

# 5

## Poligeni ed eredità multifattoriale

### Schema del capitolo

**5.1** Alcuni caratteri sono controllati da due o più geni

**5.2** Poligeni e variazioni del fenotipo

**5.3** Poligeni e ambiente: caratteri multifattoriali

#### Concetti e controversie

*L'autismo è una malattia genetica?*

**5.4** L'ereditabilità misura il contributo del genotipo alla variabilità fenotipica

**5.5** Caratteri multifattoriali e metodo dei gemelli

#### Concetti e controversie

*Gemelli, gemelli multipli e armadilli*

**Riflettori su . . .** *La leptina e le atlete*

**5.6** Uno sguardo ad alcuni caratteri multifattoriali

**Riflettori su . . .** *La creazione del topo super-intelligente*

**N**el 1713 in Prussia fu incoronato un nuovo re. Egli immediatamente lavorò per un massiccio incremento della forza militare. Nel giro di 20 anni, Federico Guglielmo I, re di neanche 2 milioni di sudditi, incrementò le sue forze armate dai circa 38.000 uomini a poco meno di 100.000 soldati. Se si paragona tutto ciò a quanto accadeva nel vicino regno d'Austria, dove per una popolazione di circa 20 milioni di persone si aveva una forza armata di neanche 100.000 uomini, si può ben capire perché re Federico Guglielmo era considerato un monomaniaco "militare". Il punto di eccellenza di questa macchina militare era la sua guardia personale, la Guardia dei Granatieri di Potsdam. Questa unità era composta da uomini altissimi. Federico Guglielmo era ossessionato dall'idea di dover avere nella sua guardia personale dei veri e propri giganti e per il loro reclutamento si ricorreva persino a corruzione, rapimenti e contrabbando. Si diceva che queste guardie potessero abbracciare completamente la carrozza del re mentre marciavano ai lati di essa. Molte guardie erano alte più di due metri. Sebbene individui alti 2 metri non sono una rarità nelle squadre di pallacanestro, nella Prussia del diciottesimo secolo nessuno superava di molto i 160 cm.

Re Federico Guglielmo comunque non era molto ricco e, poiché il reclutamento di questi soldati costava moltissimo, decise che sarebbe stato molto più economico incrociare i giganti e produrre quindi individui idonei ad entrare in questo particolare corpo militare. Ordinò quindi che ogni maschio di alta statura del suo regno si sposas-



se con una donna alta e robusta ritenendo che le future progenie fossero costituite da veri e propri giganti. Per sua sfortuna questa idea si dimostrò un totale fallimento. Non solo si trattava di una procedura molto lenta ma la maggior parte dei figli appariva decisamente più bassa dei genitori. Pur continuando questo programma di incroci, il re decise di ritornare ai rapimenti e ai compensi in denaro e fece sapere in giro che il modo migliore per i governi stranieri di conquistarsi il suo favore era sicuramente quello di inviare in Prussia dei giganti perché entrassero a far parte della guardia del re. Questi esperimenti di incroci della specie umana continuarono fino a poco dopo la morte di re Federico Guglielmo avvenuta nel 1740, quando suo figlio, Federico il Grande, sciolse la Guardia di Potsdam.



### Punto di riflessione 1

Il programma di re Federico Guglielmo di far riprodurre selettivamente gli individui alti fallì e oggi tali esperimenti sarebbero considerati non etici. Attualmente è possibile fecondare ovuli in vitro ed eseguire sugli embrioni una diagnosi genetica preimpianto (vedi Capitolo 14). Una possibile applicazione di questa tecnologia potrebbe essere l'analisi dei marcatori genetici associati ad alti livelli di QI. Vorresti conoscere i risultati dei test ed impiantare solo gli embrioni che portano tali caratteri?

## 5.1 Alcuni caratteri sono controllati da due o più geni

Cosa c'era di sbagliato negli esperimenti di genetica umana di re Federico Guglielmo? Dopotutto, quando Mendel incrociò piante di pisello a fusto alto, ottenne una progenie costituita completamente da piante alte e anche quando si incrociano piante eterozigoti per il carattere fusto alto, tre quarti della progenie è a fusto alto. La situazione nell'uomo è più complessa di quanto re Federico Guglielmo immaginasse. Vedremo che le probabilità di successo dei suoi programmi di incrocio sarebbero state veramente molto basse.

### I fenotipi possono essere discontinui o continui

Ciò che rende inappropriati questi confronti è che nella pianta di pisello l'altezza è un carattere controllato da una singola coppia di geni, mentre nell'uomo lo stesso carattere è controllato da diverse coppie di geni. Il fusto lungo e il fusto corto nella pianta di pisello sono due fenotipi ben distinti e mostrano quindi una **variazione discontinua**. Se invece si considera l'altezza nell'uomo, è impossibile individuare due soli fenotipi. L'altezza, nell'uomo, è un esempio di **variazione continua**. Diversamente dalle piante di

### Ricorda

- Molte malattie umane sono controllate dall'interazione di diversi geni.
- Fattori ambientali interagiscono con i geni e determinano variazioni del fenotipo.
- È possibile determinare il contributo del genotipo alla variabilità fenotipica.
- Studi con gemelli sono importanti per capire le interazioni tra genotipi ed ambiente.
- Molti caratteri multifattoriali hanno impatto sociale e culturale.

#### ■ **Variazione discontinua**

Presenza di classi fenotipiche ben distinte e non sovrapposte.

#### ■ **Variazione continua**

Distribuzione continua del fenotipo da un estremo all'altro con tutta una serie di gradazioni.

pisello di Mendel, gli uomini non sono tutti alti 140 o 220 cm ma rientrano in tutta una serie di classi fenotipiche (► Figura 5.1). Caratteri che si manifestano con una gradazione di fenotipi sono spesso controllati da due o più coppie di geni diversi.

### Come si definiscono i caratteri complessi?

La distinzione dei caratteri in discontinui e continui ha rappresentato un importante progresso in genetica, perché ha costituito l'accettazione dell'idea che i geni possono interagire l'un l'altro e con l'ambiente. Caratteri controllati da due o più coppie di geni sono detti **poligenici**. Caratteri che oltre ad essere controllati da più geni sono anche fortemente influenzati dall'ambiente vengono definiti **multifattoriali**. Anche se ciascun gene che partecipa al controllo dei caratteri multifattoriali è ereditato secondo i principi mendeliani, le interazioni ambientali determinano una variabilità fenotipica che cela la presenza di rapporti mendeliani. La statura è un carattere poligenico in quanto determinato da più di un gene ed è multifattoriale in quanto i fattori ambientali contribuiscono alla variabilità d'espressione del fenotipo. Negli esseri umani la maggior parte dei caratteri poligenici è multifattoriale. Il termine **carattere complesso** si usa per descrivere quelle condizioni patologiche come l'ipertensione, l'obesità e le malattie cardiovascolari in cui non è stato ancora ben chiarito il contributo relativo di geni e ambiente.

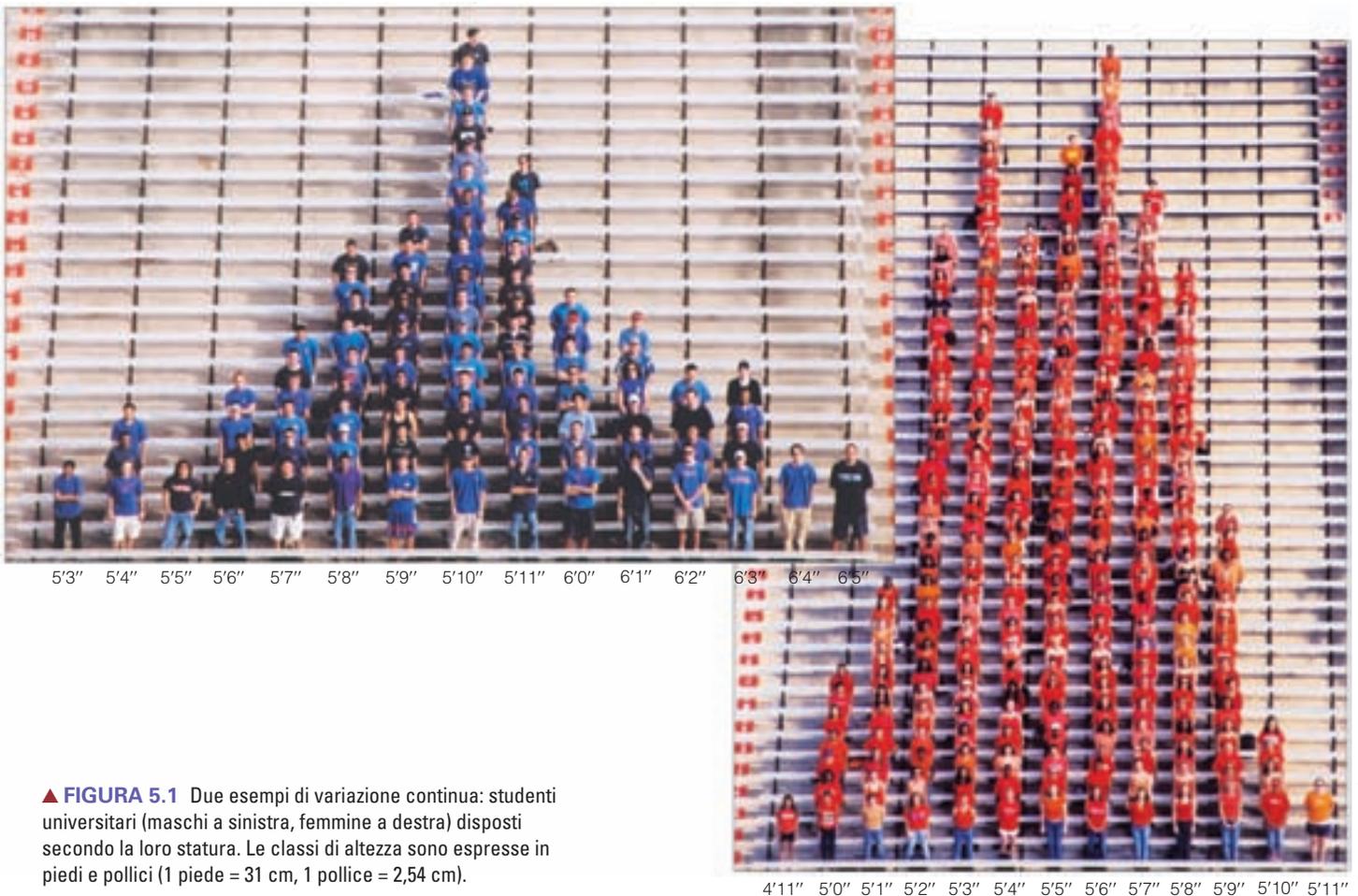
■ **Caratteri poligenici** Fenotipi che dipendono dall'espressione di più geni.

■ **Caratteri multifattoriali** Caratteri risultanti dall'interazione tra due o più geni e uno o più fattori ambientali.

■ **Caratteri complessi** Caratteri controllati da più geni e dall'interazione di fattori ambientali per i quali i contributi dei geni e dell'ambiente non sono ancora stati chiariti.

#### Ricorda

- Molte malattie umane sono controllate dall'interazione di diversi geni.



▲ **FIGURA 5.1** Due esempi di variazione continua: studenti universitari (maschi a sinistra, femmine a destra) disposti secondo la loro statura. Le classi di altezza sono espresse in piedi e pollici (1 piede = 31 cm, 1 pollice = 2,54 cm).

Cortesia di Ray Carson, Università di Florida News and Public Affairs

## 5.2 Poligeni e variazioni del fenotipo

All'inizio del ventesimo secolo si è scoperto che molti caratteri di piante e animali si manifestano con variazione fenotipica continua. Per esempio, l'incrocio di piante di tabacco a fusto lungo e corto (► Figura 5.2a) produce una  $F_2$  in cui la maggior parte delle piante ha un'altezza intermedia rispetto a quella della generazione parentale. Il confronto con quanto osservato con le piante di pisello (► Figura 5.2b) è piuttosto stridente. I genetisti si sono a lungo chiesti se la variazione continua fosse compatibile con l'eredità dei fattori mendeliani o, piuttosto, con altri meccanismi di ereditarietà. Queste argomentazioni sono particolarmente importanti in genetica umana in quanto molti caratteri e molte malattie genetiche dell'uomo presentano una variazione continua.

### È difficile stabilire le interazioni tra geni e ambiente e le relazioni col fenotipo

Molte, se non tutte, le malattie sono caratteri complessi controllati da molti geni e da importanti contributi ambientali. La complessità è data dal fatto che ciascun gene può contribuire in misura molto modesta al fenotipo e che le componenti ambientali sono difficili da identificare e misurare. I caratteri complessi potranno essere compresi appieno solo quando saranno identificate tutte le componenti genetiche ed ambientali e verranno misurati tutti i loro effetti singoli e le loro interazioni.

Torniamo al nostro esempio della statura umana ricordando che l'altezza media dei maschi adulti nella Prussia del diciottesimo secolo era circa 165 cm e che oggi l'altezza media dei maschi negli USA è 177 cm. È improbabile che in 300 anni si sia realizzato un simile cambiamento su base genetica; è più facile pensare che siano intervenuti fattori ambientali a modificare l'espressione di un carattere geneticamente determinato. Comunque, l'identificazione dei fattori ambientali e del loro relativo contributo all'aumento della statura media della popolazione non è affatto semplice.

In alcuni casi, i geni o l'ambiente da soli non danno luogo ad alcun carattere osservabile; solo l'interazione di uno specifico gene con uno specifico fattore ambientale produrrà un effetto. Ne è un buon esempio il ruolo del gene 5'-HTT e dello stress emotivo nell'indurre la depressione. Il gene 5'-HTT (OMIM 182138) codifica una proteina che trasporta la serotonina, un importante neurotrasmettitore. Per semplificare, il gene 5'-HTT ha due alleli, lungo e corto. Secondo uno studio, gli individui con uno o due copie dell'allele corto andavano più facilmente incontro a depressione e a pensieri suicidi in risposta agli eventi stressanti della vita. Le persone con due copie dell'allele lungo rispondevano molto meglio allo stress. In altri termini, il modo in cui gli individui rispondono allo stress emotivo (un fattore ambientale) è influenzato dal genotipo.

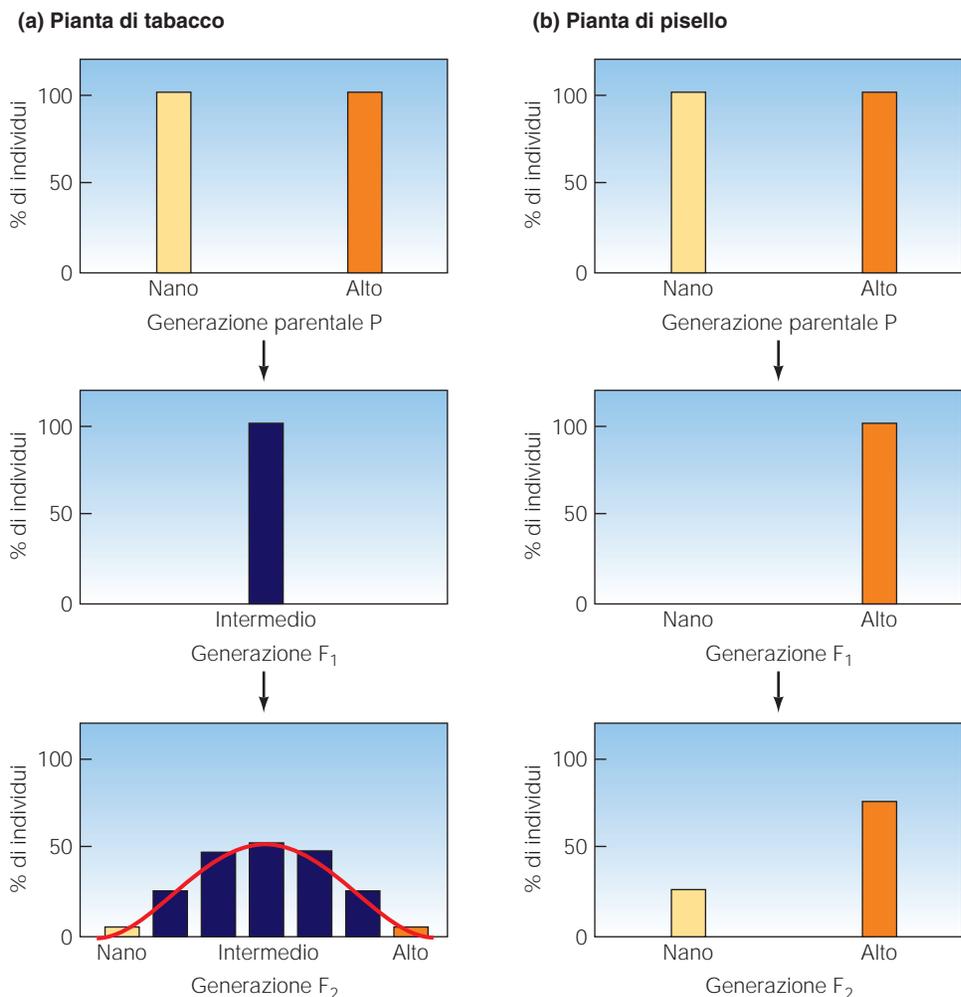
In questo capitolo vengono esaminati caratteri controllati da geni situati in due o più loci (caratteri poligenici) e quindi i caratteri controllati da due o più geni e da fattori non genetici (caratteri multifattoriali). Nell'ereditarietà multifattoriale, il grado di influenza di fattori genetici su un fenotipo può essere determinato dalla misura dell'ereditabilità. Questo concetto è studiato su individui gemelli permetteranno di misurare l'ereditabilità di un carattere. Nell'ultima parte del capitolo esamineremo alcuni caratteri poligenici, alcuni dei quali sono stati oggetto di controversie sociali e politiche.

#### Ricorda

- Fattori ambientali interagiscono con i geni e determinano variazioni del fenotipo.

Negli anni immediatamente successivi alla riscoperta del lavoro di Mendel, l'interesse per la genetica umana era incentrato sull'eventuale ereditarietà di alcuni ca-

► **FIGURA 5.2** Confronto tra caratteri che hanno fenotipi continui e discontinui. (a) Gli istogrammi mostrano la percentuale di piante con altezze diverse in incroci tra piante alte e piante nane di tabacco spinti fino alla generazione  $F_2$ . La generazione  $F_1$  mostra un'altezza intermedia rispetto a quella dei parentali P, mentre la  $F_2$  mostra una distribuzione di fenotipi dal nano all'alto. La maggior parte degli individui ha un'altezza intermedia rispetto a quella della generazione parentale P. (b) Gli istogrammi mostrano la percentuale di piante con altezze diverse in incroci tra piante di pisello alte e nane. La generazione  $F_1$  ha fenotipo alto mentre la  $F_2$  mostra due distinte classi fenotipiche: 75% della progenie è costituita da individui alti mentre il 25% da individui nani. Le differenze tra piante di pisello e di tabacco si spiegano con il fatto che l'altezza nella pianta di tabacco è controllata da due o più geni, mentre nella pianta di pisello dipende da un singolo gene. Loci quantitativi (QTL) due o più geni agiscono su un singolo carattere poligenico.



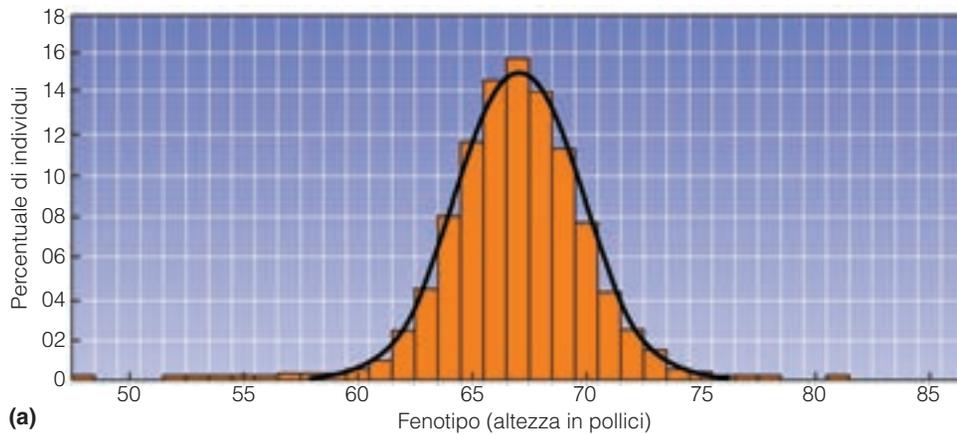
ratteri “sociali”, come l'alcolismo, il ritardo mentale e l'attitudine criminale. Alcuni genetisti hanno addirittura costruito dei pedigree assumendo con assoluta semplicità che questi caratteri fossero controllati da singoli geni. Altri genetisti hanno osservato che questi caratteri non si manifestano con gli stessi rapporti fenotipici osservati in organismi sperimentali, deducendo che l'ereditarietà mendeliana non è applicabile all'uomo. Infatti il biostatistico Karl Pearson, che studiava i caratteri poligenici nell'uomo, disse: “Non c'è nessun mendelismo in tutto ciò”.

Nel 1930 la controversia riguardante la variazione continua di alcuni caratteri si risolse. Incroci sperimentali con piante hanno dimostrato che alcuni caratteri sono determinati da un certo numero di alleli, ognuno dei quali contribuisce in parte al fenotipo, e si presenta con una variazione continua nella generazione  $F_2$ . La tipica distribuzione dei fenotipi segue una curva a campana. C'è un piccolo numero di individui che presenta fenotipi estremi identici a quelli della generazione P (ad es. molto lungo o molto corto). La maggior parte degli individui  $F_2$ , comunque, ha fenotipi compresi tra questi due estremi; la distribuzione di questi fenotipi segue quella che in statistica è chiamata curva normale (► Figura 5.3a, b). Questa ereditarietà è poligenica o quantitativa cioè controllata da 2 o più geni ed è anche additiva, cioè ogni gene aggiunge qualcosa al fenotipo. Questi poligeni sono anche noti come **loci quantitativi** (QTL, quantitative trait loci).

L'ereditarietà poligenica ha diverse caratteristiche distintive:

- I caratteri poligenici sono solitamente misurati.
- Due o più geni contribuiscono al fenotipo, in modo additivo. L'effetto esercitato da ciascun allele può essere minimo.

■ **Loci quantitativi (QTL)** Due o più geni agiscono su un singolo carattere poligenico.



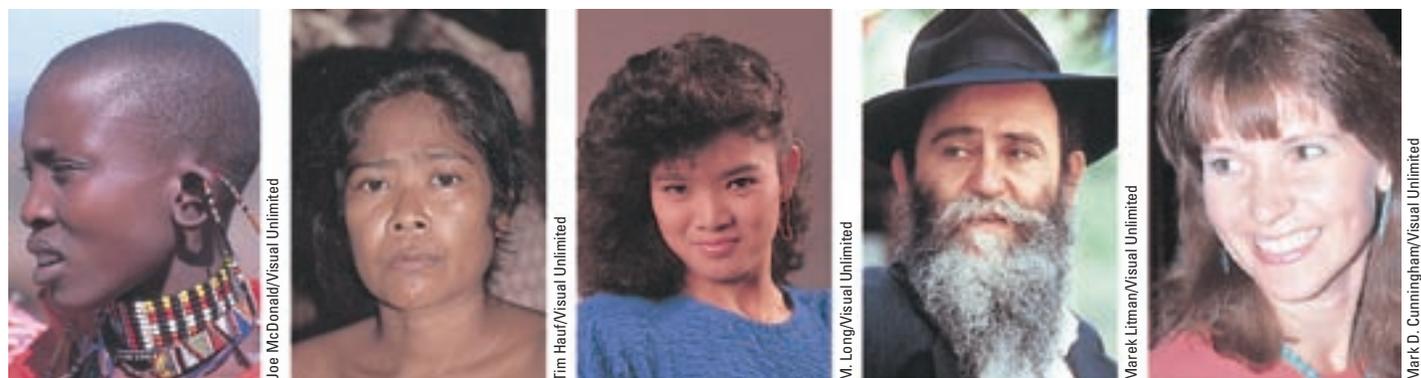
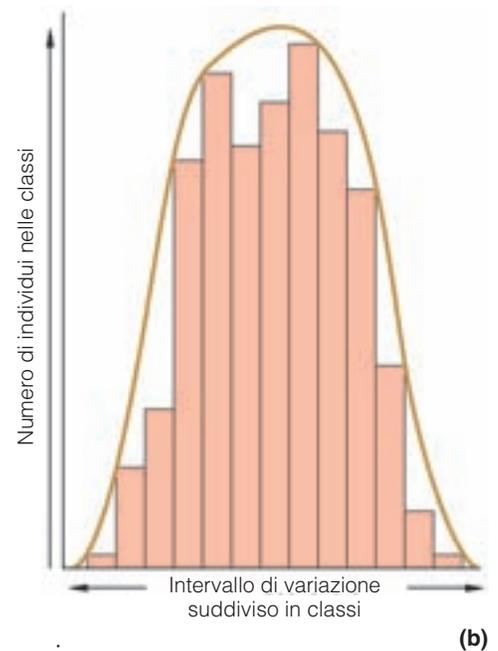
◀ **FIGURA 5.3** (a) Una curva a campana o “normale” mostra la distribuzione dei fenotipi per caratteri controllati da due o più geni. Gli individui con fenotipo estremo sono pochi mentre la maggior parte si raccoglie intorno al valore medio. In questo caso il fenotipo preso in considerazione è l’altezza misurata in una popolazione umana maschile. (b) La curva a campana della distribuzione delle altezze delle femmine di Figura 5.1.

- L’espressione fenotipica dell’ereditarietà poligenica varia nell’ambito di un intervallo molto ampio. Questa variazione è analizzabile molto meglio a livello di popolazione piuttosto che di individui (► Figura 5.4).
- Interazioni tra genotipo ed ambiente determinano il fenotipo.

L’eredità poligenica è molto importante in genetica umana. Caratteri come l’altezza, il peso, il colore della pelle e l’intelligenza sono sotto il controllo poligenico. Inoltre, malformazioni congenite, come difetti del tubo neurale, schisi del palato e piede equino, e disordini genetici, come il diabete, l’ipertensione e disturbi comportamentali, sono caratteri poligenici o multifattoriali.

### Il colore degli occhi è un carattere poligenico

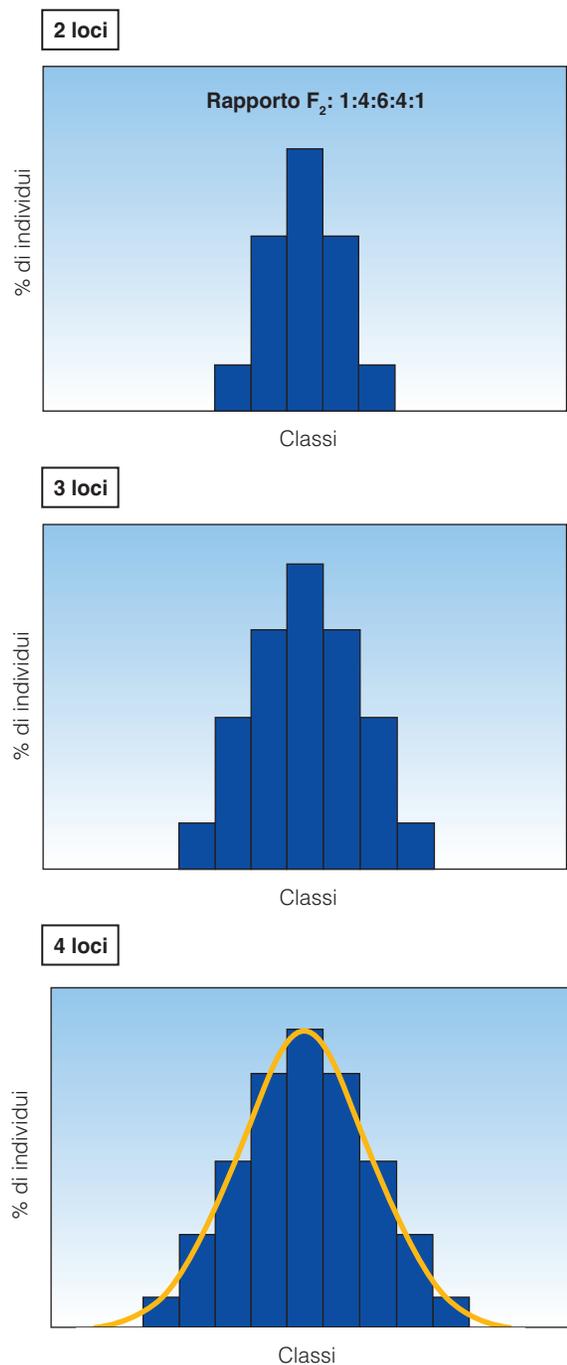
La distribuzione fenotipica e i rapporti  $F_2$  per i caratteri controllati da due, tre o quattro geni sono mostrati nella ► Figura 5.5. Se a controllare il colore degli occhi fossero due geni, ci sarebbero 5 classi fenotipiche nella  $F_2$ , ciascuna delle quali determinata da 4, 3, 2, 1 o 0 alleli dominanti. I rapporti  $F_2$  di 1:4:6:4:1 derivano dalle combinazioni genotipiche che producono ciascun fenotipo. Ad un estremo c’è il genotipo omozigote dominante ( $AABB$ ) con 4 alleli dominanti; all’altro estremo c’è il genotipo omozigote recessivo ( $aabb$ ) con 0 alleli dominanti. La classe fenotipica più ampia (6/16) è costituita da 6 combinazioni genotipiche con 2 alleli dominanti ( $AaBb$ ,  $AAbb$ ,  $aaBB$ , ecc.). I cinque colori base dell’occhio umano (► Figura 5.6) possono essere spiegati con un modello genico ( $A$  e  $B$ ), in cui ciascun gene è biallelico ( $Aa$  e  $Bb$ ).



◀ **FIGURA 5.4** Il colore della pelle è un carattere poligenico; sono tre o quattro i geni responsabili di un ampio spettro di fenotipi. Poiché i fattori ambientali (esposizione al sole e a diverse condizioni atmosferiche) possono contribuire alla variazione del fenotipo, il colore della pelle è un carattere multifattoriale.

■ **Regressione verso la media** In un sistema poligenico rappresenta la tendenza della progenie di genitori con fenotipi estremi a manifestare un fenotipo non altrettanto estremo.

All'aumentare del numero dei loci che controlla il carattere, aumenta il numero delle classi fenotipiche e, conseguentemente, diminuiscono le differenze fenotipiche tra le classi stesse fino ad avere, con il contributo dei fattori ambientali, una distribuzione continua. Per esempio, l'esposizione alla luce del sole può modificare il colore della pelle e annullare le differenze genotipiche.



▲ **FIGURA 5.5** Il numero di classi fenotipiche nella generazione  $F_2$  aumenta con l'aumentare dei geni che controllano il carattere. Questa relazione permette ai genetisti di stimare il numero dei geni coinvolti nell'espressione di un carattere poligenico. Con l'aumentare delle classi fenotipiche la distribuzione dei fenotipi diventa una curva normale.

### Mediando fra i fenotipi: regressione verso la media

Francis Galton, cugino di Darwin studiò l'ereditarietà poligenica e comprese che la maggior parte dei figli di individui con fenotipi estremi (alti ad esempio) presentava un fenotipo meno estremo di quello dei genitori (altezza intermedia). Questo fenomeno è noto come **regressione verso la media** ed è causato dalla stessa natura poligenica del carattere e dall'influenza di fattori ambientali sull'espressione del genotipo. La regressione verso la media spiega perché l'imposizione di incroci tra persone molto alte da parte del re Federico Guglielmo di Prussia non sortì l'effetto sperato. Se consideriamo il fatto che molte guardie del re erano alte a causa di disfunzioni ormonali e non perché possedevano un particolare genotipo possiamo facilmente comprendere perché il programma di Federico non ebbe successo.

### 5.3 Poligeni e ambiente: caratteri multifattoriali

Prima di prendere in considerazione le interazioni tra poligeni e ambiente riprendiamo alcuni concetti di base: 1) il genotipo rappresenta la costituzione genetica di un individuo, stabilita al momento della fecondazione ed è immutabile nel corso della vita; 2) il fenotipo è la somma delle caratteristiche che possono essere osservate ed è soggetto a continui cambiamenti nel corso della vita di un individuo; 3) l'ambiente di un gene include tutti gli altri geni del genotipo, i loro effetti e le loro interazioni e tutti i fattori non genetici, sia fisici che sociali, che possono interagire con il genotipo (vedi Concetti e controversie: L'autismo è una malattia genetica?).

I caratteri multifattoriali hanno importanti attributi:

- Sono poligenici.
- I geni che controllano il carattere agiscono in maniera additiva e ciascuno contribuisce in piccola parte al fenotipo.
- I fattori ambientali interagiscono col genotipo per produrre il fenotipo.

Quanto di un certo fenotipo è determinato dal genotipo e quanto dall'ambiente? Poiché ogni individuo ha un unico genotipo ed è esposto a determinate condizioni ambientali, è impossibile valutare quantitativamente le determinanti genetiche ed ambientali di un fenotipo. Quindi, per un dato individuo, non è possibile rispondere a una domanda così formulata. Comunque vedremo più avanti (Paragrafo 5.4) che, se for-

# Concetti e controversie

## L'autismo è una malattia genetica?

L'autismo è un disordine dello sviluppo caratterizzato da deficit di interazioni sociali, disturbi di comunicazione e da capacità scarse e stereotipate. Come ben mostrato nel film *Rain Man*, i sintomi possono includere isolamento dal mondo esterno, difficoltà di espressione con tutta una serie di linguaggi bizzarri, difficoltà di comprensione di ciò che gli altri pensano e movimenti ripetitivi del corpo. Queste caratteristiche sembrano associate a disfunzioni del sistema nervoso centrale. Gli autistici hanno anomalie biochimiche ed anatomiche del cervello. I sintomi di solito appaiono prima dei 30 mesi. Come si è visto nel Capitolo 4, le informazioni che si possono ottenere ricostruendo un albero genealogico e una storia familiare servono a determinare se il carattere è geneticamente determinato e quindi le modalità di trasmissione ereditaria. Questo procedimento non è sempre semplice e per capire le difficoltà che si possono incontrare nella pratica cerchiamo di rispondere a due domande di grande interesse ed attualità in genetica umana: l'autismo è una malattia genetica e, se sì, come viene trasmesso il carattere patologico?

La definizione di autismo è stata espansa per includere i disordini dello spettro dell'autismo e si stima che 1 individuo su 160 possa essere affetto da autismo o da disordini dello spettro dell'autismo. Questi disordini sono caratterizzati da tre comportamenti: difficoltà nelle relazioni sociali, difficoltà nella comunicazione e attività motorie ristrette e ripetitive. C'è una più alta concordanza in coppie di gemelli monozigoti che in quelle di gemelli dizigoti e i fratelli di bambini autistici sono 75 volte più predisposti alla malattia di quanto non lo siano i membri della popolazione generale. Queste evidenze sono indicative di una forte componente genetica nell'autismo. Molti gruppi di ricerca stanno lavorando per individuare le regioni cromosomiche e i geni coinvolti nell'autismo. Un gruppo di ricercatori della UCLA e dell'Università dello Utah ha studiato l'incidenza e la trasmissione ereditaria dell'autismo, utilizzando come gruppo di studio quasi tutte le famiglie dello stato dello Utah. In 187 famiglie si è riscontrata la presenza di un singolo bambino autistico mentre in 20 famiglie erano presenti casi multipli di malattia. In queste ultime famiglie le mo-

dalità di trasmissione non possono essere spiegate con una semplice ereditarietà mendeliana dominante o recessiva.

L'accuratezza di questo tipo di studi può essere inficiata da molti fattori. L'autismo è un carattere comportamentale e il fenotipo non è sempre definito in modo chiaro. In più c'è tutta una serie di altre malattie che possono avere una sintomatologia analoga. Alcuni casi, inoltre, possono avere sintomi molto sfumati e quindi difficilmente diagnosticabili, mentre altri potrebbero essere talmente gravi da condurre a morte prima della nascita. Per cercare di risolvere questi problemi un gruppo di 21 istituzioni diverse ha realizzato il



ZenShu/Michele Constantini/PhotoAlto Agency/Getty Images RF

Consorzio Internazionale per Studi di Genetica Molecolare sull'Autismo, che utilizza la tecnologia del DNA ricombinante per identificare i geni responsabili della malattia. Con analisi familiari e marcatori molecolari sono stati identificati diversi loci cromosomici che potrebbero contenere i geni di interesse. Uno studio effettuato su 153 famiglie ha permesso l'identificazione di una regione sul braccio lungo del cromosoma 7 che contiene un gene di suscettibilità alla malattia. Altri studi hanno messo in risalto

dei geni sul braccio lungo del cromosoma 2 e su quello corto del cromosoma 16. Usando in maniera combinata campioni di DNA dalle famiglie colpite dalla malattia e la banca dati di sequenza del Progetto Genoma Umano, i ricercatori stanno cercando di identificare i geni su questi cromosomi. Questi risultati, così come quelli ottenuti con studi sui gemelli, sono compatibili con una ereditarietà poligenica dell'autismo ovvero con una suscettibilità all'autismo. Si stima che i geni coinvolti siano tra 5 e 20. Tuttavia, sia l'analisi genetica sia gli studi sui gemelli hanno dimostrato che molti dei geni identificati influenzano solo uno dei tre comportamenti alterati (per es. la capacità di comunicare). Ciò significa che non c'è una singola spiegazione per le tre caratteristiche dell'autismo e i disordini dello spettro dell'autismo. Nella ricerca dei geni, sarebbe opportuno ricercare i singoli geni che determinano ciascuno dei sintomi tipici dell'autismo piuttosto che basare la ricerca sull'assunzione che l'autismo sia monodimensionale. Una volta che saranno identificati questi geni, si renderà necessario individuare i fattori ambientali coinvolti nello sviluppo della malattia.



Frank Cezus/FPG/Getty Images



Frank Cezus/FPG/Getty Images



2001 PhotoDisc, Inc.

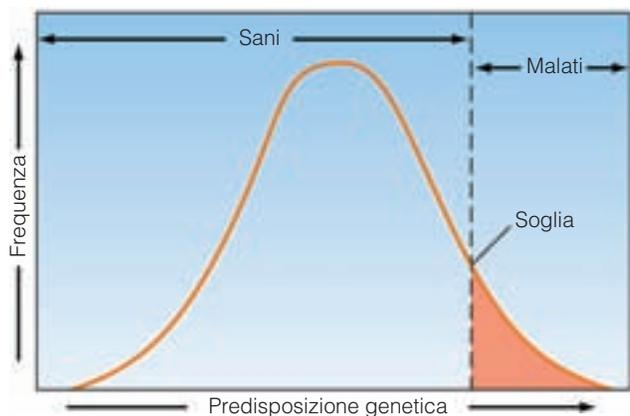


Ted Beaudin/FPG/Getty Images



Stan Sholik/FPG/Getty Images

▲ **FIGURA 5.6** Alcuni esempi della variazione continua del colore degli occhi. Alleli diversi di più di un gene interagiscono per la sintesi e la deposizione della melanina nell'iride. Combinazioni alleliche diverse determinano piccole differenze di colore in modo che la distribuzione del colore degli occhi nella popolazione sia continua e vari dall'azzurro al nero.



▲ **FIGURA 5.7** Modello per spiegare la distribuzione discontinua di alcuni caratteri multifattoriali. In questo modello, la suscettibilità per una malattia genetica è distribuita tra gli individui secondo una curva a campana. Questa predisposizione è causata da un certo numero di geni, ognuno dei quali agisce in modo additivo. Solo quegli individui che hanno una predisposizione genetica sopra una certa soglia si ammalano se esposti a determinate condizioni ambientali. In generale, la malattia apparirà in forma tanto più grave quanto maggiore è la suscettibilità genetica e l'esposizione ai fattori ambientali predisponenti.

sposizione sopra una certa soglia svilupperanno la malattia. La soglia può essere raggiunta per effetto di fattori genetici (presenza di più geni-malattia), di condizioni ambientali o, nella maggioranza dei casi, da una combinazione di fattori genetici e ambientali. Il modello soglia è utile per spiegare la frequenza di alcune malattie e malformazioni congenite. L'evidenza di un effetto soglia per un certo disordine genetico è generalmente indiretta e deriva principalmente da studi su famiglie.

Per comprendere l'effetto soglia, è utile confrontare la frequenza della malattia tra i parenti degli individui affetti con quella della popolazione generale. In una famiglia, i parenti di primo grado (genitori-figli) hanno metà dei loro geni in comune, quelli di secondo grado (nonni-nipoti) ne hanno un quarto, quelli di terzo grado (cugini) un ottavo. Man mano che diminuisce il grado di parentela, diminuisce la probabilità che siano presenti le stesse combinazioni alleliche.

In accordo al modello soglia quindi il rischio di esprimere una malattia ereditaria multifattoriale diminuisce con il diminuire del grado di parentela. La ► Tabella 5.1 mostra proprio come l'incidenza familiare di alcune malformazioni congenite scenda con il diminuire del grado di parentela. Il modello soglia multifattoriale fornisce solo una evidenza indiretta degli effetti che il genotipo esercita sul carattere e del grado di interazione tra genotipo e ambiente. Il modello comunque risulta utile nella consulenza genetica in quanto aiuta a predire il rischio di malattia in famiglie che presentano certe malformazioni congenite e disordini multifattoriali.

### Stima delle interazioni tra genotipo ed ambiente

Per misurare le interazioni tra genotipo e ambiente dobbiamo prima di tutto esaminare la variazione fenotipica di una popolazione piuttosto che guardare a singoli individui. La variazione fenotipica dipende da: 1) la presenza di diversi genotipi e 2) la presenza di diversi ambienti in cui si esprimono i genotipi. Assegnando ad ognuno di questi fattori il ruolo esercitato nel determinare la variabilità fenotipica si può arrivare al concetto noto come **ereditabilità**.

muliamo la domanda diversamente, possiamo stimare il contributo offerto dal genotipo alla determinazione del fenotipo.

### Per studiare i caratteri multifattoriali sono impiegati diversi metodi

Sebbene sia difficile stimare il grado delle interazioni tra il genotipo e l'ambiente, studi familiari indicano chiaramente che queste interazioni esistono. Prenderemo in considerazione due modi per studiare la componente genetica dei caratteri multifattoriali: l'uso di un modello (il modello a soglia) e la stima del rischio che una malattia multifattoriale si presenti nella famiglia (rischio di ricorrenza).

Alcuni caratteri multifattoriali non mostrano una distribuzione continua del fenotipo e alcuni individui li manifestano mentre altri no. Difetti congeniti come il piede equino e la schisi del palato sono esempi di caratteri distribuiti in maniera discontinua anche se in effetti sono multifattoriali.

Un modello può essere utile alla comprensione di questo tipo di caratteri. In questo modello la suscettibilità ad una malattia genetica è distribuita tra gli individui secondo una curva a campana (► Figura 5.7). Individui con una predisposizione sopra una certa soglia svilupperanno la malattia.

■ **Ereditabilità** Esprime quanto la variazione fenotipica osservata sia dovuta a differenze genotipiche.

**Tabella 5.1** Rischio familiare per caratteri multifattoriali con effetto soglia

Carattere multifattoriale	Rischio relativo alla popolazione generale			
	Gemelli MZ	Parenti di primo grado	Parenti di secondo grado	Parenti di terzo grado
Piede equino	300×	25×	5×	2,0×
Schisi del labbro	400×	40×	7×	3,0×
Dislocazione congenita dell'anca (solo femmine)	200×	25×	3×	2,0×
Stenosi congenita del piloro (solo maschi)	80×	10×	5×	1,5×

**Ricorda**

■ È possibile determinare il contributo del genotipo alla variabilità fenotipica.

## 5.4 L'ereditabilità misura il contributo del genotipo alla variabilità fenotipica

La variazione fenotipica determinata dalla presenza di genotipi diversi è chiamata **varianza genetica**. Se esiste variazione fenotipica tra individui che hanno lo stesso genotipo, invece, si parla di **varianza ambientale**.

L'ereditabilità di un carattere, indicata con  $H$ , è la frazione della variazione fenotipica totale causata dalle differenze *genetiche*. L'ereditabilità è essa stessa una variabile e, per un dato carattere, è impossibile attribuirle un valore assoluto, che dipende da diversi fattori, tra cui il tipo di popolazione che si sta considerando e l'entità di variazione ambientale che è presente al momento della valutazione. Si noti bene che l'ereditabilità è un fenomeno osservabile a livello di popolazione e non di singoli individui. In altre parole l'ereditabilità è un valore statistico (espresso come percento) che definisce il contributo genetico all'espressione di un carattere analizzato in una popolazione di individui correlati (vedi la discussione in seguito).

In generale, se l'ereditabilità è alta (può raggiungere il 100% quando  $H = 1,0$ ), la variazione fenotipica è essenzialmente genetica, mentre il contributo ambientale è basso. Se il valore dell'ereditabilità è basso (prossimo allo zero quando  $H = 0,0$ ), il contributo genetico è minimo mentre è alto quello ambientale.

### La stima dell'ereditabilità si basa su livelli conosciuti di correlazione genetica

L'ereditabilità si calcola sulla base di osservazioni effettuate tra parenti in quanto sappiamo qual è la frazione di geni condivisa da individui con un certo grado di parentela. Come abbiamo già detto, genitori e figli condividono metà dei loro geni, nonni e nipoti un quarto e così via. Queste relazioni sono espresse come **coefficienti di correlazione**. La metà dell'assetto genico che un bambino riceve da ognuno dei suoi genitori corrisponde ad un coefficiente di correlazione di 0,5. La correlazione genetica di due gemelli identici è del 100% ed è espressa come coefficiente di correlazione di 1,0. In questo tipo di gemelli tutte le differenze fenotipiche saranno dovute a fattori ambientali. I genitori, invece, dovrebbero avere un coefficiente di correlazione di 0,0, a meno che non siano in qualche modo imparentati.

Usando il grado di correlazione genetica tra individui di una popolazione, espresso come coefficiente di correlazione, e la variazione fenotipica, espressa come

■ **Varianza genetica** Varianza fenotipica di un carattere in una popolazione attribuita a differenze genotipiche.

■ **Varianza ambientale** Varianza fenotipica di un carattere in una popolazione attribuibile a differenze ambientali.

■ **Coefficienti di correlazione** Misurano il grado di variazione comune delle variabili.