



...29

CARATTERI QUANTITATIVI NELL'UOMO

L.A.Zonta e L.Ulizzi

-
- | | |
|--|--|
| 29.1 VARIABILITÀ FENOTIPICA E GENETICA | 29.5 MODELLI DI SELEZIONE NATURALE SU CARATTERI QUANTITATIVI |
| 29.2 DISTRIBUZIONE DI FREQUENZA E DISTRIBUZIONE NORMALE | 29.6 RILEVANZA DEI CARATTERI A EREDITÀ MULTIFATTORIALE DAL PUNTO DI VISTA CLINICO |
| 29.3 MODELLI DI DETERMINAZIONE GENETICA DI CARATTERI CONTINUI E QUASI CONTINUI | 29.7 RILEVANZA DEI CARATTERI A EREDITÀ MULTIFATTORIALE DAL PUNTO DI VISTA GENETICO E ANTROPOLOGICO |
| 29.4 ANALISI GENETICA | |
| 29.4.1. Caratteri continui ad eredità poligenica | |
| 29.4.2. Caratteri a soglia | |
| 29.4.3. Caratteri misti | |
-

29.1 VARIABILITÀ FENOTIPICA E GENETICA

Le differenze fenotipiche riscontrabili nell'uomo possono essere classificate in due categorie: all'una appartengono quelle che permettono di raggruppare gli individui in classi alternative ben differenziate, all'altra quelle che sono invece misurabili su una scala di valori continui.

Nel primo caso i caratteri vengono definiti *qualitativi* o discreti: ne sono esempi classici i gruppi sanguigni come l'ABO, l'MNS e l'Rh; le proteine del siero come le aptoglobine e le transferrine, e in particolare enzimi come la fosfoglucomutasi e la glucoso-6-fosfato deidrogenasi; condizioni patologiche come l'anemia falciforme e la fenilchetonuria. Dall'esame degli alberi genealogici, risulta chiaramente che essi vengono ereditati secondo meccanismi mendeliani semplici, a carico di uno o due loci.

Nel secondo caso, proprio per la continuità della loro variabilità fenotipica e poiché ciascun individuo è caratterizzato da un valore fenotipico, i caratteri sono detti *quantitativi* o continui. Per quanto spesso siano rilevabili somiglianze familiari, la loro eredità non è attribuibile alla segregazione di alleli a pochi loci e la loro analisi genetica richiede l'uso di tecniche statistiche particolari. Sono tipici caratteri quantitativi i caratteri antro-

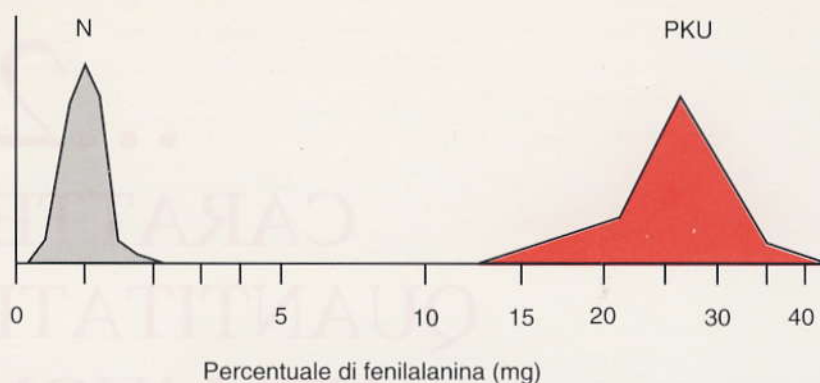


Figura 29-1

Distribuzioni di frequenza della percentuale di fenilalanina nel plasma di individui sani (N) e fenilchetonurici (PKU).

pometrici quali la statura, il peso e il colore della pelle, le caratteristiche fisiologiche quali le attività enzimatiche e la pressione arteriosa, e alcune caratteristiche comportamentali.

Categoria a sé stante è quella di certe manifestazioni patologiche, come la palatoschisi e la schizofrenia, rispetto alle quali gli individui cadono nella classificazione tutto-nulla, sono cioè "malati" o "sani". Ma nonostante dall'esame degli alberi genealogici si possa evidenziare una certa aggregazione familiare e si possa parlare di due fenotipi segreganti, normale e affetto, risulta evidente che la trasmissione del carattere non è di tipo mendeliano semplice. L'interpretazione più comune è che in questo caso il carattere continuo è la "predisposizione alla malattia" e che la condizione patologica si manifesta solamente quando il valore della predisposizione supera una certa soglia. **Caratteri a soglia** o semi-continui è la loro denominazione.

In tutti i casi in cui oltre alla componente genetica l'ambiente risulta essere un fattore rilevante nella determinazione della variabilità fenotipica, l'eredità viene definita **multi-fattoriale**.

Ovviamente anche per alcuni caratteri qualitativi l'ambiente o eventuali geni "modificatori" possono rivestire un ruolo importante. Tuttavia quando l'effetto di una singola mutazione è di gran lunga superiore a quello delle altre componenti, il carattere può essere ancora considerato a eredità **monofattoriale**. Questo è quanto avviene nel caso della fenilchetonuria (vedi Figura 29-1): infatti la sostituzione di un allele a un locus della catena metabolica della fenilalanina provoca una diminuzione nella concentrazione di fenilalanina ben al di là della variabilità osservata tra gli individui normali.

Tra genotipo e ambiente si possono instaurare rapporti spesso complessi: con **norma di reazione** si definiscono, forse in modo un po' semplicistico, le interrelazioni che intervengono nella determinazione della variabilità fenotipica. Se già per organismi sperimentali non è semplice determinare la norma di reazione di un carattere, data la difficoltà di controllo genetico e ancor più ambientale, per un organismo non sperimentale quale è l'uomo questo risulta praticamente impossibile.

29.2 DISTRIBUZIONE DI FREQUENZA E DISTRIBUZIONE NORMALE

L'insieme dei valori fenotipici ($x_1, x_2, \dots, x_N$) misurati in N individui può essere rappresentato mediante una distribuzione di frequenze, che corrisponde graficamente a un

istogramma. Gli N valori fenotipici vengono raggruppati in modo arbitrario in k classi di intervallo regolare. Per ciascuna classe i -esima, identificata dal valore centrale x_i dell'intervallo, viene calcolato il numero f_i (frequenza osservata assoluta) o la proporzione $p_i = f_i/N$ (frequenza osservata relativa) di individui corrispondenti a tali valori. Nella Figura 29-2 è illustrato l'esempio del "carattere statura", misurato in un gruppo di coscritti. La somma delle frequenze assolute e di quelle relative è rispettivamente

$$\sum_{i=1}^k f_i = N \quad \text{e} \quad \sum_{i=1}^k p_i = 1.$$

La **media** $m_x = \sum x_i f_i / \sum f_i$ e la **varianza** $V_x = \sum f_i (x_i - m_x)^2 / (\sum f_i - 1)$ sono i due valori mediante i quali si può rappresentare in modo sintetico la distribuzione: l'uno rappresenta la posizione della distribuzione lungo la scala di valori (l'asse delle ascisse dell'istogramma), e l'altro la dispersione dei valori fenotipici attorno al valore medio. Viene definita **deviazione standard** la radice quadrata della varianza d.s. = $+\sqrt{V_x}$ (va ricordato che solo la radice positiva ha significato biometrico).

La media e la deviazione standard di una distribuzione di frequenze assumono un significato particolare quando l'istogramma di frequenze è approssimabile alla distribuzione di probabilità detta **normale** o gaussiana, la cui area totale è uguale a 1, paragonabile quindi all'"area" di un istogramma di frequenze relative. Sono inoltre note le percentuali di area comprese tra determinati valori della variabile x , corrispondenti quindi alle frequenze relative delle classi dell'istogramma. La Figura 29-3 mostra una distribuzione normale $N(\mu; \sigma^2)$ di media μ e deviazione standard σ , in cui sono evidenziate le percentuali di area comprese fra $\mu \pm \sigma$, $\mu \pm 2\sigma$, $\mu \pm 3\sigma$.

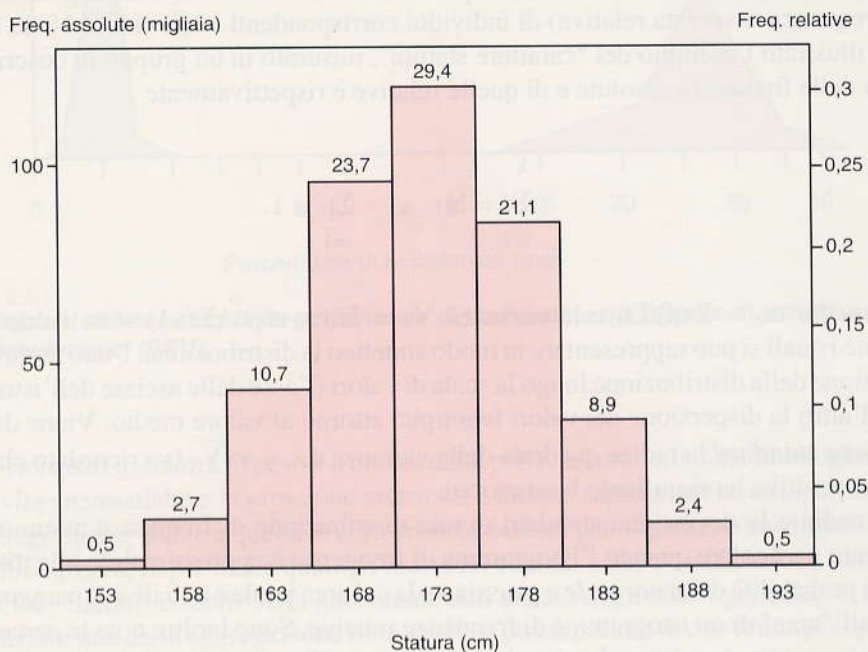
È molto importante ricordare che le percentuali sopra indicate sono valide per qualsiasi variabile continua se la sua distribuzione di frequenze è approssimabile alla gaussiana. Molti caratteri quantitativi sono distribuiti in modo gaussiano; in altri casi la distribuzione è riconducibile alla forma normale applicando appropriate trasformazioni all'unità di misura di x , ad esempio usando valori logaritmici quando si analizzano delle concentrazioni, usando radici quadrate quando si considerano delle superfici.

Inoltre spesso le misure vanno "corrette" per tenere conto di possibili differenze tra i due sessi, sia rispetto alla media che alla varianza delle distribuzioni, e di altre variabili, quali l'età, la statura, ecc., che possono influire sul valore fenotipico.

29.3 MODELLI DI DETERMINAZIONE GENETICA DI CARATTERI CONTINUI E QUASI-CONTINUI

Vengono qui presentati i modelli che sono alla base dell'interpretazione della determinazione di un carattere quantitativo:

1. modello monogenico. Esempio classico è quello della fosfatasi acida riportato nella Figura 29-4: nella popolazione la distribuzione dei valori di attività dell'enzima è continua. Tuttavia essa è una miscela delle distribuzioni dei valori di attività corrispondenti ai genotipi a un solo locus triallelico, genotipi che sono identificabili mediante l'analisi elettroforetica. Si possono quindi evidenziare differenze di valori fenotipici sia tra i diversi genotipi, sia tra individui con lo stesso genotipo; queste ultime differenze sono considerate genericamente di origine "ambientale", comprendendo nel termine ambiente anche eventuali geni modificatori, regolatori ecc.



Statura (cm)	x_i	Frequenze osservate	
		assoluta f_i	relativa p_i
151 - 155	153	2144	0,005
156 - 160	158	11065	0,027
161 - 165	163	43864	0,107
166 - 170	168	97033	0,237
171 - 175	173	120117	0,294
176 - 180	178	86233	0,211
181 - 185	183	36556	0,089
186 - 190	188	9966	0,024
191 - 195	193	2051	0,005
		409029	0,999

$$\text{media} = m_x = \sum x_i f_i / \sum f_i = (153 \cdot 2144 + 158 \cdot 11065 + \dots + 193 \cdot 2051) / 409029 = 172,64 \text{ cm}$$

$$\text{varianza} = V_x = \sum (x_i - x_m)^2 f_i / \sum f_i - 1 = [(153 - 172,64)^2 \cdot 2144 + (158 - 172,64)^2 \cdot 11065 + \dots + (193 - 172,64)^2 \cdot 2051] / 409028 = 46,407 \text{ cm}^2$$

$$\text{deviazione standard} = d.s. = \sqrt{46,407} = 6,812 \text{ cm.}$$

Figura 29-2

Istogramma di frequenza della statura di 409.029 coscritti italiani classe 1964, leva di terra (Ulizzi, comunicazione personale). Per ogni rettangolo dell'istogramma è mostrata la percentuale di area totale corrispondente (frequenza relativa %).

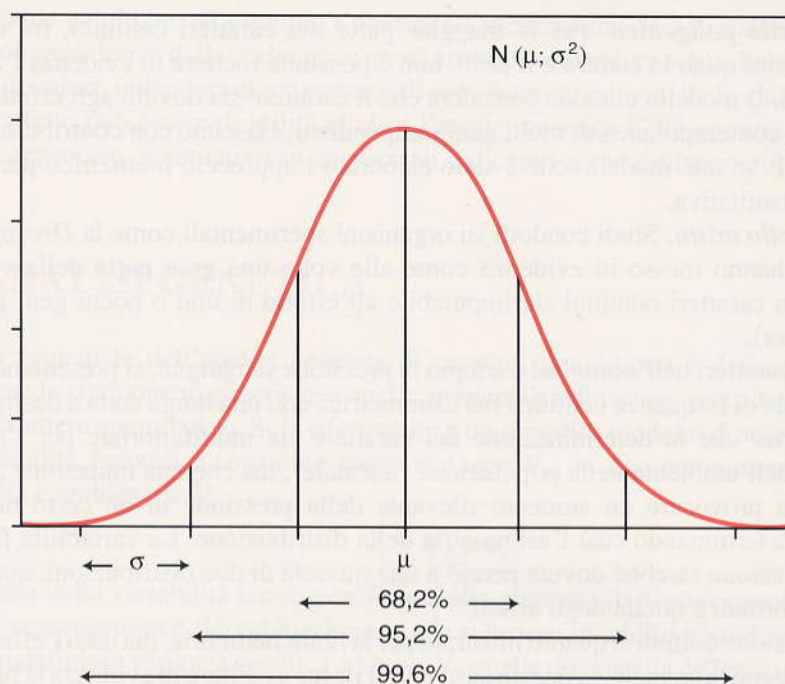


Figura 29-3

Distribuzione normale di media μ e deviazione standard σ : sono riportate le percentuali dell'area totale (compresa tra la curva e l'asse delle ascisse) definite dai valori di ascissa $\mu \pm \sigma$, $\mu \pm 2\sigma$, $\mu \pm 3\sigma$.

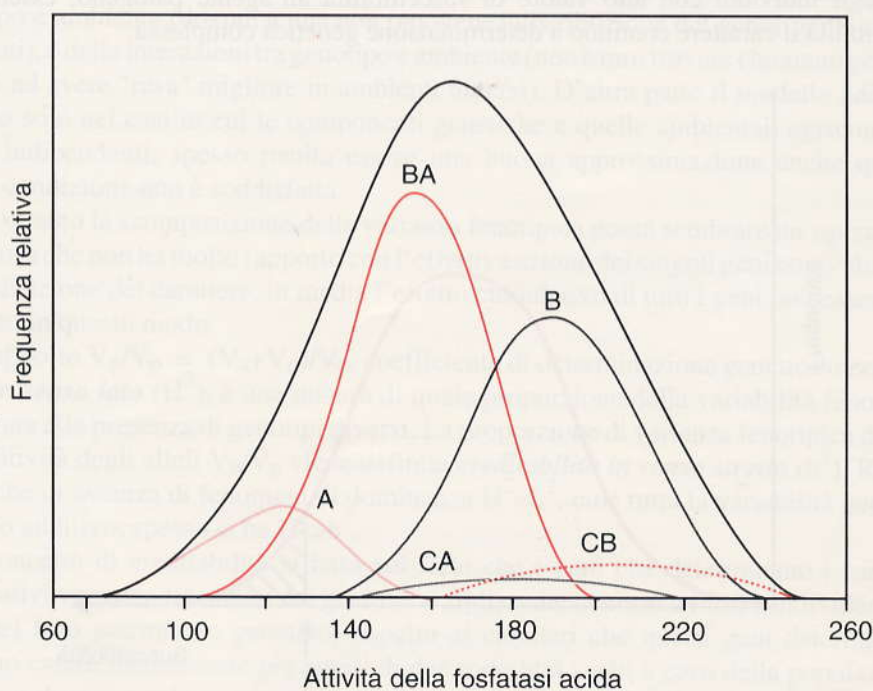


Figura 29-4

Distribuzione di frequenza dell'attività della fosfatasi acida dei globuli rossi nella popolazione totale (curva spessa), e nei diversi fenotipi elettroforetici.

2. modello poligenico. Per la maggior parte dei caratteri continui, tra cui molti antropometrici quali la statura e il peso, non è possibile mettere in evidenza l'azione di singoli geni. Il modello classico considera che il carattere sia dovuto agli effetti additivi dell'azione contemporanea di molti geni indipendenti, ciascuno con contributo modesto (poligeni). È su tale modello che è stato elaborato l'approccio biometrico per l'analisi genetica quantitativa.

3. modello misto. Studi condotti su organismi sperimentali come la *Drosophila* e il pomodoro hanno messo in evidenza come alle volte una gran parte della variabilità osservata in caratteri continui sia imputabile all'effetto di uno o pochi geni principali (*major genes*).

Alcuni caratteri nell'uomo, ad esempio la pressione sanguigna, si presentano con una distribuzione di frequenze continua ma asimmetrica con una lunga coda a destra. Questo può suggerire che la determinazione del carattere sia multifattoriale per l'azione di poligeni e dell'ambiente nella popolazione "normale", ma che una mutazione a qualche locus possa provocare un aumento rilevante della pressione in un certo numero di individui, determinando così l'asimmetria della distribuzione. La variabilità fenotipica della popolazione sarebbe dovuta perciò a una miscela di due distribuzioni, quella degli individui normali e quella degli affetti.

La situazione è simile a quanto illustrato per la fenilchetonuria, ma dato l'effetto molto minore del gene principale, in questo caso non si riesce a mettere in evidenza la bimodalità della distribuzione.

4. modello a soglia. Come precedentemente esposto, l'eredità di alcune condizioni patologiche che si manifestano con reazione tutto-nulla (in altre parole fenotipo affetto o normale) sembra spiegabile sulla base dell'azione di poligeni e ambiente che concorrono nella determinazione del carattere continuo "suscettibilità", o predisposizione, alla malattia e che questa si manifesta quando il valore di predisposizione supera una certa soglia (Figura 29-5). Esempio tipico è fornito dalle malattie ad origine batterica: il fenotipo è "affetto" solo negli individui con alto valore di suscettibilità all'agente patogeno, essendo la suscettibilità il carattere continuo a determinazione genetica complessa.

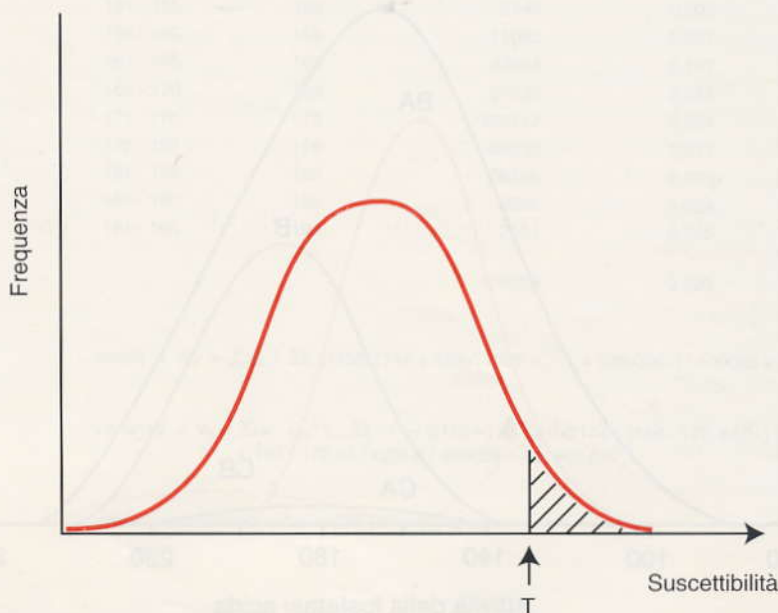


Figura 29-5

Modello di carattere quantitativo a soglia. L'area tratteggiata, a destra del valore soglia T, corrisponde alla proporzione di individui affetti rispetto alla popolazione (area totale).

Per alcune patologie, ad esempio l'obesità e l'ipertensione, la definizione di condizione patologica deriva dalla scelta più o meno arbitraria del valore soglia lungo una scala continua di valori, indicatori di grassezza o di pressione sanguigna. Se la classificazione normale-affetto può essere di utilità clinica, l'analisi genetica è più correttamente condotta con approccio quantitativo su appropriati indicatori a variabilità continua.

29.4 ANALISI GENETICA

Lo scopo principale dell'analisi genetica di caratteri quantitativi è definire in quale proporzione le componenti genetiche e quelle ambientali influiscano nella determinazione di un carattere quantitativo. Si fa riferimento a un semplice modello di scomposizione della variabilità fenotipica, misurata come varianza V_p , in due componenti additive, genetica V_g e ambientale V_e

$$V_p = V_g + V_e.$$

V_g è la parte della variabilità fenotipica dovuta alla presenza di diversi genotipi, conseguenza di segregazione e ricombinazione, e alle relazioni di addittività o dominanza tra alleli. Se si definisce varianza genetica additiva V_a quella dovuta alla differenza dei valori fenotipici medi tra omozigoti per alleli diversi e V_d (varianza di dominanza) quella dovuta alla eventuale differenza del valore fenotipico medio degli eterozigoti rispetto alla media di quelli degli omozigoti, il modello può essere riscritto come

$$V_p = V_a + V_d + V_e.$$

Verrà qui considerato solo questo tipo di scomposizione, anche se il modello può essere ampliato per tenere conto delle relazioni tra loci (epistasi), delle possibili associazioni tra genotipo e ambiente (dovute a una non omogenea distribuzione dei genotipi nei diversi ambienti), e delle interazioni tra genotipo e ambiente (non è raro trovare che siano genotipi diversi ad avere "resa" migliore in ambienti diversi). D'altra parte il modello additivo, corretto solo nei casi in cui le componenti genetiche e quelle ambientali agiscono con effetti indipendenti, spesso risulta essere una buona approssimazione anche quando questa condizione non è soddisfatta.

Per quanto la scomposizione della varianza fenotipica possa sembrare un'operazione artificiosa che non ha molto rapporto con l'effettiva azione dei singoli geni coinvolti nella determinazione del carattere, in media l'effetto cumulativo di tutti i geni può essere ben descritto in questo modo.

Il rapporto $V_g/V_p = (V_a + V_d)/V_p$, coefficiente di determinazione genetica o **ereditabilità in senso lato** (H^2), è una misura di quale proporzione della variabilità fenotipica sia dovuta alla presenza di genotipi diversi. La proporzione di varianza fenotipica dovuta all'addittività degli alleli V_a/V_p viene definita **ereditabilità in senso stretto** (h^2). Risulta ovvio che in assenza di fenomeni di dominanza $H^2 = h^2$, cioè tutta la variabilità genetica è di tipo additivo; spesso si ha $H^2 > h^2$.

Il concetto di ereditabilità si basa sul fatto che i geni che determinano i caratteri quantitativi vengono trasmessi dai genitori ai figli, e che genitori e figli, condividendo la metà del loro patrimonio genetico, rispetto ai caratteri che questi geni determinano, risultano essere mediamente più simili di due individui scelti a caso dalla popolazione. Lo stesso discorso vale in generale per individui consanguinei; il grado di somiglianza fenotipica è associato al grado di parentela: più stretta la parentela, più simili ci si attende siano gli individui.