

POLIMORFISMI GENETICI

Questo documento è pubblicato sotto licenza Creative Commons
Attribuzione – Non commerciale – Condividi allo stesso modo
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.5/deed.it>



Genetica delle popolazioni
a.a. 10-11 prof S. Presciuttini

La diversità fenotipica

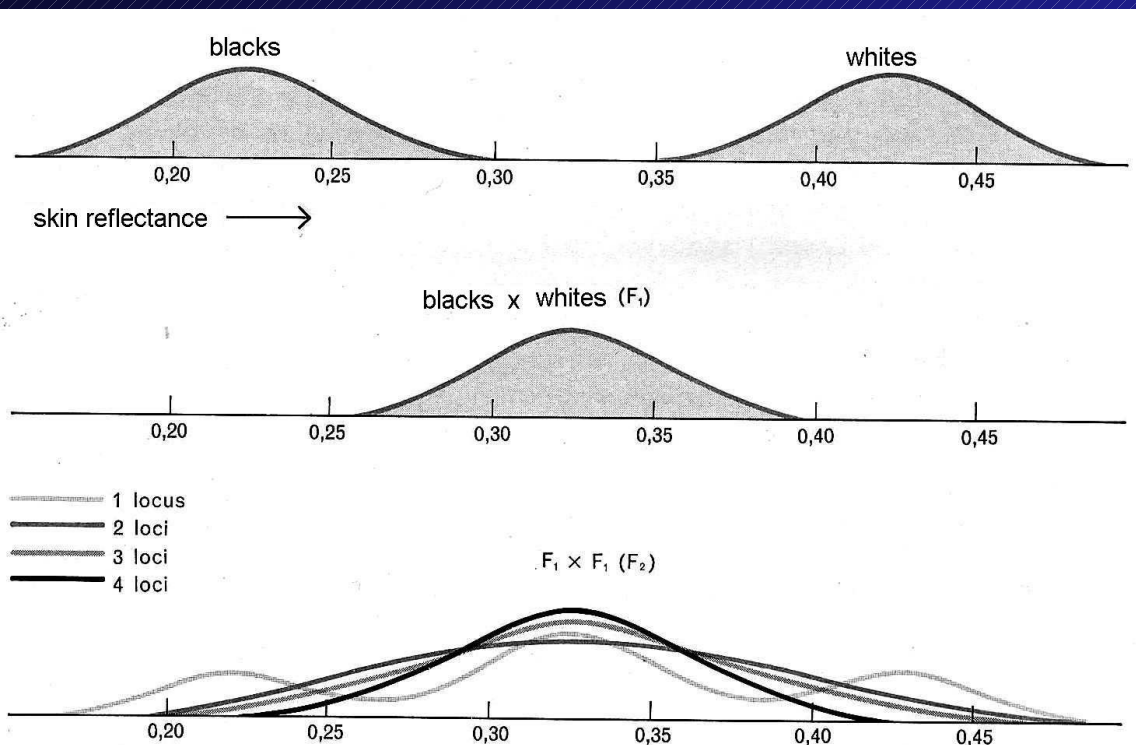
- La genetica delle popolazioni si occupa necessariamente della **variazione genotipica fra individui**, ma come abbiamo visto, il genotipo non è direttamente osservabile, solo il fenotipo lo è
- Ad un certo estremo il fenotipo può essere una sequenza aploide di DNA, e in questo caso la distinzione fra genotipo e fenotipo scompare, ma all'altro estremo stanno la grande maggioranza dei caratteri che ci interessano, sia sul piano teorico (l'evoluzione) che sul piano applicativo (miglioramento genetico di piante e animali)
 - ◆ Questi caratteri definiscono generalmente ciò che intendiamo per **fitness**: fertilità e vitalità della prole, forma del corpo, resistenza agli stress, comportamenti adattativi ecc.
- Nel complesso tali caratteri sono per definizione **quantitativi**, e la loro relazione con i genotipi è complessa
- Storicamente l'approccio basato sull'analisi di loci singoli per caratteri quantitativi è stato abbandonato in linea di principio

La genetica quantitativa

- La diversità genetica per i caratteri quantitativi è generalmente studiata misurando la **somiglianza fra consanguinei**: con questi metodi si può stimare l'**ereditabilità** di qualsiasi carattere. Essa misura essenzialmente il potenziale evolutivo immediato di una popolazione
- L'ereditabilità di un carattere indica quanto la misura per carattere quantitativo può essere trasmessa dai genitori alla prole *nel contesto della variazione ambientale esistente in quella specifica situazione*
 - ◆ L'ereditabilità è la quota di di variazione fenotipica (totale) presente in una popolazione che è dovuta a differenze genetiche piuttosto che a differenze ambientali
- Con lo sviluppo delle tecniche della genomica è ora possibile determinare l'esistenza di **associazioni deboli fra genotipo e fenotipo**
- I loci che dimostrano un certo livello di correlazione fra i diversi genotipi e la misura di un carattere sono chiamati **QTL** (quantitative trait loci)

Human skin color as an example of polygenic inheritance

In human, no equivalent may exist of a pure genetic line; however, in the case of skin color, some populations have been naturally selected for an extreme phenotype, black or white. This does not guarantee that these “lines” are pure, but it is certainly true that the differences between the extreme populations are much higher than differences within populations. Subjects born from parents of the two opposite populations show an intermediate skin color; the distribution of skin color in the F₂ individuals suggests that three or four loci are involved.



Skin color is measured by reflectance of light at wavelength 685 nm. F₂ distributions are those expected according to different hypotheses about the number of genes involved

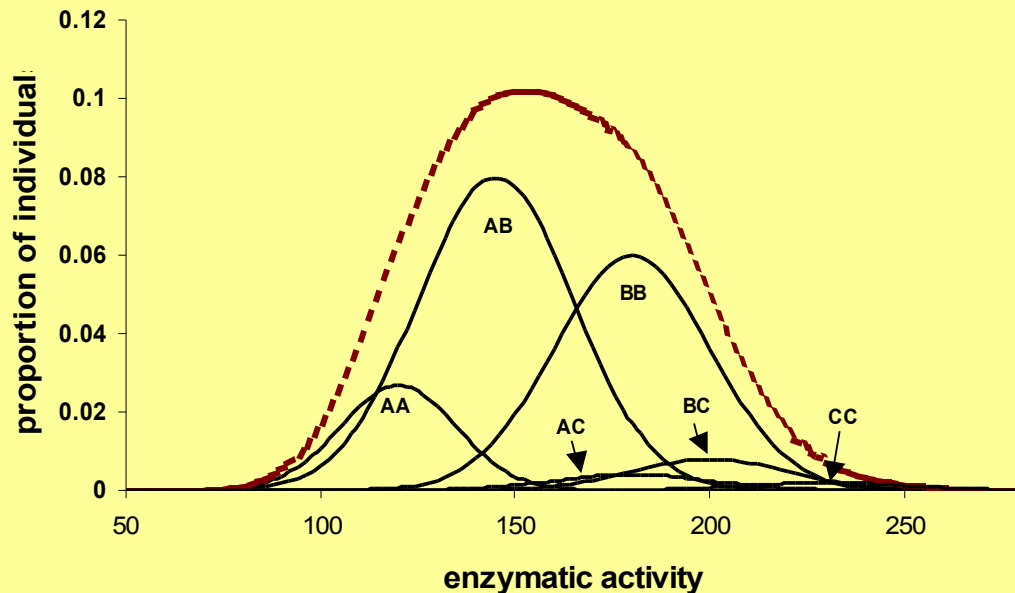


Distribution of acid phosphatase activity

The human red cell acid phosphatase (ACP1) genetic polymorphism offers a good example of the complementary points of view of Mendelian and quantitative genetics.

When H. Harris and D. Hopkinson sampled an English population in the search of genetic polymorphisms, they found that three allelic forms were present for ACP1, A, B, and C, at different frequencies.

Genotype-specific and population distribution of red-cell acid phosphatase activity



The three alleles combine to form six genotypes, and these show significant variation in enzyme activity; however none of the genotypes can be unambiguously identified based on the measured activity



Relazioni semplici fra genotipo e fenotipo

- La gran parte degli studi di genetica delle popolazioni si è concentrata su caratteri con una relazione semplice fra genotipo e fenotipo
- In questo caso lo studio della variazione consiste di due stadi
 - ◆ Il primo è lo studio della variazione fenotipica: se si dimostra che essa è compatibile con uno specifico modello di eredità mendeliana si può passare al secondo livello
 - ◆ Il secondo livello è l'interpretazione dei fenotipi in termini genetici. Se la corrispondenza fra genotipi e fenotipi è perfetta (“gli alleli sono codominanti”) i livelli di descrizione di genotipo e fenotipo sono equivalenti; se la relazione è più complessa (es, dominanza completa) è necessario distinguere i genotipi che danno luogo allo stesso fenotipo

Genotipi e fenotipi nel sistema AB0

Azione del siero dei riceventi sulle emazie dei donatori

Donatore (antigeni) globuli rossi da:		Ricevente (anticorpi) reazione del siero del gruppo			
Gruppo sanguigno	Genotipo	A	B	AB	O
A	$I^A I^A$ (AA)				
	$I^A I^O$ (AO)				
B	$I^B I^B$ (BB)				
	$I^B I^O$ (BO)				
AB	$I^A I^B$ (AB)				
O	$I^O I^O$ (OO)				

L'agglutinazione delle cellule indica la reazione degli anticorpi del siero con gli antigeni dei globuli rossi

Ipotesi alternative sulla genetica del sistema AB0

- Dopo la scoperta del gruppo sanguigno AB0 nei primi anni del '900, l'ipotesi accreditata sulla determinazione genetica prevedeva due loci distinti ciascuno con due alleli (Von Dungern e Herzfeld)

Group	VON DUNGERN and HIRZFELD	
	Genotype	Expected proportion
O	$aa\ bb$	$p_a^2\ p_b^2$
A	$A-\ bb$	$(1 - p_a^2)p_b^2$
B	$aa\ B-$	$p_a^2(1 - p_b^2)$
AB	$A-\ B-$	$(1 - p_a^2)(1 - p_b^2)$
Total		1

Group	BERNSTEIN	
	Genotype	Expected proportion
O	OO	p_O^2
A	AA, OA	$p_A^2 + 2p_Op_A$
B	BB, OB	$p_B^2 + 2p_Op_B$
AB	AB	$2p_Ap_B$
Total		1

Fu Bernstein nel 1925 che dimostrò, mediante l'uso della legge di Hardy-Weinberg, che un modello a tre alleli si adattava molto meglio ai dati genetici

Tecniche di studio della variabilità genetica

- Storicamente lo studio della variabilità genetica nelle popolazioni naturali ha seguito il percorso delle tecniche che sono state via via messe a punto nella genetica sperimentale
 - ◆ per i primi decenni del secolo scorso erano disponibili per l'analisi i rari **mutanti visibili**, alcuni gruppi sanguigni e i loci polimorfici responsabili delle differenze della pigmentazione cutanea
 - ◆ a partire dalla metà degli anni '60 **l'elettroforesi delle proteine** rivelò una quota insospettata di variabilità genetica, soprattutto per gli enzimi coinvolti nel metabolismo delle fonti energetiche
 - ◆ solo con lo sviluppo delle tecniche di manipolazione del DNA (anni '80) e soprattutto con lo sviluppo della **reazione a catena della polimerasi** è diventato possibile studiare direttamente la variabilità genetica al suo livello fondamentale, la sequenza nucleotidica.

Polimorfismi genetici

- Consideriamo un singolo tratto di DNA non eccessivamente lungo (diciamo un migliaio di coppie di basi) preso a caso dal genoma di una popolazione selvatica, e supponiamo di esaminare un campione non proibitivamente grande di individui (diciamo 500 fra maschi e femmine, quindi in tutto 1000 tratti omologhi indipendenti).
- Possiamo distinguere vari casi possibili
 - ◆ tutte le sequenze di tutti gli individui del campione sono identiche: in questa situazione si dice che il nostro **locus** è **monomorfico**.
 - ◆ se in un piccolo numero (diciamo da 1 a 10) dei cromosomi campionati identifichiamo una sequenza diversa parliamo di **variante rara**
 - ◆ se troviamo una variante più frequente, diciamo presente in più di 10 cromosomi del nostro campione (frequenza $>1\%$), parliamo di **polimorfismo genetico**
 - ◆ Se nel nostro campione sono presenti più di due diverse sequenze a frequenza apprezzabile parliamo di **locus multiallelico**
 - ◆ se infine sono presenti molti alleli diversi (diciamo più di 5) a frequenze apprezzabili, parleremo di **locus ipervariabile**.

La relatività del polimorfismo genetico

- Come è distribuito il polimorfismo genetico rispetto alle sequenze reali del DNA di una popolazione naturale?
 - ◆ La risposta dipende molto dal tipo di sequenza che stiamo esaminando, a seconda cioè se si tratta di un **segmento codificante** o meno, se fa parte di un gene (**introne**) o no, se al suo interno è presente un **microsatellite**, ecc. Quindi in generale i livelli di polimorfismo genetico devono essere riferiti a classi specifiche di elementi genetici.
 - ◆ A quel punto si possono confrontare fra loro i livelli osservati di variabilità genetica, fra loci o fra popolazioni, perchè si stanno esaminando oggetti omogenei fra loro.
- Qual'è significato fenotipico delle varianti genetiche?
 - ◆ La grande maggioranza della variazione genetica presente in natura è neutrale, in quanto si trova in DNA la cui sequenza non ha uno specifico rilievo funzionale. È comunque un compito difficile quello di stabilire se una certa variante è coinvolta, e quanto, nell'espressione di un tratto fenotipico.