



GESTIONE GENETICA DI UNA RAZZA CANINA

Carlo RENIERI

**Genetica animale e Miglioramento genetico
Università di Camerino**

Club Italiano Schnauzer & Pinscher

POPOLAZIONE (RAZZA) IDEALE

- infinitamente grande (= senza variazioni casuali delle frequenze),
- panmittica (=uguale probabilità di riproduzione di tutti i componenti),
- assenza di accavallamento di generazione,
- assenza di selezione,
- assenza di migrazione,
- assenza di mutazioni

**SE SI REALIZZANO
QUESTE CONDIZIONI,
LA POPOLAZIONE E'
IN EQUILIBRIO
GENETICO**

**NELLA REALTA' LE
POPOLAZIONI SONO
SEMPRE "FINITE", cioè
costituite da un numero più o
meno limitato di soggetti**

IN POPOLAZIONI (RAZZE)

FINITE E' NECESSARIO :

- MANTENERE UN ALTO LIVELLO DI VARIABILITA' GENETICA (= ETEROZIGOSI);**
- EVITARE SEMPRE UN AUMENTO ECCESSIVO DELL'OMOZIGOSI**

SEGUGIO ITALIANO

He - ETEROZIGOSITÀ ATTESA: probabilità che un individuo preso a caso dalla pop. panmittica sia eterozigote ad un certo locus. (secondo l' HWE)

Ho - ETEROZIGOSITÀ OSSERVATA: proporzione di eterozigoti osservati per ciascun locus
(Numero eterozigoti/Numero tot. animali)

Breed	Ho	He
Pelo forte	0.680	0.722
Pelo raso	0.689	0.716

Ho: eterozigosità osservata; He: eterozigosità attesa se HWE



ETEROZIGOSITÀ

**INBREEDING
E
OMOZIGOSI**

**DINAMICHE CHE POSSONO AUMENTARE
L'OMOZIGOSI IN UNA POPOLAZIONE FINITA
SPONTANEE**

- DERIVA GENETICA

PROVOCATE DALL'UOMO

- EFFETTO DEI FONDATORI

- EFFETTO WALHUND (SOTTOPOPOLAZIONI)

**- SELEZIONE FENOTIPICA E GENETICA
(RAZZA PURA)**

**- ACCOPPIAMENTI TRA ANIMALI PARENTI
(CONSANGUINEITA')**

**RIDUZIONE
DELL'ETEROZIGOSI E AUMENTO
DELL'OMOZIGOSI**

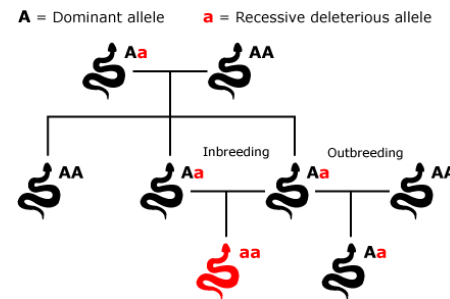
DEPRESSIONE BIOLOGICA

**AUMENTO DELL'INCIDENZA DELLE
MALATTIE GENETICHE**

MECCANISMI CHE CAUSANO LA DEPRESSIONE

ACCUMULO DI GENI RECESSIVI DELETERI

Circa 100 geni deleteri
per individuo
- 2% di fitness per gene



**PERDITA DELLA FUNZIONE PROTETTRICE
DELL'ETEROZIGOTE**

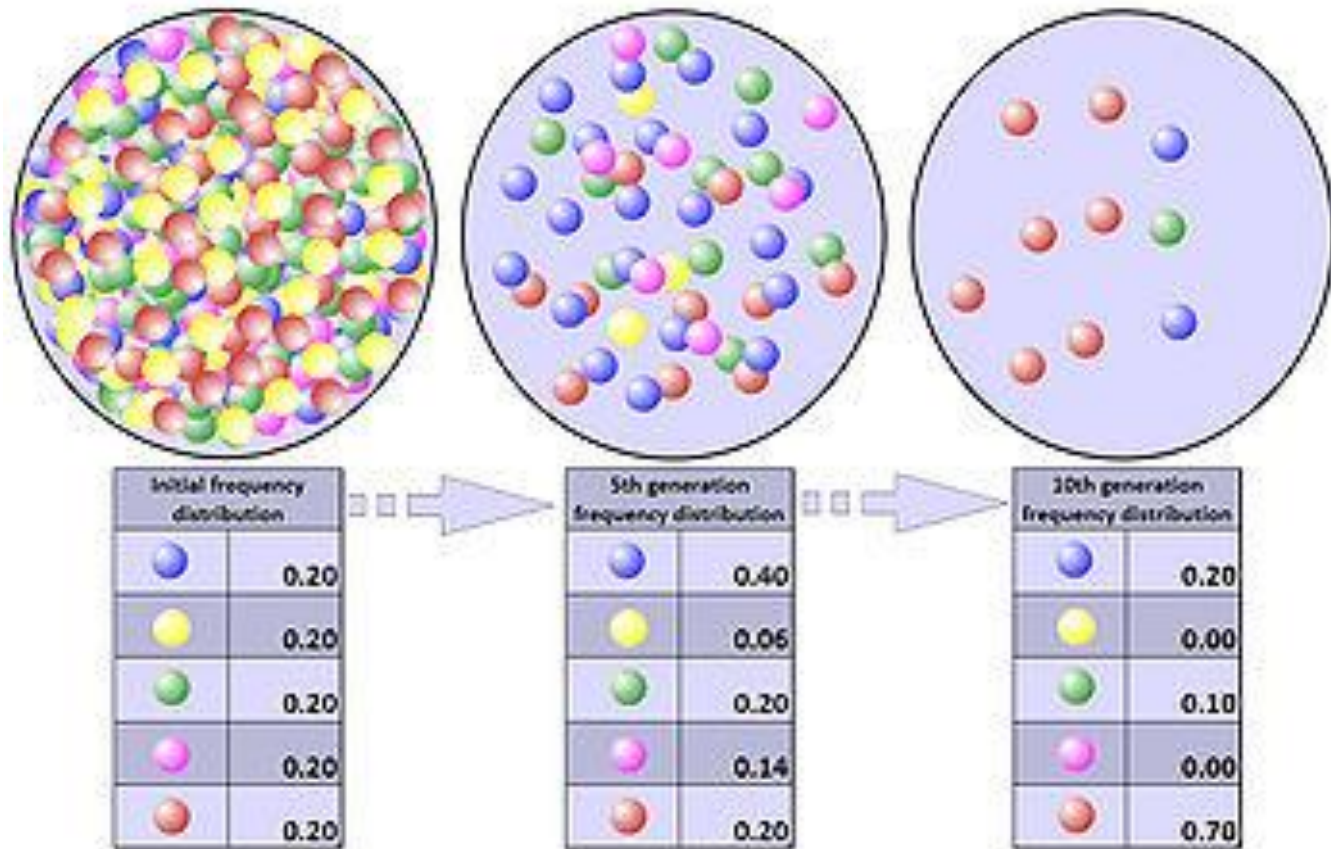
SOVRADOMINANZA DI ALLELI IN ETEROZIGOSI

GENI COINVOLTI

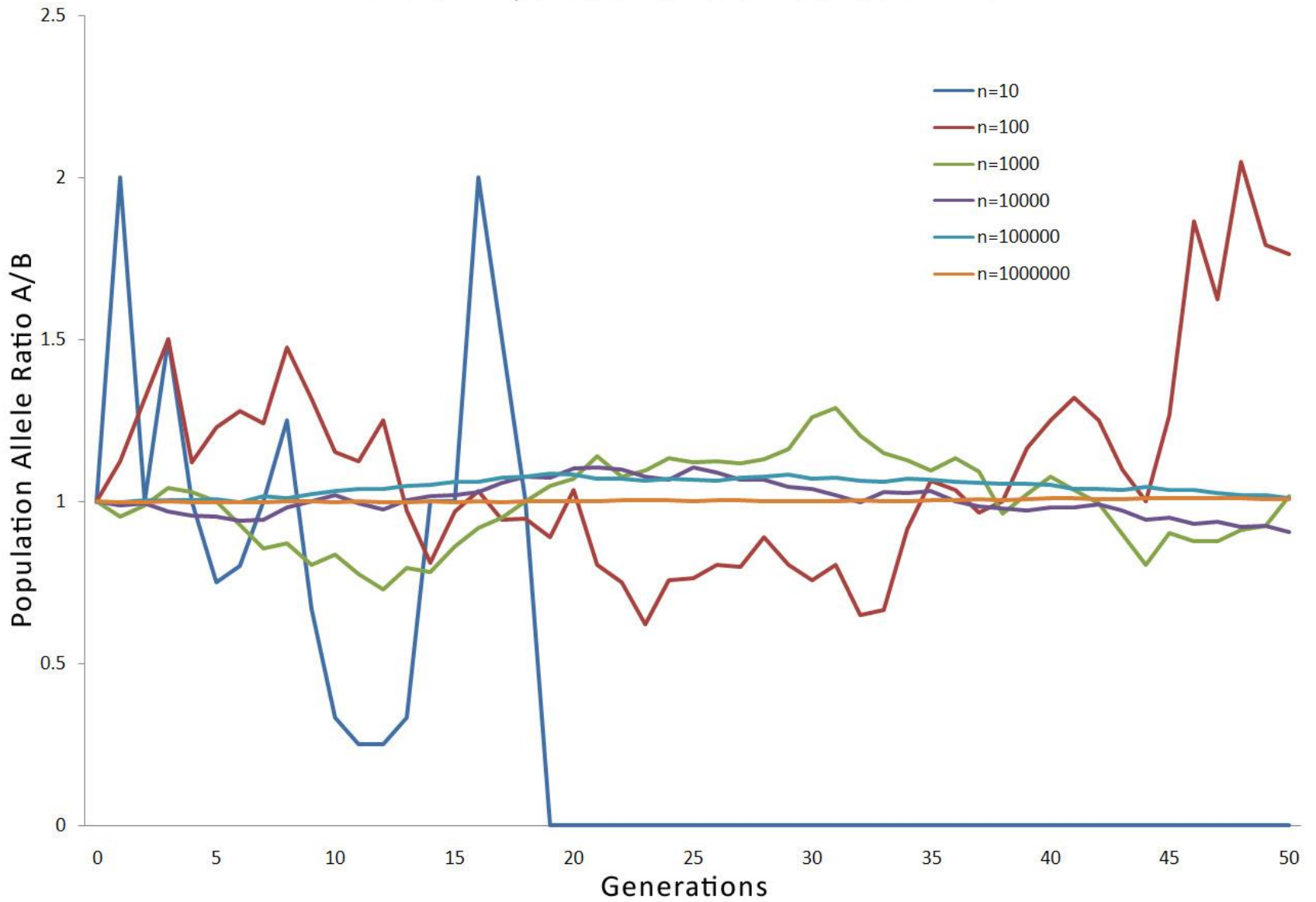
**GENI COINVOLTI NELLA CODIFICAZIONE DEI
CARATTERI SELEZIONATI**

GENI NEUTRI RISPETTO ALLA SELEZIONE

DERIVA GENETICA (DRIFT)

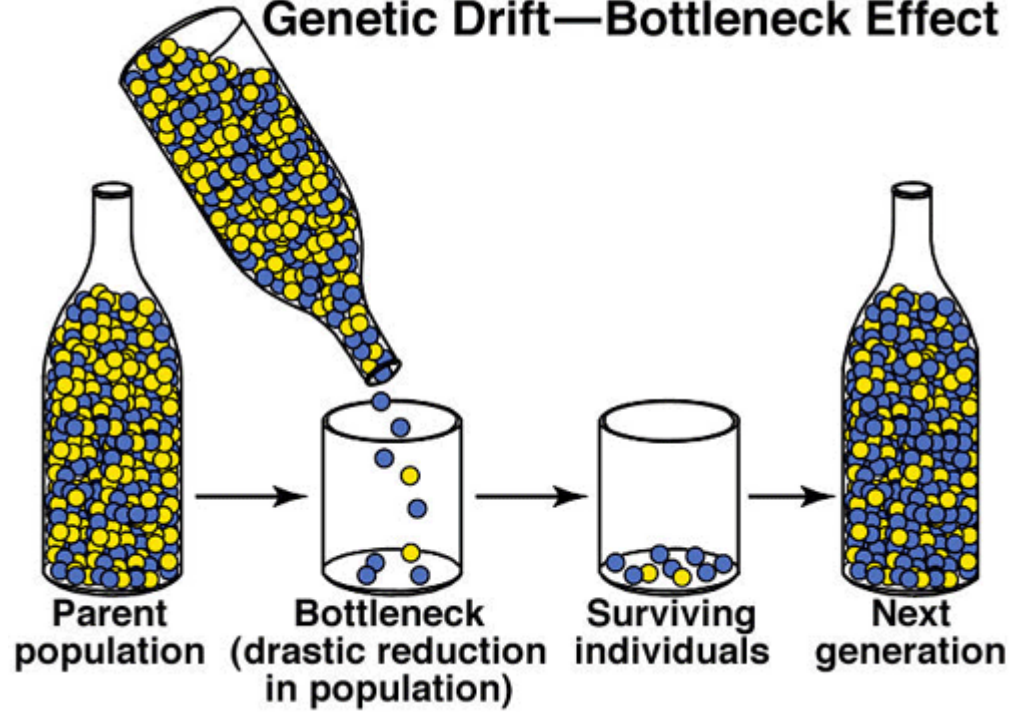


Effect of Population Size on Genetic Drift



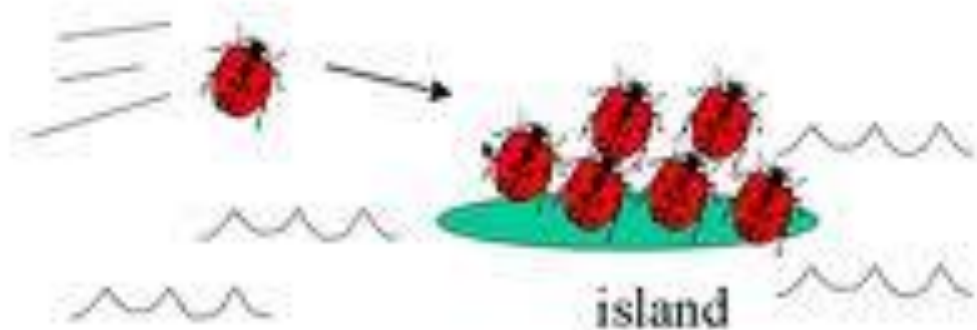
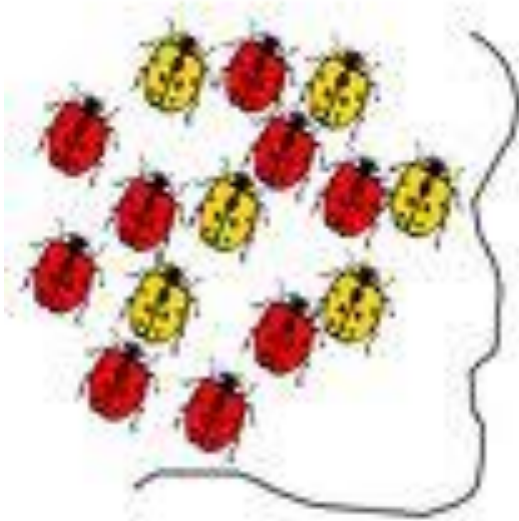
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.

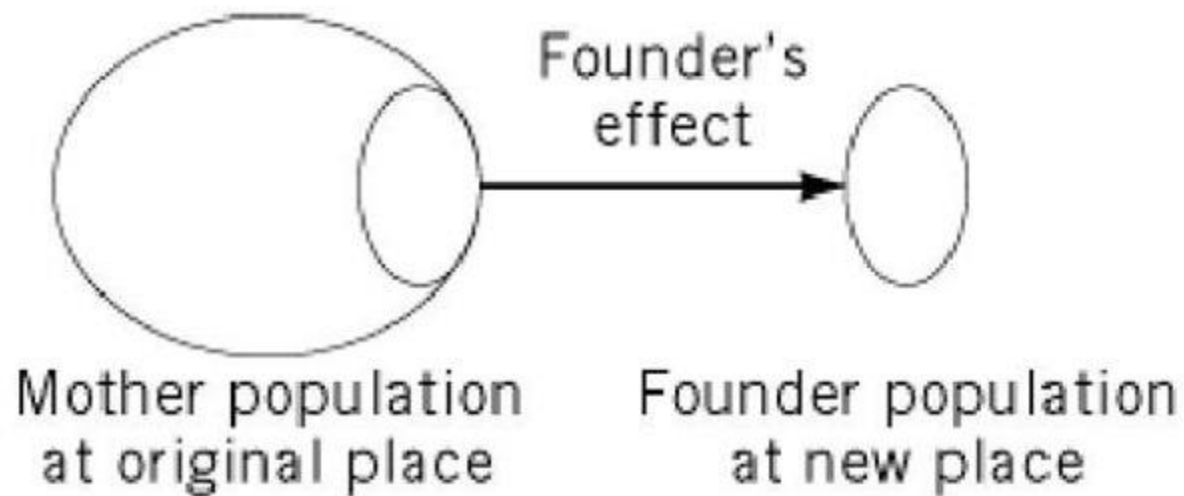
Genetic Drift—Bottleneck Effect

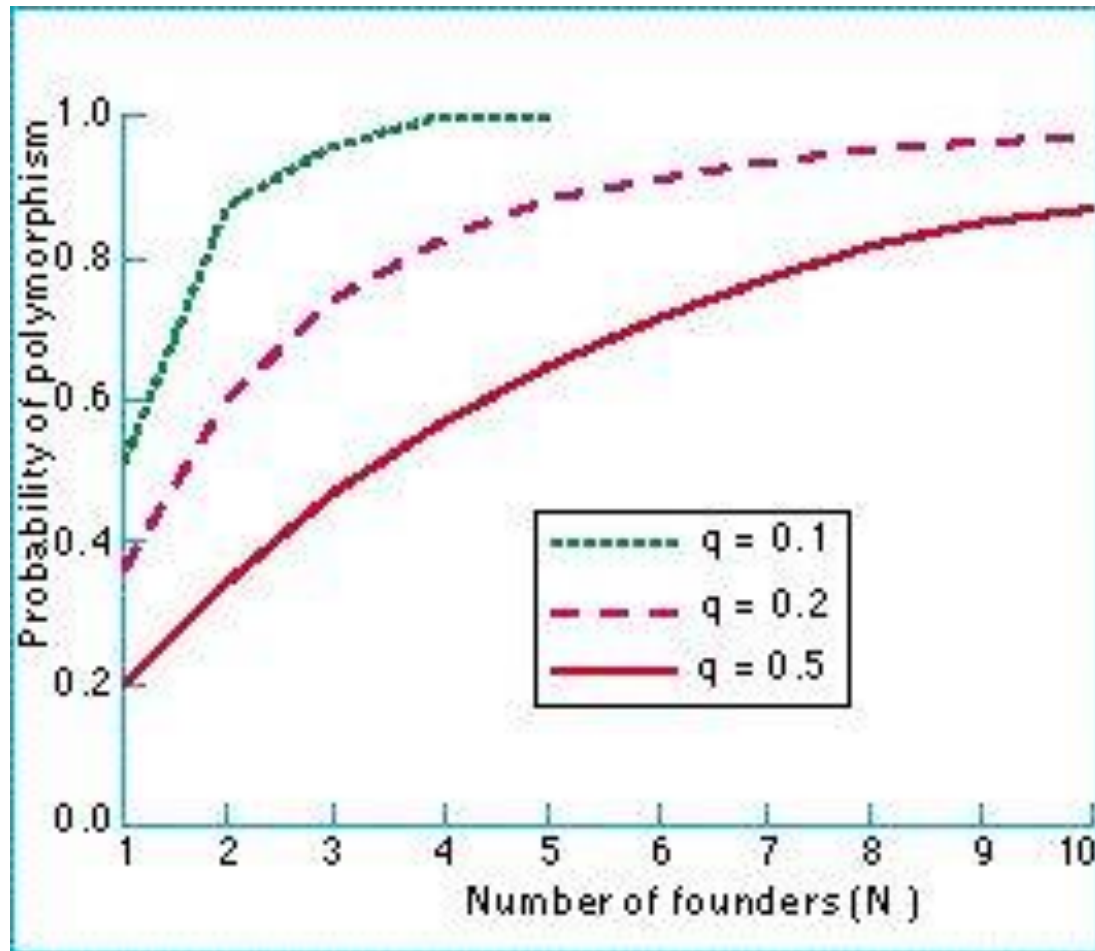


EFFETTO DEI FONDATORI

- founder effect: a few individuals from a population start a new population with a different allele frequency than the original population

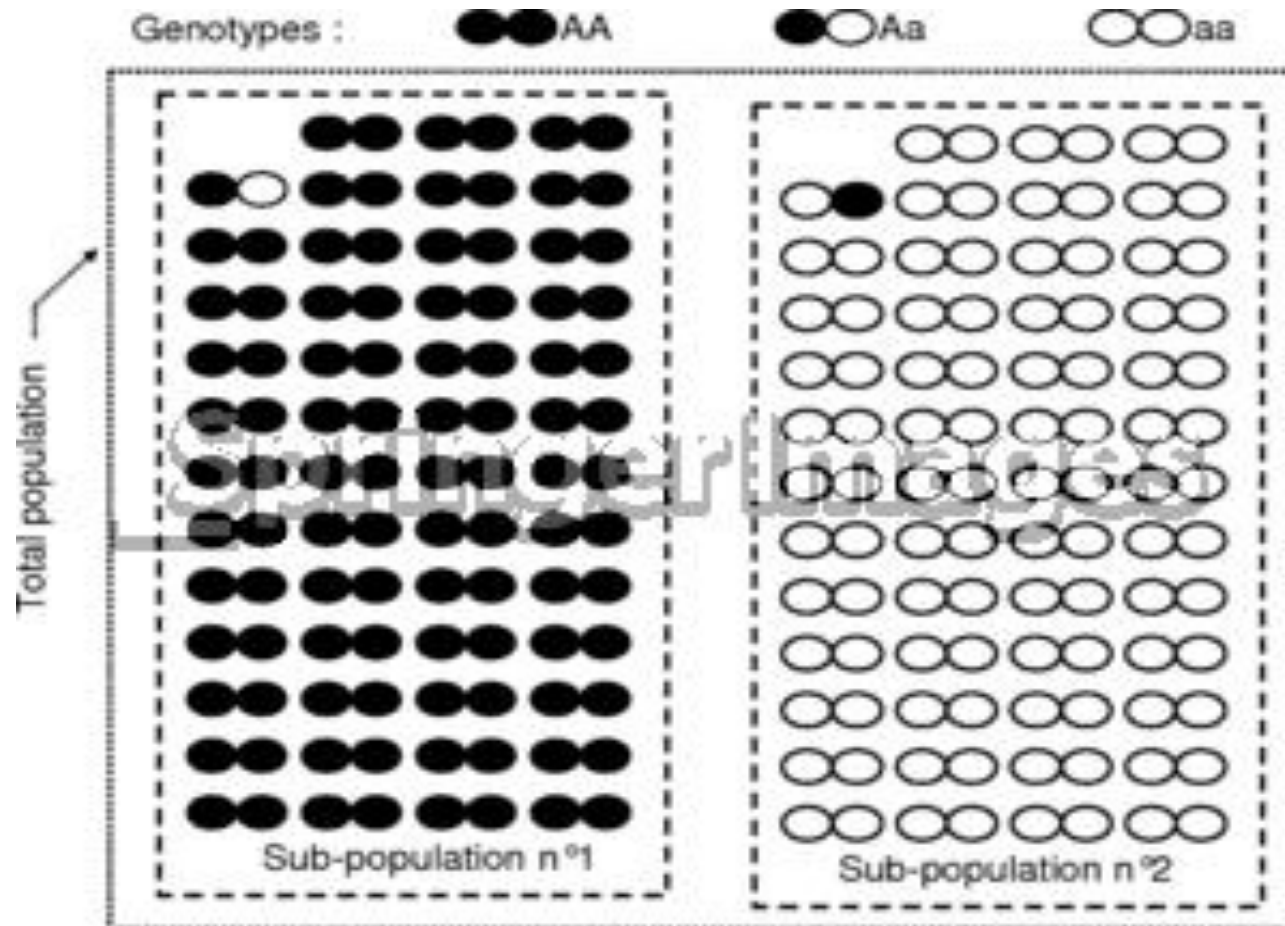






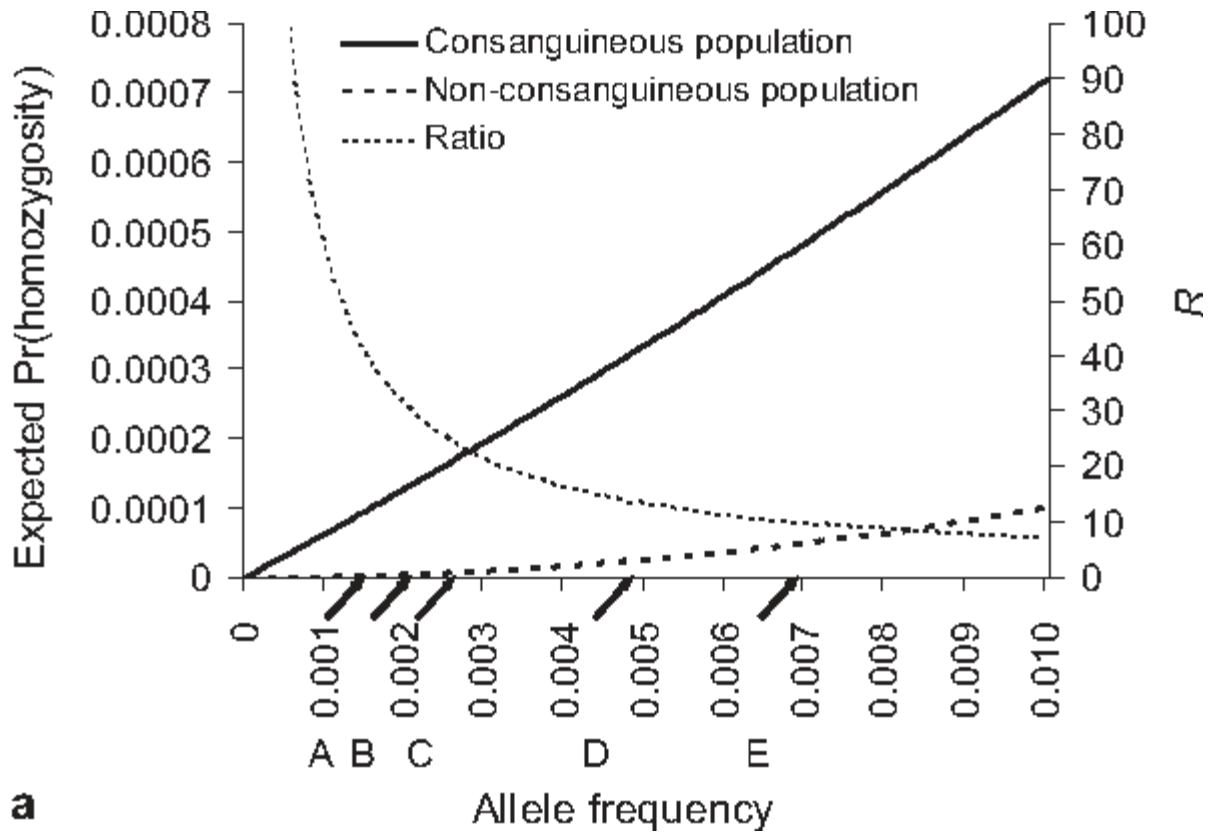
Club Italiano Schnauzer & Pinscher

WAHLUND EFFECT



Stratified populations: Wahlund effect

	<u>Sub-population</u>		
	1	2	<u>1+2</u>
A_1	0.1	0.9	<i>0.5</i>
A_2	0.9	0.1	<i>0.5</i>
A_1A_1	0.01	0.81	<i>0.41 (0.25)</i>
A_1A_2	0.18	0.18	<i>0.18 (0.50)</i>
A_2A_2	0.81	0.01	<i>0.41 (0.25)</i>



a

ETEROZIGOSITÀ

He - ETEROZIGOSITÀ ATTESA: probabilità che un individuo preso a caso dalla pop. panmittica sia eterozigote ad un certo locus. (secondo l' HWE)

Ho - ETEROZIGOSITÀ OSSERVATA: proporzione di eterozigoti osservati per ciascun locus
(Numero eterozigoti/Numero tot. animali)

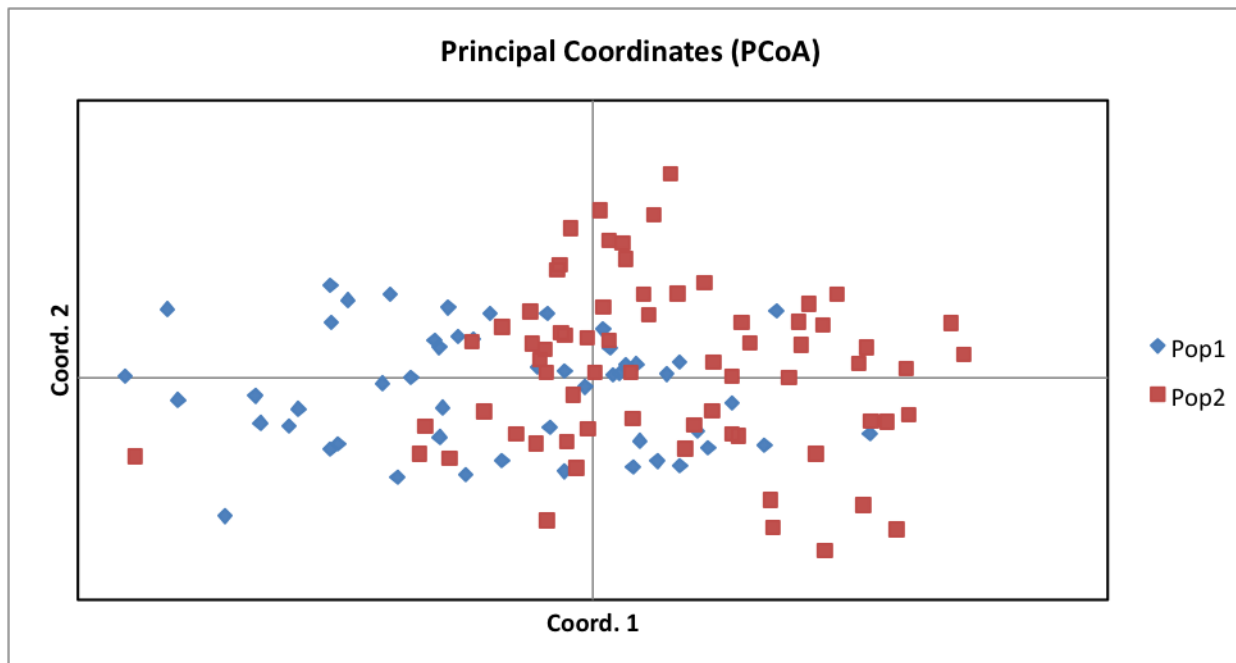
Breed	Ho	He
Pelo forte	0.680	0.722
Pelo raso	0.689	0.716

Ho: eterozigosità osservata; He: eterozigosità attesa se HWE



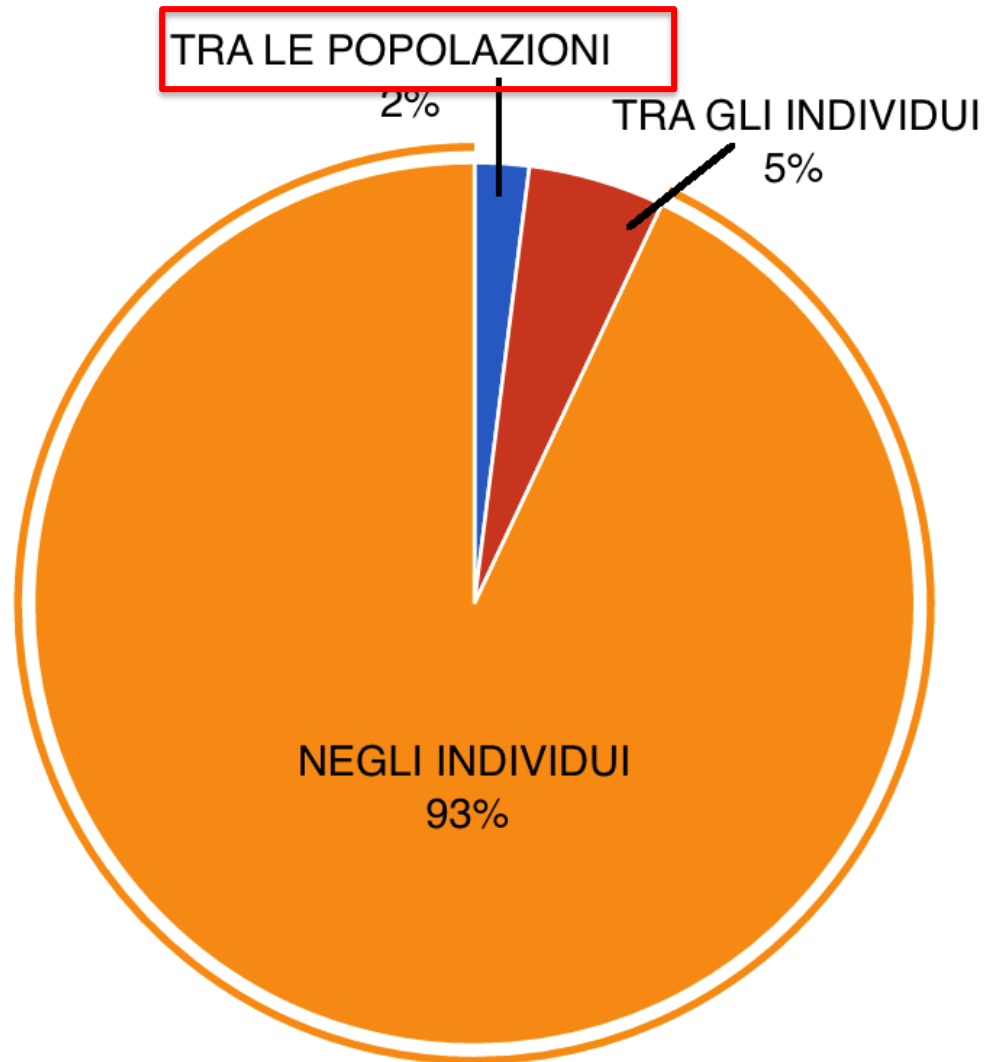
ETEROZIGOSITÀ

**INBREEDING
E
OMOZIGOSI**

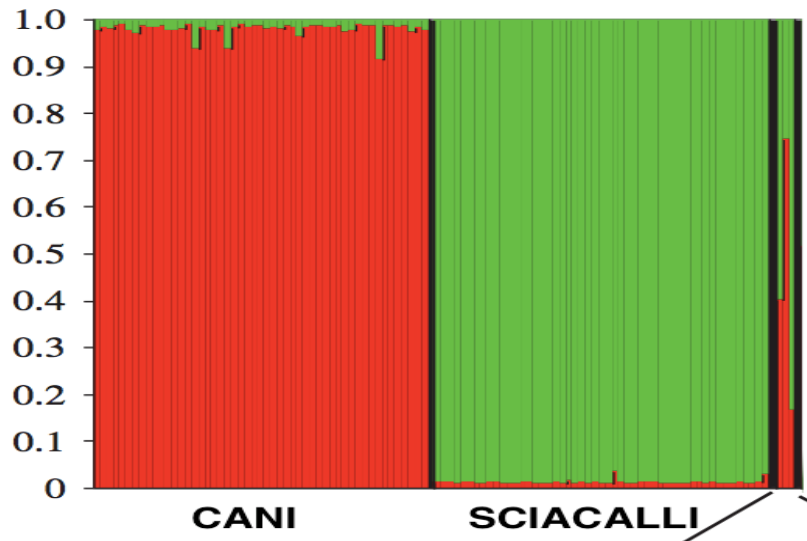


Club Italiano Schnauzer & Pinscher

ANALISI DELLA VARIANZA MOLECOLARE "AMOVA"

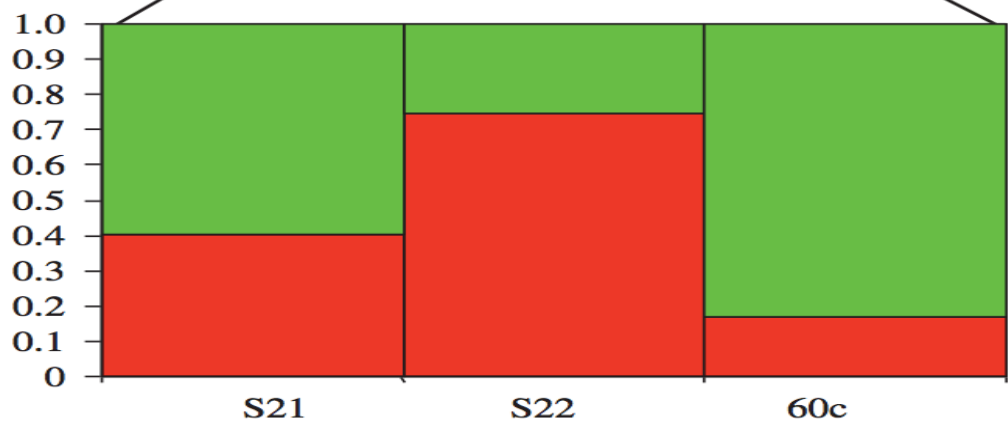


ANALISI DELLE SOTTOPOPOLAZIONI (proportion of membership)
"STRUCTURE"



K2

IBRIDI



Club Italiano Schnauzer & Pinscher

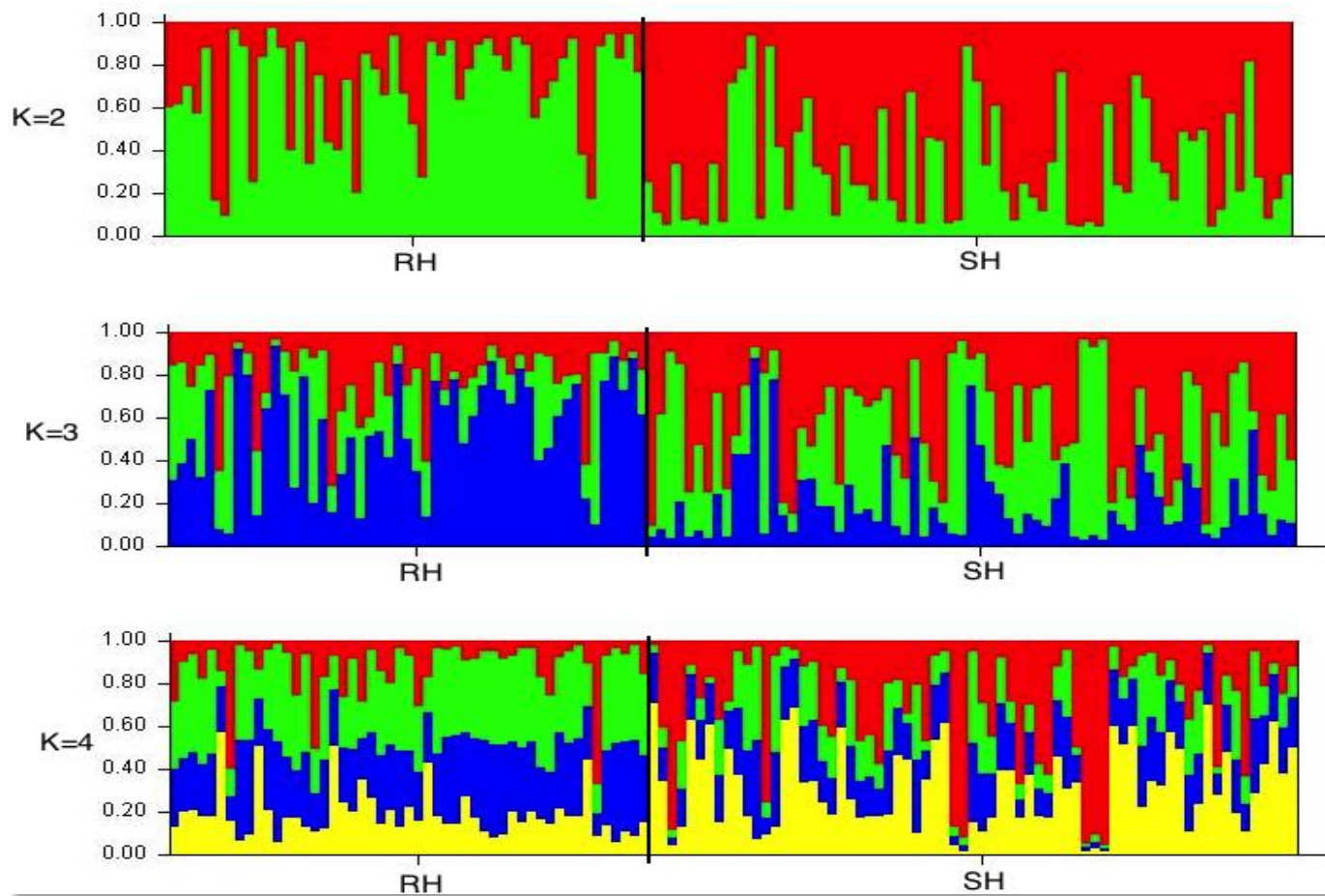
PCoA

Analisi delle componenti principali



black coat coloration (a) and ears with rounded tip (b) (dog characteristics),





No cluster / No K
ASSENZA
SOTTOPOPOLAZIONI
(basso numero fondatori)

Analisi delle sottopopolazioni secondo colore

Selezione basata sul colore del mantello



AMOVA	
Fonte variazione	%
Tra popolazioni	0
Tra individui	6
Negli individui	94

Distanze genetiche		
Cavalli-Sforza	Nei	Reynolds-Weir-Cockerham
0.01	0.03	0.01

AMOVA

Fonte variazione

%

Tra popolazioni

2

Tra individui

6

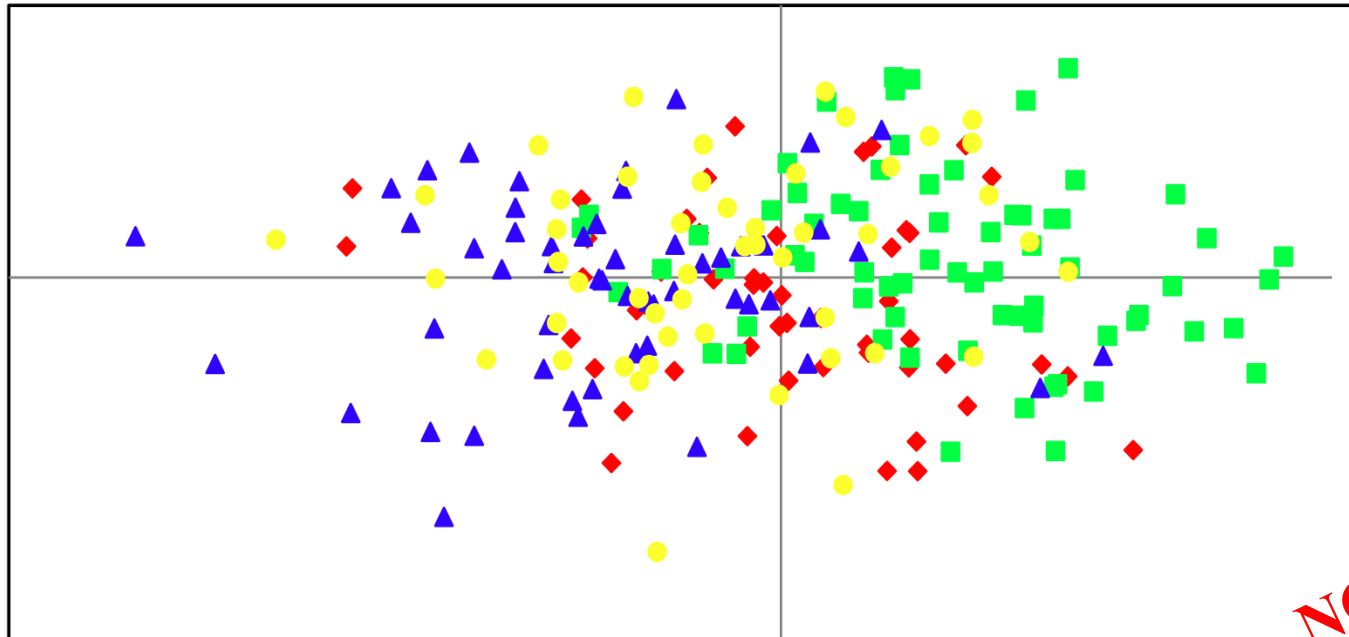
Negli individui

92

Principal Coordinates (PCoA)

4.13 %

Coord. 2



Coord. 1

3.6 %

- = S.I. Pelo Forte
- = S.I. Pelo Raso
- = S. Maremmano
- = S. Appennino

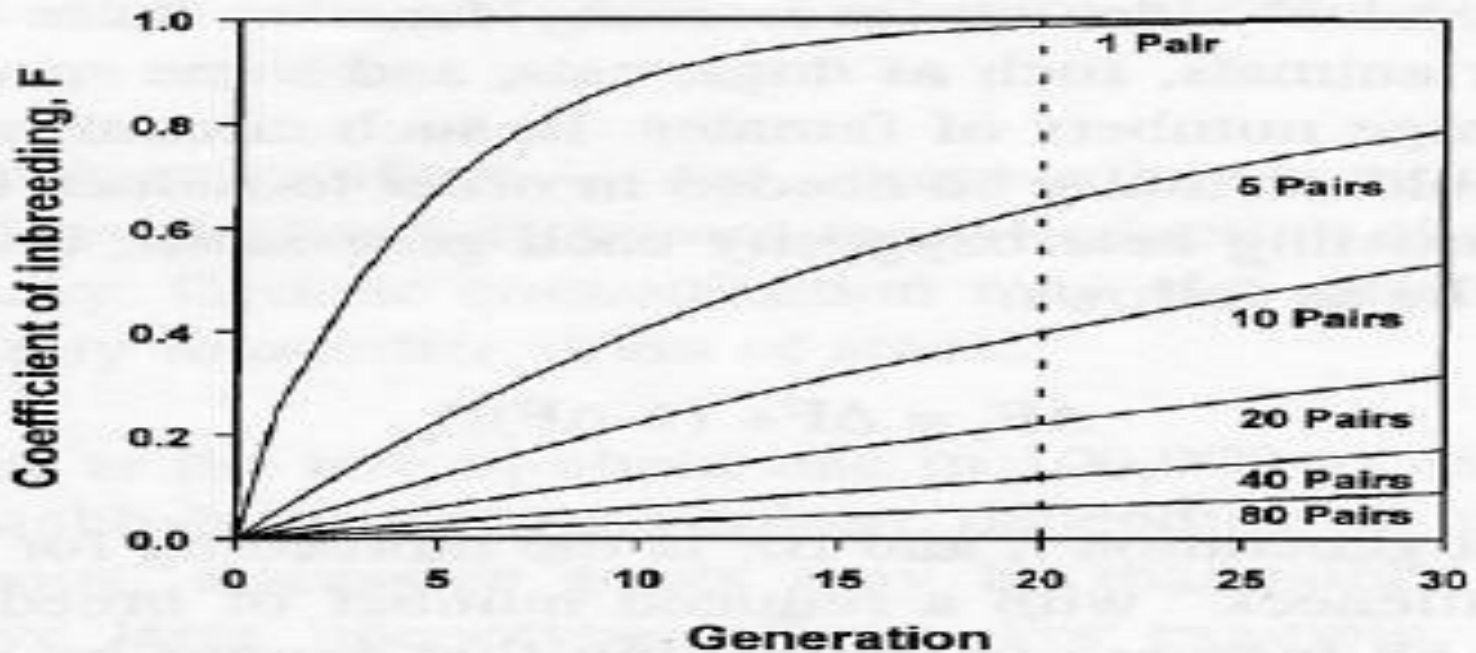
**NO
CLUSTERS**

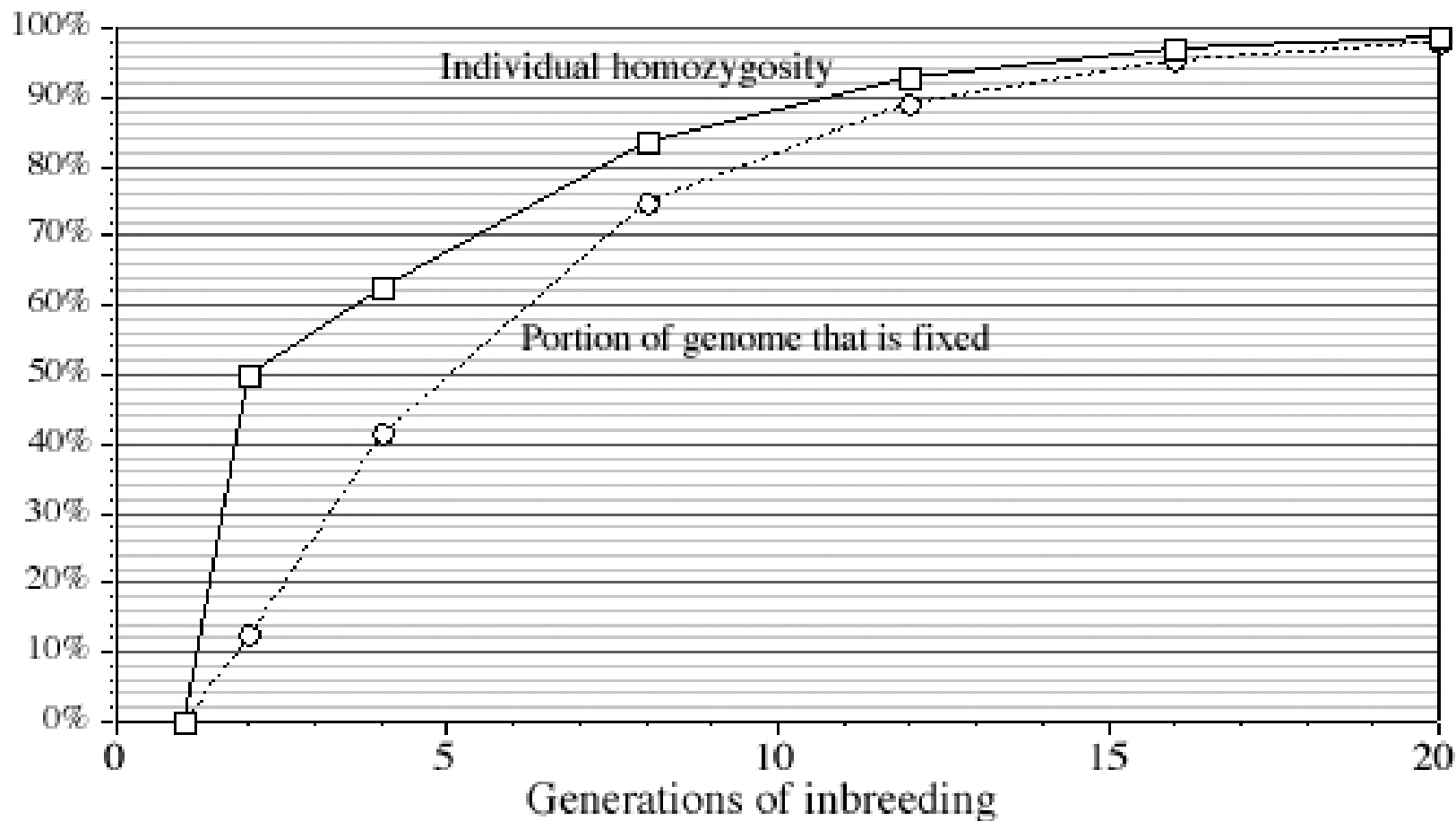
Club Italiano Schnauzer & Pinscher

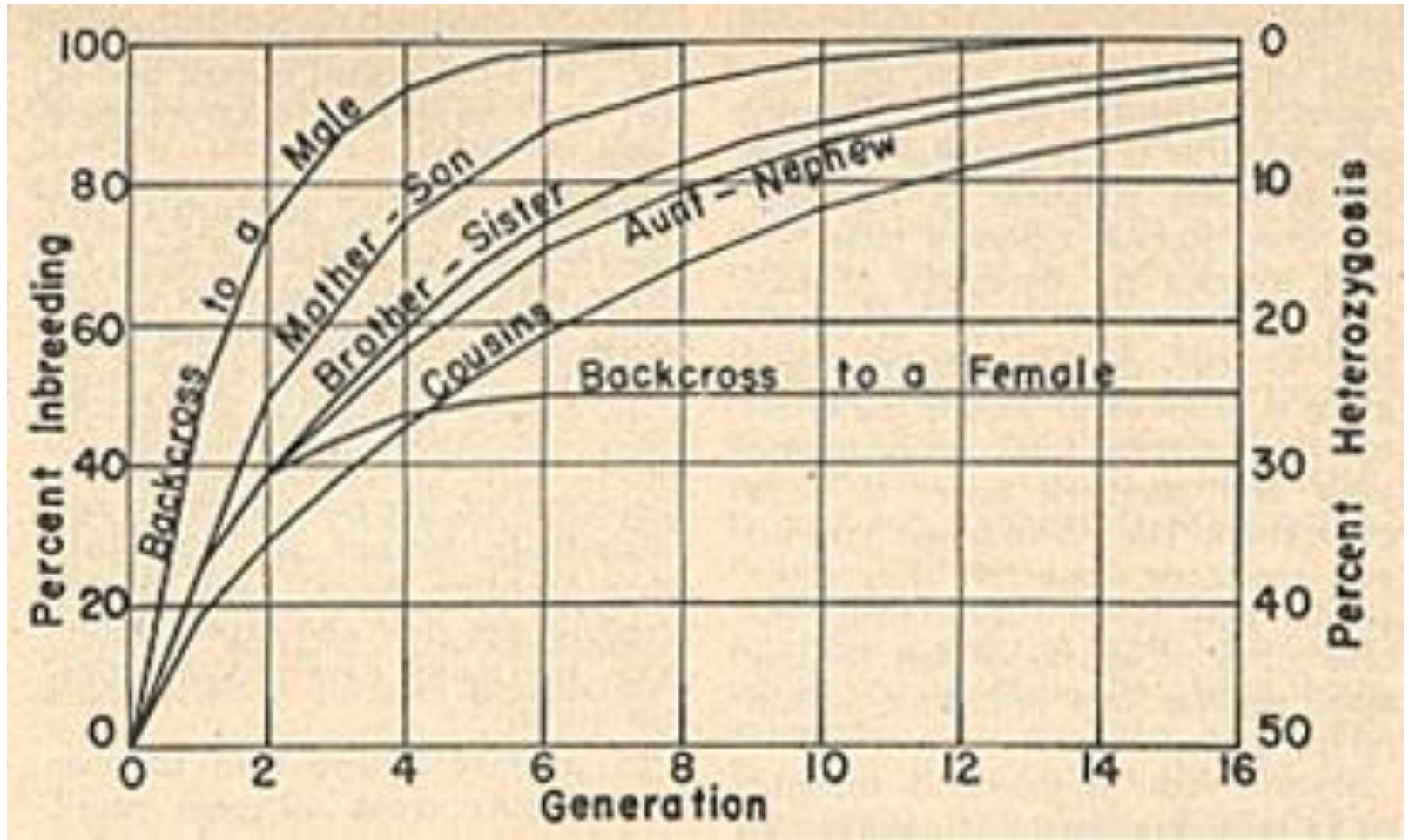
Distanza genetica tra le quattro razze di Segugio

	Nei				Cavalli- Sforza				Reynolds-Weir-Cockerham			
	PF	PR	SM	SA	PF	PR	SM	SA	PF	PR	SM	SA
PF	0.000	0.072	0.100	0.085	0.000	0.022	0.035	0.027	0.000	0.026	0.032	0.028
PR	0.072	0.000	0.112	0.075	0.022	0.000	0.033	0.025	0.026	0.000	0.036	0.026
SM	0.100	0.112	0.000	0.063	0.035	0.033	0.000	0.021	0.032	0.036	0.000	0.018
SA	0.085	0.075	0.063	0.000	0.027	0.025	0.021	0.000	0.028	0.026	0.018	0.000

RELAZIONE TRA CONSANGUINEITA' E TAGLIA DELLA POPOLAZIONE







**RIDUZIONE
DELL'ETEROZIGOSI E AUMENTO
DELL'OMOZIGOSI**

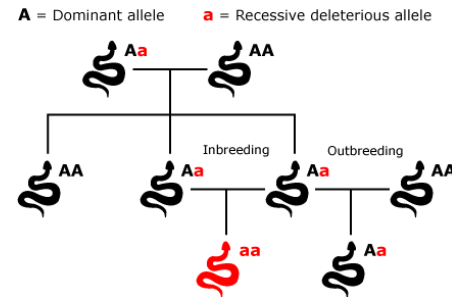
**DEPRESSIONE DA ECCESSO DI OMOZIGOSI
(DA CONSANGUINEITA')**

**AUMENTO DELL'INCIDENZA DELLE
MALATTIE GENETICHE**

CONSUGUENZE DELL' MECCANISMI CHE CAUSANO LA DEPRESSIONE

ACCUMULO DI GENI RECESSIVI DELETERI

Circa 100 geni deleteri
per individuo
- 2% di fitness per gene



SOVRADOMINANZA DI ALLELI IN ETEROZIGOSI

CARATTERI QUANTITATIVI E QUALITATIVI



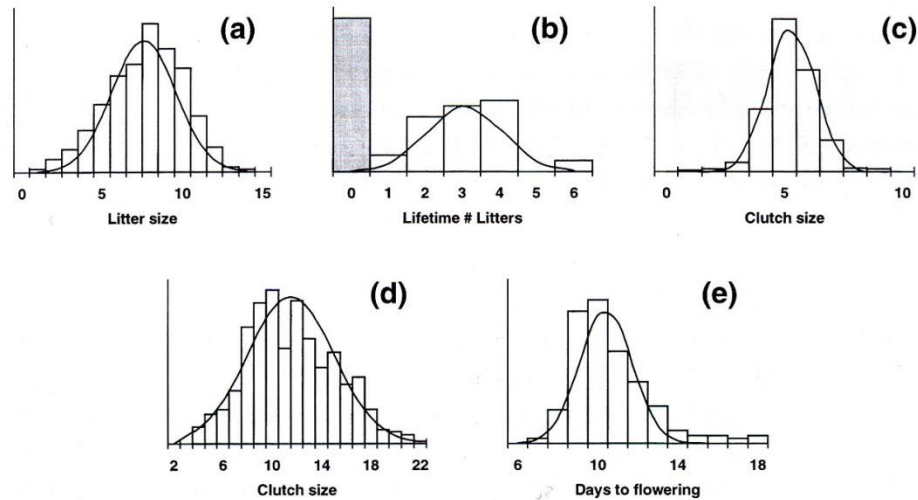
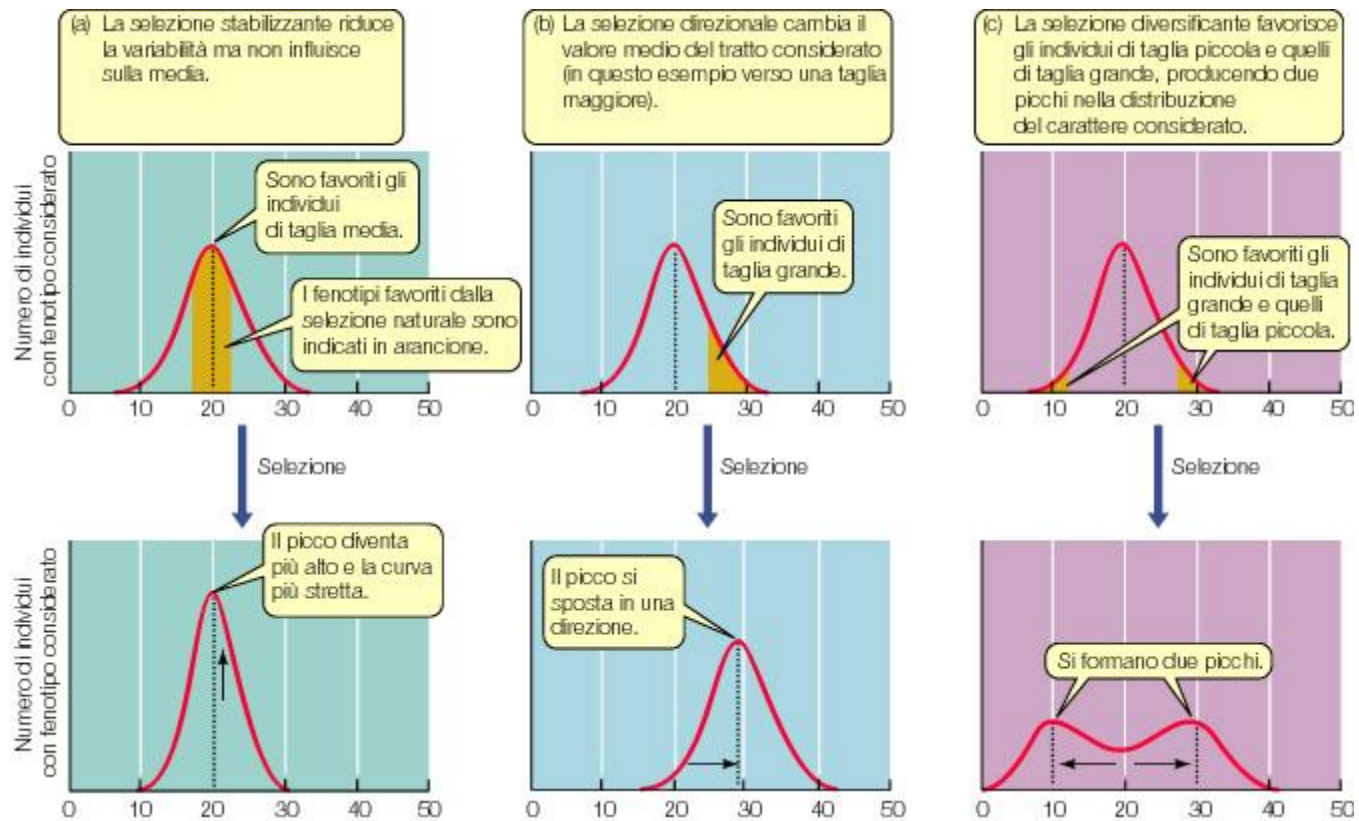


Fig. 5.1 Distributions of phenotypes for five quantitative characters that are components of reproductive fitness: (a) litter size in mice, (b) lifetime production of litters per female in endangered black-footed ferrets, (c) clutch size in starlings, (d) clutch size in a rattlesnake and (e) time to flowering in thale cress plants. Normal distributions are fitted to the distributions. The large number of non-breeding individuals in black-footed ferrets is probably due to poor adaptation to captive conditions. Data from (a) Falconer & Mackay (1996), (b) Russell (1999), (c) and (d) Wright (1968) and (e) Jones & Wilkins (1971).

Table 5.1 Comparison of the characteristics of quantitative and qualitative characters

	Quantitative	Qualitative
Distributions	Unimodal and continuous	Multimodal and discrete
Genotype–phenotype relationship	Incomplete	Close
Loci	Many	Few
Environmental effects	Often large	Usually small
Parameters for describing	Means, variances, h^2 , V_A	p , q
Examples	Reproductive fitness, weight, height	Brown vs. yellow snail shells, Adh Fast vs. Slow electrophoretic mobility, DNA sequence differences at the haemoglobin locus



SEGUGIO ITALIANO

morf	stile	cerca	accost	scovo	seguita	voce
0,431 ± 0,047						
0,484 ± 0,184	0,267 ± 0,038					
0,440 ± 0,141	0,558 ± 0,086	0,160 ± 0,044				
0,229 ± 0,112	-0,032 ± 0,162	0,302 ± 0,164	0,257 ± 0,049			
0,070 ± 0,122	0,154 ± 0,146	0,504 ± 0,133	0,545 ± 0,099	0,300 ± 0,054		
0,240 ± 0,083	0,242 ± 0,136	0,778 ± 0,079	0,567 ± 0,090	0,399 ± 0,109	0,390 ± 0,046	
0,079 ± 0,092	0,184 ± 0,098	0,238 ± 0,148	0,037 ± 0,120	0,241 ± 0,113	0,128 ± 0,098	0,458 ± 0,041

Correlations

		Morfologia (1)	Stile di razza (2)	Cerca (3)	Accostamento (4)	Scovo (5)	Seguita (6)	Voce (7)
Morfologia (1)	Pearson Correlation	1	,982**	,779**	,061*	,105**	-,170**	,101**
	Sig. (2-tailed)		,000	,000	,030	,000	,000	,000
	N	1351	1341	1320	1265	1266	1266	1299
Stile di razza (2)	Pearson Correlation	,982**	1	,814**	,026	,092**	-,239**	,058*
	Sig. (2-tailed)	,000		,000	,348	,001	,000	,038
	N	1341	1343	1320	1265	1266	1266	1294
Cerca (3)	Pearson Correlation	,779**	,814**	1	,144**	,146**	-,216**	,083**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000		,000	,000	,000	,002
	N	1320	1320	1550	1307	1268	1265	1389
Accostamento (4)	Pearson Correlation	,061*	,026	,144**	1	,349**	,119**	,101**
	Sig. (2-tailed)	,030	,348	,000		,000	,000	,000
	N	1265	1265	1307	1307	1268	1265	1294
Scovo (5)	Pearson Correlation	,105**	,092**	,146**	,349**	1	,215**	,045
	Sig. (2-tailed)	,000	,001	,000	,000		,000	,109
	N	1266	1266	1268	1268	1273	1266	1268
Seguita (6)	Pearson Correlation	-,170**	-,239**	-,216**	,119**	,215**	1	,087**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,000		,002
	N	1266	1266	1265	1265	1266	1266	1265
Voce (7)	Pearson Correlation	,101**	,058*	,083**	,101**	,045	,087**	1
	Sig. (2-tailed)	,000	,038	,002	,000	,109	,002	
	N	1299	1294	1389	1294	1268	1265	1539

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

* . Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

**CONTROLLO DELLA
VARIABILITA' IN UNA
PICCOLA
POPOLAZIONE CANINA**

TAGLIA EFFICACE DELLA POPOLAZIONE DIFFERENTE NUMERO DI MASCHI E FEMMINE

$$1/N_e = 1/4N_m + 1/4N_f$$

DESCRIZIONE GENETICA DELLA POPOLAZIONE

- **Tasso di polimorfismo**
- **Tasso medio di eterozigosi**
- **Indice di fissazione**
- **Coefficiente di consanguineità e di parentela**

METODI PER CONSERVARE LA VARIABILITA' GENETICA DELLE PICCOLE POPOLAZIONI

- (1) Massimizzare l'eterozigosi iniziale;
- (2) Minimizzare il numero di generazioni;
- (3) Massimizzare la taglia della popolazione;
- (4) Massimizzare il rapporto N_e/N .

(1) Massimizzare l'eterozigosi iniziale

- Ampio numero di “fondatori”;
- Eguale impatto genetico di ciascun fondatore

(2) Minimizzare il numero di generazioni

- Allungare l'intervallo di generazione attraverso l'allevamento di animali più vecchi;
- Basso tasso di riforma

(3) Massimizzare la taglia della popolazione

- Massimizzare la numerosità delle famiglie e delle eventuali linee genetiche esistenti

(4) Massimizzare il rapporto N_e/N

TAGLIA EFFICACE DELLA POPOLAZIONE

(N_e):

dipende da :

- Taglia della popolazione (N);
- Variabilità nelle dimensioni delle famiglie;
- Squilibrio del rapporto tra i sessi;
- Fluttuazione casuale tra le generazioni.

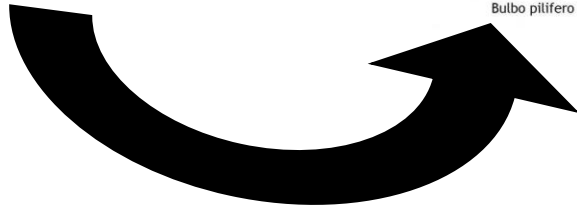
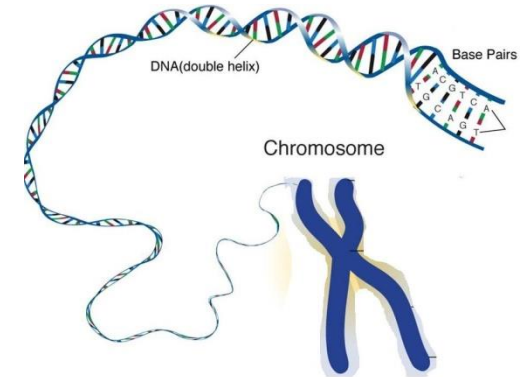
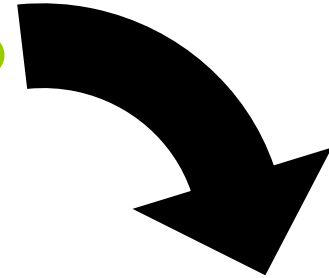
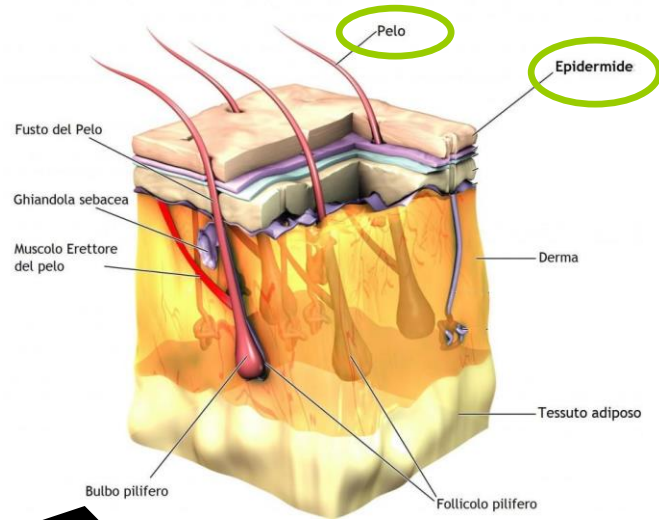
(4) Rapporto N_e/N ideale

- Generalmente tra il 50 e il 60%
- Rapporti più bassi nelle specie prolifiche
- $N_e = 50$ impedisce la depressione da consanguineità a breve termine;
- $N_e = 500$ sembra sufficiente per mantenere la variabilità genetica dovuta all'equilibrio tra deriva e mutazione

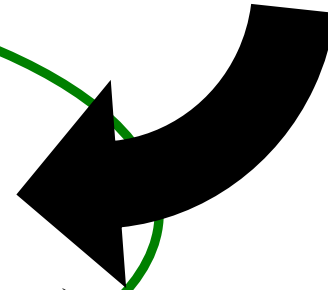
(4) Massimizzare il rapporto N_e/N

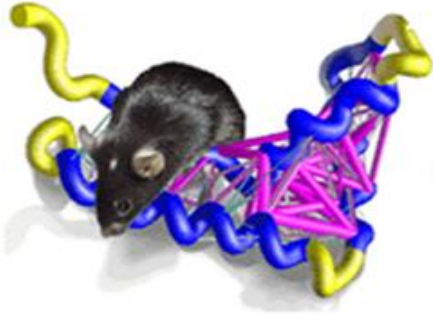
- Rendere uguale la numerosità delle famiglie (EFS = Equalization of family size);
- Struttura riproduttiva a "piccolo" o "piccolissimo harem"
- Rotazione dei riproduttori maschi tra le famiglie;
- Ridurre il più possibile la fluttuazione della numerosità della popolazione tra le diverse generazioni

Il PELO



- **TIPO/QUALITA'** (liscio, ondulato, ruvido...)
- **LUNGHEZZA**
- **DENSITA'** (No peli per unità di superficie)
- **COLORE**
- **METABOLISMO** (velocità e durata della crescita, muta....)



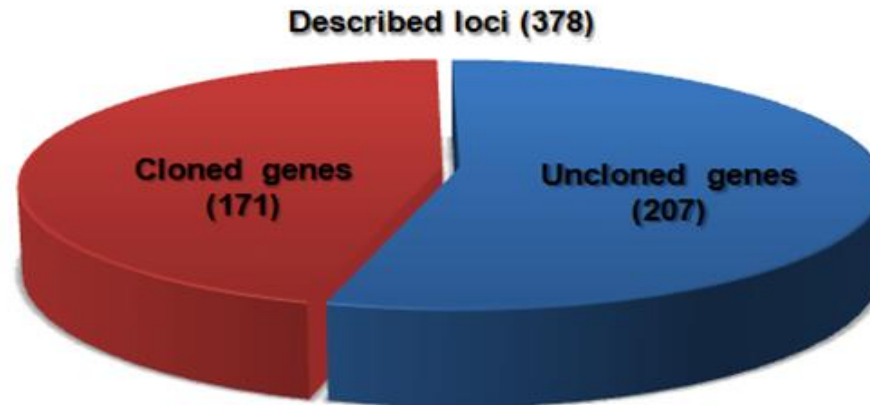


Color Genes



**International
Federation of
Pigment
Cell
Societies**

Updated on 17, December 2010



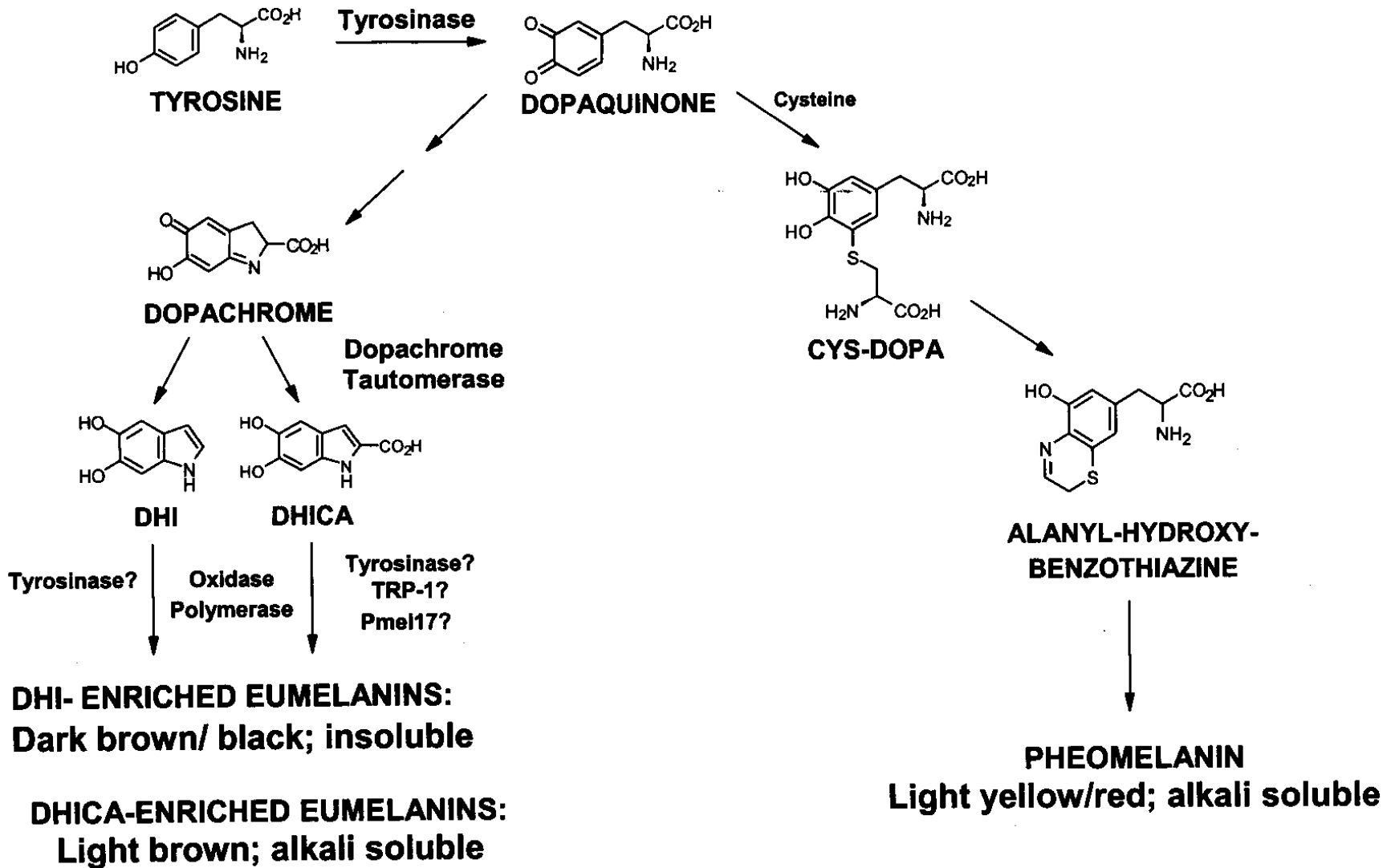


Fig. 1. The melanin synthetic pathway.

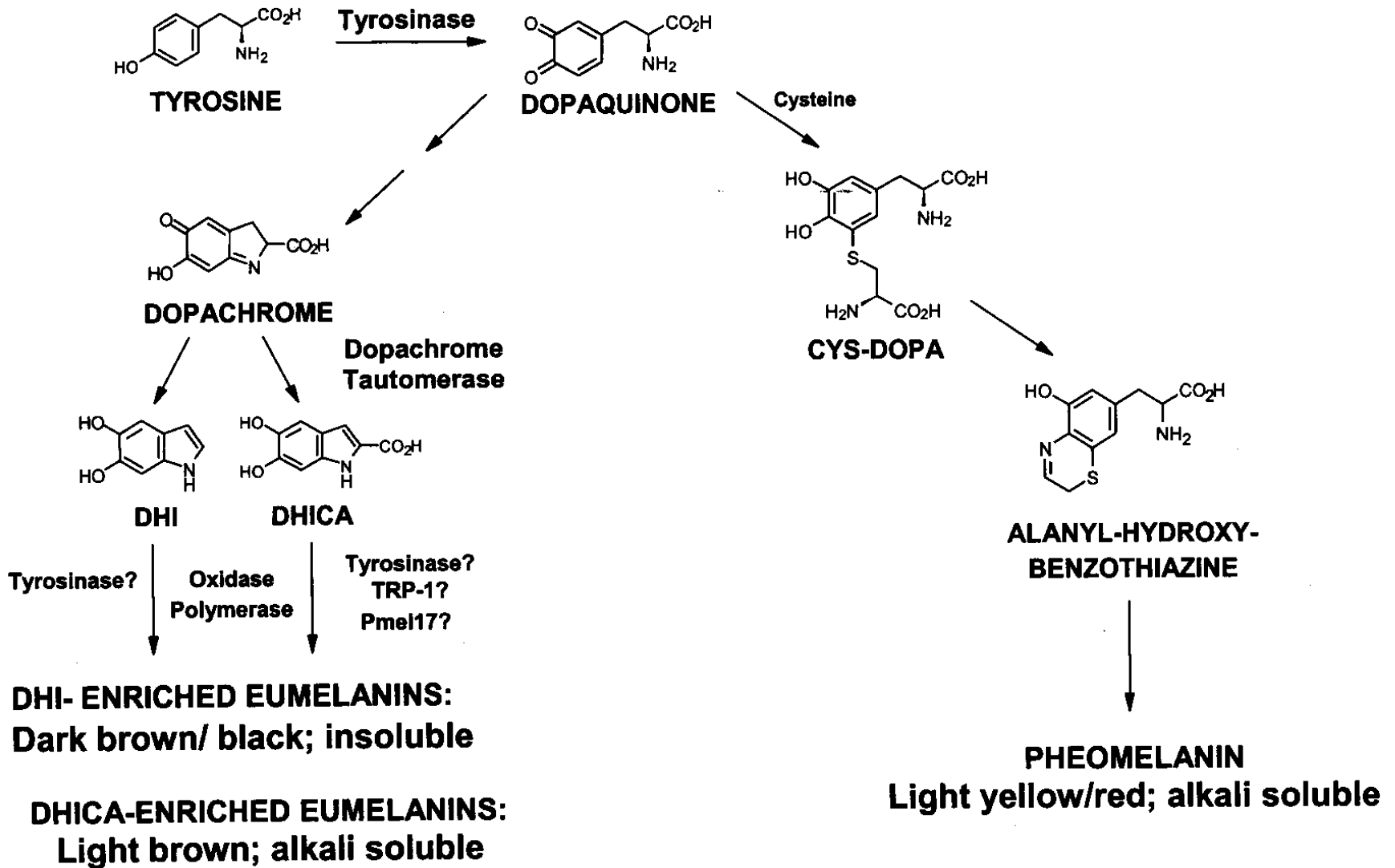
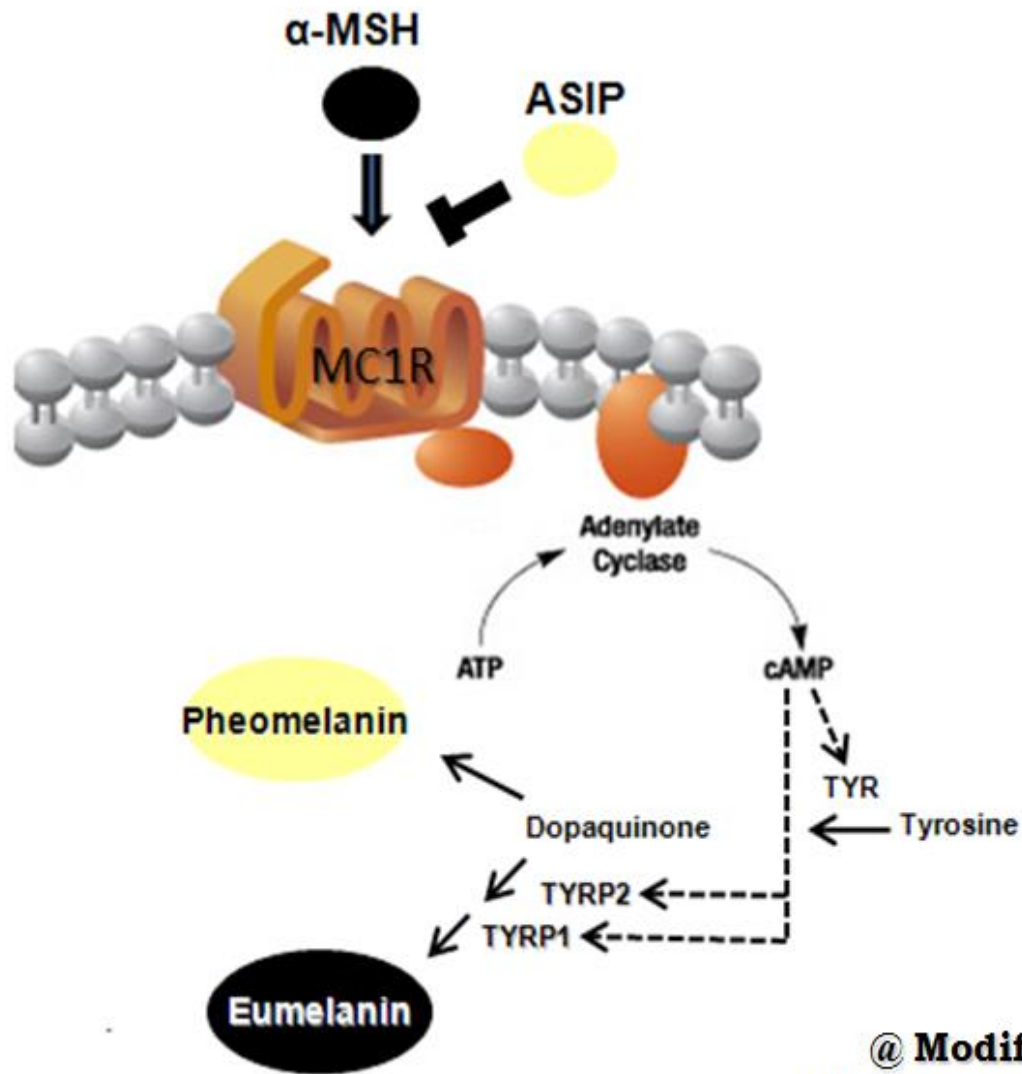


Fig. 1. The melanin synthetic pathway.



@ Modified from
HTRF Resource Library

NERO DOMINANTE

Mutazione nel locus strutturale per la **beta** –
DEFENSINA
(locus K)



NERO RECESSIVO

- MUTAZIONE (MISSENSE) AL LOCUS ASIP



BROWN

- 4 mutazioni al locus TYRP 1
- Recessivo rispetto al nero



MUTAZIONI IN ASIP

- AGOUTI



- BLACK AND TAN



- FAWN o SABLE



MUTAZIONI IN MC1R

- BLACK MASK (E+)



- GRIZZLE



- YELLOW or RED



MELANOFILLINA (MLPH/DILUTION)

- 2 mutazioni (MLPH d1 e d2)

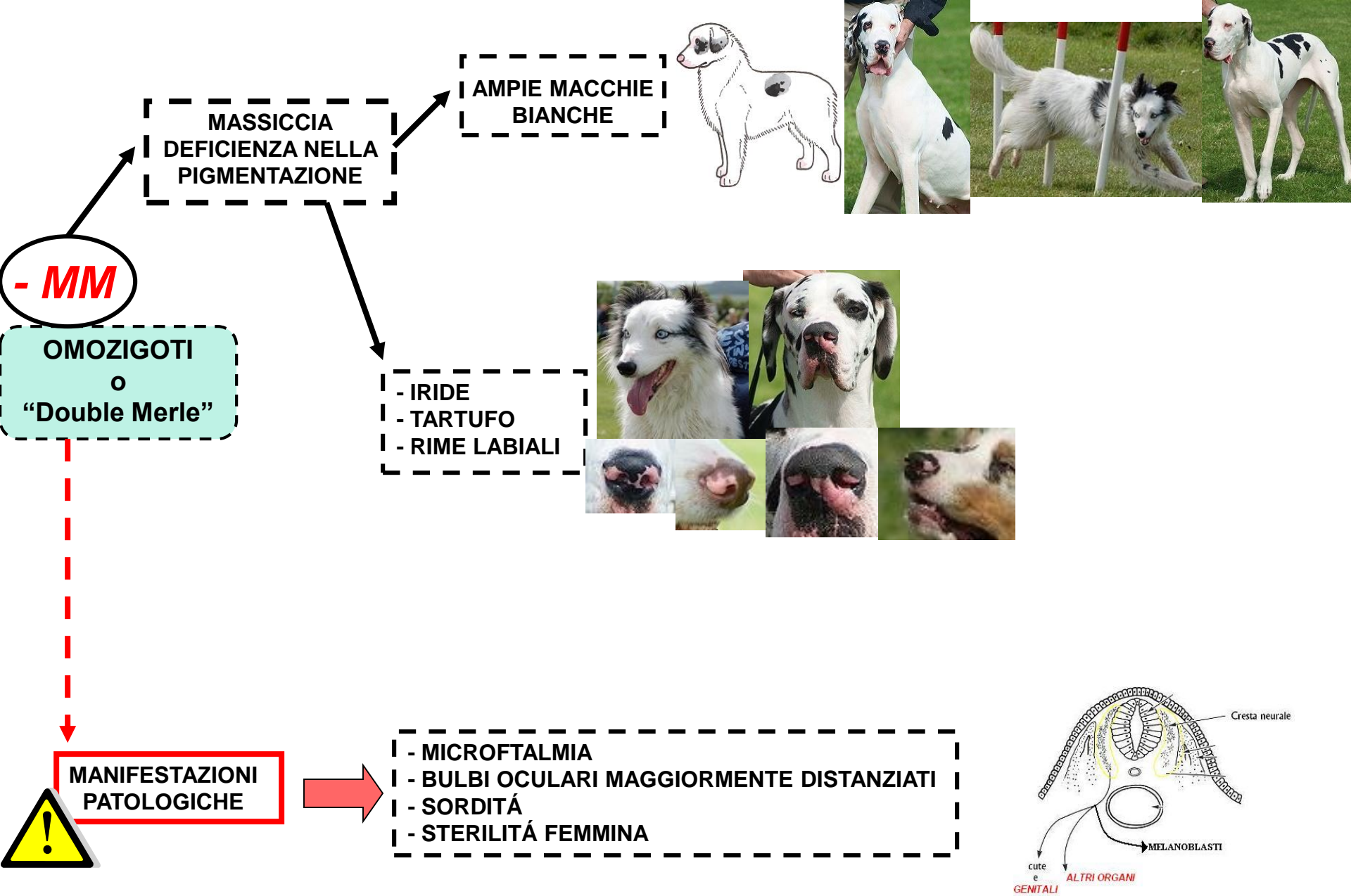


Club Italiano Schnauzer & Pinscher

PMEL (PREMELANOSOME PROTEIN/SILVER/PMEL17)

- MERLE

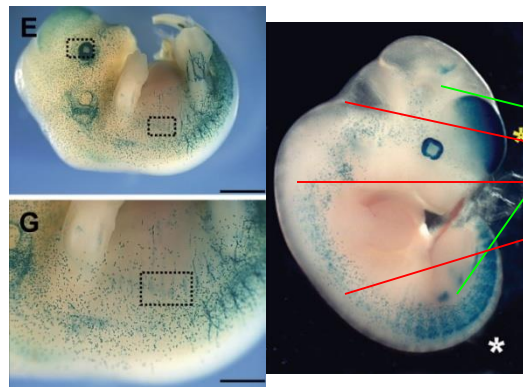
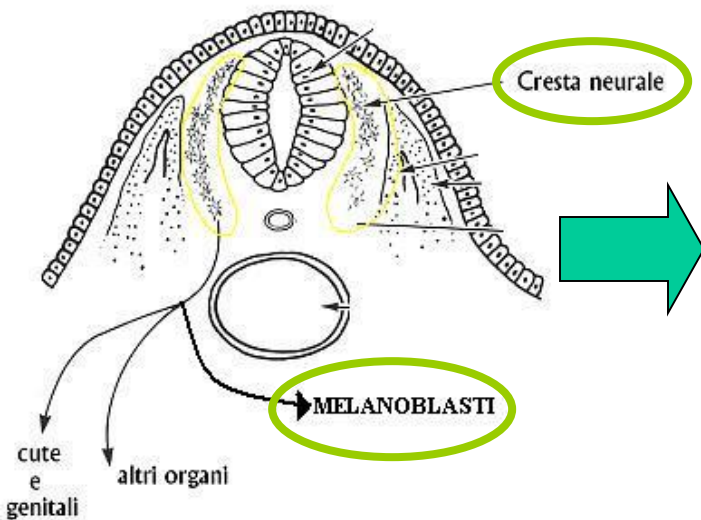




RALY
(HETEROGENEOUS
NUCLEAR
RIBONUCLEOPROTEIN)

- BLACK AND TAN

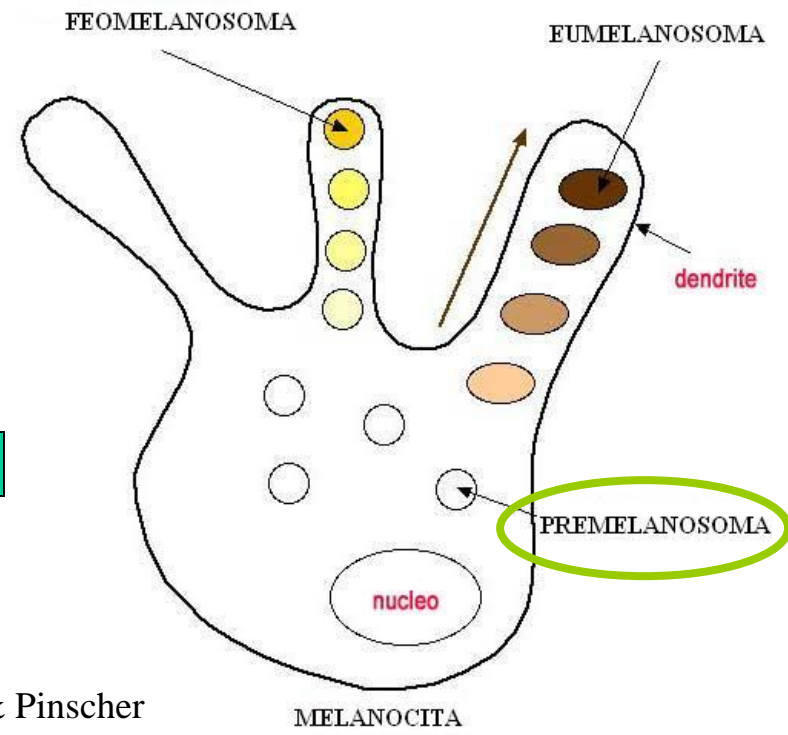
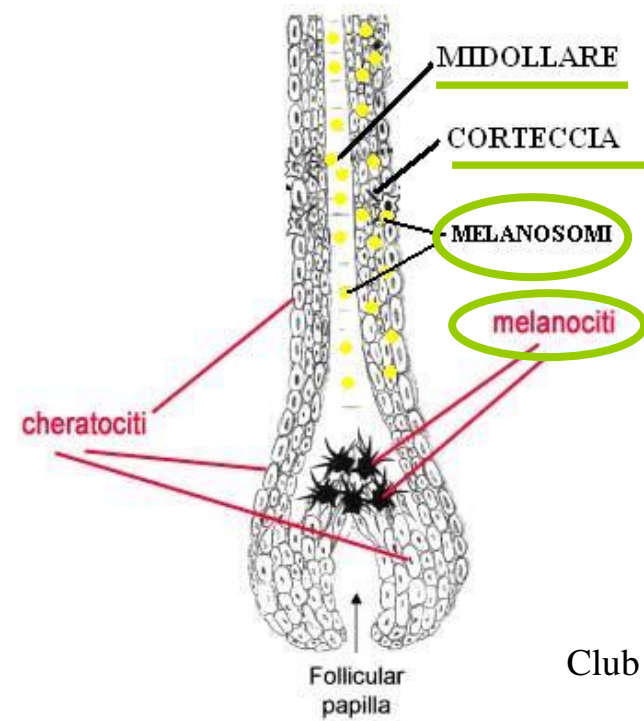
SVILUPPO DEL SISTEMA MELANOCITARIO



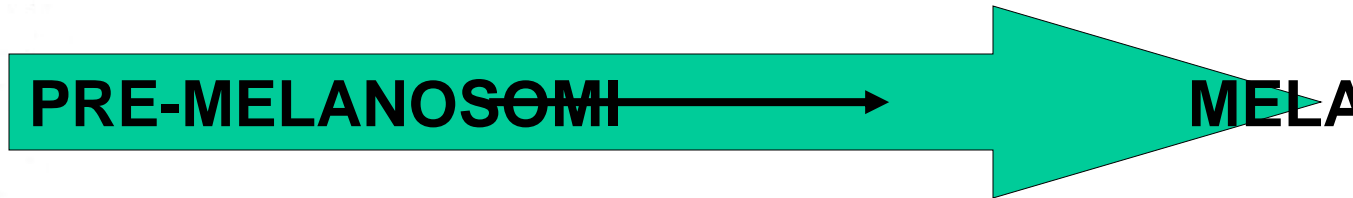
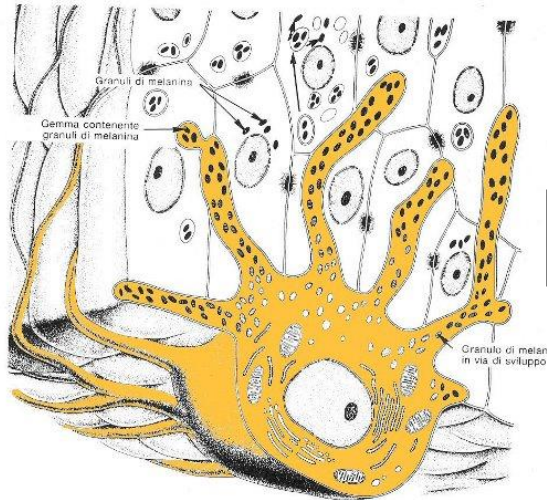
CENTRI COMUNI IN TUTTI I MAMMIFERI:

2 centrali/mediali (fronte e coda)

6 bilaterali



SVILUPPO MELANOSOMI



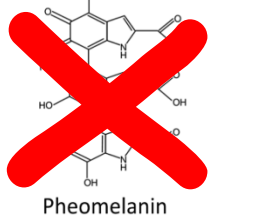
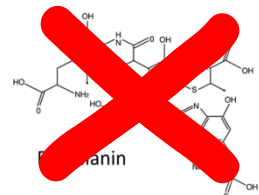
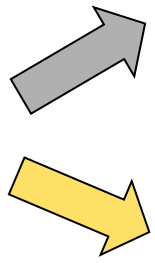
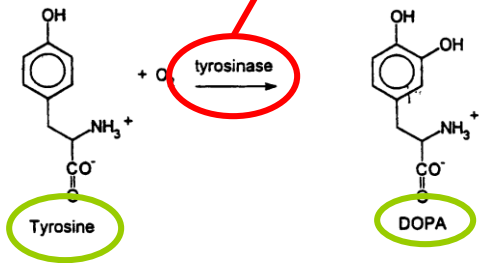
BIANCO

- ALBINISMO VERO
 - TIROSINASI NEGATIVO
 - TIROSINASI POSITIVO
- BIANCO NON ALBINO

ALBINISMO VERO (OCA1/OCA2 related)

RARO

ASSENZA o INIBIZIONE
TIROSINASI



MIFT (WHITE SPOTTING)

c-KIT (dominant / de novo)

- PEZZATURE

Fig. 10 White spotting

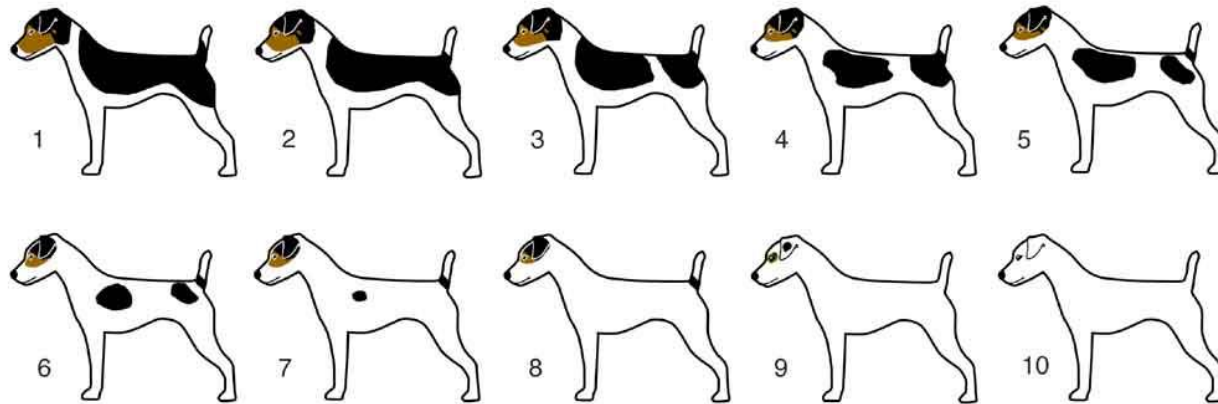


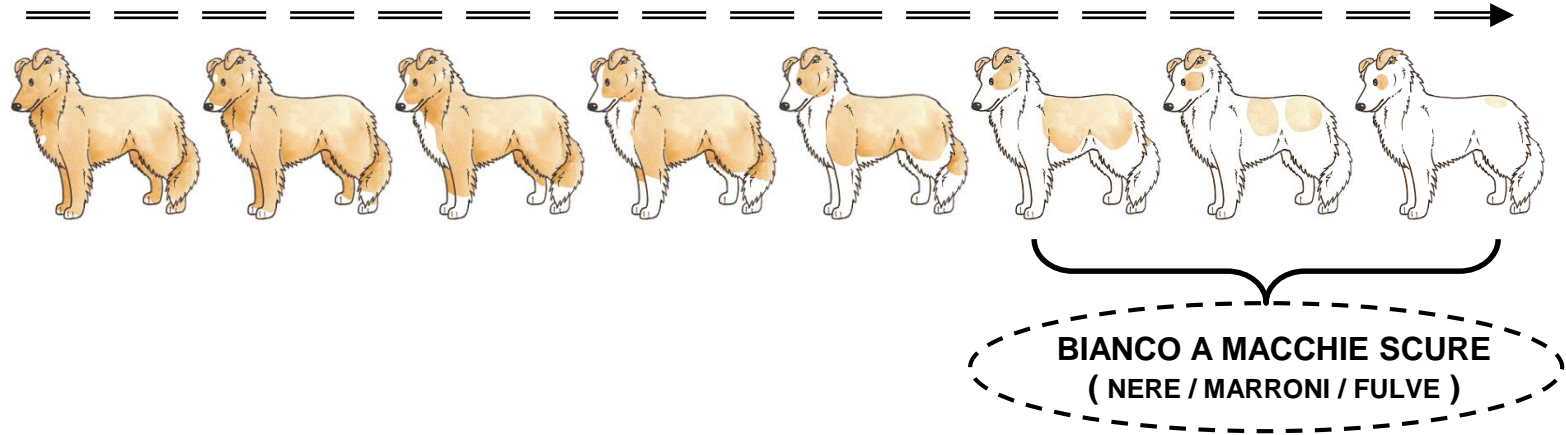
Fig. 10 attempts to show the range of white spotting that exists between the combinations of the s^p and s^w alleles. Overlap between the two is caused by plus (more color) and minus (less color) modifiers. The s^{ps^p} pattern in Grade 1 overlaps the pattern caused by the s^l Irish spotting allele. The all-white dog in Grade 10 represents $s^w s^w$ with minus modifiers. The markings shown in this illustration are meant to merely represent amount of color and placement. It is understood that markings on JRTs vary considerably. This illustration is based on ones found in Little's book.

WHITE SPOTTING – Locus MITF / KIT

EREDITÁ → AUTOSOMICA DOMINANTE (per KIT)

ZONE PRIVE DI PIGMENTO → BIANCHE

PROGRESSIONE ORDINATA



↑ **VARIABILITÁ FENOTIPICA**

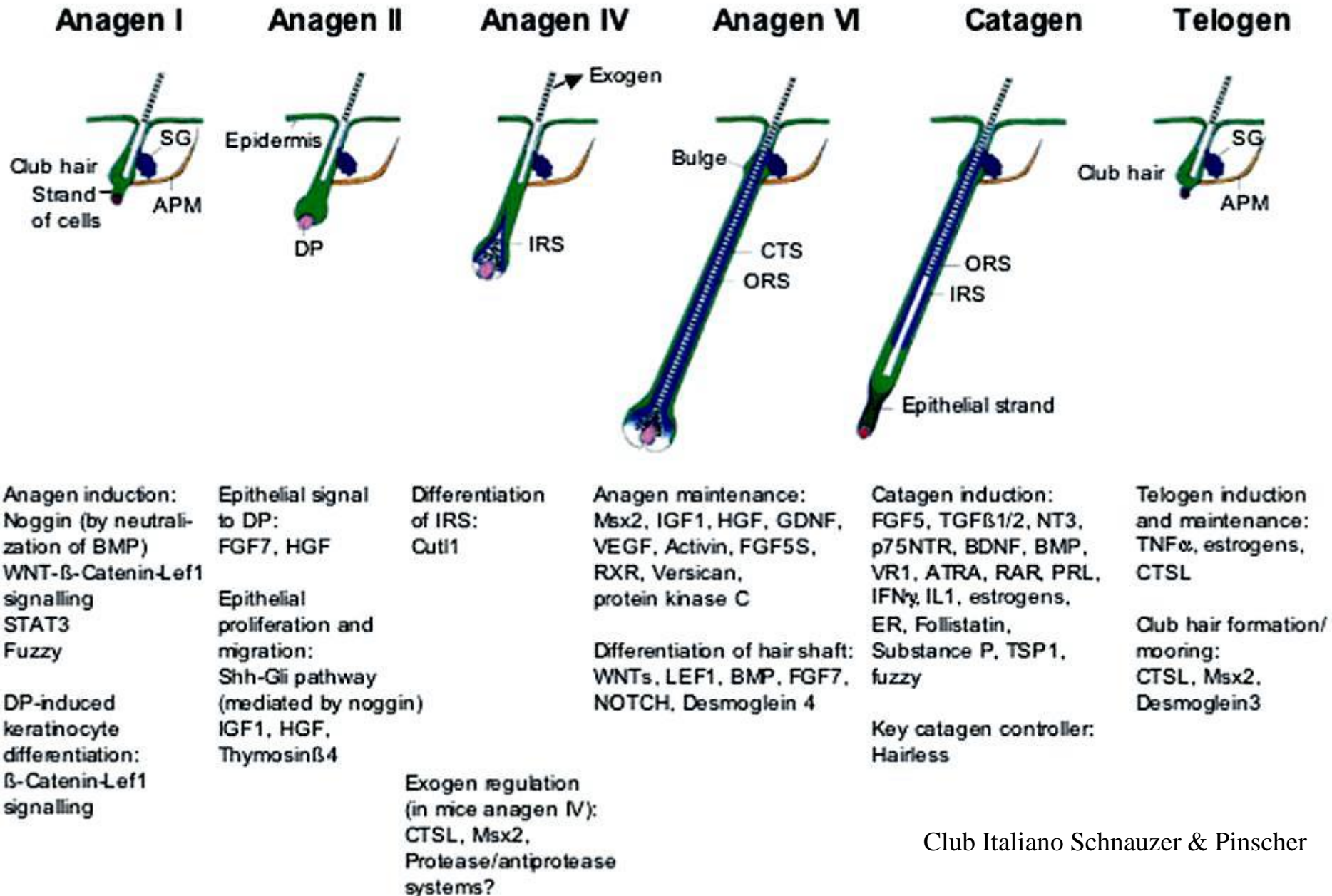
20S PROTEASOME (beta subunit)

- ARLECCHINO



STRUTTURA DEL PELO

Molecular players in hair cycle control



Sono 3 le principali variazioni fenotipiche

(Cadieu et al., 2009)

1. La presenza o assenza del “**furnishings**”
(sviluppo di baffi e sopracciglia tipiche dei cani a pelo duro)



2. La lunghezza del pelo



3. La presenza o assenza di arricciatura (curl)



Le principali variazioni fenotipiche del pelo canino sono dovute ad alterazioni o mutazioni di 3 geni:

- **R-spondin-2 (RSPO2)**
- **Fibroblast growth factor-5 (FGF5)**
- **Keratin71 (KRT71)**

R-spondin-2 (RSPO2)

Una mutazione del gene RSO2
è fortemente associata
al **pelo duro (wire hair)**
e alla presenza di **lunghi peli**
su zampe e viso.



Furnishings: lunghi baffi e sopracciglia
(Schnauzer gigante)

Fibroblast growth factor-5 (FGF5)

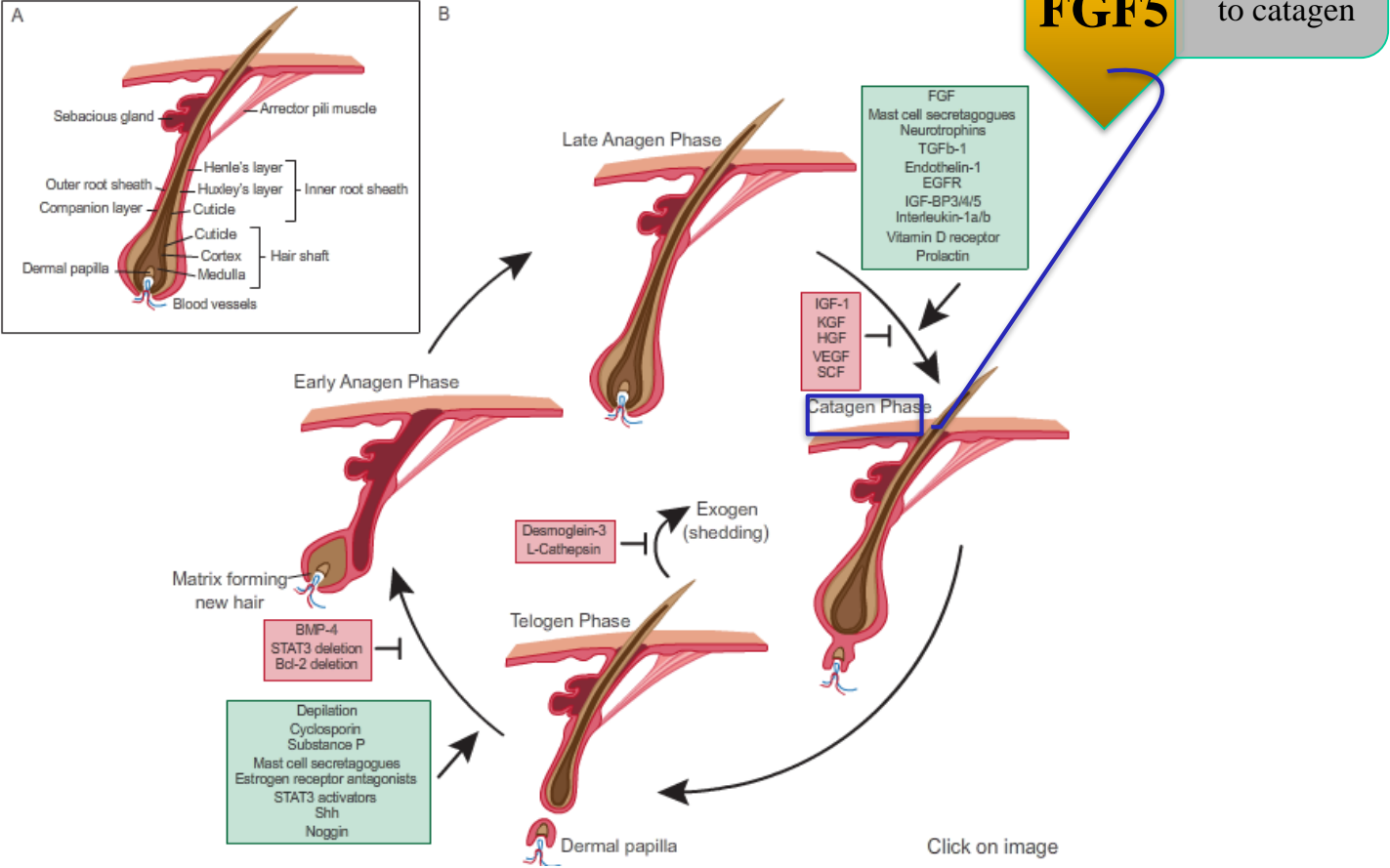
(Cadieu et al., 2009; D. J. E. Housley et al., 2006)

FGF5 inibisce la crescita dei peli promuovendo il passaggio, durante lo sviluppo del pelo, dalla fase **anagene** (crescita) alla **catagene** (apoptosi).

4 MUTAZIONI (duplication, small deletion,

Missense, splicing) determinano **PELO LUNGO**

Hair cycle (G.Molina, 2013)



Keratin71

Appartiene alla famiglia delle cherato-proteine che fungono da supporto meccanico durante la crescita del pelo, formando il filamento intermedio.

3 gruppi:

- «**high-sulphur (HS)**»
- «**ultra-high-sulphur (UHS)**»
- «**high-glycine/tyrosine (HGT)**»

Mutazioni nella **KAP71**, espresse a livello della IRS (guaina interna della radice), determinano il fenotipo ondulato (**wavy coat**).



Nella razza «**cane d'acqua Portoghese**» sono stati trovati varianti sia a pelo **leggermente ondulato** che **riccio** a seconda se il cane possiede o meno un **particolare allele per la KAP71**.



Riassumendo....



Il tipo di mantello, la sua consistenza e la lunghezza nel cane sono caratteristiche che contraddistinguono le diverse razze e si possono trovare anche differenze all'interno della stessa.

VIZSLA: peli corti e dritti. Questo cane e altri simili hanno l'allele "wild type" per i principali geni di controllo del RSPO-2, FGF5 e KRT71.

Lo **Schnauzer Gigante**: possiede una mutazione di RSPO-2 che determina il tratto "furnishings"

Il **Cocker Spaniel** ha lunghi peli, possedendo una mutazione in FGF5 ma alleli "wild type" in altri

La razza **Bichon frise** ha alleli varianti per tutti e 3 i geni per questo posseggono: peli lunghi, capelli ricci e "furnishings".

Sorprendentemente, le combinazioni di alleli per questi tre geni rappresentano il 95% delle variazioni fenotipiche del pelo, osservate tra 108 Razze di cani registrate dall'American Kennel Club.