GENETICA DI POPOLAZIONI

Le 4 branche della Genetica

Genetica della trasmissione

Studio della trasmissione dei geni da una generazione a quella successiva. L'unità di studio è l'individuo.

Genetica molecolare

Studio della struttura e la funzione dei geni a livello molecolare. L'unità di studio è la cellula.

Genetica delle popolazioni

Studio dell'eredità dei caratteri determinati da uno o pochi geni in gruppi di individui. L'unità di studio è un gruppo di individui.

Genetica quantitativa

Studio dell'eredità dei caratteri determinati dall'azione simultanea di molti geni in gruppi di individui.

L'unità di studio è un gruppo di individui.

Lo scopo della Genetica di popolazioni è identificare la composizione genetica di una popolazione e i fattori che determinano e modificano tale composizione

Compiti della genetica di popolazioni:

- misurare la ``quantità di variazione genetica" esistente nelle popolazioni naturali
- spiegare questa variazione:
- capirne l'origine
- capire come viene mantenuta
- capirne la rilevanza evoluzionistica ed ecologica.

Uno dei principi della genetica di popolazioni è che non ci può essere evoluzione se non c'è variazione genetica



Evoluzione

Adattamento

Conservazione della specie

Biodiversità

Speciazione

La biodiversità

La biodiverità è la varietà degli ecosistemi, delle specie e delle popolazioni all'interno delle specie

Perché è importante mantenere la biodiversità?

- ✓ Per le biorisorse
- ✓ Per i servizi dell'ecosistema
- ✓ Per il piacere estetico
- Per il diritto all'esistenza degli organismi viventi



Una popolazione mendeliana è un insieme di individui che si riproducono tra loro in uno spazio geograficamente determinato e che condividono un insieme dei geni (pool genico; Johannsen, 1903)



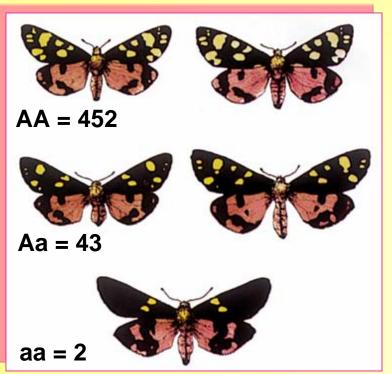


Come si determina la variabilità genetica di una popolazione?

Calcolando le frequenze dei genotipi o degli alleli nella popolazione

Calcolo delle frequenze genotipiche

Panaxia dominula, la falena tigre



$$f(AA) = \frac{\text{numero degli individui } AA}{\text{numero totale degli individui}} = \frac{452}{497} = 0,909$$

$$f(Aa) = \frac{\text{numero degli individui } Aa}{\text{numero totale degli individui}} = \frac{43}{497} = 0,087$$

$$f(aa) = \frac{\text{numero degli individui } aa}{\text{numero totale degli individui}} = \frac{2}{497} = 0,004$$

Una frequenza rappresenta una percentuale o una proporzione ed è di solito espressa come frazione decimale. La somma di tutte le frequenze genotipiche è sempre uguale a 1

Calcolo delle frequenze alleliche

Esistono due metodi per calcolare la frequenza di un allele:

A. Calcolo delle frequenze alleliche sulla base del numero di alleli

$$p = f(A) = \frac{2 \text{ (individui AA) + (individui Aa)}}{2 \text{ (numero totale degli individui)}} = \frac{2 (452) + 43}{2 (497)} = 0,953$$

$$\frac{q = f(a)}{2 \text{ (numero totale degli individui)}} = \frac{2 \text{ (2)} + 43}{2 \text{ (497)}} = 0.047$$

$$p + q = 1$$

B. Calcolo delle frequenze alleliche sulla base delle frequenze genotipiche

$$p = f(A) = f(AA) + \frac{1}{2}f(AA) = 0.909 + \frac{1}{2}(0.087) = 0.953$$

$$q = f(a) = f(aa) + \frac{1}{2}f(Aa) = 0.004 + \frac{1}{2}(0.087) = 0.047$$

$$p + q = 1$$



$$q = f(a) = 1 - p = 1 - 0.953 = 0.047$$

Calcolare le frequenze alleliche e genotipiche del locus della catena β dell'emoglobina nella seguente popolazione della Nigeria

Genotipi osservati su un totale di 3002 individui:

$$AA = 2017$$

$$AS = 783$$

$$SS = 4$$

$$AC = 173$$

$$SC = 14$$

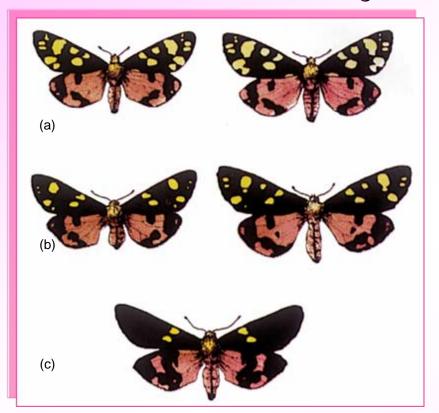
$$CC = 11$$

Frequenze genotipiche per gli alleli relativi al locus del gruppo sanguigno MN in varie popolazioni umane

		FREQUENZE GENOTIPICHE		FREQUENZE ALLELICHE	
Popolazione	M/M	M/N	N/N	p(M)	q(N)
Eschimesi	0.835	0.156	0.009	0.913	0.087
Australiani aborigeni	0.024	0.304	0.672	0.176	0.824
Egiziani	0.278	0.489	0.233	0.523	0.477
Tedeschi	0.297	0.507	0.196	0.550	0.450
Cinesi	0.332	0.486	0.182	0.575	0.425
Nigeriani	0.301	0.495	0.204	0.548	0.452

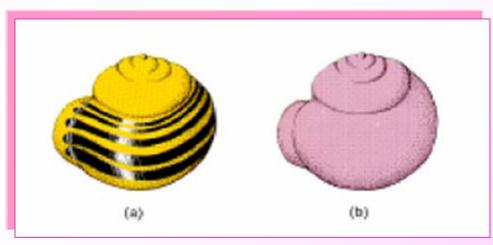
La variabilità a livello morfologico

Panaxia dominula, la falena tigre



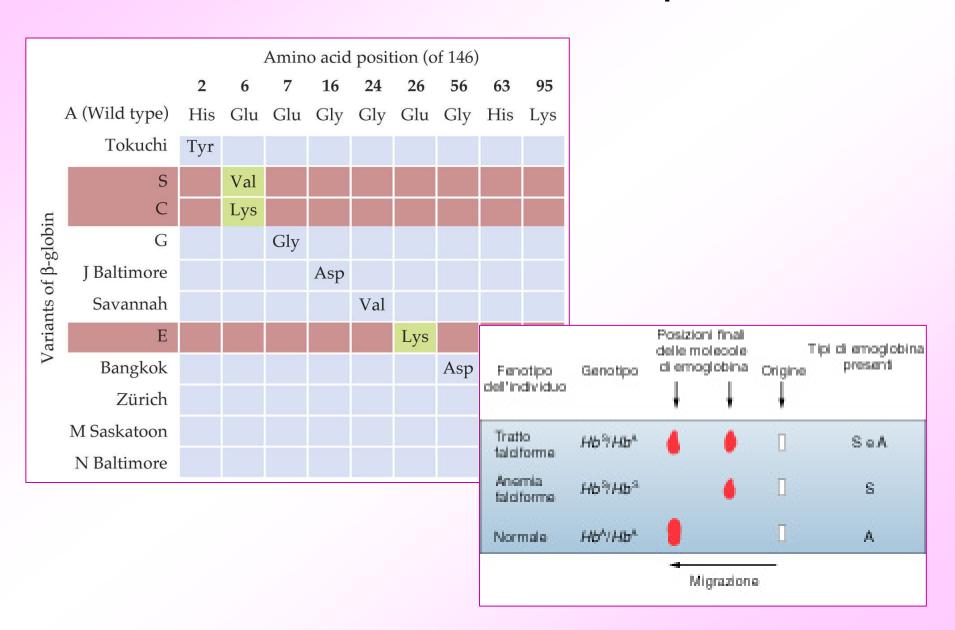
Tre varianti fenotipiche della screziatura: (a) molte chiazze; (b) poche chiazze; (c) pochissime chiazze

Cepea nemoralis, la lumaca terrestre

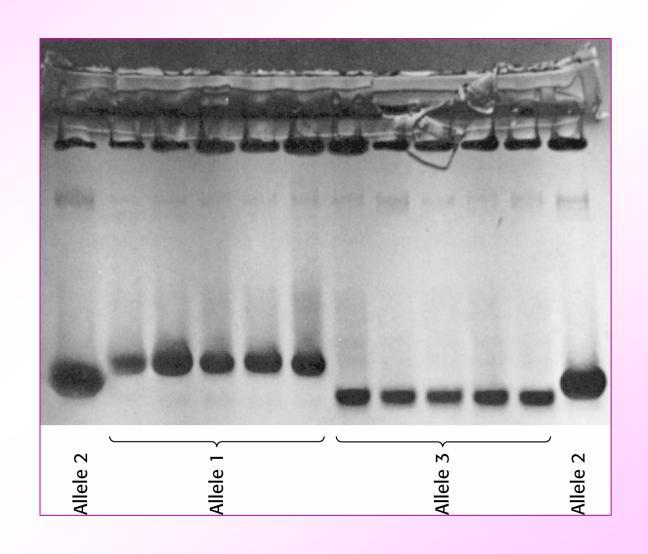


Due varianti fenotipiche del guscio: (a) giallo a strisce; (b) rosa senza strisce

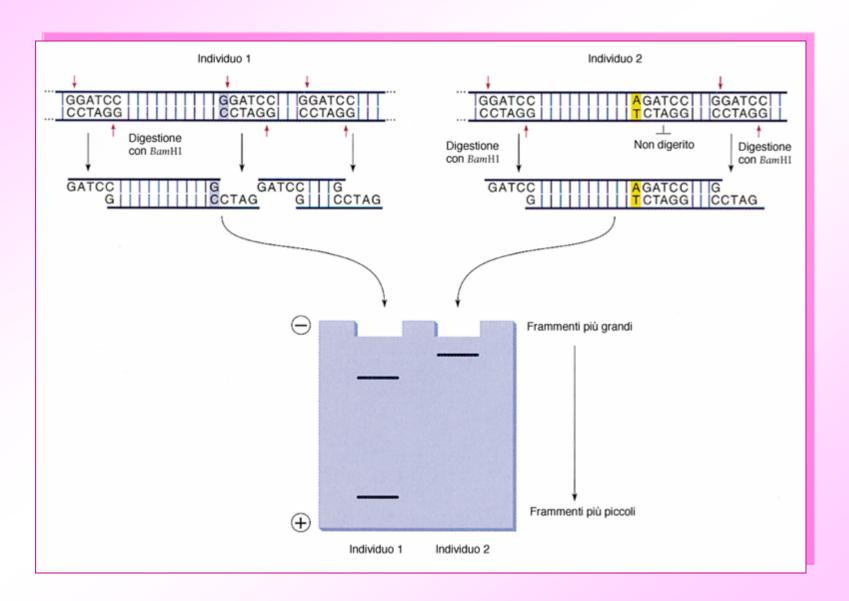
La variabilità a livello proteico



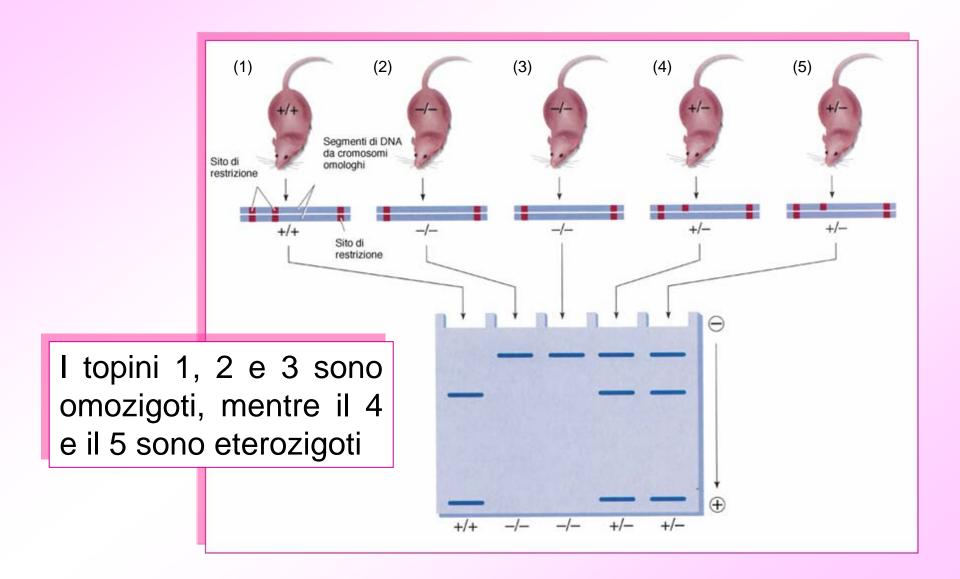
Analisi del polimorfismo proteico mediante elettroforesi



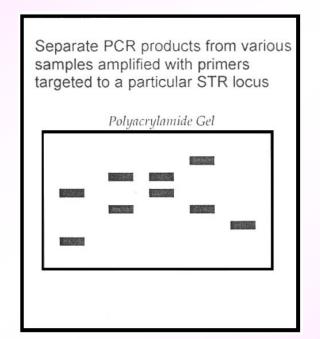
La variabilità a livello del DNA. RFLP: Restriction Fragments Lenght Polimorfisms



La variabilità a livello del DNA. RFLP: Restriction Fragments Lenght Polimorfisms



La variabilità a livello del DNA. STR: Short Tandem Repeats



L'amplificazione di una STR darà origine a due bande se l'individuo è eterozigote un'unica banda se l'individuo è omozigote

Terminologia per descrivere la diversità genetica

Locus: il sito sul cromosoma in cui è localizzato un particolare gene.

Alleli: differenti varianti di un gene.

Genotipo: la combinazione degli alleli presenti in un locus in un individuo. I genotipi sono eterozigoti o omozigoti.

Omozigote: un individuo con due copie dello stesso allele in un locus. Es. AA o aa.

Eterozigote: un individuo con due differenti alleli in un locus. Es. Aa.

Frequenza allelica: la frequenza relativa di un particolare allele in una popolazione.

Polimorfico: la presenza in una specie di due o più alleli in un locus.

Monomorfico: un locus caratterizzato da un solo allele.

Proporzione di loci polimorfici (P): Numero di loci polimorfici / numero totale dei loci campionati. Per esempio, se 3 loci su 10 sono polimorfici e 7 sono monomorfici, allora P= 3/10 = 0.3.

Eterozigosità media (*H*): La somma delle proporzioni degli eterozigoti per tutti i loci / numero totale dei loci campionati. Per esempio, le proporzioni di individui eterozigoti per 10 loci in una popolazione sono 0.2, 0.4, 0.1, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, allora:

$$H = (0.2 + 0.4 + 0.1 + 0 + 0 + 0 + 0 + 0 + 0)/10 = 0.07$$

Diversità allelica (A): Numero medio di alleli per locus. Per esempio, se il numero di alleli per 10 loci è 2, 3, 2, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, allora A= (2+3+2+1+1+1+1+1+1)/10 = 1.4

I vantaggi della variabilità a livello del DNA

- * Maggiore variabilità: solo il 30% dei cambiamenti del DNA determina un cambiamento nelle proteine quindi la variabilità proteica sottostima il vero livello di diversità genetica.
- Le proteine vengono raccolte da campioni di sangue, fegato o rene per gli animali, di foglie e apici radicali per le piante, poiché questi tessuti contengono abbondanti quantità e varietà di proteine solubili. Di conseguenza gli animali devono essere catturati o uccisi. Il DNA può essere estratto da: peli, pelle, piume, feci, urine, gusci d'uovo, squame di pesce, sangue, saliva, spermi, pertanto il campione biologico può essere prelevato in modo non invasivo.
- Il DNA è una macromolecola più stabile delle proteine.

LA LEGGE DI HARDY-WEINBERG

In che modo la sola riproduzione sessuale influenza la struttura genetica (la variabilità) di una popolazione?

La risposta viene fornita dalla legge di Hardy-Weinberg

La legge di Hardy-Weinberg

Assunzioni:

se una popolazione mendeliana è

- a) infinitamente grande
- b) caratterizzata da accoppiamento casuale
- c) non soggetta a mutazioni, migrazioni e selezione naturale

Previsioni:

- 1) Le frequenze alleliche non cambiano al trascorrere delle generazioni, ossia il pool genico non evolve per quel locus.
- 2) Dopo una generazione le frequenze genotipiche per un locus autosomico a due alleli si stabilizzano secondo le proporzioni p² (frequenza di AA), 2pq (frequenza di Aa) e q² (frequenza di aa), in cui p è la frequenza dell'allele A e q quella dell'allele a.

La legge di Hardy-Weinberg afferma che la riproduzione sessuale da sola non causa variazioni delle frequenze alleliche e delle frequenze genotipiche di una popolazione

Le <u>assunzioni</u> della legge di Hardy-Weinberg

Le assunzioni devono essere rispettate non per tutti i geni, ma solo per il gene che si sta prendendo in esame.

La popolazione deve essere:

a) infinitamente grande

Se una popolazione è di dimensioni ridotte, le deviazioni casuali dai rapporti attesi possono causare variazioni nelle frequenze alleliche (deriva genetica).

b) caratterizzata da accoppiamento casuale

La frequenza di accoppiamento tra due genotipi è uguale al prodotto delle loro frequenze. Esempio: f(AA) = 0.6; f(Aa) = 0.3; f(aa) = 0.1

Se l'incrocio è casuale, la frequenza di accoppiamento tra l'omozigote AA e l'eterozigote Aa è uguale al prodotto delle loro frequenze: 0,6 x 0,3 = 0,18.

c) non soggetta a mutazioni, migrazioni e selezione naturale

Il pool genico non deve subire né aggiunte né perdite di alleli poiché vogliamo sapere in che modo la sola riproduzione sessuale (meiosi) influenza il pool genico.

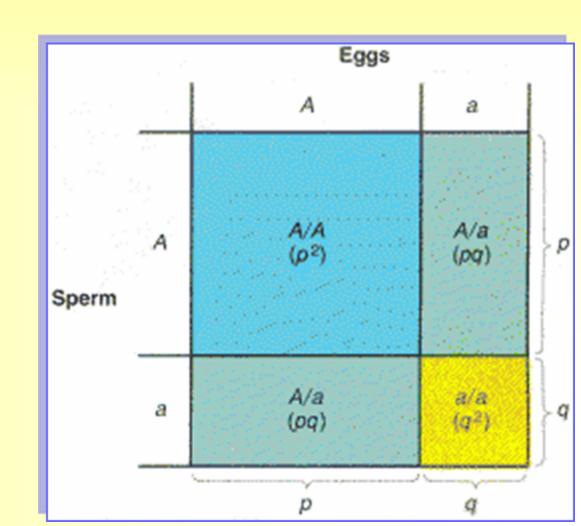
La derivazione della legge di Hardy-Weinberg

$$p = f(A)$$
 $q = f(a)$

All'equilibrio:

$$f(AA) = p^2$$
$$f(Aa) = 2pq$$
$$f(aa) = q^2$$

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



Le frequenze genotipiche rimangono costanti nelle generazioni e dipendono dalle frequenze alleliche

Consideriamo tre ipotetiche popolazioni:

	f(AIA)	f(A/a)	f(a/a)
I	0.3	0.0	0.7
II	0.2	0.2	0.6
III	0.1	0.4	0.5

la frequenza p di A è

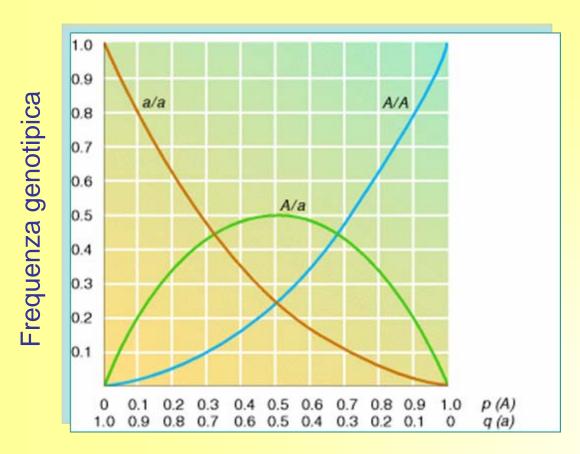
I
$$p = f(A/A) + \frac{1}{2}f(A/a) = 0.3 + \frac{1}{2}(0) = 0.3$$

II $p = 0.2 + \frac{1}{2}(0.2) = 0.3$
III $p = 0.1 + \frac{1}{2}(0.4) = 0.3$

dopo una generazione di accoppiamenti casuali, le tre popolazioni avranno frequenze genotipiche identiche:

$$\frac{A/A}{(0.3)^2 = 0.09} \frac{A/a}{2(0.3)(0.7) = 0.42} \frac{a/a}{(0.7)^2 = 0.49}$$

Relazioni tra i genotipi



Quando una popolazione è in equilibrio di Hardy-Weinberg, le frequenze genotipiche dipendono dalle frequenze alleliche

Frequenza allelica

- Per un locus a due alleli, l'eterozigote rappresenta il genotipo più numeroso quando le frequenze alleliche hanno un valore compreso tra 0,33 e 0,66.
- Quando la frequenza di un allele è bassa, il più raro dei genotipi è l'omozigote per quell'allele.

Le <u>applicazioni</u> della legge di Hardy-Weinberg

E' possibile calcolare le frequenze genotipiche di una popolazione all'equilibrio dalle frequenze alleliche.

E' possibile valutare se una popolazione è in equilibrio di Hardy-Weinberg per un determinato locus o se è in corso un processo evolutivo.

E' possibile stimare la frequenza allelica per un locus caratterizzato da alleli recessivi e alleli dominanti.

La verifica delle proporzioni di Hardy-Weinberg

Per verificare se una popolazione è in equilibrio di Hardy-Weinberg per un determinato locus bisogna calcolare:

- a) le frequenze genotipiche reali;
- b) le frequenze genotipiche attese secondo la legge di Hardy-Weinberg;
- c) utilizzare il test del χ² per verificare se lo scostamento dei valori reali da quelli attesi è dovuto solo al caso;

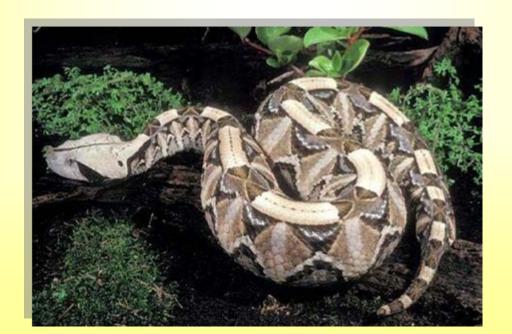
In una popolazione di 2000 vipere del Gabon esiste una differenza genetica relativa ad un singolo locus per il veleno. Gli alleli mostrano dominanza incompleta. La popolazione possiede:

100 individui omozigoti tt (innocui)

800 individui eterozigoti Tt (poco velenosi)

1100 individui omozigoti TT (mortali)

- a. Qual è la frequenza dell'allale t nella popolazione?
- b. I genotipi sono in equilibrio di Hardy-Weinberg?



Le <u>applicazioni</u> della legge di Hardy-Weinberg

E' possibile calcolare le frequenze genotipiche di una popolazione all'equilibrio dalle frequenze alleliche.

E' possibile valutare se una popolazione è in equilibrio di Hardy-Weinberg per un determinato locus o se è in corso un processo evolutivo.

E' possibile stimare la frequenza allelica per un locus caratterizzato da alleli recessivi e alleli dominanti.

Stima delle frequenze alleliche per mezzo della legge di Hardy-Weinberg

Nella popolazione caucasica del Nord America, l'incidenza della fibrosi cistica è pari a 1 individuo su 2000. Essendo la fibrosi cistica una patologia autosomica recessiva, abbiamo che: f(aa) = 1/2000 = 0,0005

Non conoscendo la frequenza degli eterozigoti non possiamo calcolare la frequenza dell'allele a, che dipende dalla frequenza sia degli omozigoti recessivi aa sia degli eterozigoti Aa. Tuttavia possiamo ipotizzare che la popolazione sia in equilibrio di Hardy-Weinberg rispetto a questo locus e ricavare così la frequenza allelica di a:

```
f(aa) = q^2 quindi q = \sqrt{f(aa)} = \sqrt{0,0005} = 0,02

p = 1 - q = 1 - 0,02 = 0,98;

f(AA) = p^2 = 0,98 \times 0,98 = 0,960

f(Aa) = 2pq = 2 (0,02) (0,98) = 0,0392
```

Circa il 4% (1 su 25) della popolazione è portatore dell'allele responsabile della fibrosi cistica

ACCOPPIAMENTO NON CASUALE

Incroci non casuali

Accoppiamento assortativo positivo: scelta di partners simili

Accoppiamento assortativo negativo: scelta di partners diversi

Inbreeding o Inincrocio: accoppiamento tra consanguinei

Esoincrocio o Esogamia o Outcrossing: accoppiamento preferenzialmente tra non consanguinei

L'inincrocio

In natura l'inincrocio si verifica spontaneamente:

- in popolazioni molto piccole
- nelle specie in cui si verifica l'autofecondazione

In natura l'inincrocio si verifica a vari livelli:

- autofecondazione
- accoppiamento tra fratelli e sorelle
- accoppiamento tra cugini primi

Effetto degli incroci non casuali sulla struttura genetica di una popolazione

Tutti i tipi di incroci non casuali non variano le frequenze alleliche in una popolazione, ma possono influire sulle frequenze genotipiche. In particolare l'inincrocio causa un aumento dell'omozigosità rispetto al valore previsto dall'equilibrio di Hardy-Weinberg

Effetti dell'inincrocio sulle frequenze alleliche e genotipiche di una popolazione

- Le frequenze alleliche non variano
- Le frequenze genotipiche variano:

diminuzione degli eterozigoti

aumento degli omozigoti

Omozigosità per discendenza

In un individuo diploide omozigote i due alleli sono identici

- 1. per stato, se non hanno un'origine comune
- 2. per <u>discendenza</u>, se derivano da un progenitore ancestrale comune L'inincrocio viene calcolato tramite il coefficiente di inincrocio (*F*), che rappresenta una misura della probabilità che due alleli siano identici per discendenza:

F può assumere un valore compreso tra 0 e 1:

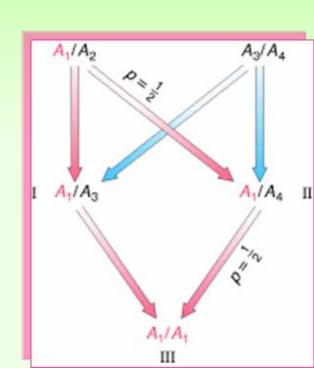
F = 0 quando l'incrocio è casuale

Dopo una generazione di inincrocio abbiamo che:

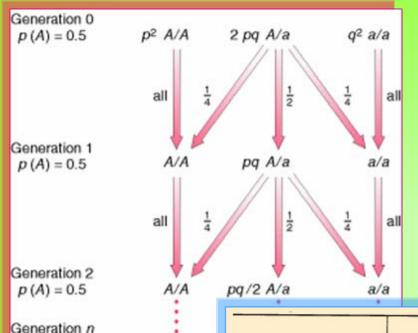
F = 0.5 nell'autofecondazione

F = 0,25 nell'incrocio tra fratelli

F = 0.06 nell'incrocio tra cugini primi



Perdità di eterozigosità dovuta all'autofecondazione, il caso più estremo di inincrocio



~p A/A

p(A) = 0.5

L'autofecondazione ad ogni generazione riduce della metà la quota degli eterozigoti presenti nella popolazione, sino a che tutti i genotipi non saranno omozigoti

(n)		Frequenze di genotipi				
(po	Generazione	AA	Aa	aa		
	0	0	1	0		
	1	1/4	1/2	1/4		
	2	1/4 + 1/8 = 3/8	1/4	1/4 + 1/8 = 3/8		
	3	3/8 + 1/16 = 7/16	1/8	3/8 + 1/16 = 7/16		
	4	7/16 + 1/32 = 15/32	1/16	7/16 + 1/32 = 15/32		
	5	15/32 + 1/64 = 31/64	1/32	15/32 + 1/64 = 31/64		
	<u>n</u>	$[1-(1/2)^n]/2$	$(1/2)^n$	$[1-(1/2)^n]/2$		
	∞	1/2	0	1/2		

Nell'inincrocio la frequenza dei genotipi si discosta dai valori dell'equilibrio di Hardy–Weinberg nel modo seguente:

$$f(AA) = p^{2} + Fpq$$

$$f(Aa) = 2pq - 2Fpq$$

$$f(aa) = q^{2} + Fpq$$

La quota degli eterozigoti diminuisce di un fattore pari a 2*Fpq*, e metà di questo valore (*Fpq*) viene aggiunto a quella di ogni omozigote.

Frequenze genotipiche in regime di accoppiamento casuale confrontate con quelle in popolazioni con coefficienti di inincrocio *F*

			Genotipi	
Popolazione	F	A/A	A/a	a/a
Accoppiamento casuale	0	p^2	2pq	q^2
Con inincrocio	F	p² + Fpq	2pq (1 - F)	$q^2 + Fpq$

Gli effetti deleteri dell'inincrocio

In genere, l'effetto dell'inincrocio all'interno di una popolazione è dannoso poiché l'aumento della proporzione degli omozigoti favorisce la probabilità che alleli recessivi deleteri e letali si combinino a generare omozigoti con un fenotipo dannoso (derepressione da inincrocio).

Esempio: a = allele che provoca una malattia genetica q = f(a) = 0.01

Se la popolazione si incrocia in modo casuale, allora F = 0 e la frequenza degli individui omozigoti recessivi è:

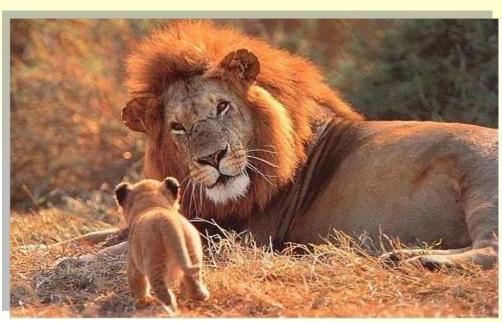
 $f(aa) = q^2 = (0,01)^2 = 0,0001$ ossia solo un individuo su 10000 manifesterà la malattia.

Se gli incroci avvengono tra fratelli e sorelle, allora F = 0.25 e la frequenza degli individui omozigoti recessivi diventa: $f(aa) = q^2 + Fpq = (0.01)^2 + (0.99)(0.01)(0.25) = 0.0026$ ossia 26 individui circa su 10000 manifesteranno la malattia.

Alcune specie per cui l'inincrocio è deleterio



Il passero cantore



Il leone



La trota iridea



Il gheppio americano

Quando l'inincrocio non è dannoso

L'autofecondazione rappresenta, in molti casi, un grosso vantaggio in quanto comporta un notevole <mark>risparmio di tempo e di energie.</mark> Infatti essa si sarebbe evoluta e mantenuta proprio in quei gruppi in cui la variabilita poteva essere di secondaria importanza per sopravvivenza: e' il caso, in particolare, di alcuni invertebrati e pesci, particolarmente lenti parassiti per i quali l'incontro con un partner sessuale puo' risultare generalmente difficile o probabile.



La lumaca di terra