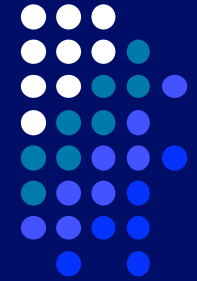


Genetica di popolazione



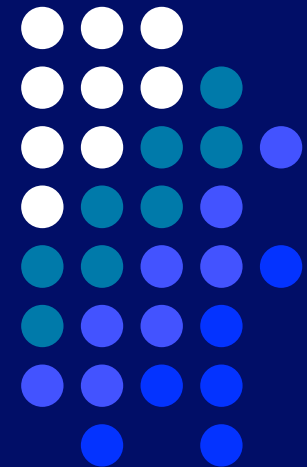
La genetica di popolazione studia la distribuzione ed il comportamento degli alleli in una popolazione.

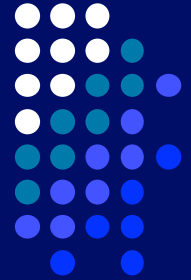
Un locus si definisce POLIMORFICO quando presenta più varianti alleliche e la frequenza dell'allele più raro è superiore all'1%.

La somma delle frequenze di tutti gli alleli per un dato locus in una data popolazione è sempre uguale a 1.

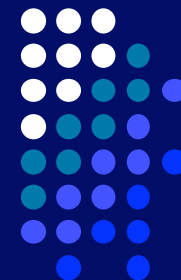
Perché esiste e cosa giustifica tanta variabilità nelle popolazioni naturali?

Quali sono le forze che generano e quali quelle che mantengono tanta variabilità?

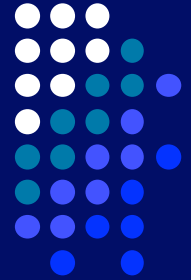




La somiglianza fra i fringuelli suggerì a Darwin la loro origine da un antenato comune ma le differenze anatomiche fra le specie sembravano un adattamento alle particolari nicchie ambientali da loro occupate.



Le tartarughe giganti delle Galapagos non si trovano in nessun altro posto del Sud America. Ogni isola aveva la sua popolazione distinta ed era possibile semplicemente osservando una tartaruga dire da quale delle isole dell'arcipelago provenisse.



Malthus

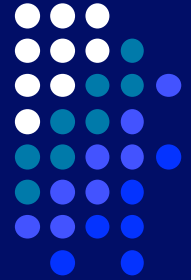
la mortalità regola l'accrescimento della popolazione in modo che essa sia compatibile con l'ambiente.

Darwin

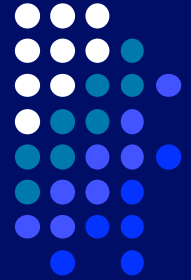
Gli individui meglio adattati sopravvivono e si riproducono meglio e possono trasmettere le loro caratteristiche alla progenie. **Darwin non fa mai cenno a come si origina la variabilità genetica.**

Lamarck

La variabilità è prodotta dalla necessità, è mantenuta dal suo esercizio ed è ereditabile.

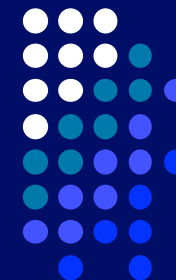


- L' estinzione ha molteplici cause:
predazione, competizione intraspecifica ed interspecifica, limitazioni ambientali.



Cosa è una specie? Cosa determina il confine tra una specie ed un'altra?

La **specie** è la comunità riproduttiva formata da individui sessuati ed interfecondi che condividono un unico **pool genico**. L'isolamento riproduttivo determina la impossibilità di scambiarsi dei geni ed è causa di **speciazione**.



Popolazione

600 MM 60%
300 MN 30%

100 NN 10%

Totale 1000 individui

$600 \times 2 + 300 = 1500$ alleli M

$100 \times 2 + 300 = 500$ alleli N

Totale 2000 alleli

Fr M = 75% = p

Fr N = 25% = q

Oppure : $60\% + 30/2\% = 75\%$

$30\% + 30/2\% = 25\%$

$p + q = 1$

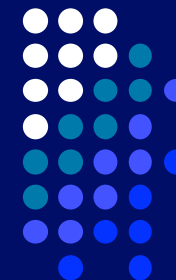
$p = 1 - q$

$q = 1 - p$

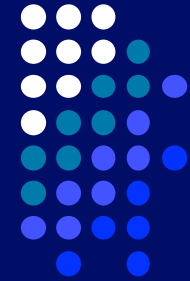
Popolazione mendeliana



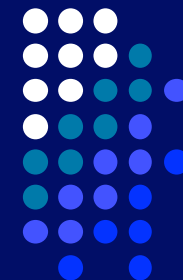
	Uova	p	q
Spermatozoi			
p		p^2 omozigoti dom.	pq eterozigoti
q		pq eterozigoti	q^2 omozigoti rec.



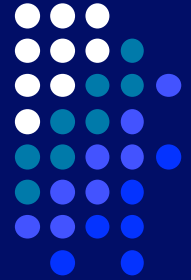
		Polline	
		A	a
Uova	Allele: Frequenza:	A p	a q
	A p	AA p^2	Aa pq
a q	Aa pq	aa q^2	



- In una popolazione, date p e q le frequenze degli alleli A ed a di un certo locus genico, le frequenze dei genotipi all'equilibrio saranno p^2 ; $2pq$; q^2
- dove : p^2 rappresenta il genotipo AA
 - $2pq$ rappresenta il genotipo Aa
 - q^2 rappresenta il genotipo aa

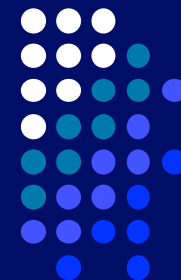


L'equilibrio di Hardy-Weinberg



Condizioni:

- Popolazione infinitamente grande (poca deriva genetica)
- Popolazione panmittica (ad incrocio casuale, no accoppiamento assortativo né positivo né negativo)
- Assenza di selezione e migrazione.



- Equilibrio di Hardy-Weinberg

Una popolazione “mendeliana” all’equilibrio è quella in cui le frequenze alleliche e genotipiche non cambiano nel corso delle generazioni.

La distribuzione dei genotipi AA , Aa ed aa (p^2 ; $2pq$; q^2) si mantiene invariata nel corso delle generazioni.

Frequenze alleliche (p ; q)

Frequenze genotipiche (p^2 ; $2pq$; q^2)

Frequenze fenotipiche (p^2+2pq ; q^2) in caso di dominanza completa.

BOX 22.3 Esempio di verifica dell'equilibrio di Hardy-Weinberg

Abbiamo appena genotipizzato, mediante un marcatore co-dominante, un campione di mille animali da una popolazione di una specie di rana che non è in grado di saltare ed è per questo chiamata *Rana rimanae*. Siamo in grado di compilare una tabella con i risultati della genotipizzazione a questo *locus*, detto *B*:

Genotipo	<i>BB</i>	<i>Bb</i>	<i>bb</i>	Totale
Numero di rane	140	620	240	1.000

La prima cosa da fare è stimare le frequenze alleliche, che rappresentano comunque il punto di partenza per ogni tipo di analisi che si voglia condurre in genetica di popolazioni.

$$f(B) = p = \frac{[(140 \times 2) + 620]}{2.000} = 0,45$$

$$f(b) = q = 1 - p = 0,55$$

Ricordiamo che la legge di Hardy-Weinberg dice che un *locus* si trova all'equilibrio se le frequenze genotipiche osservate corrispondono a quelle attese nel caso in cui nella popolazione gli incroci avvengano in maniera casuale. Le frequenze genotipiche attese in questo caso sono in relazione con le frequenze alleliche secondo la relazione $P = p^2$, $H = 2pq$, $Q = q^2$; quindi, non resta che stimarle per il nostro campione. Ad esempio, il numero di individui attesi per la classe *BB* è $(p^2 \times 1.000) = (0,45^2 \times 1.000) = 202,5$ – non dobbiamo preoccuparci che l'atteso non sia un numero intero, in quanto siamo all'interno di un modello statistico. Riassumendo per le altre due classi e aggiornando la tabella:

$$\text{attesi } Bb = 2 \times 0,45 \times 0,55 \times 1.000 = 495$$

$$\text{attesi } bb = 0,55^2 \times 1.000 = 302,5$$

Genotipo	<i>BB</i>	<i>Bb</i>	<i>bb</i>	Totale
Numero osservato	140	620	240	1.000
Numero atteso	202,5	495	302,5	1.000

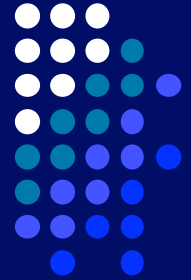
Esiste una notevole discrepanza tra il numero di rane osservato e quello atteso; dobbiamo, però, verificare con quale probabilità un tale scostamento sia potuto avvenire per effetto del caso (in questa situazione, per effetto del campionamento), quindi effettuare un test statistico. Il metodo di elezione per verificare se un dato osservato equivalga a uno atteso è il test del χ^2 . Ricordiamo la formula per il test:

$$\chi^2 = \sum \left[\frac{(f_{oss} - f_{att})^2}{f_{att}} \right]$$

Nel nostro caso possiamo dunque scrivere:

$$\chi^2 = \left[\frac{(140 - 202,5)^2}{202,5} \right] + \left[\frac{(620 - 495)^2}{495} \right] + \left[\frac{(240 - 302,5)^2}{302,5} \right] = 63,77$$

Dobbiamo verificare sulle tavole se questo valore supera il valore soglia che corrisponde a una probabilità del 5% - ma ricordiamo che le distribuzioni del χ^2 sono tante quanti sono i gradi di libertà. Quanti gradi di libertà possiede il "nostro" χ^2 ? La risposta immediata è due, in quanto stiamo lavorando su tre classi (i tre genotipi), ma in questo caso è anche la risposta sbagliata! Infatti, le frequenze attese sono stimate a partire dalle frequenze alleliche, che sono legate tra loro dalla relazione $(p + q) = 1$: questo significa che basta stimare p (o q) per avere stimato entrambe e ciò fa perdere un grado di libertà. Dobbiamo, dunque, utilizzare la distribuzione di χ^2 per un grado di libertà, dove il valore soglia per il 5% è 3,84. Dato che 63,77 è maggiore della soglia, rifiutiamo l'ipotesi che la popolazione di *Rana rimanae* sia all'equilibrio di Hardy-Weinberg per il *locus B*.



Se ci sono le condizioni, qualunque popolazione in disequilibrio raggiunge l'equilibrio di Hardy-Weinberg ($p^2 + 2pq + q^2$) con una sola generazione di matrimoni casuali.

Maschi x Femmine
1000 AA 1000 aa

$$F1 = Aa$$

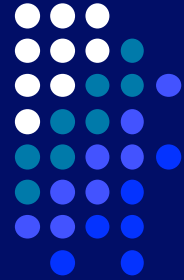
$$p (f A) = 0.5$$

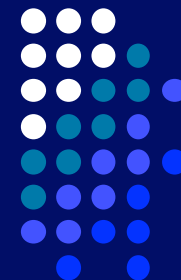
$$q (f a) = 0.5$$

$$F2 = 0.25 AA , 0.5 Aa, 0.25 aa$$

$$p (f A) = 0.25 + 0.25 = 0.5$$

$$q (f a) = 0.25 + 0.25 = 0.5$$





Se in una popolazione all'equilibrio esiste un individuo affetto da f_c su 3600, qual'è la frequenza allelica della f_c e qual'è la frequenza di individui eterozigoti ?

$$q^2 = 1/3600$$

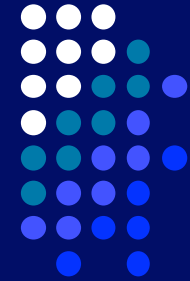
$$q = \sqrt{q^2} = 1/60 = 0,0167$$

$$p = 1 - 1/60 = 59/60 = 0,9833$$

$$2pq = 2 \times 0,0167 \times 0,9833 = 0,0328 = \text{circa } 1/30 \text{ individui}$$

Per i loci X-linked l'approccio all'equilibrio è di tipo oscillatorio:

Sesso	Genotipo	Frequenza
Maschi	A1	p1
	A2	p2
Femmine	A1A1	p1 ²
	A1A2	2p1p2
	A2A2	p2 ²



Supponiamo di partire per una coppia di alleli X-linked:

p_m e q_m sono le frequenze di A1 e A2 nei maschi

p_f e q_f sono le frequenze di A1 e A2 nelle femmine

Alla generazione successiva:

$p'_m = p_f$ (il maschio riceve l'allele A1 (localizzato sull'X) solo dalla madre)

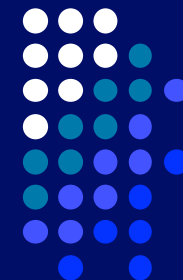
$p'_f = \frac{p_m + p_f}{2}$ Combinando le due equazioni:

2

Δp (variazione della frequenza p fra maschi e femmine per generazione)

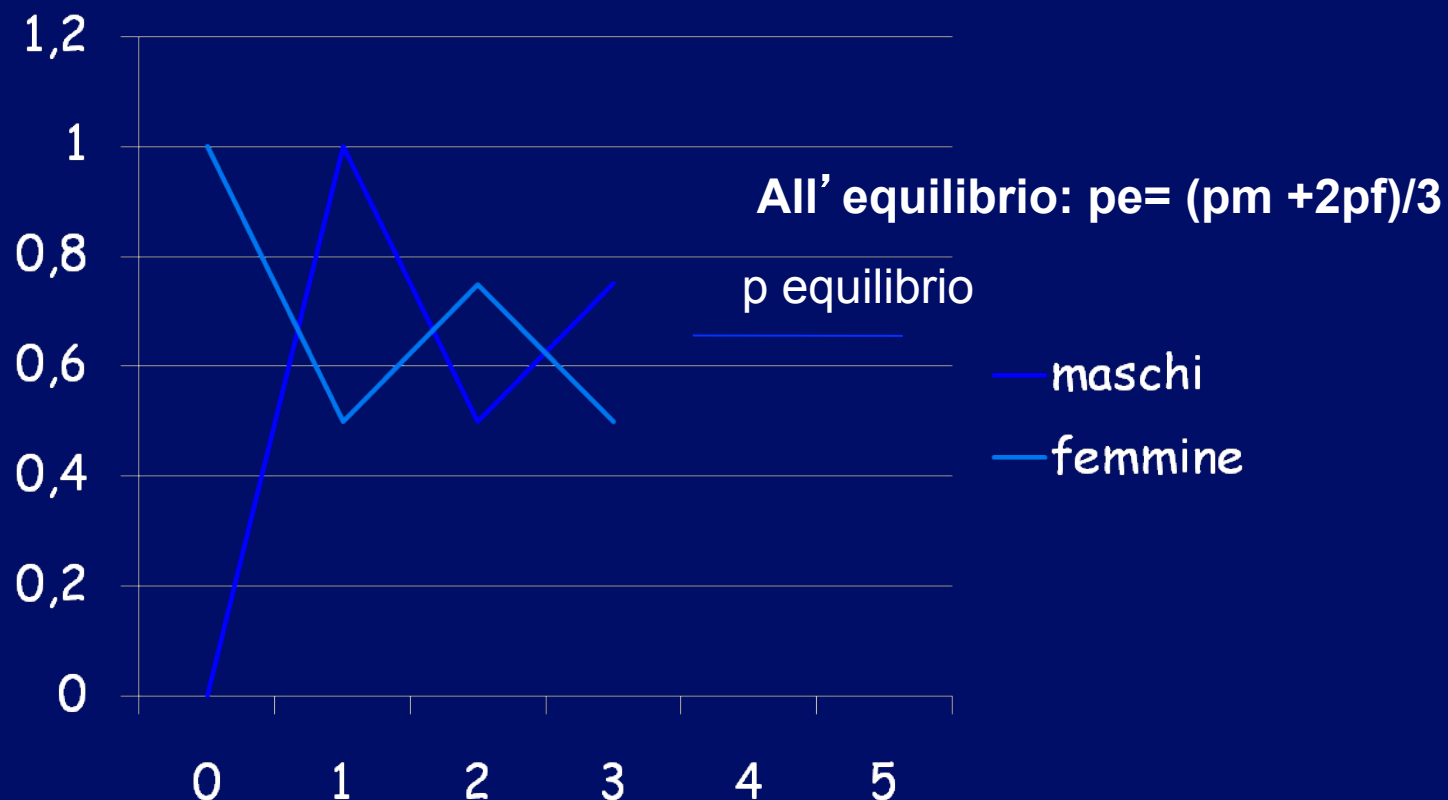
$$= p'_m - p'_f = p_f - \frac{1}{2}(p_m + p_f) = \frac{2p_f - p_m - p_f}{2} = -\frac{1}{2}(p_m - p_f)$$

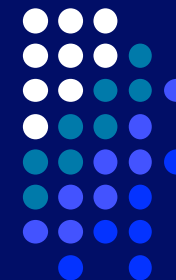
2



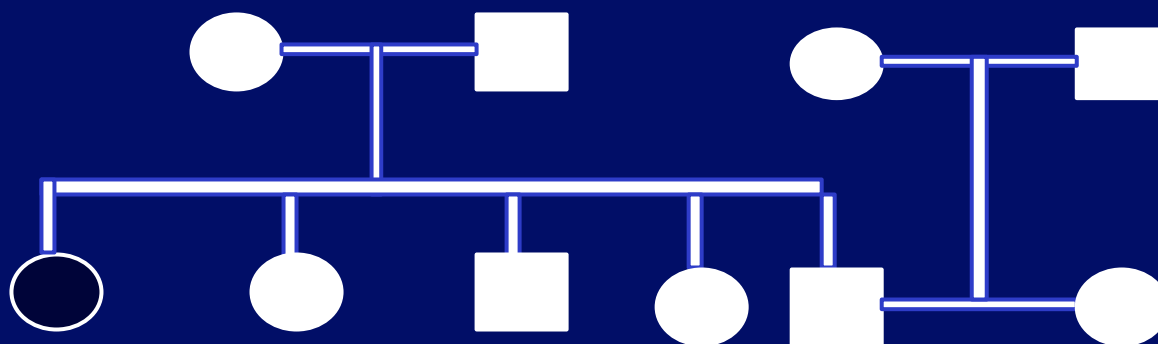
La conclusione è:

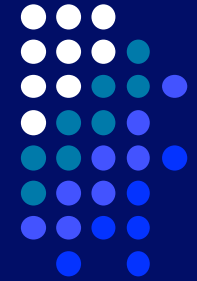
- Una popolazione non all'equilibrio per alleli di un locus X-linked ha $p_f \neq p_m$
- La differenza $p_m - p_f$ si dimezza ad ogni generazione. All'equilibrio $p_m = p_f$





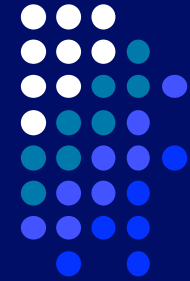
- L' albinismo è una patologia a trasmissione autosomica recessiva. In una popolazione all' equilibrio, la frequenza degli albinosi è di 100 albinosi su un totale di 100000 persone. Calcolare la probabilità che la coppia in questione abbia un figlio albino.



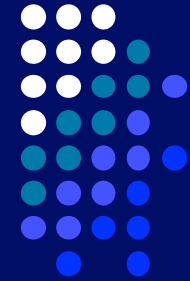


Tipi di polimorfismo

- Fenotipi alternativi di un carattere
- Polimorfismi biochimici
- Polimorfismi del DNA



- *Grado di polimorfismo*
- *Frequenza di eterozigotità*

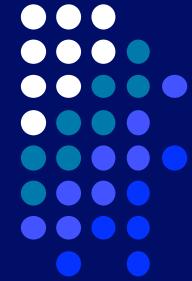


Quali sono le forze che introducono variabilità genetica?

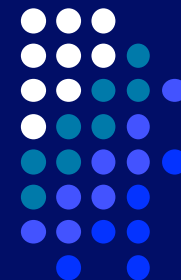
Quali forze mantengono la variabilità genetica nella popolazione?

Quali forze spostano la popolazione dall'equilibrio di H. W.?

La mutazione

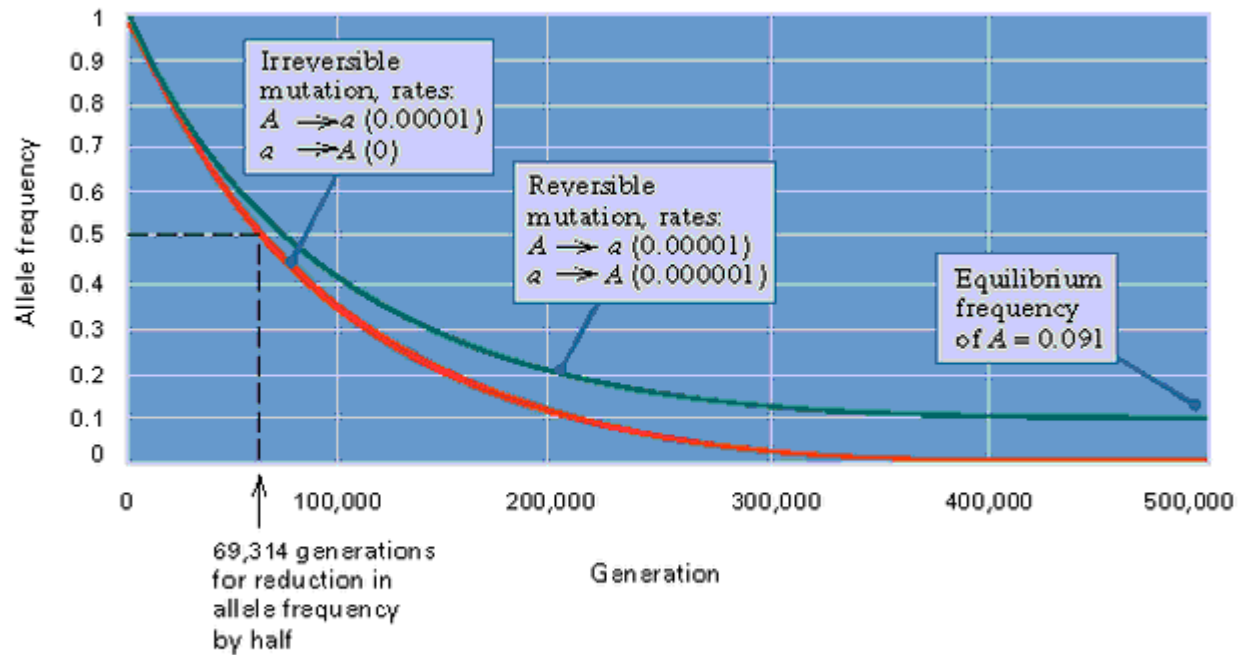
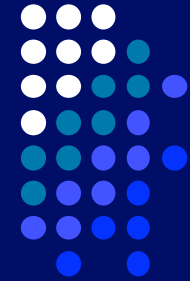


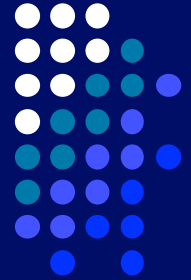
- La mutazione è sorgente di variabilità genetica.
- Dati due alleli con frequenza $p=0,8$ e $q=0,2$
- La frequenza di mutazione μ è in media è $10^{-5}/10^{-6}$
- Δq (dopo 1 generazione) = μp_0
- $\Delta q = 10^{-5} \times 0,8 = 0,0000008$
- q_1 (dopo una generazione) = $q_0 + \mu p_0 = q_0 + 0,0000008 = 0,2000008$
- $P_1 = 1 - 0,2000008$
- reiterando il calcolo si ricava che dopo 1000 generazioni?
- $(1-u)^{1000} = p_t/p_0$ $p_t = 0,792$ $t=1000$



Occorrono ben 1000
generazioni per spostare una
frequenza allelica da 0.8 a
0.792 sulla base del solo
tasso mutazionale!!!!!!

Grafico della variazione delle frequenze alleliche durante le generazioni per effetto della mutazione

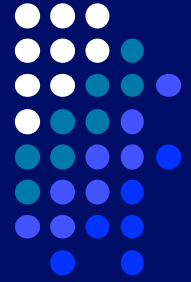




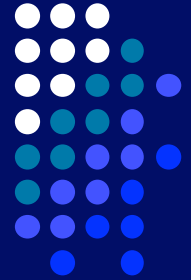
La mutazione non è di per sé
una forza evolutiva

La mutazione è una forza che introduce nella popolazione nuovi alleli (variabilità) ma altre forze devono operare per determinarne la scomparsa o la fissazione!!!

- Tali forze possono determinarne la scomparsa o la fissazione. Un allele si dice fissato quando la sua frequenza è maggiore di 1%. Un allele si dice estinto quando la sua frequenza è 0.



Le forze dell'evoluzione



Il caso

Migrazione

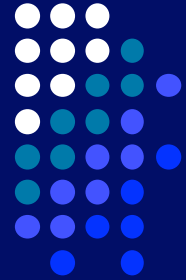
Deriva genetica

La selezione adattativa

La selezione naturale

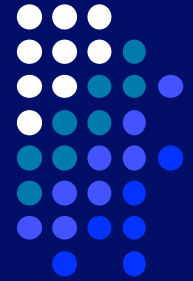
La variazione delle frequenze alleliche per il semplice caso dipende dal fatto che l'assunzione forse più importante delle legge di Hardy Weinberg: **“la popolazione deve essere infinitamente grande”** non è affatto realistica!!!!

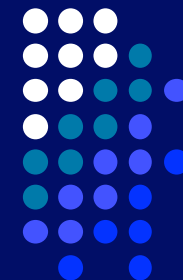
- Deriva genetica casuale
- Effetto fondatore
- Effetto collo di bottiglia
- Radiazione o colonizzazione di nuovi ambienti



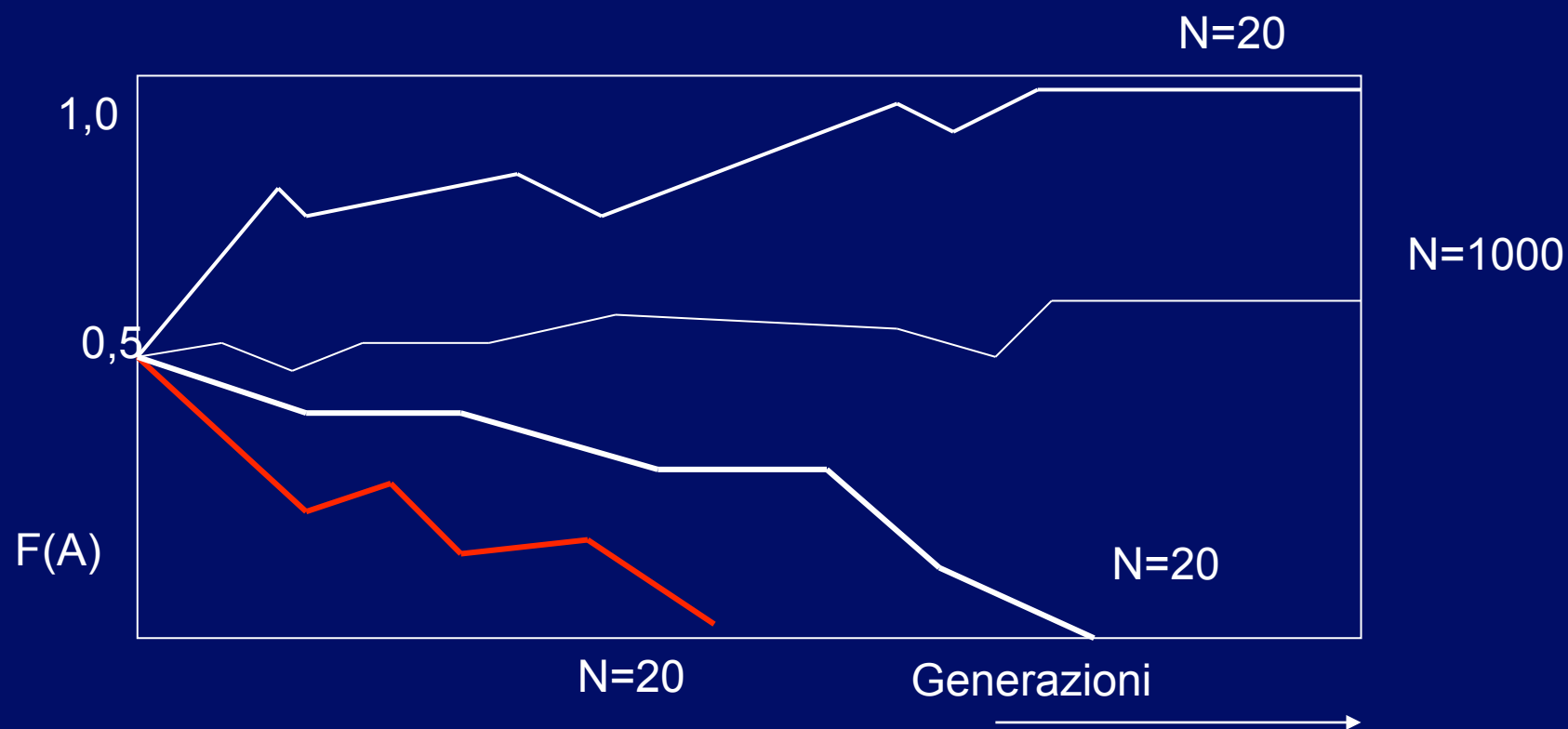
La deriva genetica

- L'effetto della deriva è tanto più importante quanto più piccola è la popolazione.

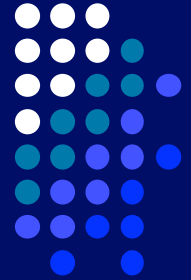




- Simulazione della deriva genetica casuale



INBREEDING



- Si ha quando l'accoppiamento tra individui imparentati è più frequente di quanto atteso in base al caso
- Causa un aumento della frequenza degli omozigoti e una diminuzione di quella degli eterozigoti

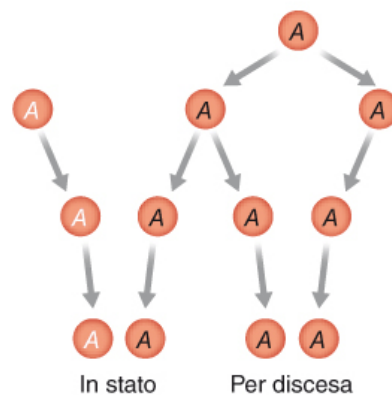
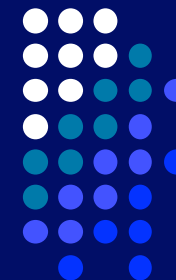


FIGURA 22.11 ► Alleli uguali in stato e per discesa. Sono rappresentati due tipi di alleli *A*, che sono funzionalmente uguali, ma non lo sono dal punto di vista molecolare (bianco e nero). In basso è indicata la fusione di due gameti a dare un omozigote bianco/nero e un omozigote nero/nero. Nel primo caso, le due copie di *A* non discendono da una molecola ancestrale comune, a dare un individuo omozigote *in stato*. Nel secondo caso sono invece copie derivanti da un antenato comune, a dare un omozigote *per discesa*.

BOX 22.9 Stima di F dagli alberi genealogici

Questo metodo, proposto da Sewall Wright, è ottimo per capire il vero significato di F . Consideriamo un caso molto semplice, il calcolo di F per i fratelli X e Y in **Fig. 1**, dove gli alleli sono rappresentati dai semi delle carte da gioco francesi. Ricordiamo che F per due individui si può considerare uguale alla p che dal loro incrocio (indipendentemente dal fatto che avvenga realmente) si generi un omozigote uguale per discesa. Consideriamo il possibile destino delle picche: la p che A trasmetta picche a X o Y è 0,5, quindi che lo trasmetta a entrambi è $(\frac{1}{2} \times \frac{1}{2}) = \frac{1}{4}$. A questo punto, la p che X o Y trasmetta picche a Z è 0,5, quindi la p che lo trasmettano entrambi è $(\frac{1}{2} \times \frac{1}{2}) = \frac{1}{4}$. La p totale che Z sia omozigote per picche è dunque $(\frac{1}{4} \times \frac{1}{4}) = \frac{1}{16}$. Dato che questo vale per ciascuno dei quattro semi iniziali, la p complessiva che Z sia omozigote per discesa sarà $(\frac{1}{16} + \frac{1}{16} + \frac{1}{16} + \frac{1}{16}) = \frac{1}{4} = 0,25$. Una volta svolto questo ragionamento, dalla grafica notiamo come abbiamo contato i lati del poligono (quattro) che fanno capo a Z partendo dall'antenato comune. Il coefficiente di inincrocio di Z può allora essere formulato come:

$$F = 2 \left(\frac{1}{2}\right)^n + 2 \left(\frac{1}{2}\right)^n$$

dove n è il numero di lati del poligono, il fattore 2 deriva dal fatto che ciascun antenato (A e B) può fornire due alleli, mentre la ripetizione tiene conto che lo stesso ragionamento si fa per ciascuno dei due antenati (ci sono due poligoni). Possiamo però generalizzare il metodo, per poter studiare anche alberi più complessi. Definendo *linea di parentela* la sequenza di passi generazionali che uniscono due individui, ogni linea di parentela di lunghezza n contribuisce al coefficiente di inincrocio con $(\frac{1}{2})^{n+1}$. Basta sommare i contributi di tutte le linee per ottenere F . Nel caso di **Fig. 2**, dove X e Y sono cugini primi e mezzi cugini secondi, possiamo identificare tre linee: X-A-Y, X-B-Y e X-E-Y, con $n = 4, 4$ e 6 , rispettivamente. Il coefficiente di inincrocio di X e Y, che equivale al coefficiente di incrocio di un'ipotetica loro progenie Z, sarà dato da:

$$F = \left(\frac{1}{2}\right)^{4+1} + \left(\frac{1}{2}\right)^{4+1} + \left(\frac{1}{2}\right)^{6+1} = \frac{1}{32} + \frac{1}{32} + \frac{1}{128} = \frac{9}{128} = 0,0703$$

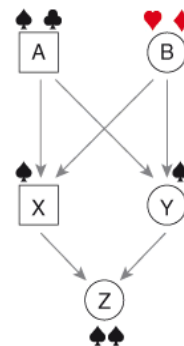
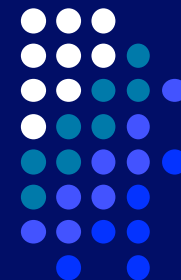
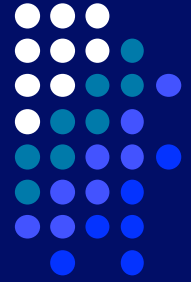


Figura 1 Calcolo di F . Diagramma per la stima di F nel semplice caso fratello-sorella (o due sorelle o due fratelli).

La migrazione

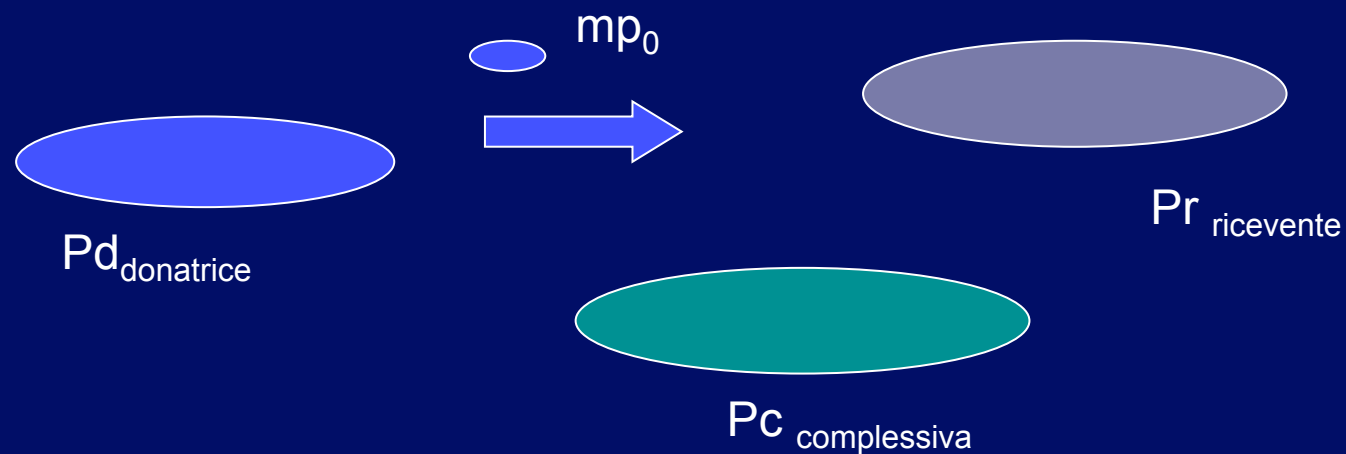
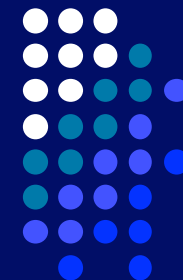




La migrazione

- $\Delta p_c = m(p_d - p_r)$
- m quota di immigrati
- p_d popolazione donatrice
- p_r popolazione residente

- L'entità della variazione delle frequenze alleliche per migrazione dipende dalla quota di alleli che si sposta (m) e dal differenziale delle frequenze ($p_d - p_r$).



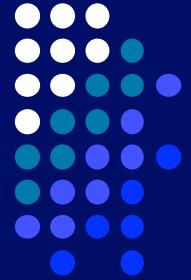
La popolazione dopo la migrazione si chiamerà P_c

La frequenza dell'allele p nella popolazione $p(P_c) = p(P_r)(1 - m) + m p(P_d)$

$p(P_c) = p P_r + m(P_d - P_r)$

$$P_{\text{complessiva}} = P_r(1-m) + m p_d$$

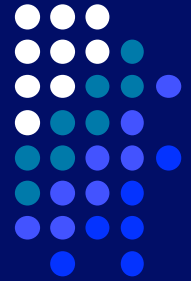
La selezione naturale



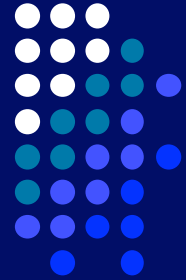
Il coefficiente di selezione si
compone di due fattori:

vitalità

fertilità



FITNESS (W) e SELEZIONE (S)



FITNESS + SELEZIONE = 1

Se il coefficiente di selezione contro l' omozigote recessivo è 1, la quota di alleli eliminati ad ogni generazione è sq^2 .

Se q è la frequenza dell'allele a

La frequenza di a negli eterozigoti è pq

La frequenza di a negli omozigoti è q^2

$$pq/q^2 = p/q$$

Se q è circa 0 p è circa 1

Quindi : $1/q$

$$\text{Se } q = 0,001 \quad q^2 = 0,000001$$

$$pq/q^2 = 0,001 / 0,000001 = 1000 \text{ volte in più negli eterozigoti !!!!}$$

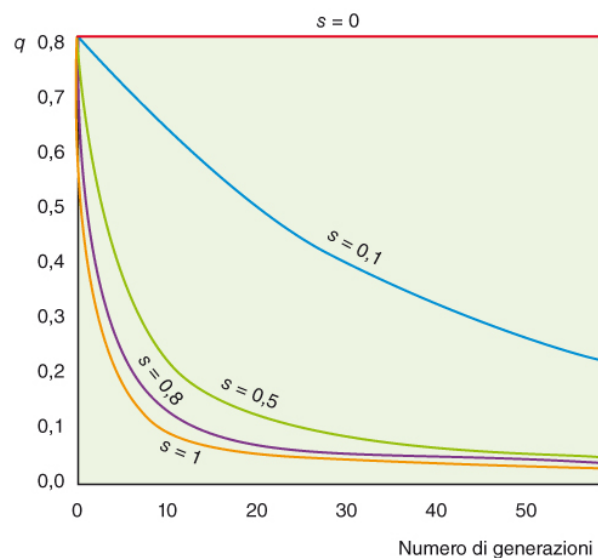
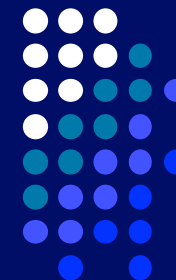
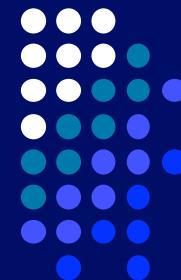
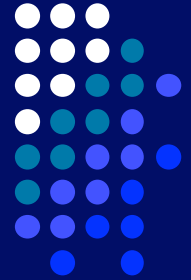


FIGURA 22.7 ► L'efficacia della selezione contro il recessivo diminuisce con l'andare del tempo. Nel grafico è riportata la variazione della frequenza q di un allele recessivo a nel caso di selezione contro l'omozigote recessivo in funzione del numero di generazioni. Sono riportati i casi per diversi coefficienti di selezione s . Come si vede, nel caso di assenza di selezione ($s = 0$) le frequenze alleliche restano stabili, mentre anche in caso di letalità dell'omozigote ($s = 1$), dopo poche generazioni la diminuzione di q tende a diventare trascurabile, in quanto la maggior parte degli alleli recessivi si troverà negli individui eterozigoti, il cui fenotipo non viene selezionato a sfavore (vedi anche testo).

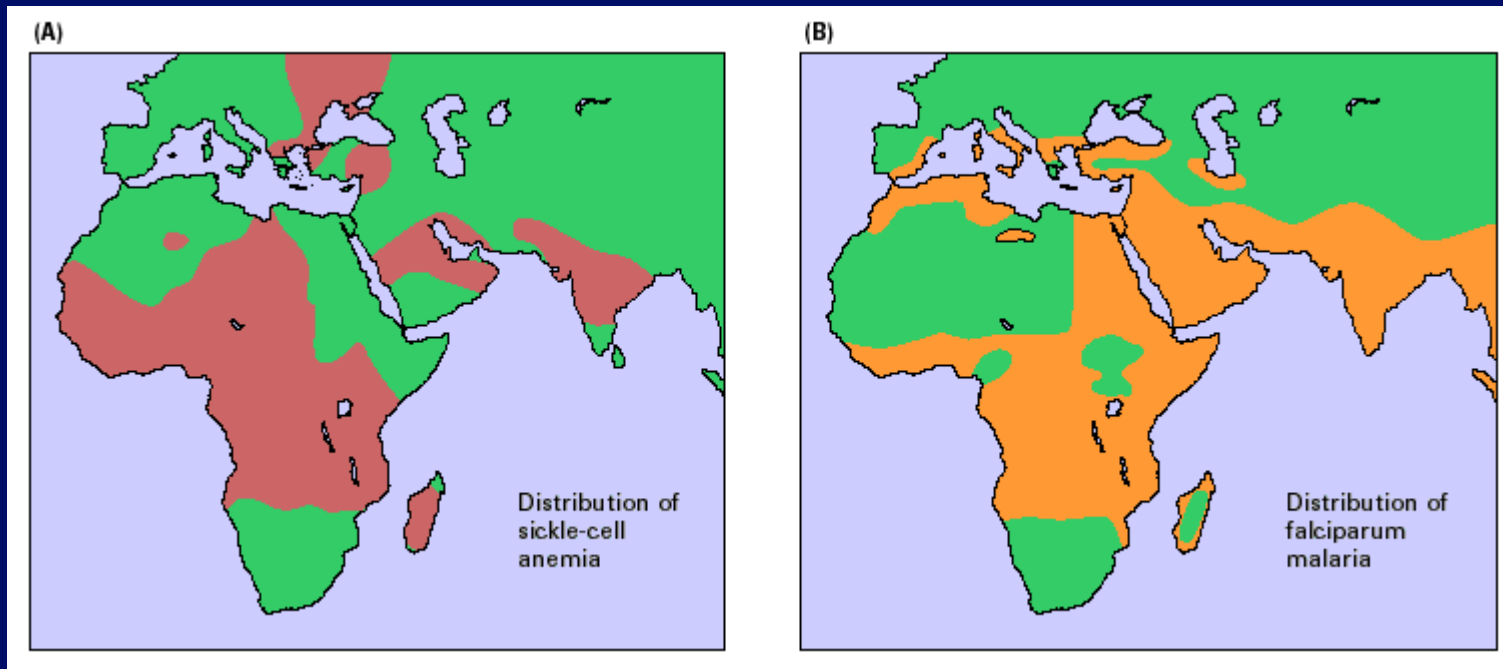
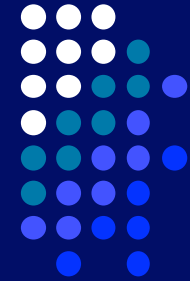


- Il melanismo industriale
- Quanto contribuisce la selezione alla variazione delle frequenze alleliche?
- Facciamo un esempio $p=q=0.5$
- $AA= 250$
- $Aa= 500$
- $aa =250$
- Supponiamo che l'allele a determini il colore
- bianco alle farfalle in modo che siano facile esche per i predatori. Dalla popolazione nella generazione successive le farfalle aa saranno decimate.
- Ricalcoliamo le frequenze alleliche..... con $S=1$



- La fitness darwiniana ed il coefficiente di selezione sono additivi.
- La selezione è più efficace contro gli alleli dominanti.

Eterosi o polimorfismo bilanciato



La distribuzione dell' allele HbS e dell' allele G6PD_d responsabile del favismo ricalca la distribuzione delle aree di endemia malarica.

