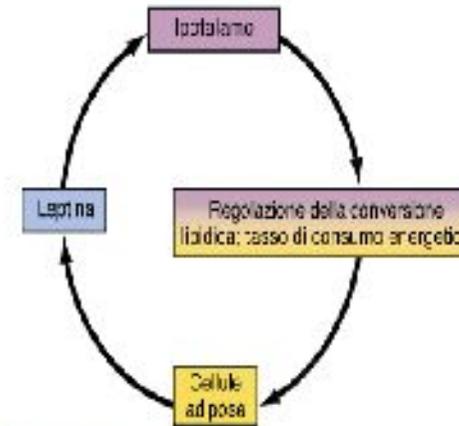


FIGURA 5.16 L'ormone leptina viene prodotto dalle cellule adipose e, attraverso il circolo sanguigno, raggiunge l'ipotalamo dove si lega a specifici recettori di membrana. Il legame con i recettori presumibilmente attiva un meccanismo di controllo (ancora sconosciuto) del peso corporeo attraverso la regolazione della conversione degli alimenti in grasso e del tasso di consumo energetico.

Topo = Geni *ob* e *db*

Uomo = leptina e recettore
7q31,1p31

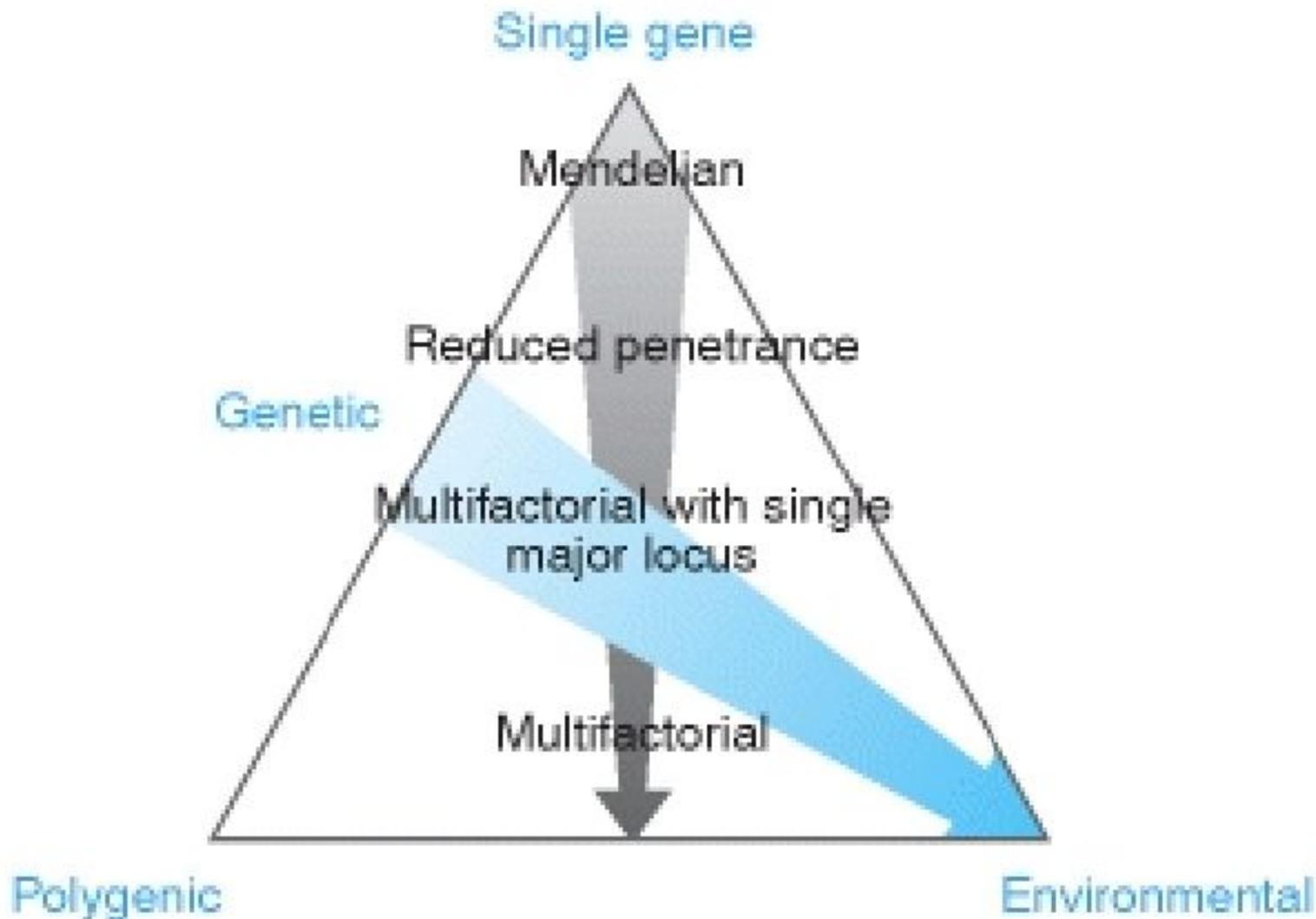
92 famiglie altri riscontri di correlazione

Loci sui cromosoma 20 ed 11



LM Sc. Biosanitarie Genetica Umana 2013-2014

spettro dei caratteri umani





LM Sc. Biosanitarie Genetica Umana 2013-2014



Il materiale didattico e' presente in rete:

<http://www.dipartimentodibiologiabari.it/didattica>

NON sono dispense, ma un ausilio allo studio sul libro