

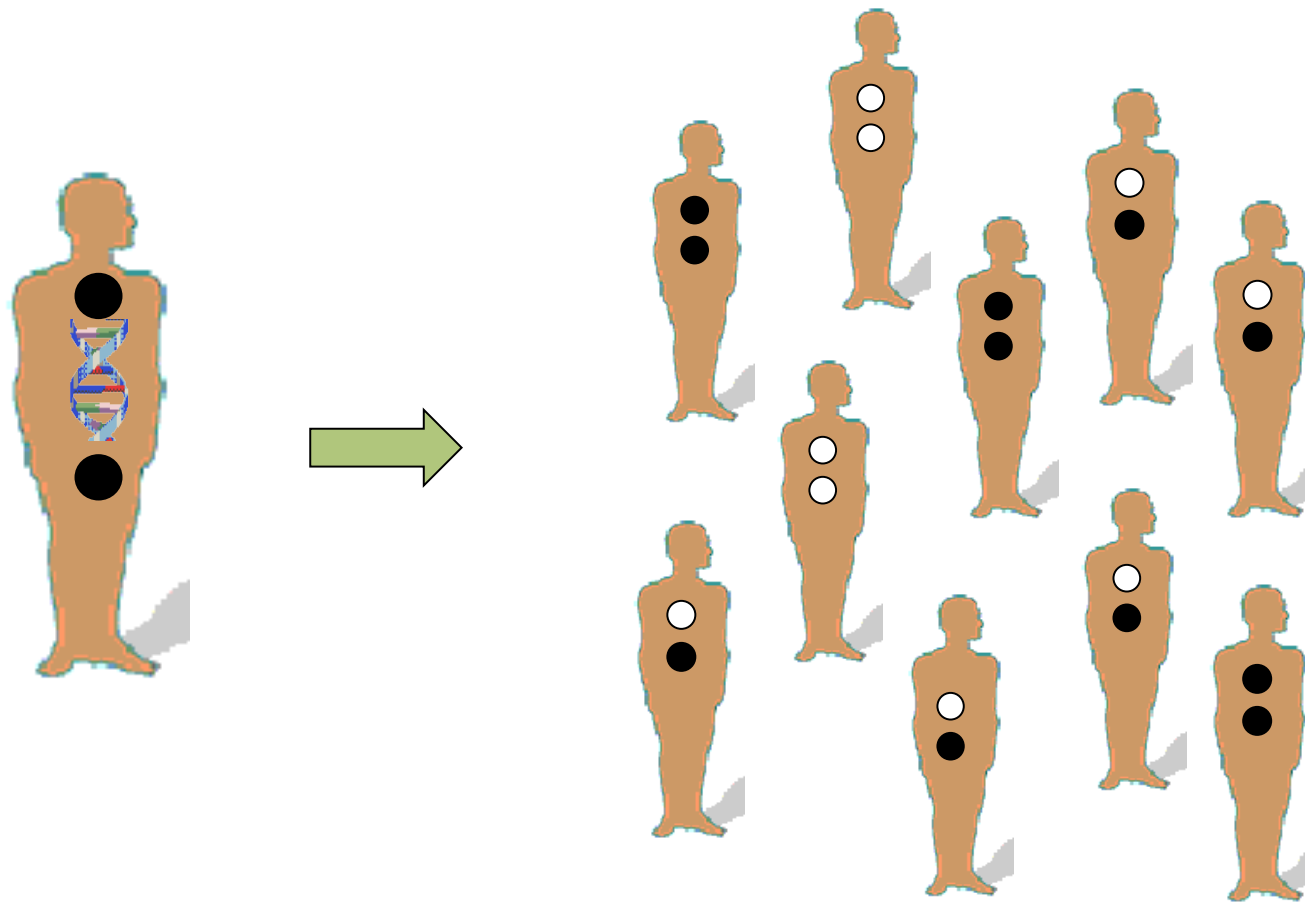
# La genetica delle popolazioni

# Definizione

- Lo studio dei geni nelle popolazioni e di come le loro frequenze si mantengano o cambino



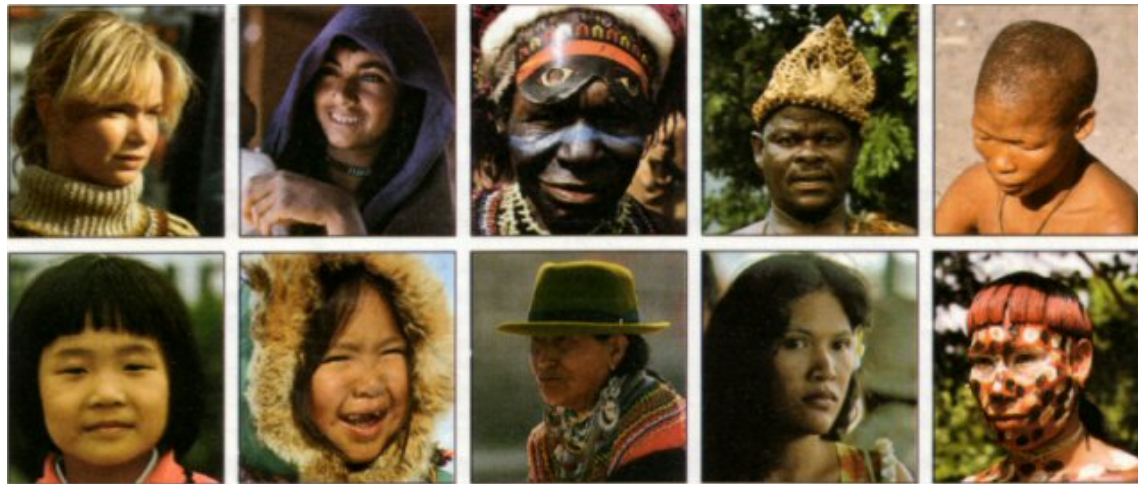
# Dall'individuo alla popolazione



# Genetica delle popolazioni

- La genetica delle popolazioni costruisce strumenti per la descrizione e l'interpretazione delle variazioni genetiche nelle popolazioni
- La genetica delle popolazioni può essere usata per lo studio della storia sia antica che recente dei popoli
- La genetica delle popolazioni è importante nell'analisi genetica della suscettibilità alle malattie ed ai farmaci

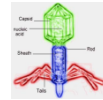
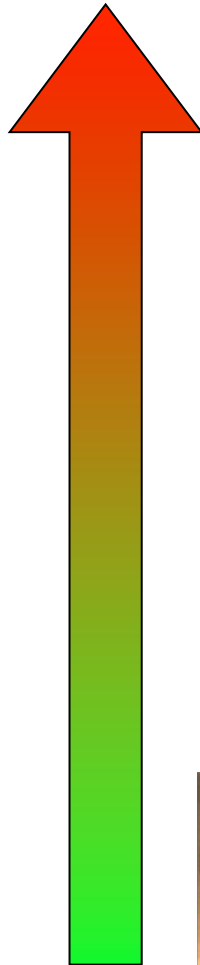
La genetica delle popolazioni studia quanto siamo differenti geneticamente l'uno dall'altro



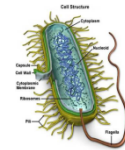
Siamo differenti

# Differenti ... ma non tanto

Differenze  
**stimate** nella  
sequenza del  
DNA tra due  
individui della  
stessa specie



Virus HIV1 = 30 %



Batterio E.Coli = 5 %



Mosca Drosophila = 2 %

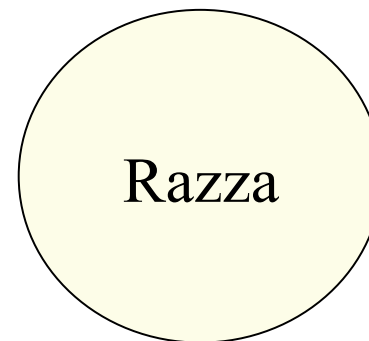
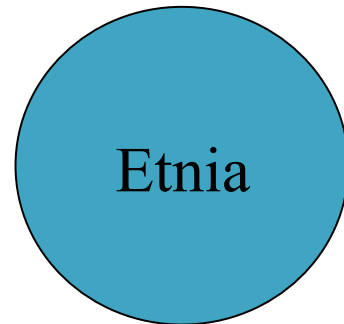
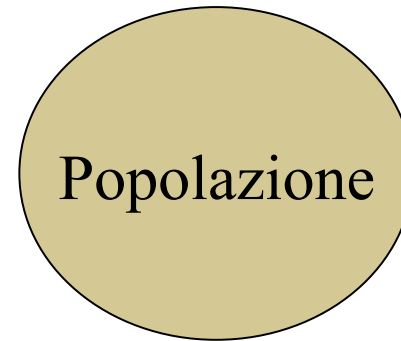
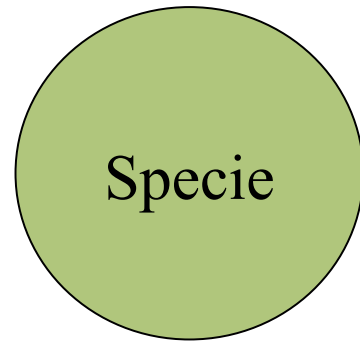


Scimpanzé = 0.32 %



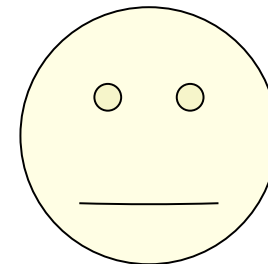
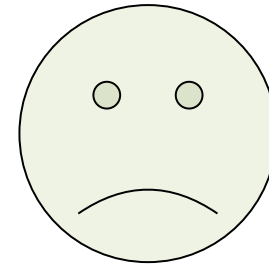
Uomo = 0.15 %

# Le parole



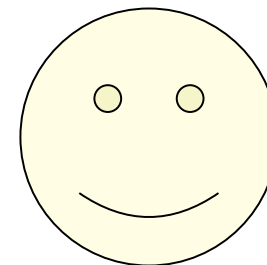
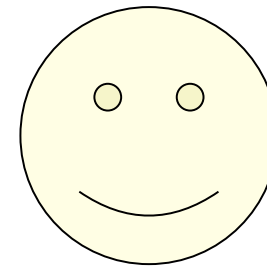
# Le parole NON genetiche “Razza” e “Etnia”

- La **razza** è una costruzione culturale tipicamente basata su fattori culturali, ambientali e biologici **SENZA ALCUNA BASE GENETICA RAZIONALE**
- I gruppi **etnici** sono solitamente identificati sulla base di elementi culturali comuni (religioni, riti, ecc). L'appartenenza ad un gruppo etnico può influenzare la genetica ma non sempre.



# Le parole genetiche “Specie” e “Popolazione”

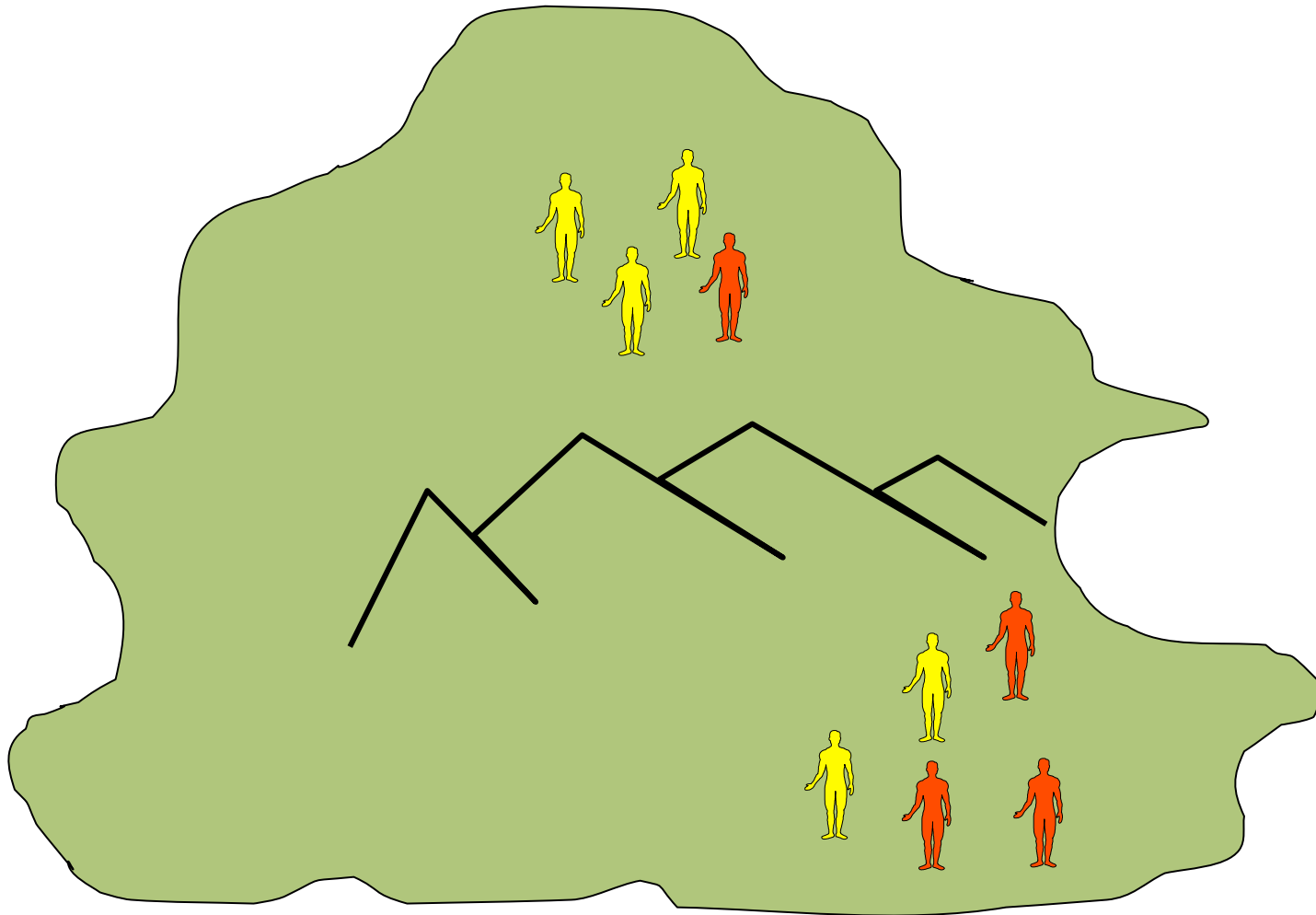
- Per **specie** si intende indicare un gruppo di individui che sono in grado di incrociarsi e determinare una prole feconda
- Per popolazione si intende indicare un gruppo di individui che si incrocia effettivamente



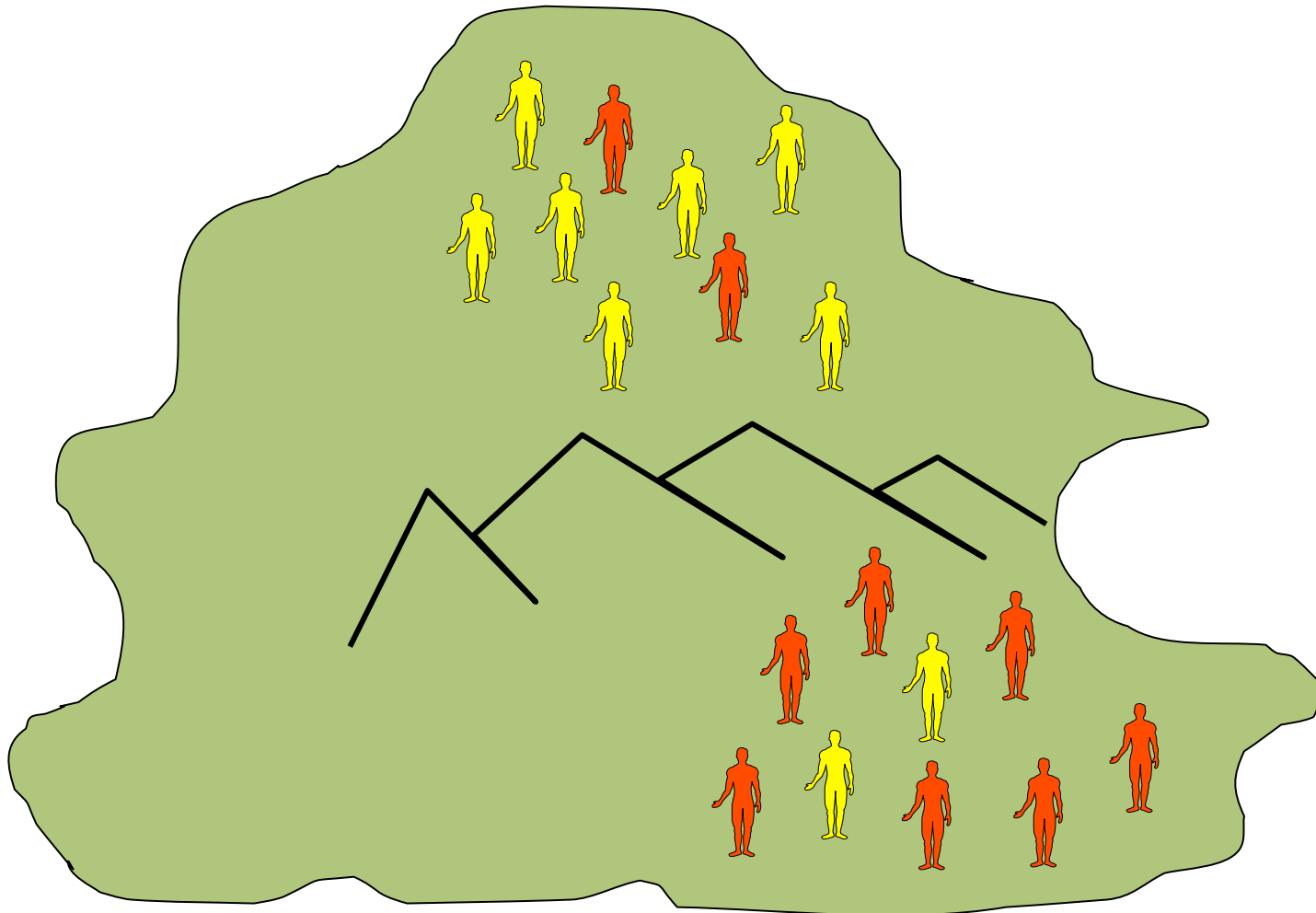
# Vincoli Geografici

- Poiché uno dei grossi vincoli all'incrocio è dato dallo spazio territoriale
- Organismi della stessa specie che vivono nella stessa area geografica tendono ad incrociarsi più frequentemente tra loro che con quelli di aree geografiche lontane
- Quindi una popolazione genetica tende ad avere una localizzazione geografica.
- Fanno eccezione popolazioni che creano, al loro interno, vincoli differenti, ad esempio di tipo religioso.

# La geografia condiziona gli incroci ( ... moglie e buoi ... )



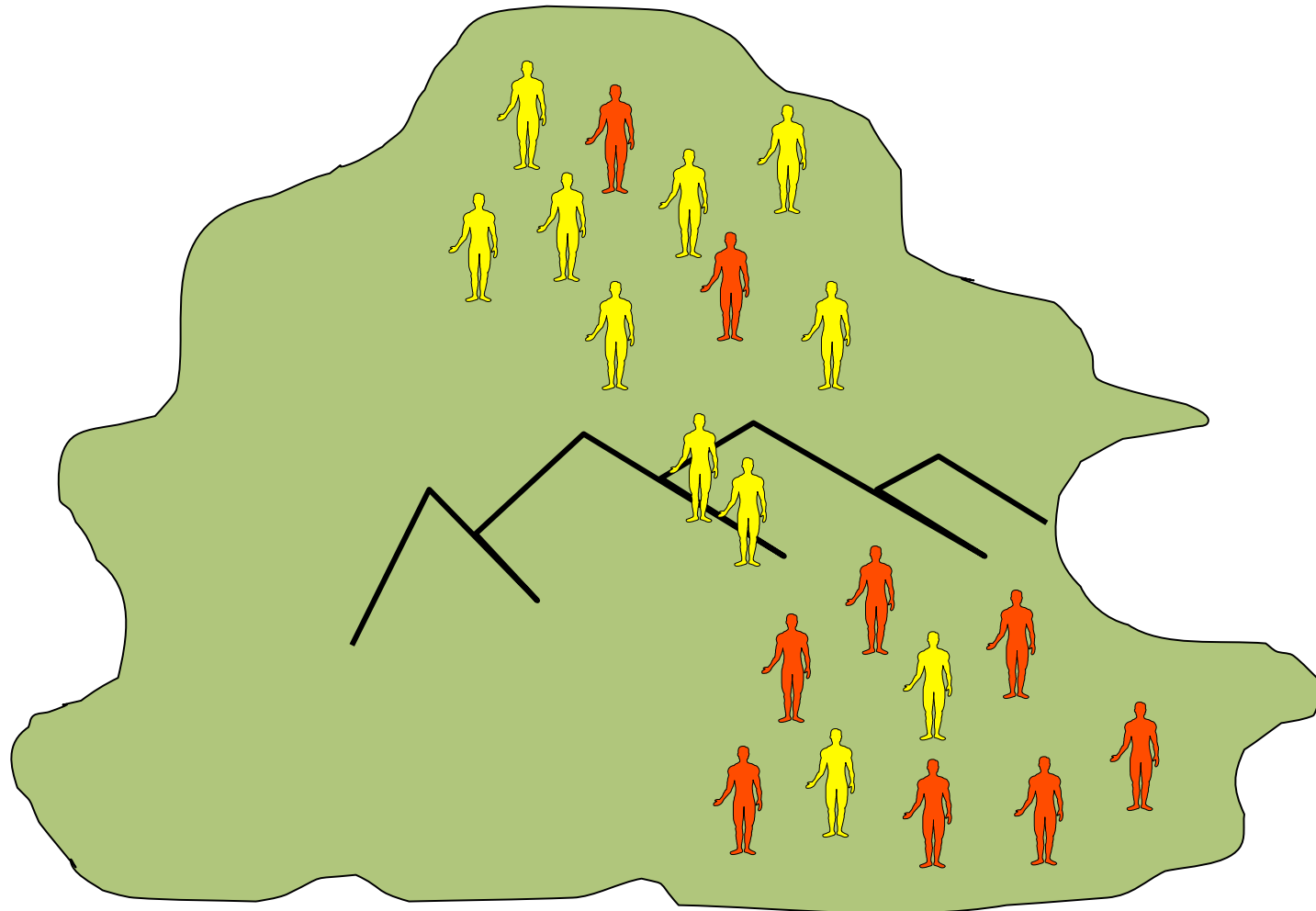
# La geografia condiziona gli incroci ( ... moglie e buoi ... )



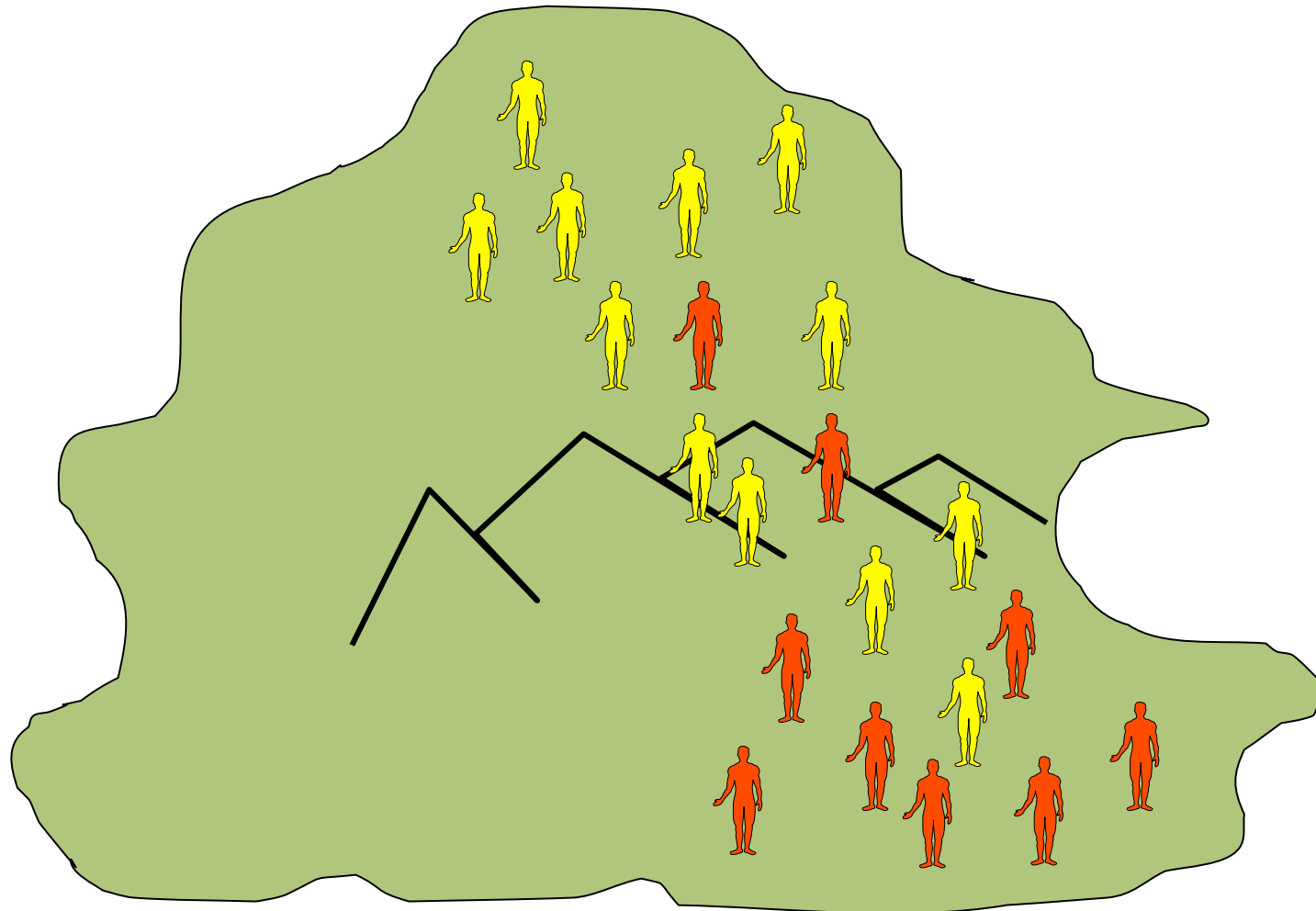
# Popolazione

- Questa tendenza dell'uomo ad incrociarsi più probabilmente all'interno del proprio gruppo che non all'esterno favorirebbe la formazione di pool genetici distinti per popolazione (endogamia)
- Questo tenderebbe a concentrare le differenze
- Ma la specie umana ha una tendenza a spostarsi ed ad incrociarsi anche fuori del proprio gruppo (esogamia)
- Questo produce uno scambio genetico, ragion per cui, nella pratica, non esistono popolazioni pure geneticamente, con una specifica localizzazione geografica

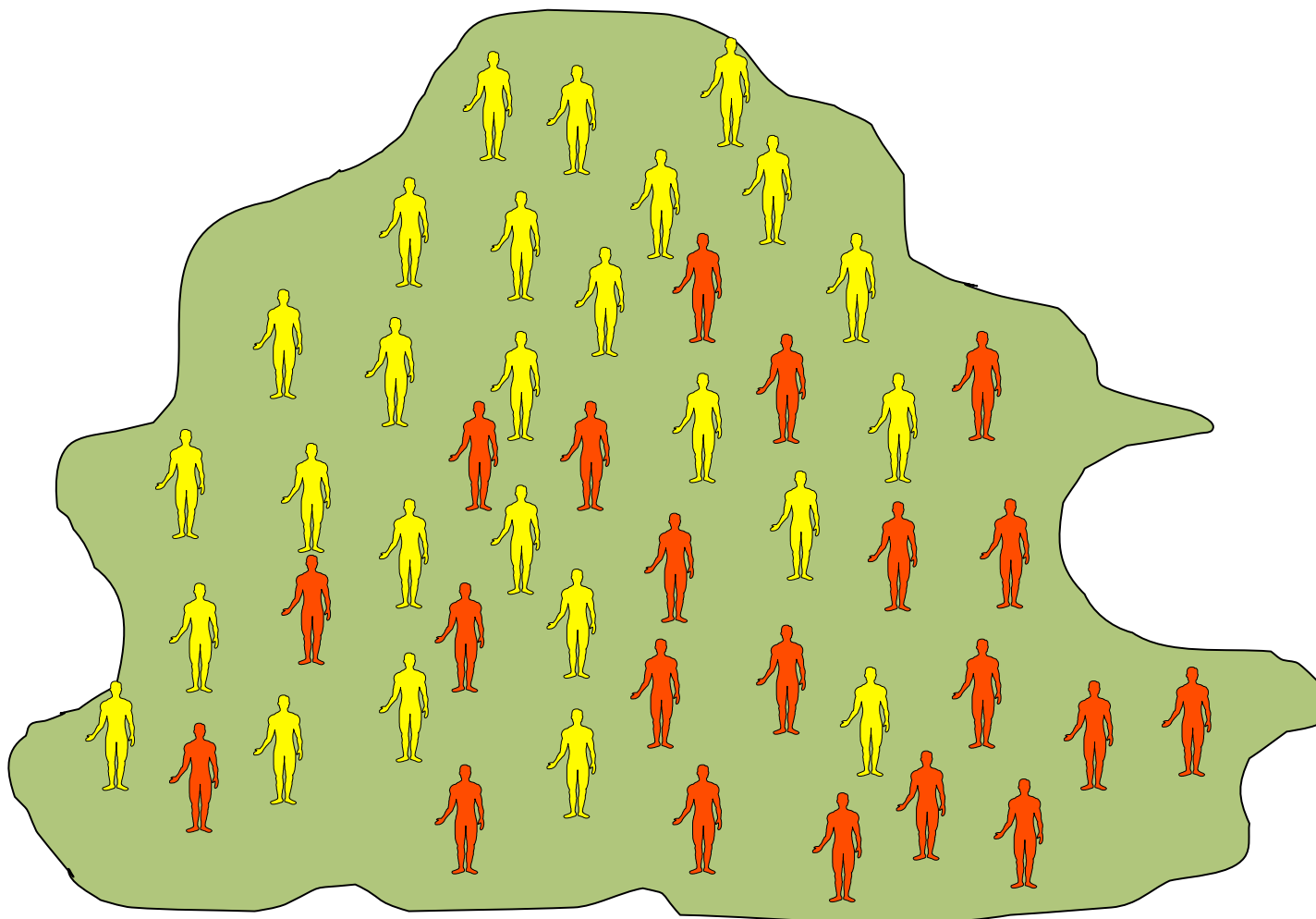
Gli spostamenti rendono il gradiente più  
omogeneo



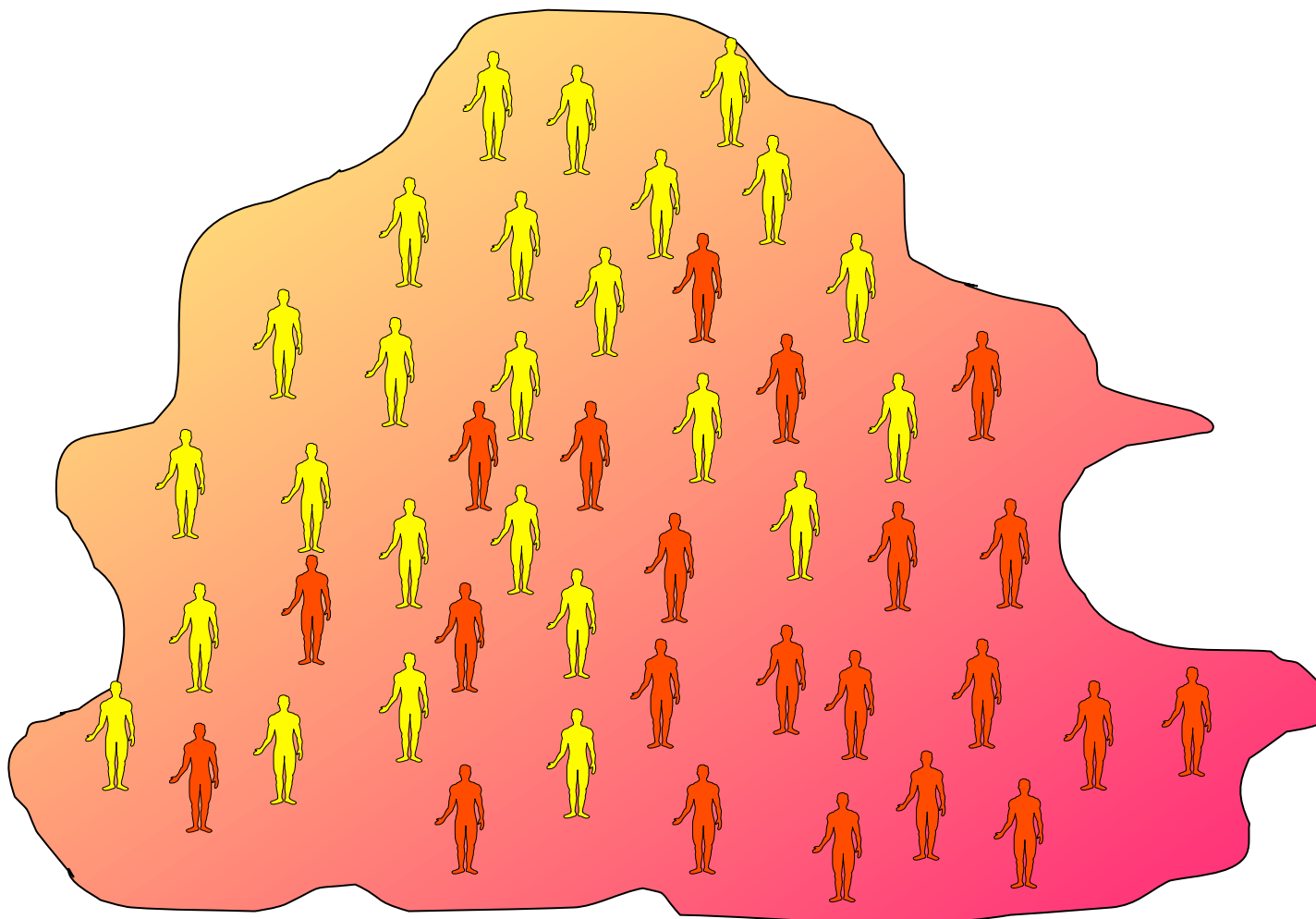
Gli spostamenti rendono il gradiente più omogeneo



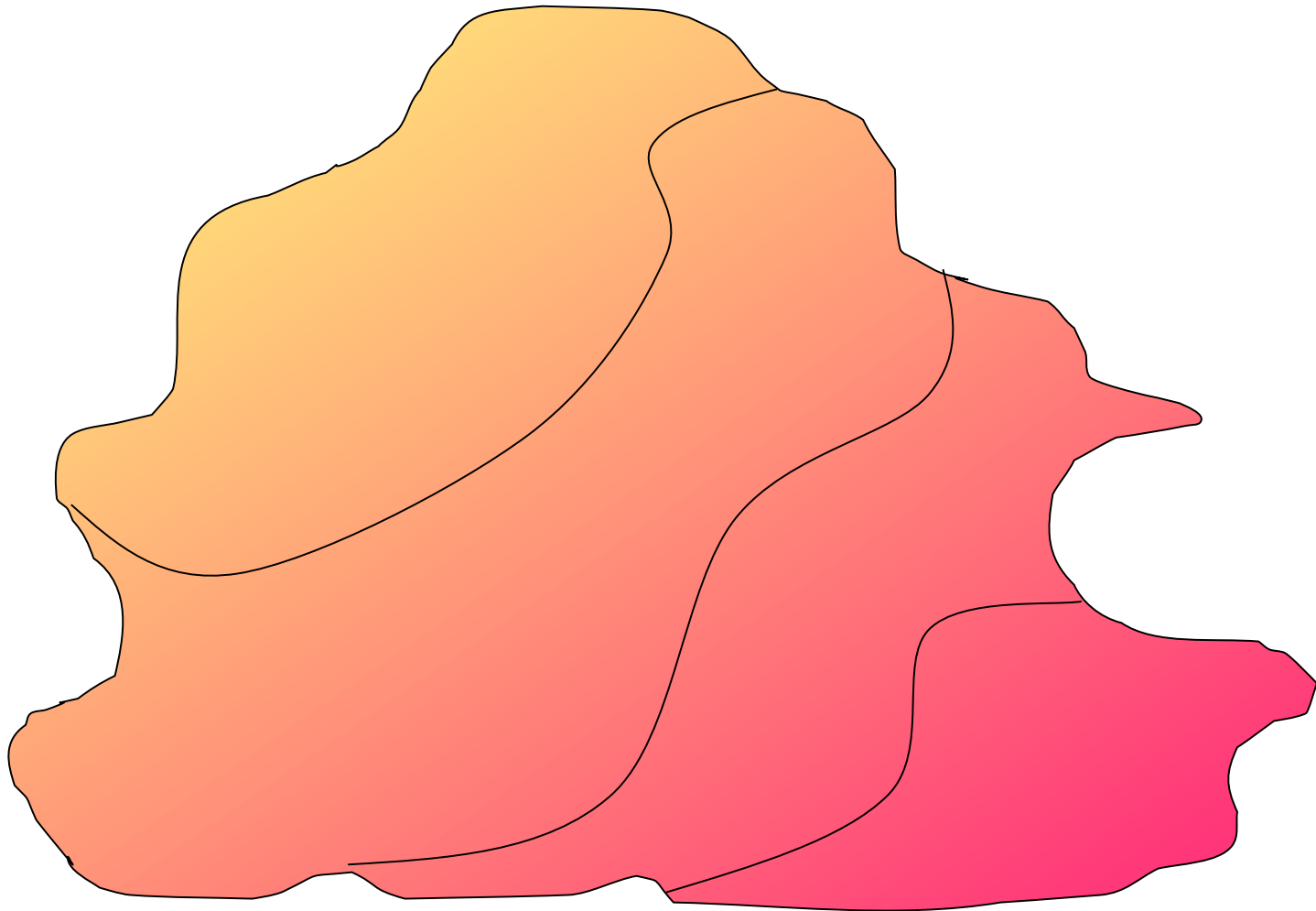
# Un gradiente continuo



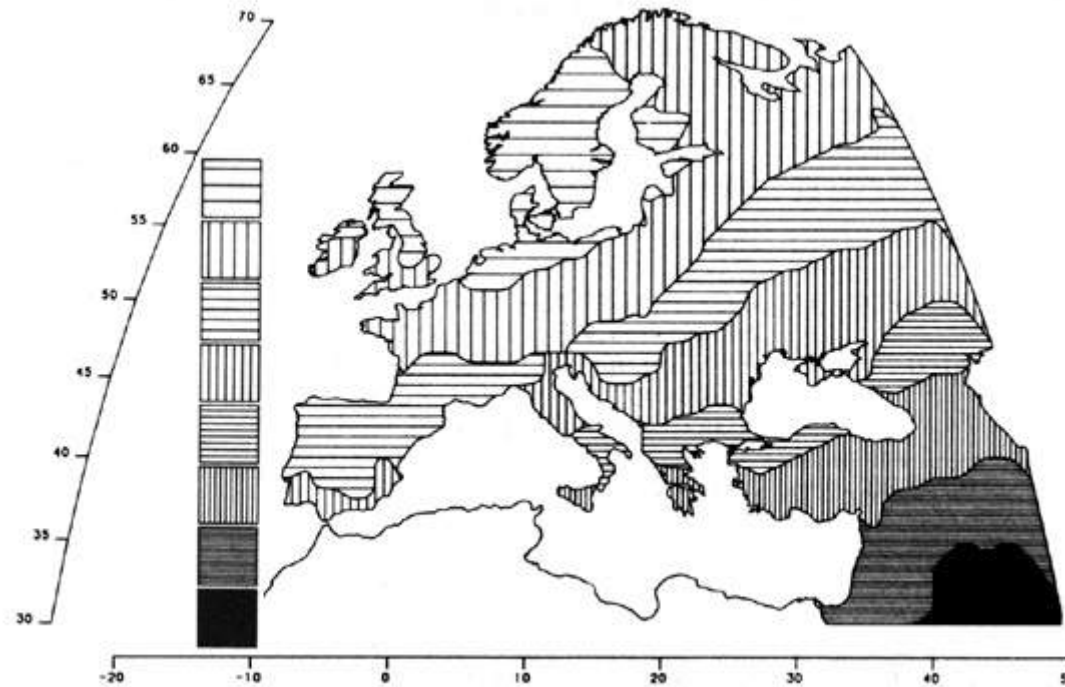
# Un modo per descrivere il gradiente



I clini



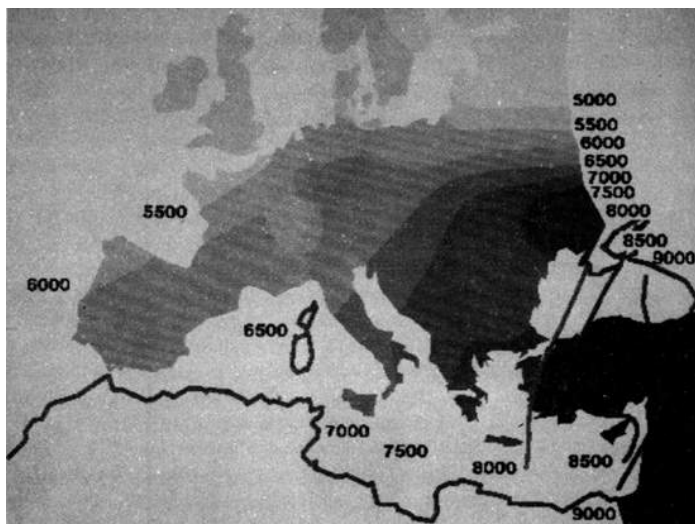
# Mappa dei clini in Europa



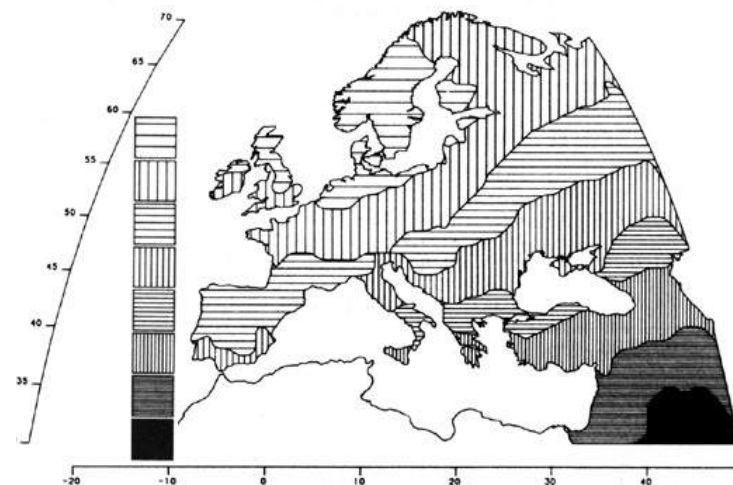
Mappa della  
prima  
componente  
principale in  
Europa costruita  
su 96 geni

Da Ammerman,  
Cavalli-Sforza

# Clini e migrazione nel neolitico



I reperti archeologici



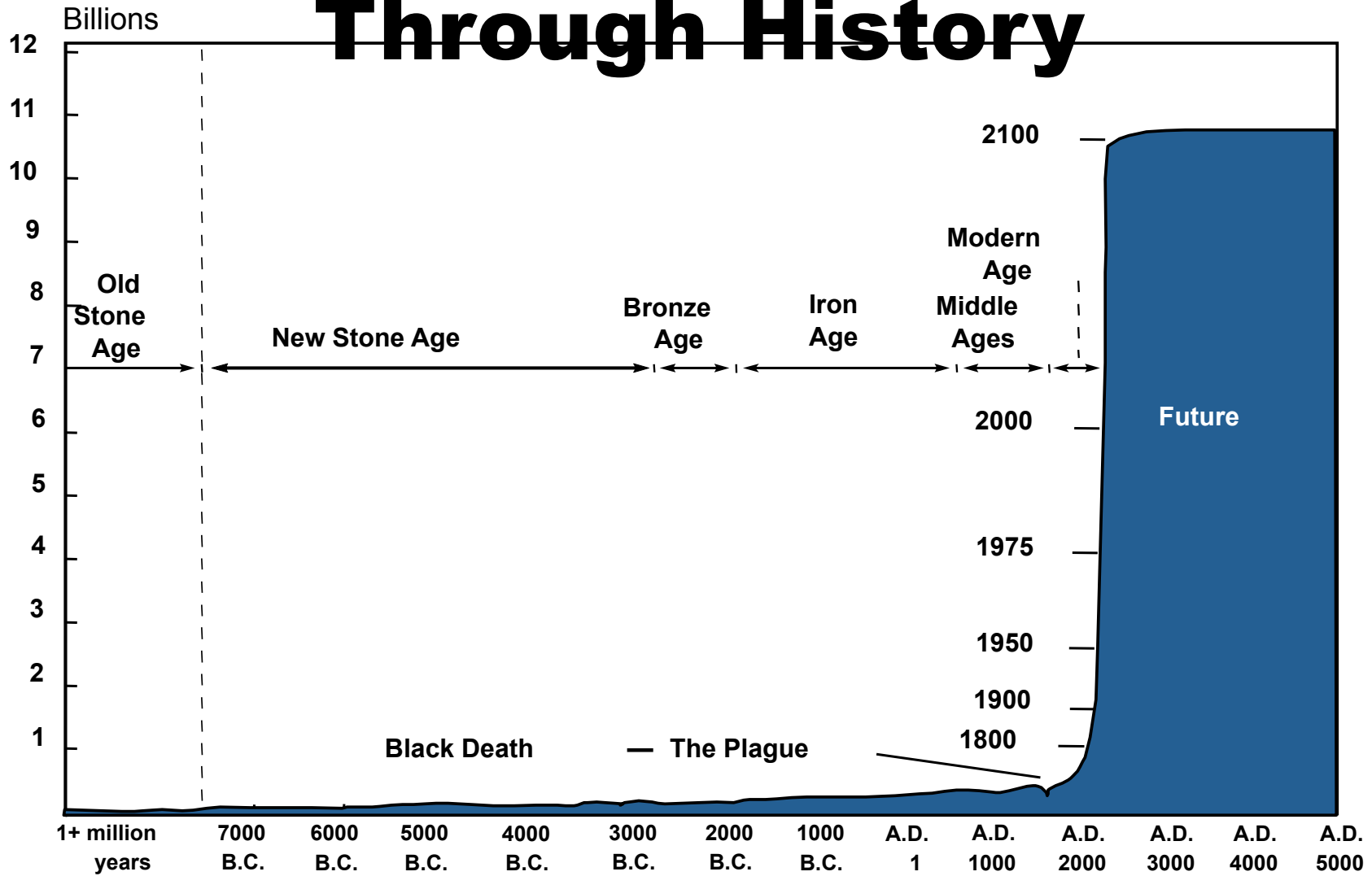
I geni

Grazie ad un tasso di crescita demografico elevato, le prime popolazioni di agricoltori cominciarono a diffondersi nei territori occupati dai cacciatori-raccoglitori, e, nel giro di un paio di millenni, occuparono tutto il territorio europeo

# Come si spiega la differenza genetica tra gli uomini?

- Spiegare la diversità genetica tra gli individui in termini di:
  - Meccanismi legati alla struttura e funzione del DNA:
    - Segregazione, mutazione, ricombinazione ecc.
  - Meccanismi non legati direttamente al DNA:
    - Dimensione della popolazione, scelte di accoppiamento, distribuzione geografica, migrazione, selezione naturale ecc.

# World Population Growth Through History

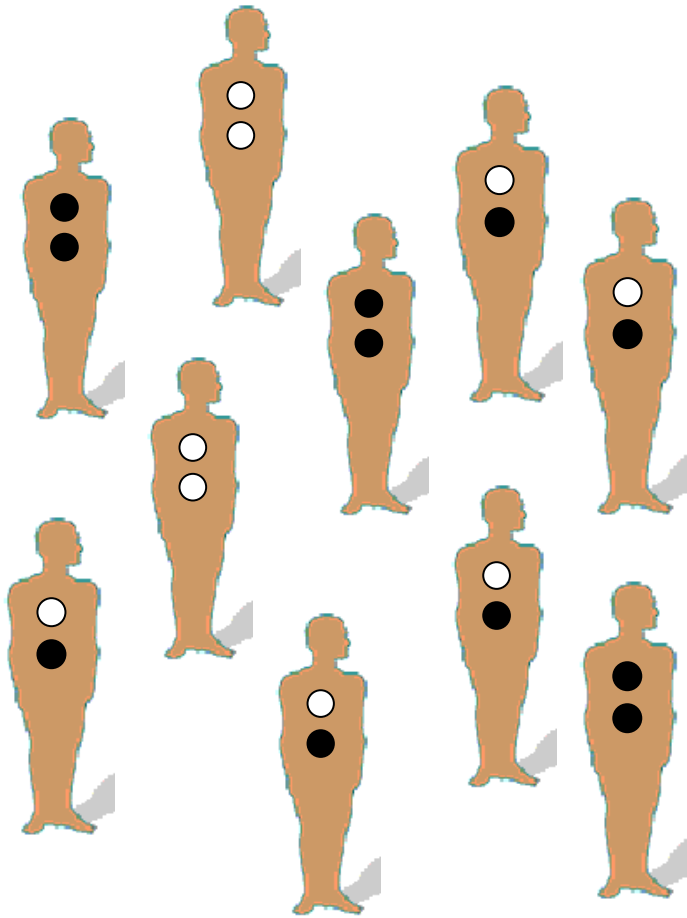


Source: Population Reference Bureau; and United Nations, *World Population Projections to 2100* (1998).

# Gli strumenti di base

- La conta degli alleli

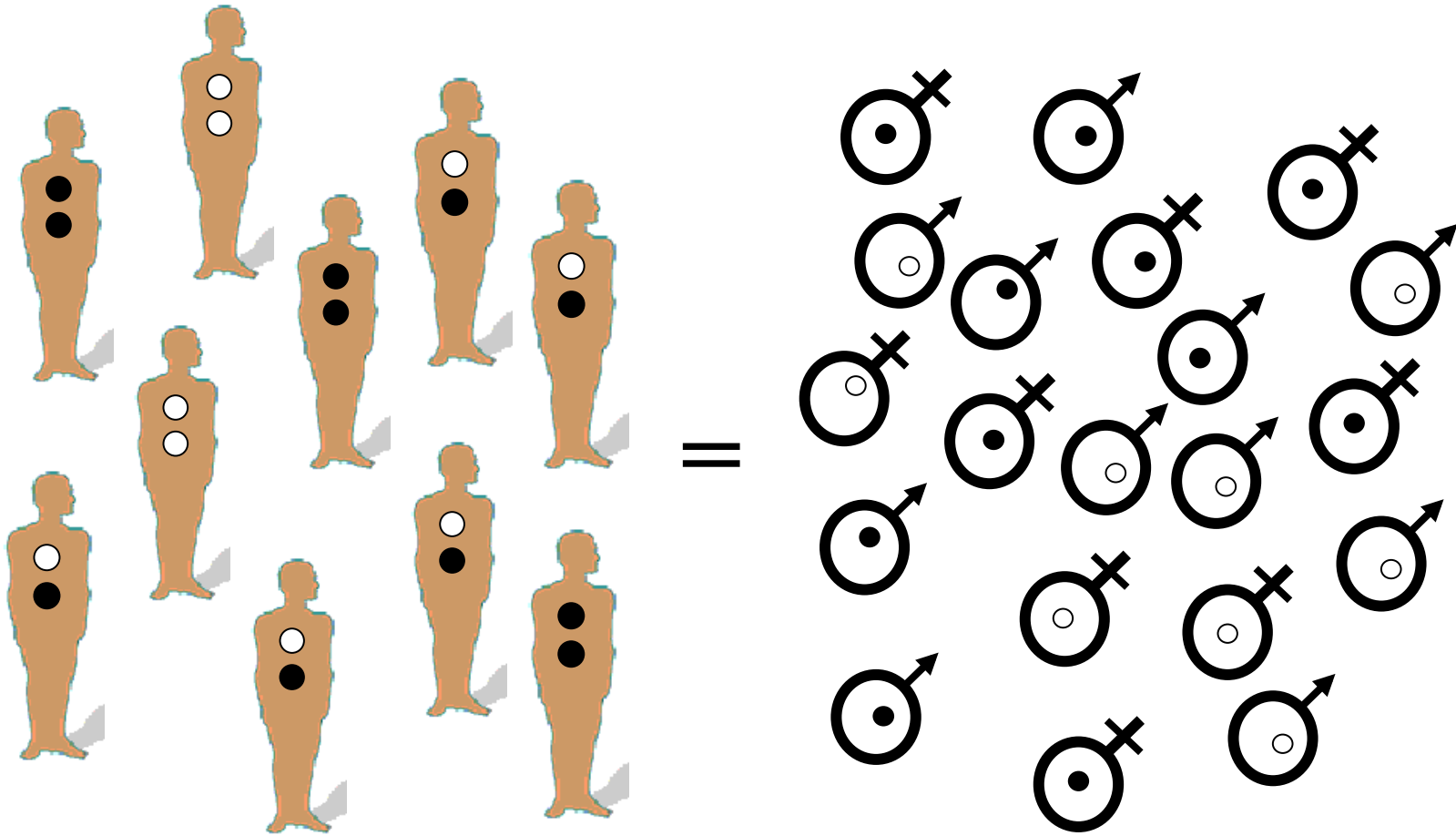
# Frequenza genotipica



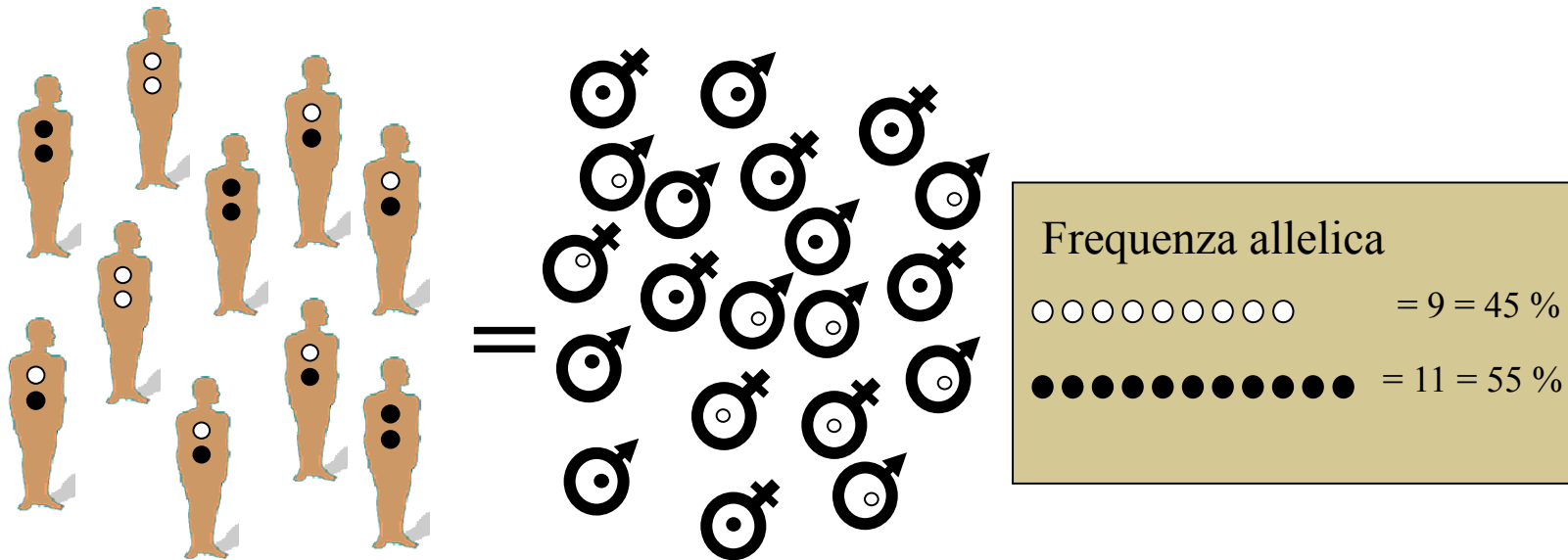
Frequenza genotipica	
	= 3 = 30 %
	= 2 = 20 %
	= 5 = 50 %

Frequenza genotipica =  
proporzione di individui in  
una popolazione con lo  
stesso genotipo

Una popolazione genetica può essere considerata come un pool di cellule aploidi

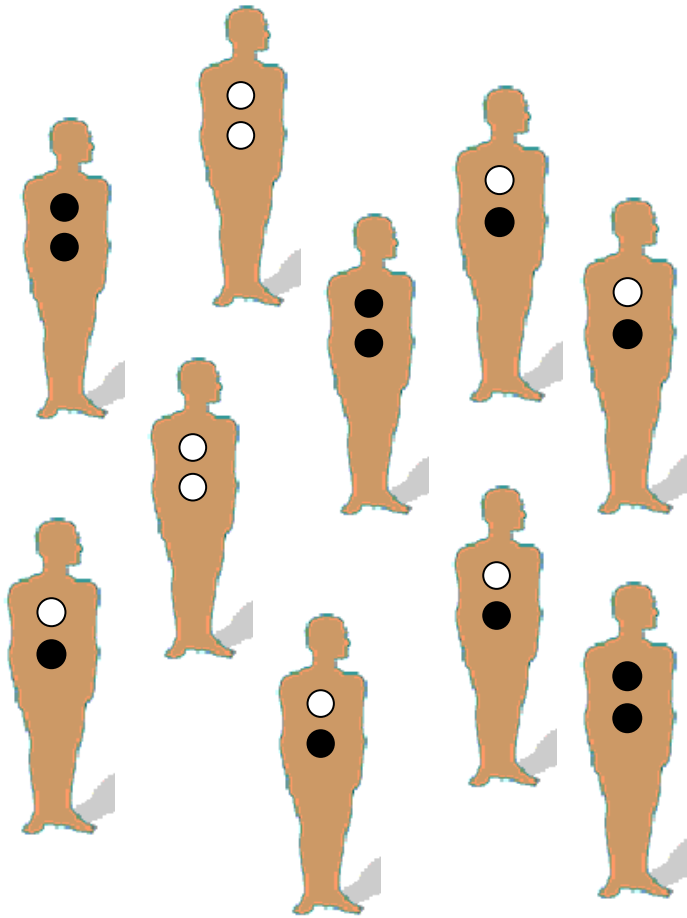


# Frequenza genica (allelica)

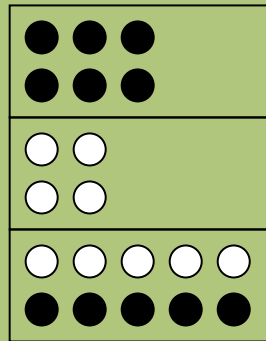


Frequenza allelica =  
proporzione di un certo  
allele in una popolazione

# Frequenza genotipica e frequenza genica



Frequenza genotipica

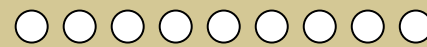


$$= 3 = 30 \%$$

$$= 2 = 20 \%$$

$$= 5 = 50 \%$$

Frequenza genica



$$= 9 = 45 \%$$

$$= 11 = 55 \%$$

# In numeri ...

---

	GENOTIPO			
	F/F	F/S	S/S	Totale
Numero di individui	4	7	5	16
Numero di alleli F	8	7	0	15
Numero di alleli S	0	7	10	17
Numero di alleli F+S	8	14	10	32

Frequenza allelica di F =  $15/32 = 0.469$   
Frequenza allelica di S =  $17/32 = 0.531$

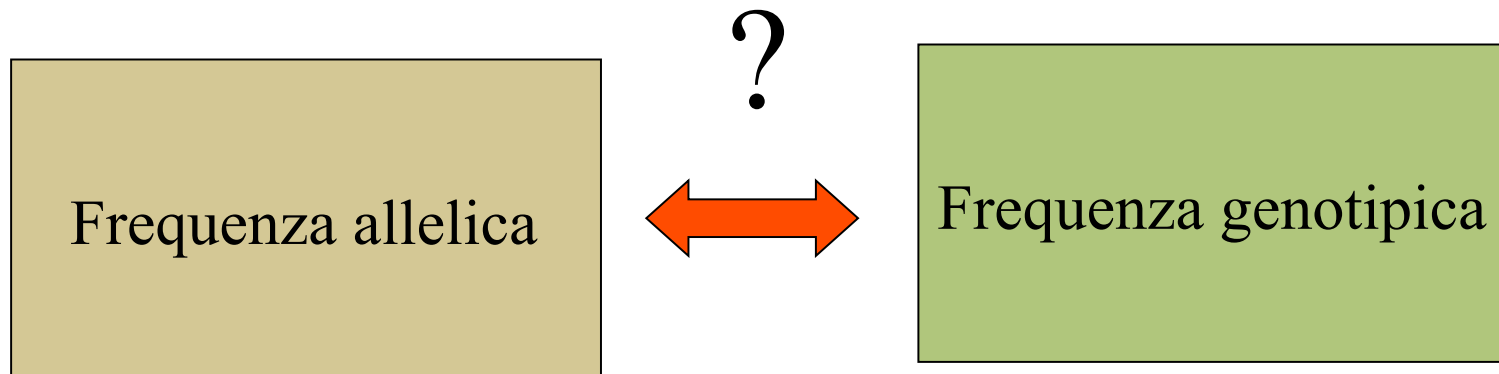
---

# Gli strumenti

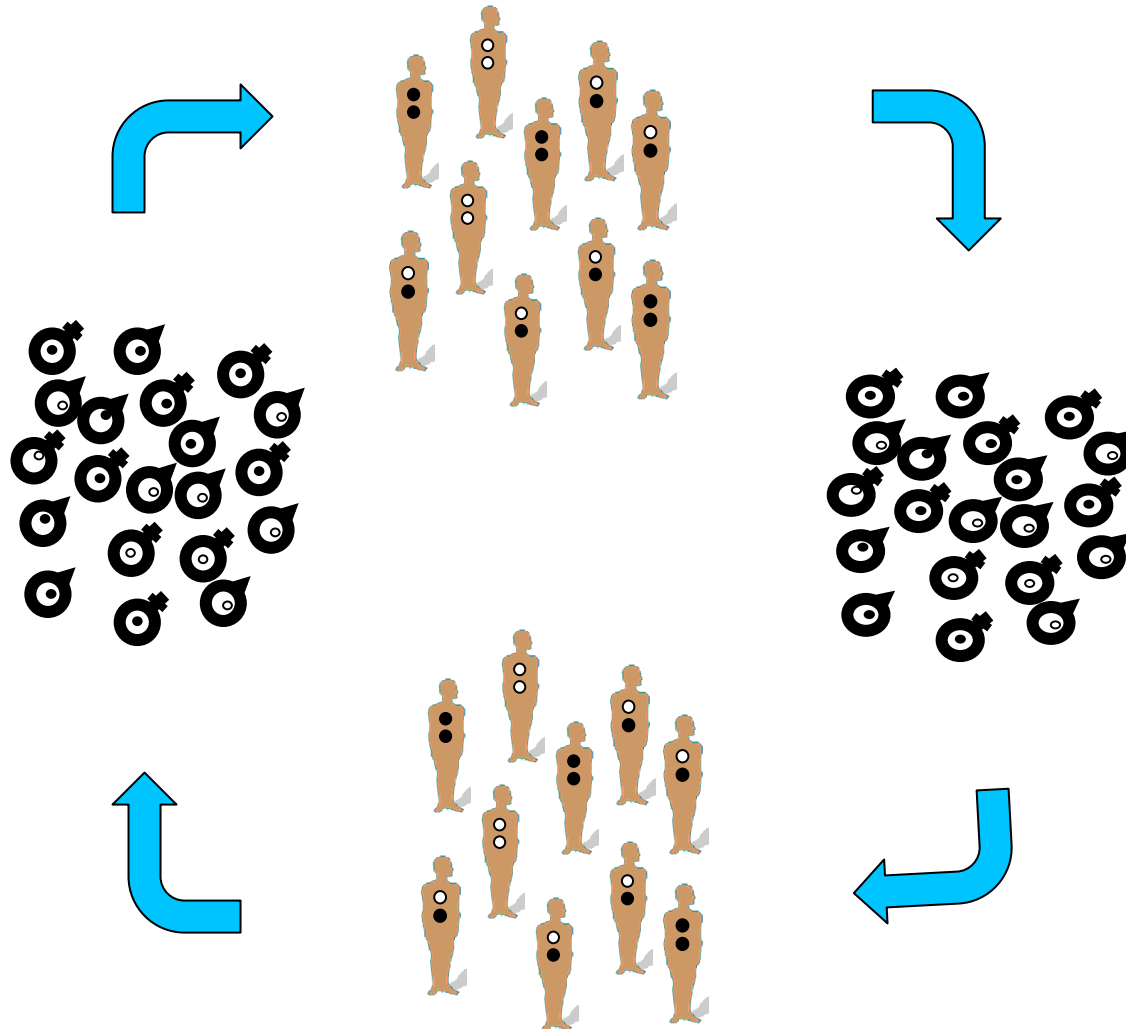
- Le leggi

# Che rapporto c'è tra frequenza allelica e frequenza genotipica?

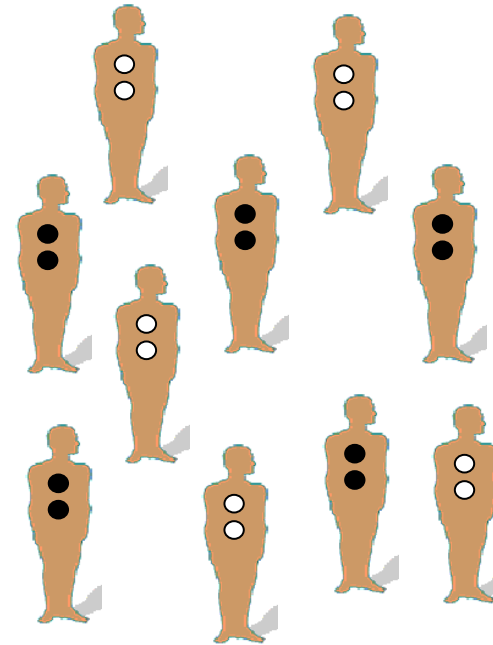
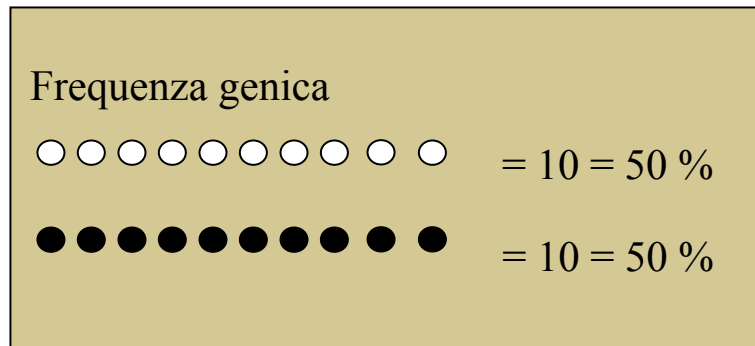
Ad una determinata frequenza allelica corrisponde sempre una determinata frequenza genotipica?



Genotipi  $\rightarrow$  Alleli  $\rightarrow$  Genotipi ...

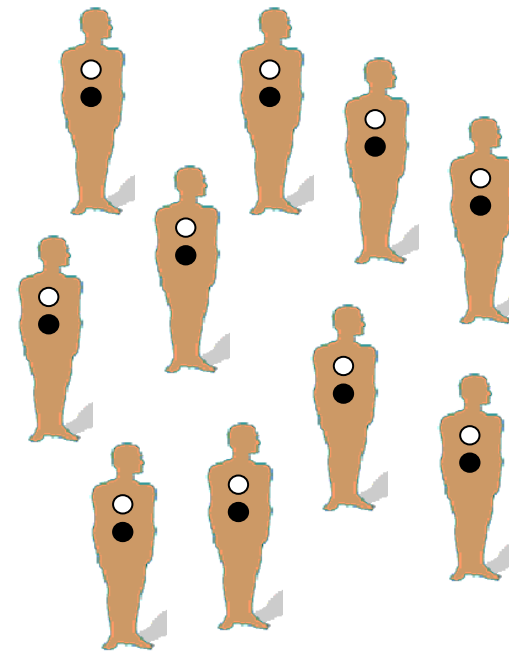
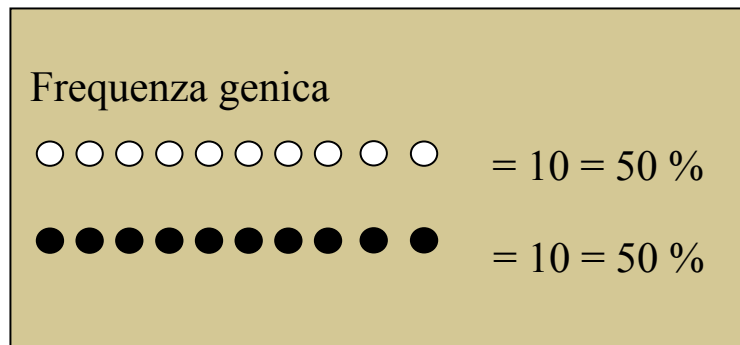


# Potrebbe essere così ...



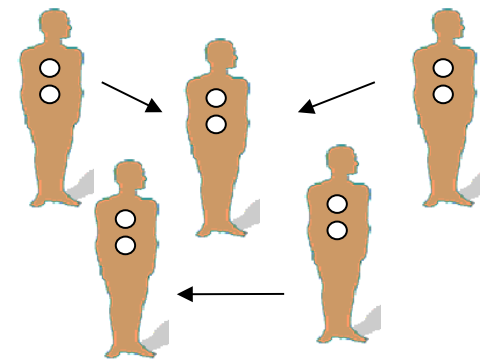
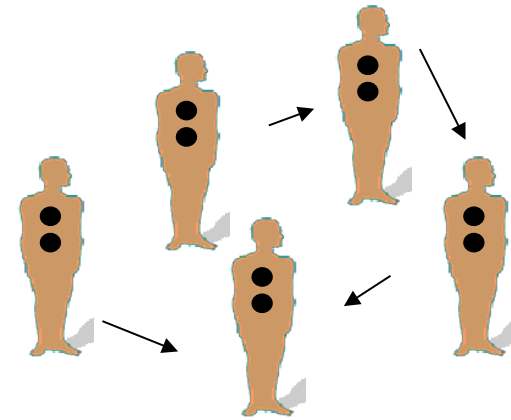
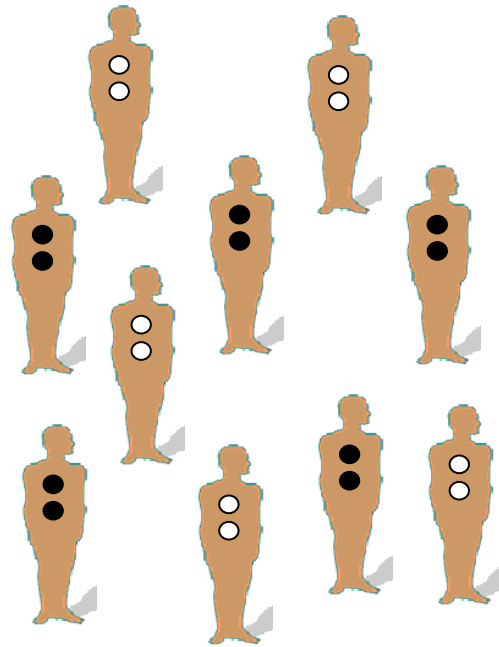
**Frequenza genotipica =**  
50 % omozigoti nero  
0% eterozigoti  
50 % omozigoti bianco

... oppure anche così ...



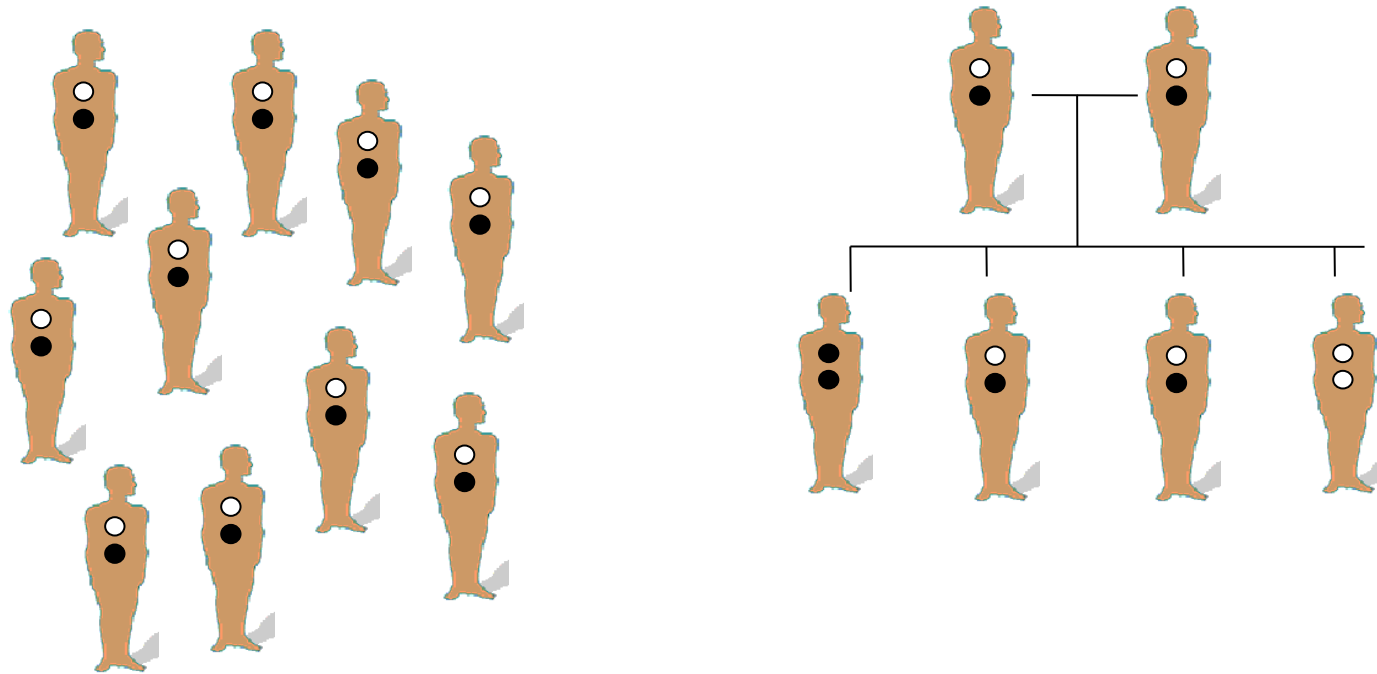
**Frequenza genotipica =**  
0 % omozigoti nero  
100% eterozigoti  
0 % omozigoti bianco

# Ma è realistico ?



La popolazione si potrebbe mantenere uguale tra le generazioni solo ammettendo che i bianchi si incrocino tra loro e così pure i neri (ma non sarebbe più una popolazione ma due !)

# Impossibile ! o quasi ...



Non è più una popolazione perché non si incrocia !

# La legge (o l'equilibrio) di Hardy-Weinberg

- La relazione tra le frequenze alleliche di un locus ed i genotipi risultanti da questi alleli è regolata dalla:
- **LEGGE DI HARDY WEINBERG**

# L'equilibrio di Hardy-Weinberg

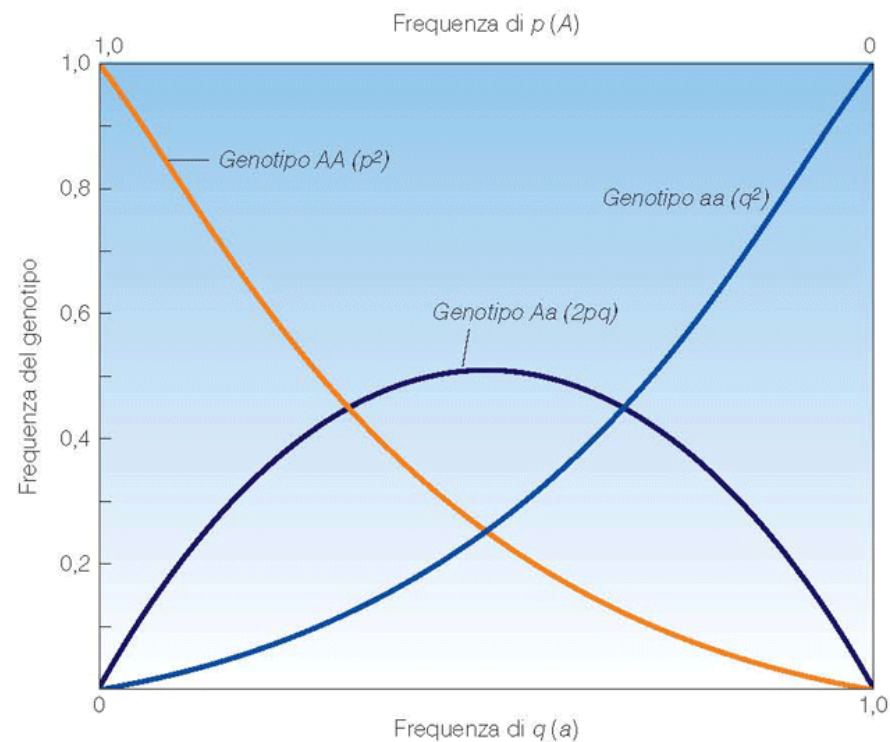
- *Dato  $p$  la frequenza dell'allele più comune* (A)
- *Dato  $q$  la frequenza dell'allele meno comune* (a)
  
- **La frequenza del genotipo omozigote AA per l'allele più comune sarà  $p^2$**
- **La frequenza del genotipo omozigote aa per l'allele meno comune sarà  $q^2$**
- **La frequenza del genotipo eterozigote Aa sarà  $2pq$**
  
- Se ne deriva quindi

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

AA	Aa aA	aa
$p^2$	$2pq$	$q^2$

# Relazione tra frequenza allelica e frequenza genotipica

► **FIGURA 19.7** Relazione tra frequenza allelica e genotipica in una popolazione in equilibrio di Hardy-Weinberg. Alla diminuzione delle frequenze dei genotipi omozigoti ( $p^2$  e  $q^2$ ) si accompagna l'aumento della frequenza del genotipo eterozigote ( $2pq$ ).



# Applicazioni pratiche della legge di H-W

- Ipotesi nulla in molti test di genetica delle popolazioni, quando cioè si va a vedere la presenza di eventuali fattori che alterino la struttura genetica di una popolazione
- Stima della frequenza dell'eterozigote quando esso non può essere identificato con metodi diretti (importante nelle malattie recessive)

# Applicazioni pratiche della legge di H-W

	Andare da	... a
AA	Aa      aA	aa
$p^2$	$2pq$	$q^2$
Omozigoti normali	portatori	malati

Per esempio:

Fibrosi cistica : frequenza della malattia =  $q^2 = 1/2500 = 0.0004$

Da cui si ricava q

$$q = \sqrt{0.0004} = 0.02$$

Quindi si ricava p

$$P = 1 - q = 1 - 0.02 = 0.98$$

Ed infine la probabilità di essere portatore  $2pq = 2 \times 0.02 \times 0.98 = 0.0392$  (3.9%)

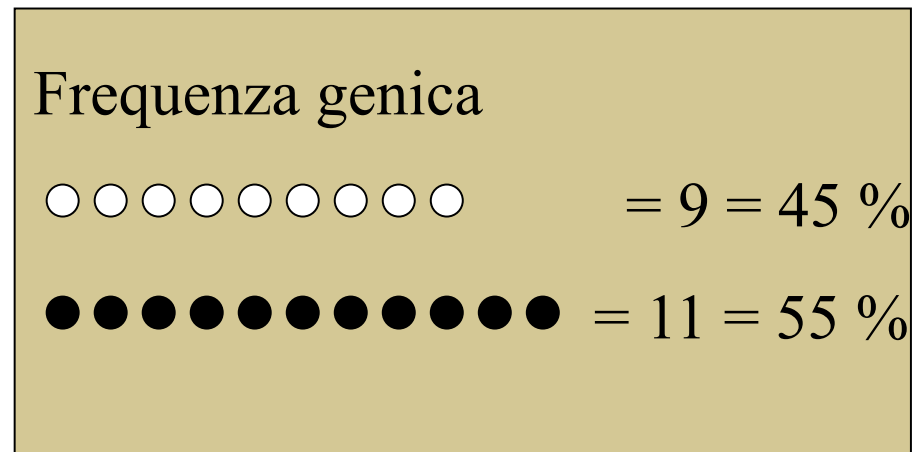
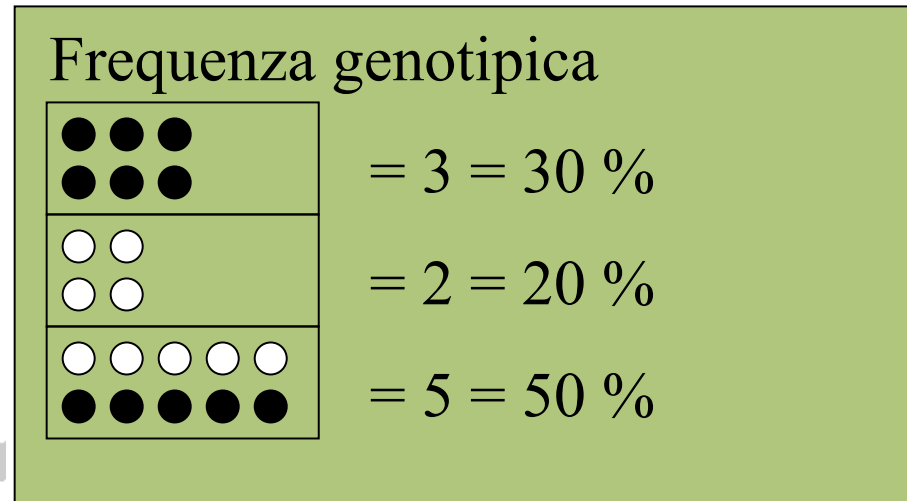
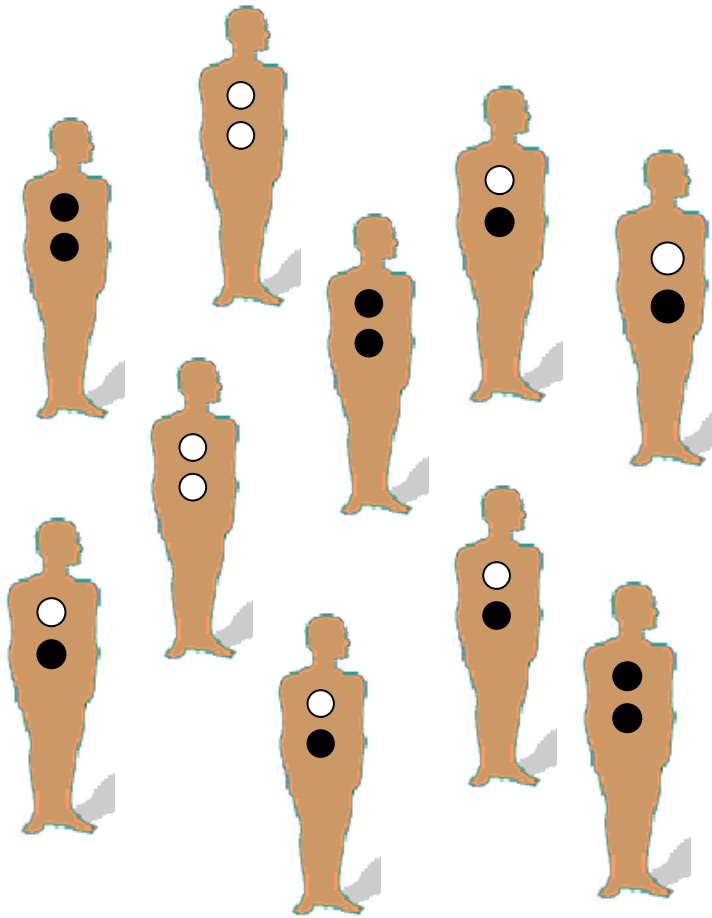
# Legge di HW o Equilibrio di HW

- **Esiste un equilibrio tra frequenze alleliche e frequenze genotipiche.**
  - In altre parole, in assenza di forze che modifichino le frequenze alleliche di una popolazione, l'eredità mendeliana preserva la variabilità genetica.

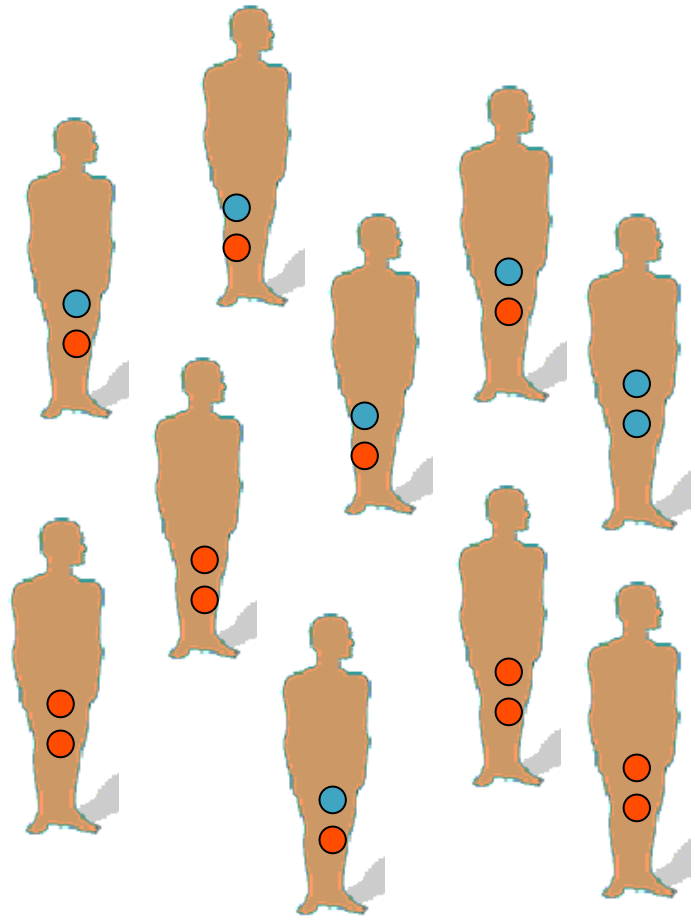
Se si guarda a più loci si può avere un particolare tipo di disequilibrio:

## **Linkage Disequilibrium**

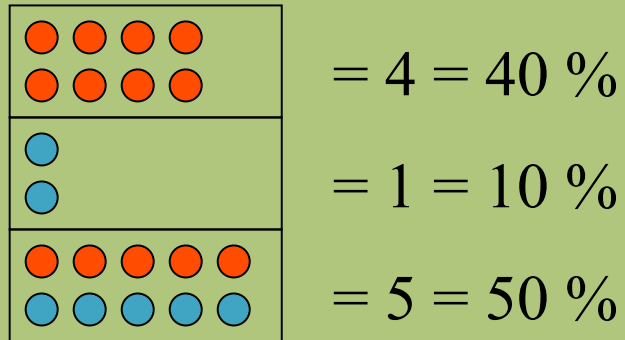
# Gene A



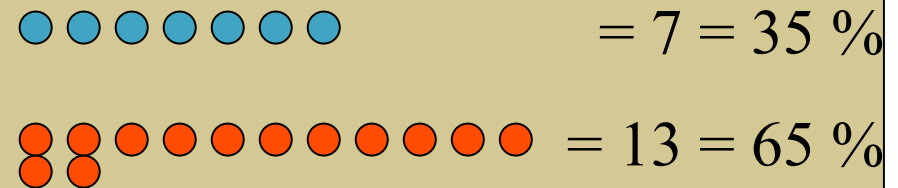
# Gene B



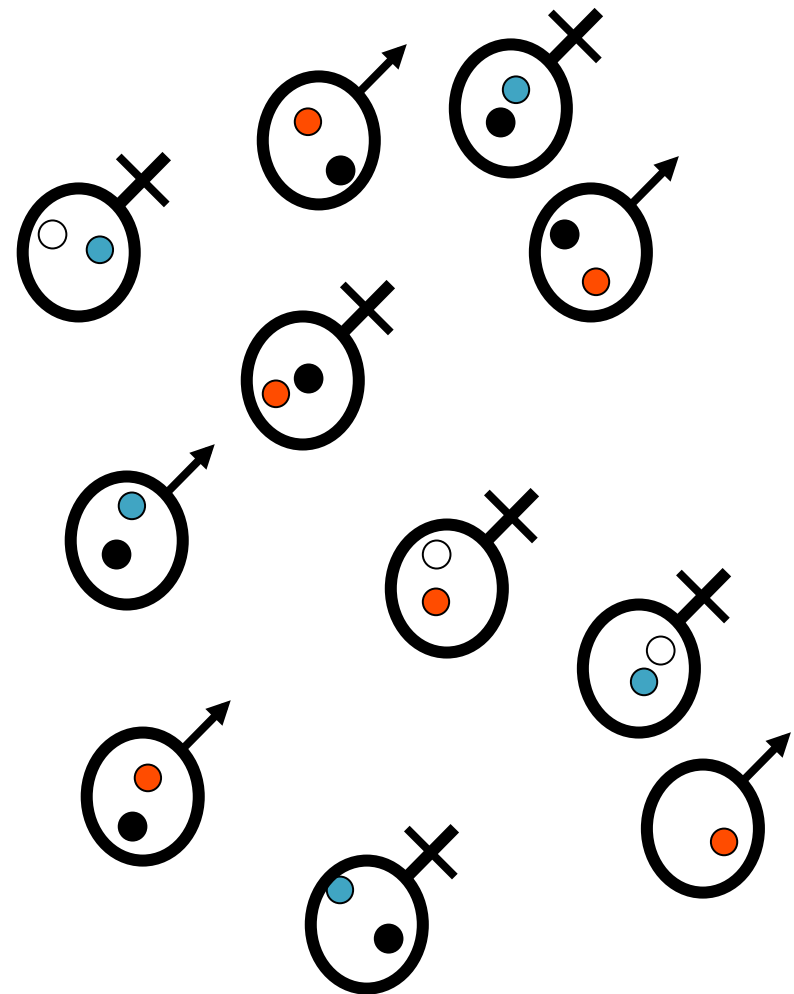
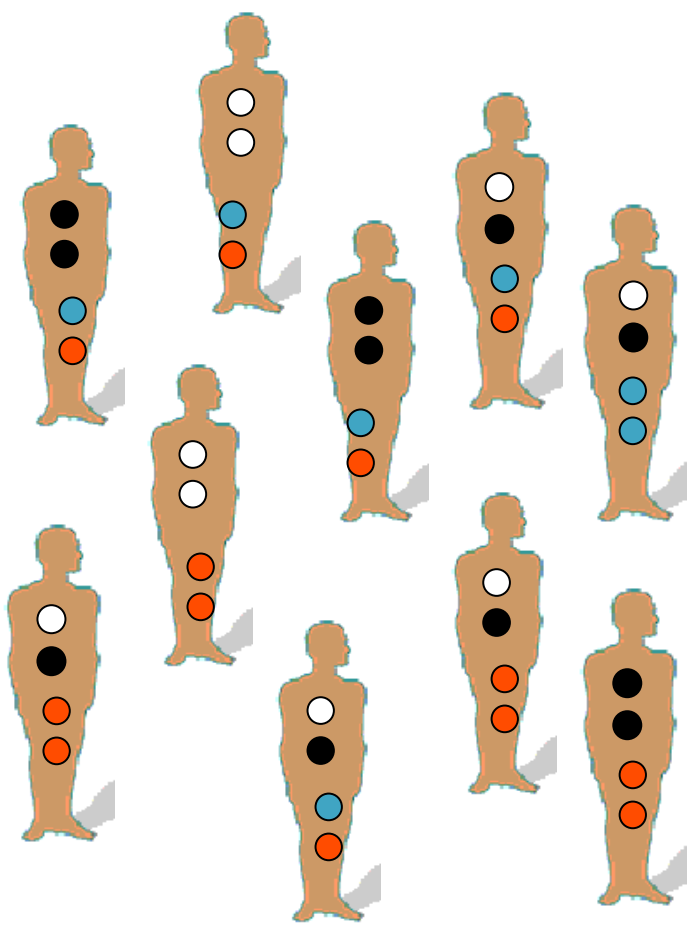
## Frequenza genotipica



## Frequenza genica



# I due loci (A e B)



# Quadrato di Punnett per due loci

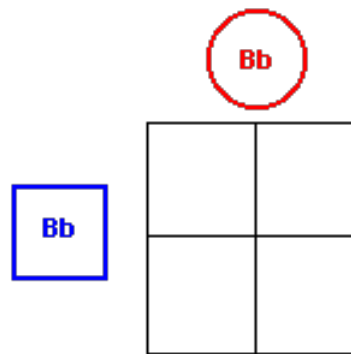


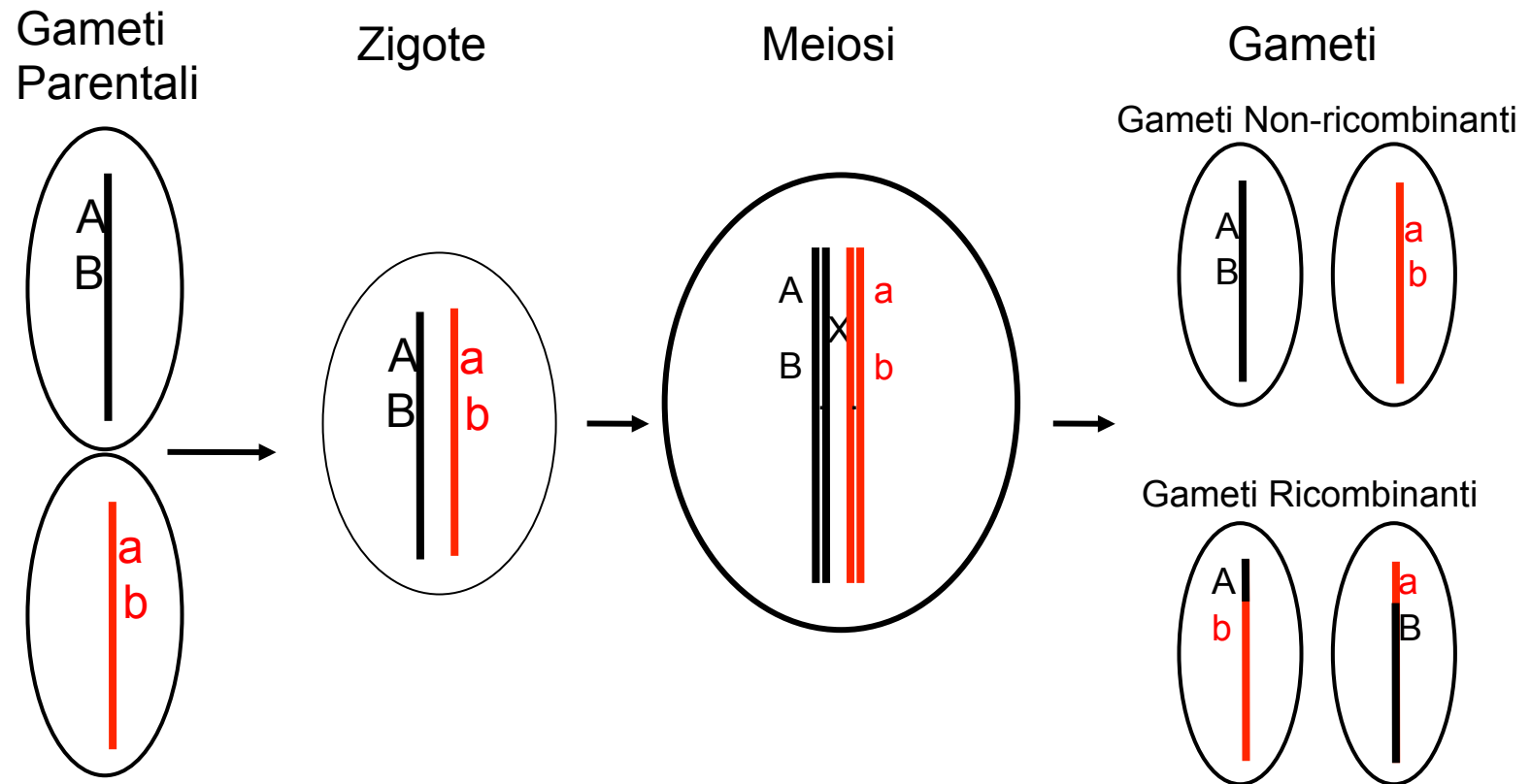
Diagram illustrating the genotypes of the parents:  $Aa Bb$  (in a blue square) and  $Aa Bb$  (in a red circle). Below them is a 4x4 grid representing the Punnett square for two loci.

	$AB$	$Ab$	$aB$	$ab$
$AB$				
$Ab$				
$aB$				
$ab$				

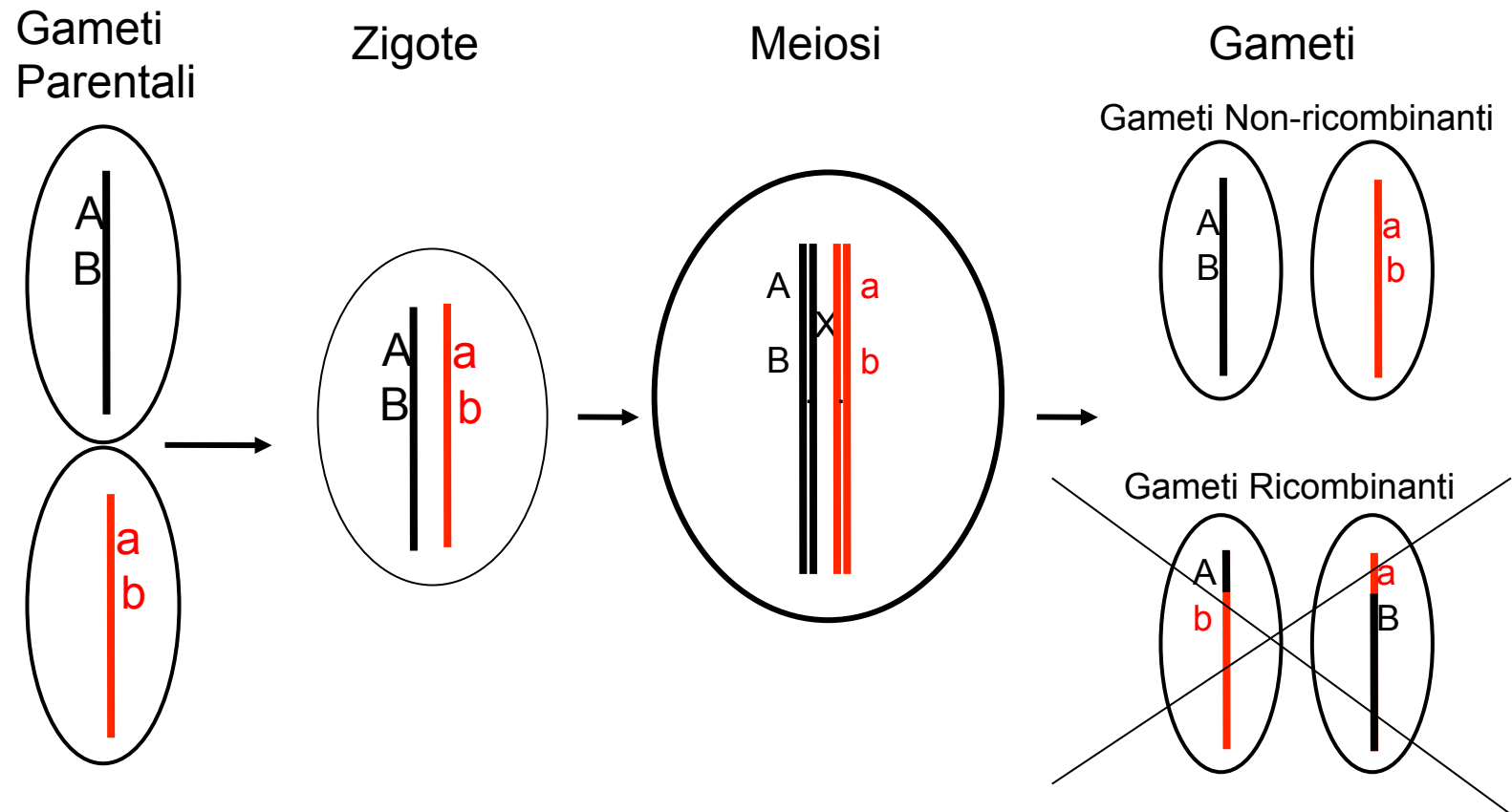
# Se una popolazione è in equilibrio:

- La probabilità di un individuo di avere un determinato genotipo ad un locus e un altro all'altro locus è determinata dal prodotto delle frequenze dei genotipi (ad esempio se gli individui AA hanno una frequenza genotipica = 0.3 e gli individui bb una frequenza genotipica = 0.2, gli individui AAbb avranno una frequenza =  $0.2 \times 0.3 = 0.06$ )
- Gli aplotipi possono essere calcolati dalle frequenze degli alleli che li costituiscono  $f(AB) = f(A) * f(B)$

# Crossing over e gametogenesi

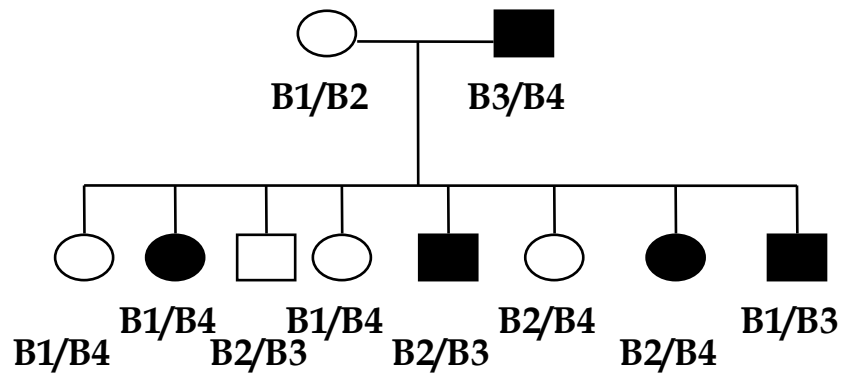


# Crossing over e gametogenesi

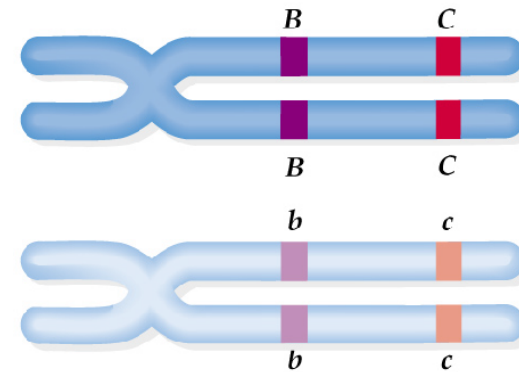


# Linkage/non linkage

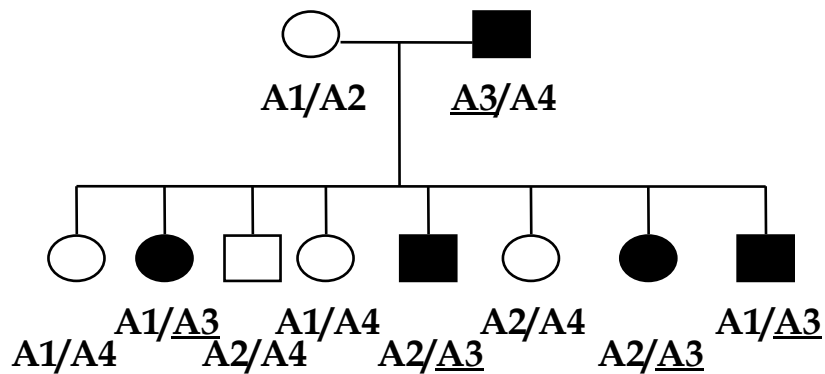
Assenza di cosegregazione



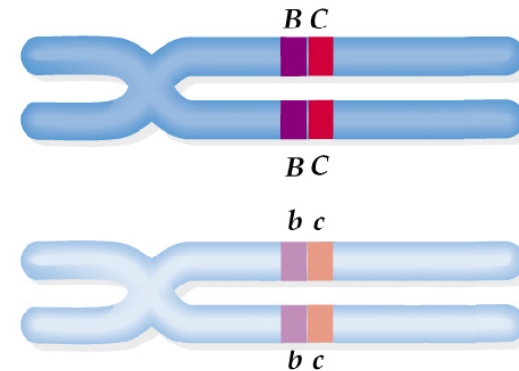
=



Presenza di cosegregazione



=



# Se una popolazione E' invece in Linkage disequilibrium ...

- Se due alleli in due diversi loci sono associati più frequentemente di quanto sia predetto dalle loro frequenze individuali essi sono in *linkage disequilibrium* (ad esempio se gli individui AA hanno una frequenza genotipica = 0.3 e gli individui bb una frequenza genotipica = 0.2 e gli individui AAbb hanno una frequenza = 0.2)



# Per stimare il linkage disequilibrium si usa i parametri D e D'

---

$$D = f(AB) - f(A) * f(B)$$

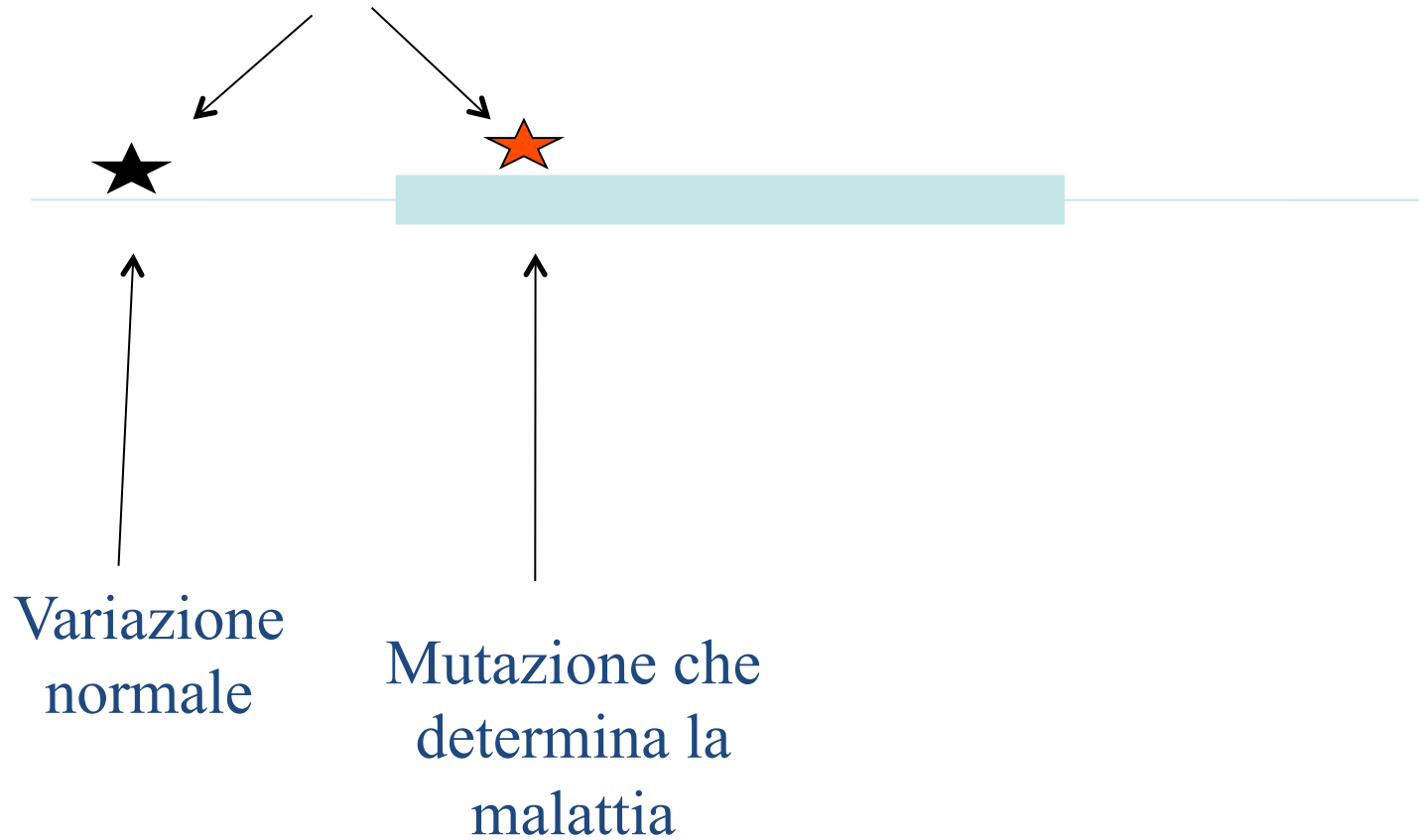
- Se A e B sono in equilibrium,  $D = 0$ .
- Linkage disequilibrium, quindi, è  $D \neq 0$ .

Si usa nella sua forma normalizzata D' che da un valore da 0 a 1

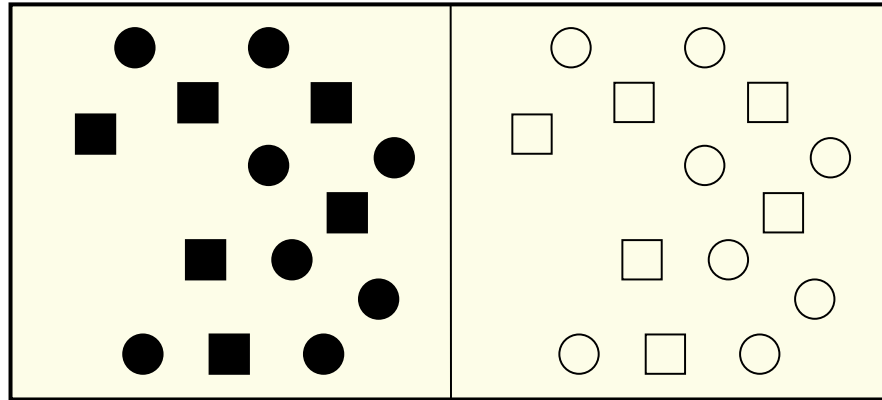
$$D' = D / D_{\max}$$

# Studi di associazione

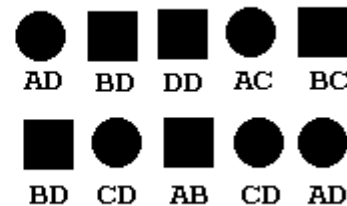
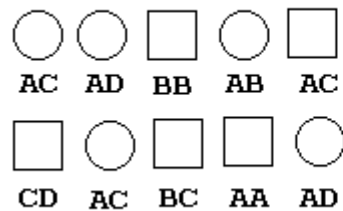
**Linkage disequilibrium)**



# Studi di associazione (linkage disequilibrium)



- Si verifica l'ipotesi che un particolare allele di un sistema polimorfico sia presente con maggiore frequenza tra gli affetti che tra i non affetti.



Le forze

# Le forze che modificano la struttura genetica di una popolazione

Queste due frasi dicono, quasi, la stessa cosa

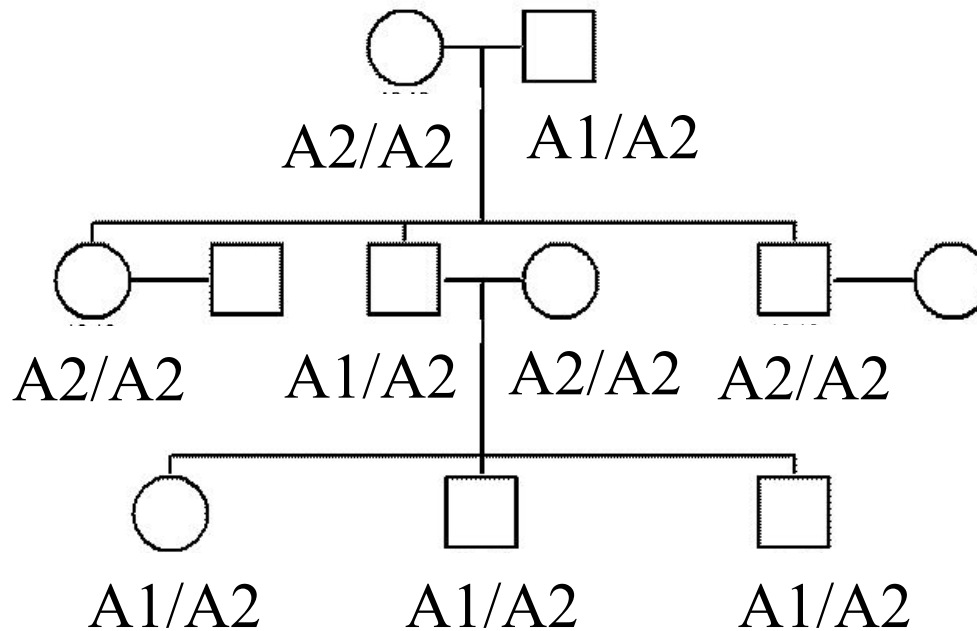
- Le forze che influenzano struttura genetica di una popolazione sono:
  - La grandezza della popolazione
  - L'accoppiamento non casuale
  - La migrazione
  - Il tasso di neomutazione
  - La selezione naturale
- La legge di H-W funziona se ...
  - Una popolazione grande
  - Un accoppiamento casuale (random mating)
  - Nessuna migrazione importante
  - Nessuna variazione del tasso di neomutazione
  - Nessuna pressione selettiva

- Le forze che influenzano la struttura genetica di una popolazione sono:
  - **La grandezza della popolazione**
  - L'incrocio non casuale
  - La migrazione
  - Il tasso di neomutazione
  - La selezione naturale

# Deriva genica (Drift genetico)

- La grandezza della popolazione influenza le frequenze geniche per il fenomeno della deriva genica
- Per deriva genica si intende il cambio casuale delle frequenze geniche dovuto alla finitezza della popolazione

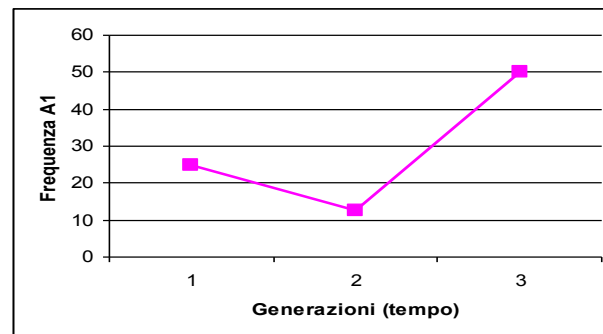
# Deriva genica



$$A1 = 1/4 = 25\%$$

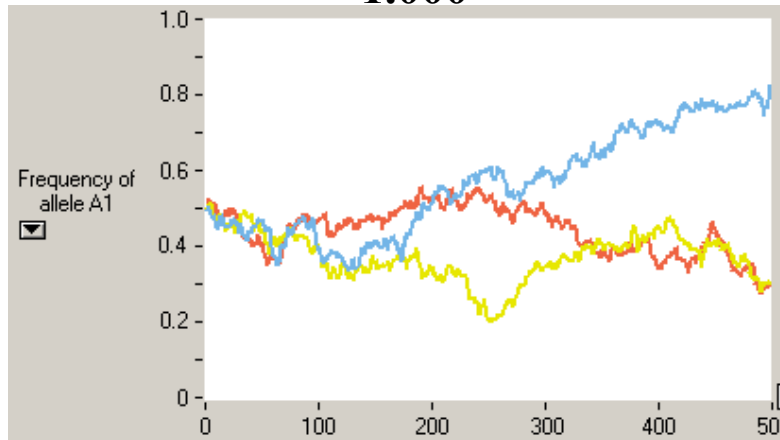
$$A1 = 1/8 = 12.5\%$$

$$A1 = 3/6 = 50\%$$

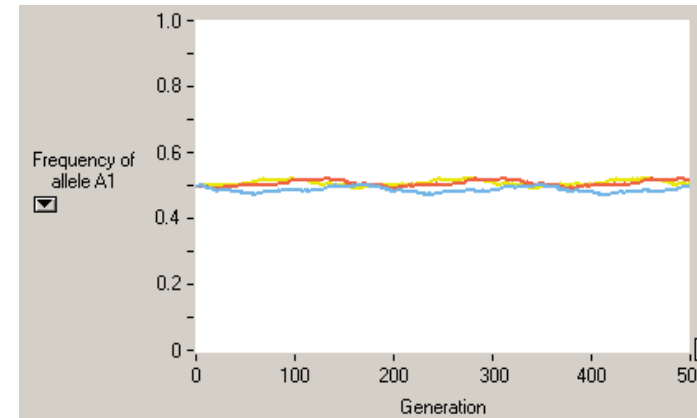


# Effetto della dimensione della popolazione

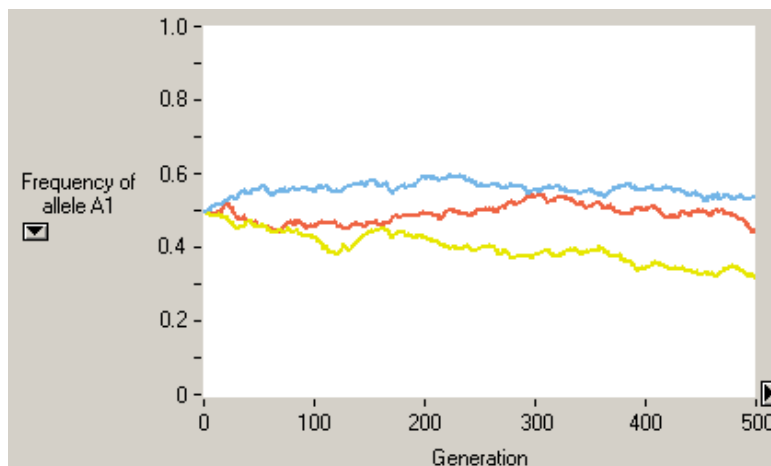
**1.000**



**100.000**



**10.000**



- Le forze che influenzano la struttura genetica di una popolazione sono:
  - La grandezza della popolazione
  - **L'incrocio non casuale**
  - La migrazione
  - Il tasso di neomutazione
  - La selezione naturale

# Che cosa è il random mating

- La probabilità di un individuo di incrociarsi con un altro che abbia un particolare genotipo è uguale alla frequenza generale del genotipo in questione nella popolazione

# Incroccio casuale = unione casuale dei gameti

		Spermatozoi	
		$A_1$	$A_2$
Ovocellule	$A_1$	$p_1$	$p_2$
	$A_2$	$p_1$	$p_2$

$A_1 A_1$ $p_1^2$	$A_2 A_1$ $p_2 p_1$
$A_1 A_2$ $p_1 p_2$	$A_2 A_2$ $p_2^2$

Frequenze nei figli:

$$A_1 A_1 = p_1^2$$

$$A_1 A_2 = 2 p_1 p_2$$

$$A_2 A_2 = p_2^2$$

# Random mating nelle popolazioni umane

- Nelle popolazioni umane il mating può essere casuale per alcuni tratti e non casuale per altri.

Il mating non è casuale, per esempio, per il colore della pelle, per l'altezza o per il peso



# Per la maggioranza dei caratteri in mating è casuale

- Il mating è casuale per tutti quei caratteri che non possono essere “visti” facilmente da un individuo (ad esempio per il gruppo sanguigno o per un polimorfismo del DNA)
- Infatti, tendenzialmente, gli individui cercano nel partner segni esterni della presenza di “geni buoni” (altezza, robustezza, simmetria ecc.)

- Le forze che influenzano la struttura genetica di una popolazione sono:
  - La grandezza della popolazione
  - L'incrocio non casuale
  - **La migrazione**
  - Il tasso di neomutazione
  - La selezione naturale

# Le migrazioni sono elementi strutturali della storia della specie Homo Sapiens



Saarbrücken 1958

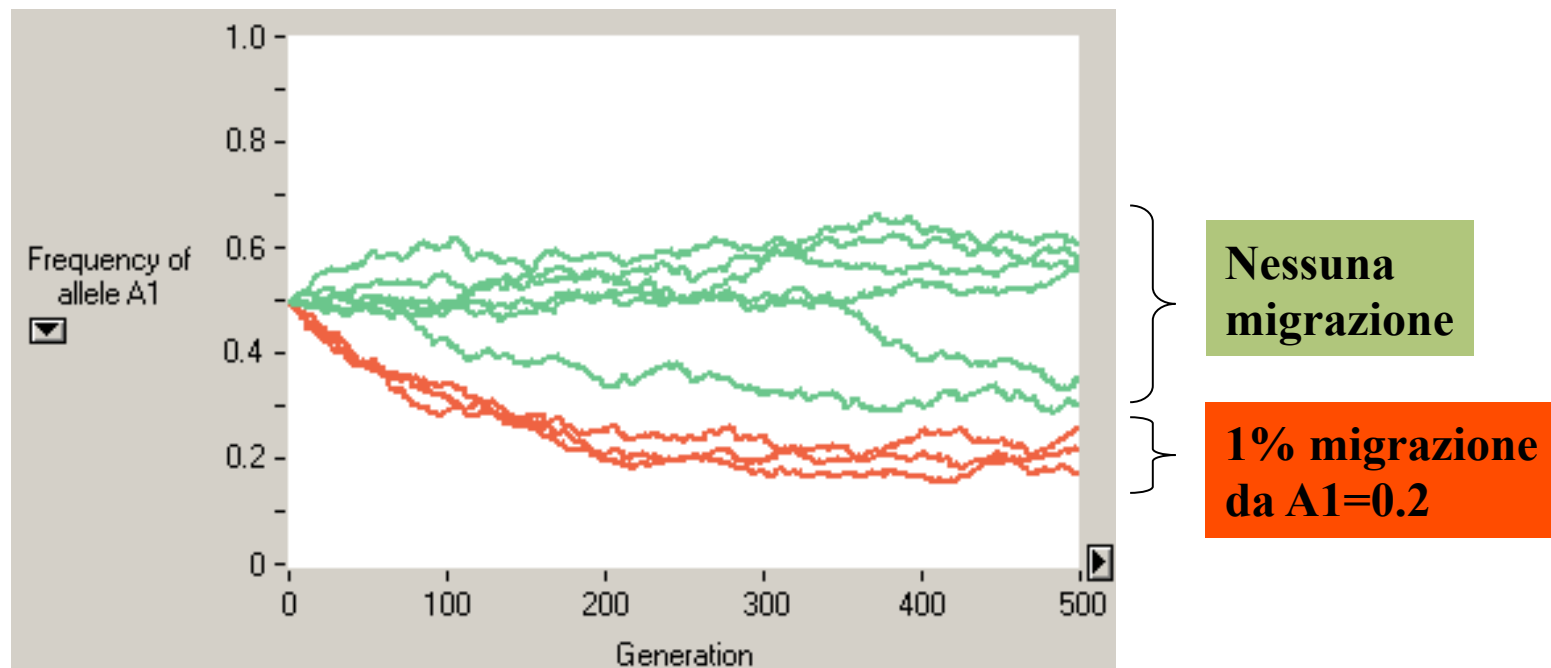


Treviso 2001

- Ovviamente, l'effetto della migrazione sulla struttura genetica della popolazione sarà evidente se la popolazione ospite realmente di incrocia con i migranti
- Se ciò non avviene, la “popolazione” sarà nei fatti costituita da due popolazioni una sull'altra. Questa situazione si definisce come **stratificazione** della popolazione

# Effetto della migrazione

Nella popolazione entra l'1% di migranti provenienti da una popolazione con una frequenza allelica di  $A1 = 0.2$



- Le forze che influenzano la struttura genetica di una popolazione sono:
  - La grandezza della popolazione
  - L'incrocio non casuale
  - La migrazione
  - **Il tasso di neomutazione**
  - La selezione naturale

# Frequenza di mutazioni per generazione

Frequenza media di mutazione nei mammiferi

Mutazioni puntiformi  $0.5 \times 10^{-8}$  per bp

Microdelezioni (1-10bp)  $\sim 10^{-9}$  per bp

Microinserzioni(1-10bp)  $\sim 0.5 \times 10^{-9}$  per bp

## **Eccezioni**

Siti ipermutabili (CpGs)

C->T = 10x media punt.

Simple Sequence Repeats

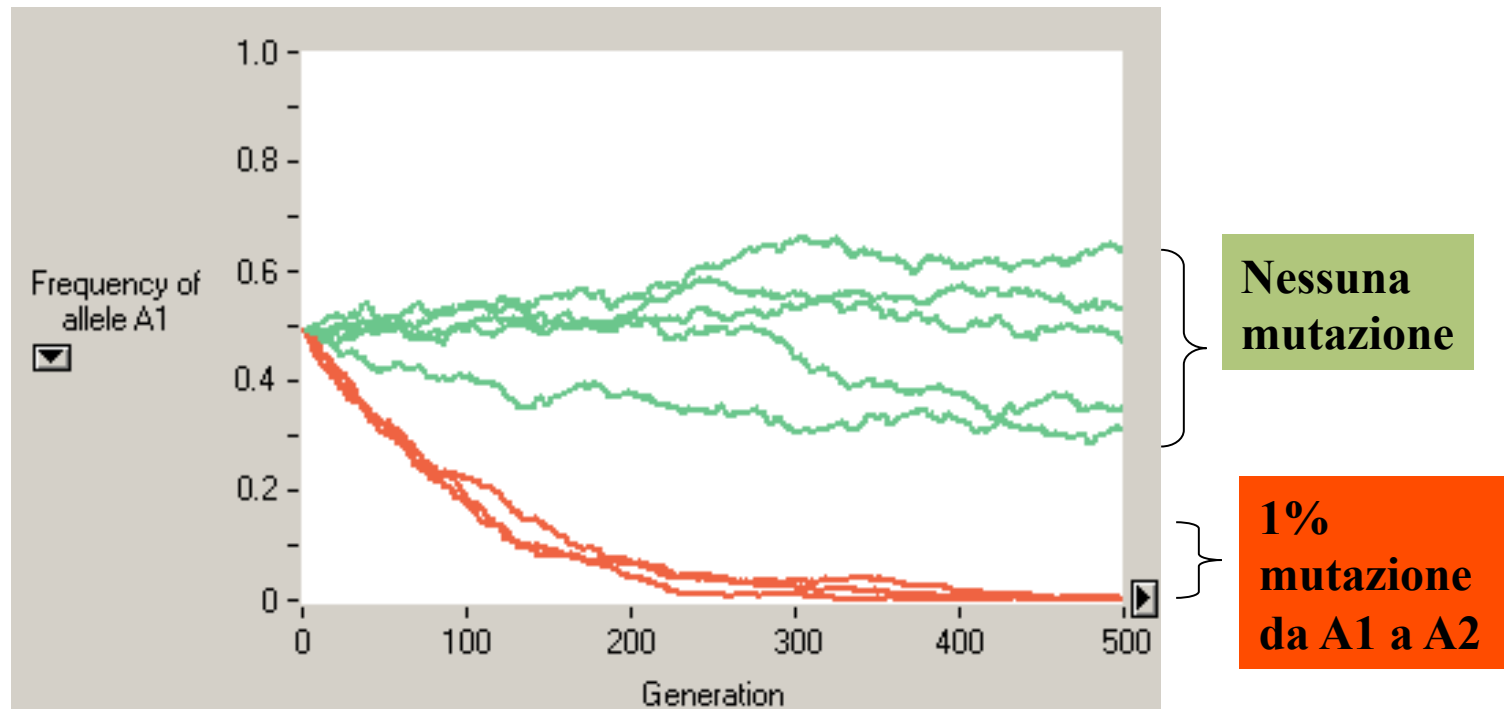
10-1000x media indel rate ( $10^{-4}$ )

DNA mitocondriale

10-100x media punt.

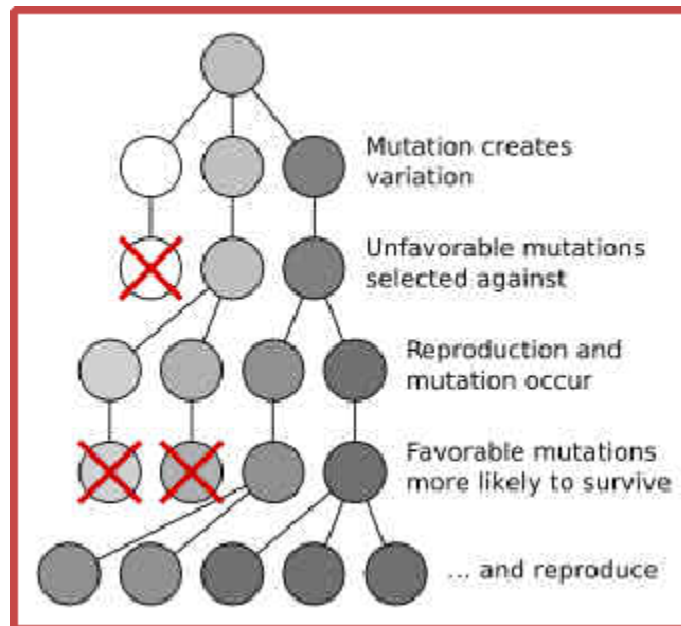
# Effetto della mutazione

A1 muta in A2 nel 1% dei casi



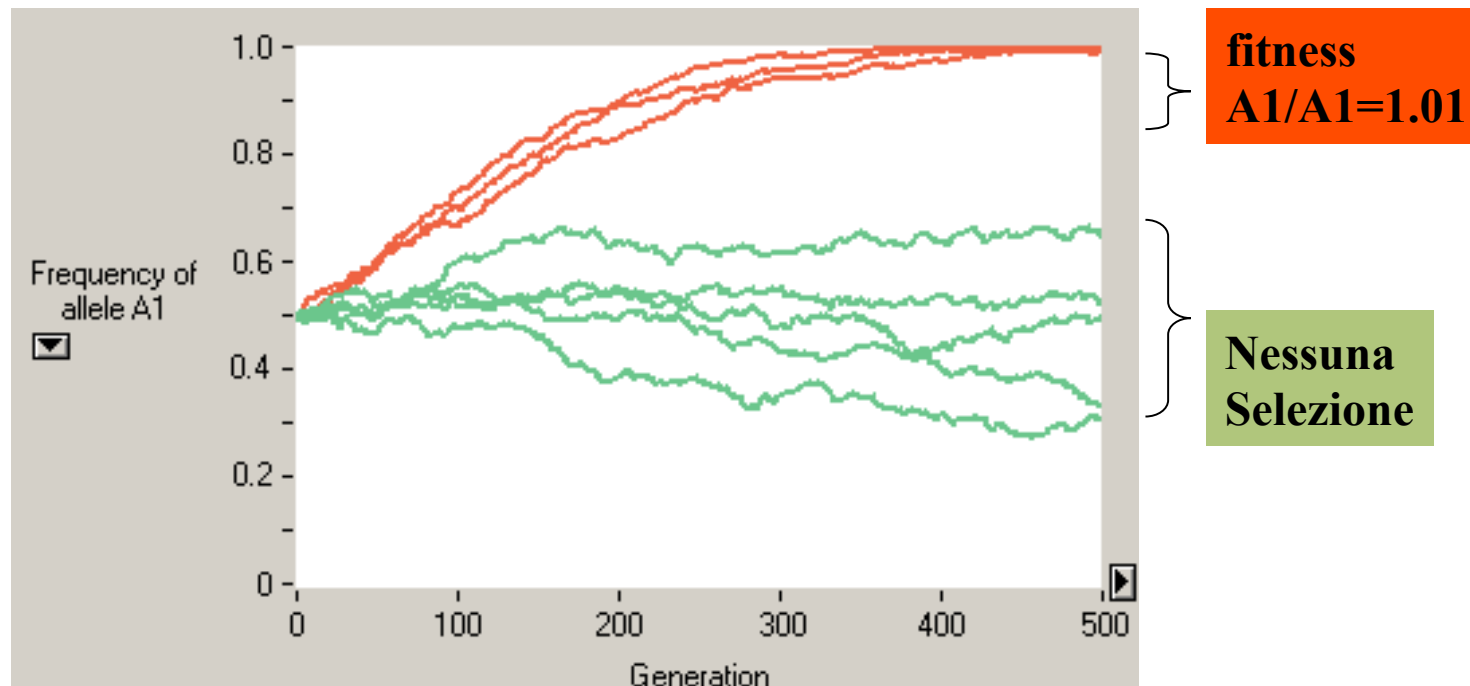
- Le forze che influenzano la struttura genetica di una popolazione sono:
  - La grandezza della popolazione
  - L'incrocio non casuale
  - La migrazione
  - Il tasso di neomutazione
  - **La selezione naturale**

# Selezione Naturale



# Effetto della selezione

Gli individui omozigoti A1/A1 hanno un vantaggio selettivo dell'1% nella riproduzione rispetto agli A2/A2

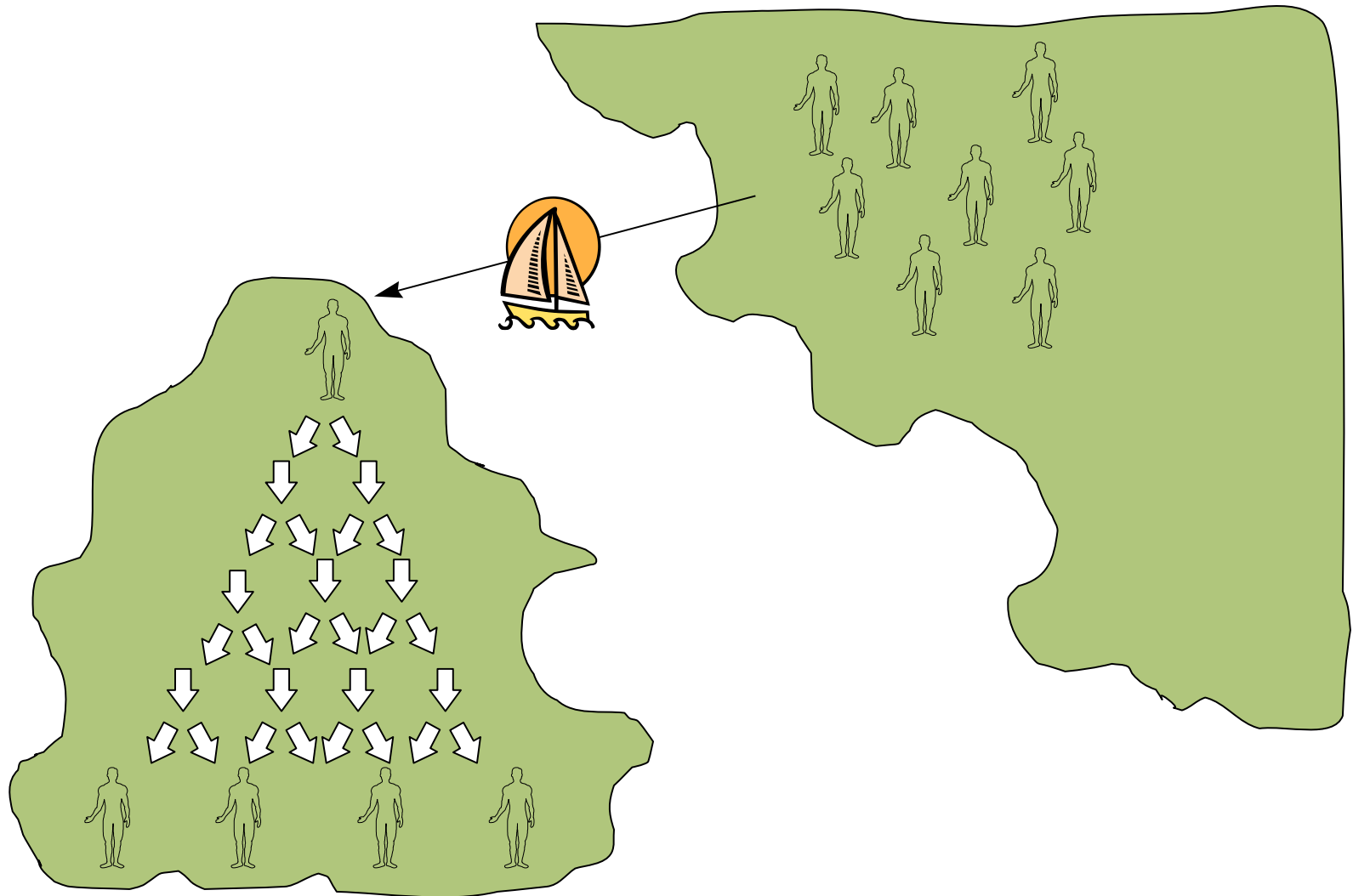


# Eventi particolari che possono influenzare la struttura genetica di una popolazione

- Effetto fondatore
- Effetto “collo di bottiglia” (bottleneck)



# Effetto Fondatore

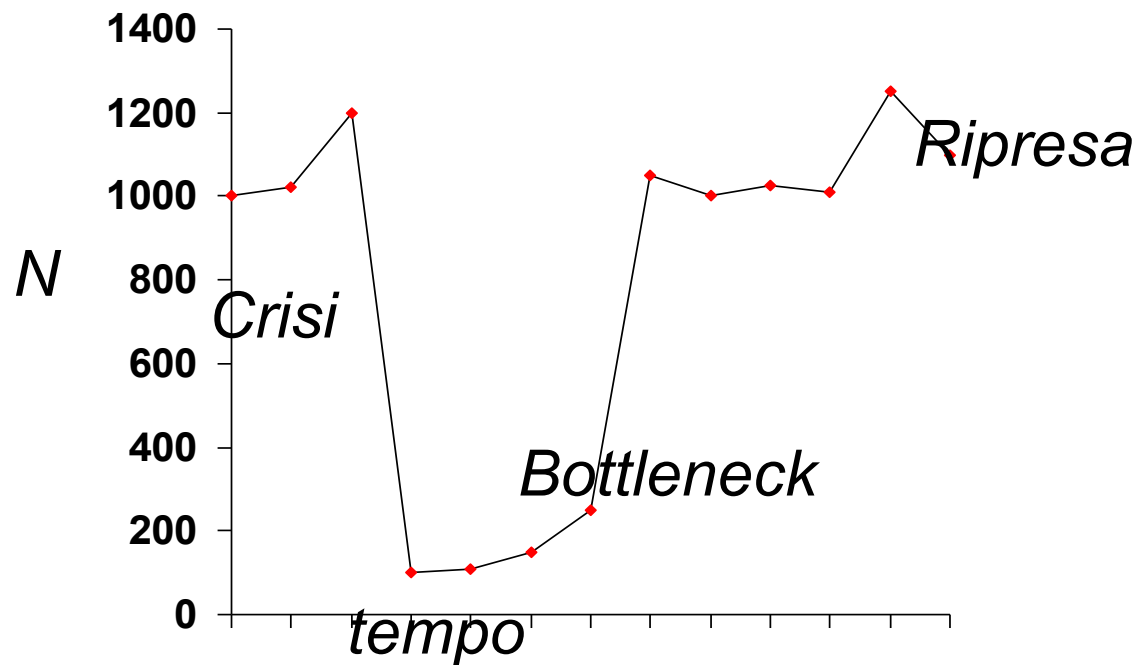


# Effetto fondatore

- Quando un piccolo numero di individui, inclusi portatori di alleli rari, si sposta e “fonda” una comunità che ha poi pochi scambi genetici con le altre popolazioni
- Può portare, per caso, ad un aumento della frequenza in una specifica popolazione di alcune varianti alleliche che sono invece comunemente rare

# Effetto “bottleneck”

- Si verifica un bottleneck quando, per eventi esterni (guerre, catastrofi ecc.) avviene una drammatica riduzione di numero di individui di una popolazione



# Effetto del bottleneck

- In queste condizioni solo una parte del pool genico “si salva” e la popolazione, dopo l’evento, modifica la sua struttura genetica e tende a divenire più omogenea

