

GENETICA DI POPOLAZIONI

Branca della genetica che, in seguito all'applicazione di strumenti anche matematici e statistici, studia i **geni in gruppi di individui (popolazioni)**.

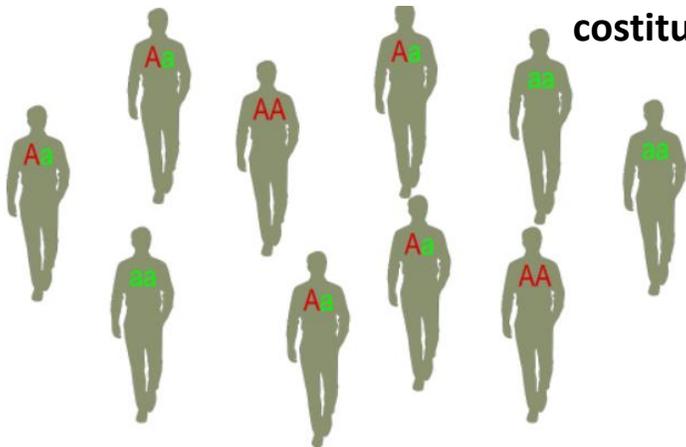


POPOLAZIONE

- Gruppo di individui di una stessa specie che si riproducono tra loro in un certo spazio e in un determinato periodo.
- Gruppo di individui da cui è stato preso il campione per uno studio.



- Variazioni alleliche tra gli individui
- Trasmissione delle varianti alleliche nel corso delle generazioni
- Influenza di forze evolutive sistematiche (selezione naturale) e casuali sui cambiamenti temporali nella costituzione genica



La base teorica della **genetica di popolazione** è rappresentata dalla **TEORIA DELLE FREQUENZE ALLELICHE**.

In una popolazione, ogni gene può essere presente sotto forma di **più alleli**.

La **frequenza allelica** misura quanto è comune un determinato allele all'interno di una popolazione. Consente di calcolare la proporzione di tutti gli alleli di un gene.

Frequenza dei diversi alleli del gene considerato di una popolazione.



Per ogni gene è possibile calcolare le frequenze degli omozigoti e degli eterozigoti.

Sulla base delle frequenze alleliche è possibile predire le frequenze genotipiche in una popolazione



Stima FREQUENZE ALLELICHE

Popolazioni molto grandi sono difficili da studiare → Studio di un campione rappresentativo di una popolazione

Stima frequenze alleliche per il gruppo sanguigno MN

gene localizzato sul cromosoma 4 → alleli L^M ed L^N

calcolo incidenza alleli



Stima frequenze alleli L^M ed L^N

ogni individuo possiede due alleli di un dato gene

Alleli presenti nel campione?

Frequenza allele L^M (p)?

Frequenza allele L^N (q)?

Frequenza dei gruppi sanguigni M-N in un campione di 6.129 individui

Gruppo sanguigno	Genotipo	Numero di individui
M	$L^M L^M$	1.787
MN	$L^M L^N$	3.039
N	$L^N L^N$	1.303

$$6129 \times 2 = 12258$$

$$0,5395 \leftarrow [(1787 \times 2) + 3039] / 2$$

$$0,4605$$

Dato che gli alleli per questo gene sono solo 2 la somma delle loro frequenze sarà 1 → $p + q = 1$

PRINCIPIO DI HARDY-WEINBERG

Esiste una relazione matematica **frequenze alleliche - frequenze genotipiche**?

Nell'ambito di una popolazione, conoscendo le **frequenze alleliche**, è possibile predire le **frequenze genotipiche**?

In una popolazione, dato un gene che presenta 2 alleli (**A, a**)

p = frequenza di **A** in uova/spermatozoi

q = frequenza di **a** in uova/spermatozoi

		Uova	
		A (p)	a (q)
Spermatozoi	A (p)	AA p^2	Aa pq
	a (q)	Aa pq	aa q^2

Genotipo Frequenza attesa

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

FREQUENZE GENOTIPICHE DI HARDY-WEINBERG → → → Solo se rispettate alcune condizioni:

Espansione del binomio

$$(p + q)^2 = p^2 + 2pq + q^2$$

- Assenza mutazioni;
- Popolazione isolata (assenza migrazioni);
- Garantita sopravvivenza della progenie fino all'età adulta e capacità riproduttiva;
- Stessa sopravvivenza/capacità riproduttiva dei diversi genotipi;
- Accoppiamento casuale degli individui rispetto al gene considerato o dei diversi genotipi

Se garantite queste condizioni, **frequenze genotipiche ed alleliche saranno conservate nel corso delle generazioni successive.**

(EQUILIBRIO DI HARDY-WEINBERG)

Assenza fattori interferenti
ASSENZA EVOLUZIONE!

Se in una popolazione le frequenze genotipiche non rispettano l'equilibrio H-W o le frequenze alleliche cambiano nel tempo sono in atto un **PROCESSI EVOLUTIVI.**

Applicazioni principio Hardy-Weinberg
Es. Gruppo sanguigno MN

È possibile risalire dalle frequenze alleliche alle frequenze genotipiche?

Frequenza allele L^M (p) → 0,5395

Frequenza allele L^N (q) → 0,4605

Frequenza dei gruppi sanguigni M-N in un campione di 6.129 individui		
Gruppo sanguigno	Genotipo	Numero di individui
M	$L^M L^M$	1.787
MN	$L^M L^N$	3.039
N	$L^N L^N$	1.303

Genotipo	Frequenza Hardy-Weinberg (attese)	
$L^M L^M$	p^2	0,2911
$L^M L^N$	$2pq$	0,4968
$L^N L^N$	q^2	0,2121

Esiste accordo tra frequenze stimate e dati originari?

Tavola dei valori critici di chi-quadro (χ^2) al 5%^a

Gradi di libertà	Valore critico al 5%
1	3,841
2	5,991
3	7,815
4	9,488
5	11,070
6	12,592
7	14,067
8	15,507
9	16,919
10	18,307
15	24,996
20	31,410
25	37,652
30	43,773

$$\chi^2 = \sum \frac{(\text{Osservato} - \text{Atteso})^2}{\text{Atteso}}$$

Genotipo	Numero atteso	
$L^M L^M$	p^2	0,2911 x 6129 = 1784,2
$L^M L^N$	$2pq$	0,4968 x 6129 = 3044,8
$L^N L^N$	q^2	0,2121 x 6129 = 1300

Test del χ^2
 $\chi^2 = 0,0223$

Gradi di libertà 3-2 = 1

Le frequenze genotipiche attese sono in accordo con le osservate il principio di Hardy-Weinberg!
 (Genotipi del sistema M-N rispettano proporzioni di Hardy-Weinberg)

Accoppiamenti casuali, non legati al gruppo sanguigno

^aDa R. A. Fisher and Yates, 1943, *Statistical Table for Biological, Agricultural, and Medical Research*. Oliver and Boyd, London.

Applicando il principio Hardy-Weinberg,
è possibile risalire alle frequenze alleliche partendo dalle frequenze genotipiche?

Applicazioni principio Hardy-Weinberg

Es. PKU

Fenilchetonuria (PKU) ← sindrome metabolica recessiva (incidenza ~ 0,0001)

non vi è differenza fenotipica tra omozigoti sani ed eterozigoti!

Qual è la frequenza dell'allele mutante per la PKU?

Genotipo

PP

Pp

pp

Frequenza Hardy-Weinberg

p²

2pq

q²

$q^2 = 0,0001 \rightarrow q = \sqrt{0,0001} = 0,01$
1% degli alleli della popolazione è mutante

Considerando il principio di Hardy-Weinberg, è possibile calcolare anche la **frequenza attesa degli eterozigoti** nella popolazione?

$$p + q = 1 \rightarrow p = 1 - 0,01 = 0,99$$

$$\text{Frequenza portatori } (2pq) = 2 (0,99) (0,01) = 0,0198$$

~ 2% portatori
nella popolazione

È possibile estendere il **principio Hardy-Weinberg** anche a

- **geni X-linked (es. daltonismo)**
- **geni con allelia multipla (es. gruppi sanguigni ABO)**

Daltonismo

Si assume che le frequenze alleliche uguali nei due sessi

Frequenze alleliche (calcolate dai maschi)

$p(C) = 0,88$

$q(c) = 0,12$

Nord Europa

Uomini → 12% daltonici



Sesso	Genotipo	Frequenza Hardy-Weinberg	Fenotipo	
<i>Maschio</i>	<i>C</i>	$p = 0,88$	normale	} Frequenze alleliche calcolate considerando i maschi
	<i>c</i>	$q = 0,12$	daltonico	
<i>Femmina</i>	<i>CC</i>	$p^2 = 0,77$	normale	} Frequenze genotipiche calcolate mediante il principio di Hardey-Weinberg
	<i>Cc</i>	$2pq = 0,21$	normale	
	<i>cc</i>	$q^2 = 0,02$	daltonico	

Dalle frequenze alleliche nei maschi è stato possibile risalire alle frequenze genotipiche nelle femmine.

Gruppi sanguigni ABO (allelia multipla → I^A, I^B, i)

Frequenze alleliche → p, q, r

Espansione del trinomio $(p + q + r)^2 = p^2 + q^2 + r^2 + 2pq + 2qr + 2pr$

Gruppo	Genotipo	Frequenza Hardy-Weinberg
<i>A</i>	$I^A I^A$	p^2
	$I^A i$	$2pr$
<i>B</i>	$I^B I^B$	q^2
	$I^B i$	$2qr$
<i>AB</i>	$I^A I^B$	$2pq$
<i>0</i>	ii	r^2

Fattori interferenti con il principio di Hardy-Weinberg

- Accoppiamenti non casuali
- Diversa capacità di sopravvivenza/riproduzione
- Popolazione unitaria, ma con gruppi isolati
- Migrazioni (unioni popolazioni)

Accoppiamenti non casuali

Gli individui si uniscono in base alla correlazione genetica (**unione tra consanguinei**)



Diminuzione eterozigoti, aumento omozigoti rispetto al principio Hardy-Weinberg

Ipotizzando che nella popolazione ci sia un gene con due alleli (A, a) si osserveranno i genotipi AA, Aa, aa .



Genotipo	Frequenza con unione tra consanguinei
AA	$p^2 + pqF$
Aa	$2pq - 2pqF$
aa	$q^2 + pqF$

Bisogna tener conto del coefficiente di inincrocio ($F \rightarrow 0 \div 1$)

← diminuzione della frequenza degli eterozigoti.

Per ogni omozigote (AA, aa) si ha un aumento della frequenza pari ad $\frac{1}{2}$ della diminuzione della frequenza degli eterozigoti.

Le variazioni nelle frequenze genotipiche sono direttamente proporzionali al coefficiente di inincrocio.

Caso limite $\rightarrow F = 1$
(popolazione con inincrocio completo)

$$2pq - 2pq = 0$$



Genotipo	Frequenza con $F = 1$
AA	p
Aa	0
aa	q

$$AA \rightarrow p^2 + pq \rightarrow (p \cdot p) + pq \rightarrow p(p + q) \rightarrow p$$

Fattori interferenti con il principio di Hardy-Weinberg

- Accoppiamenti non casuali
- Diversa capacità di sopravvivenza/riproduzione
- Popolazione con gruppi isolati
- Unioni popolazioni (migrazioni recenti)

Popolazione di *Drosophila* che si accoppia in modo casuale
Gene autosomico, con 2 alleli: A_1 e A_2

Campione 200 individui adulti

Genotipo	Osservati	Attesi
A_1A_1	26	46,1
A_1A_2	140	99,8
A_2A_2	34	54,1

Frequenze genotipiche attese secondo H-W in base alle frequenze alleliche riscontrate nel campione di moscerini

$$p^2 \rightarrow 0,48 \times 0,48 = 0,2304$$

$$0,2304 \times 200 = 46,08$$

Frequenza allele $A_1 \rightarrow 0,48$

$$(26 \times 2 + 140) / (2 \times 200) = 0,48$$

Frequenza allele $A_2 \rightarrow 0,52$

$$1 - 0,48 = 0,52$$

osservati \neq attesi

Eterozigoti con più alta frequenza genotipica rispetto agli attesi.



Maggiore probabilità di sopravvivenza per gli eterozigoti rispetto agli omozigoti

Frequenze genotipiche osservate sono in disaccordo con quelle attese secondo l'equilibrio di Hardy-Weinberg.

Fattori interferenti con il principio di Hardy-Weinberg

- Accoppiamenti non casuali
- Diversa capacità di sopravvivenza/riproduzione
- **Popolazione con gruppi isolati (non uniforme)**
- **Unioni popolazioni (migrazioni)**



Barriere geografiche/ecologiche → differenze genetiche

Una **popolazione** viene definita **panmittica** quando non esistono barriere geografiche/ecologiche all'accoppiamento tra gli individui.

In natura, tuttavia, sono comuni situazioni in cui esistono barriere all'accoppiamento all'interno della popolazione.



Es. Specie di pesci che vivono in ambienti idrici a connessione intermittente possono presentare frequenze alleliche diverse.



I pesci di ognuno dei due laghi, pur presentando frequenze alleliche diverse in equilibrio H-W, complessivamente costituiscono una **popolazione genotipicamente non omogenea**.



Frequenze genotipiche non uniformi osservate nella popolazione sono in disaccordo con il principio di Hardy-Weinberg.

Fattori interferenti con il principio di Hardy-Weinberg

- Accoppiamenti non casuali
- Diversa capacità di sopravvivenza/riproduzione
- Popolazione con gruppi isolati
- **Migrazioni recenti (unioni popolazioni)**



I **flussi migratori** generano un **flusso genico** che, introducendo nuovi geni, modifica, temporaneamente, le frequenze alleliche e genotipiche di una popolazione in equilibrio.

Frequenze alleliche e genotipiche nella popolazione fusa (prima di dare origine ad una generazione)



Media delle frequenze alleliche delle popolazioni separate

Frequenza allelica A → $(0,5 + 0,8)/2 = 0,65$

Frequenza allelica a → $(0,5 + 0,2)/2 = 0,35$

Media delle frequenze genotipiche delle popolazioni separate (osservate)

Frequenza genotipica AA → $(0,25 + 0,64)/2 = 0,445$

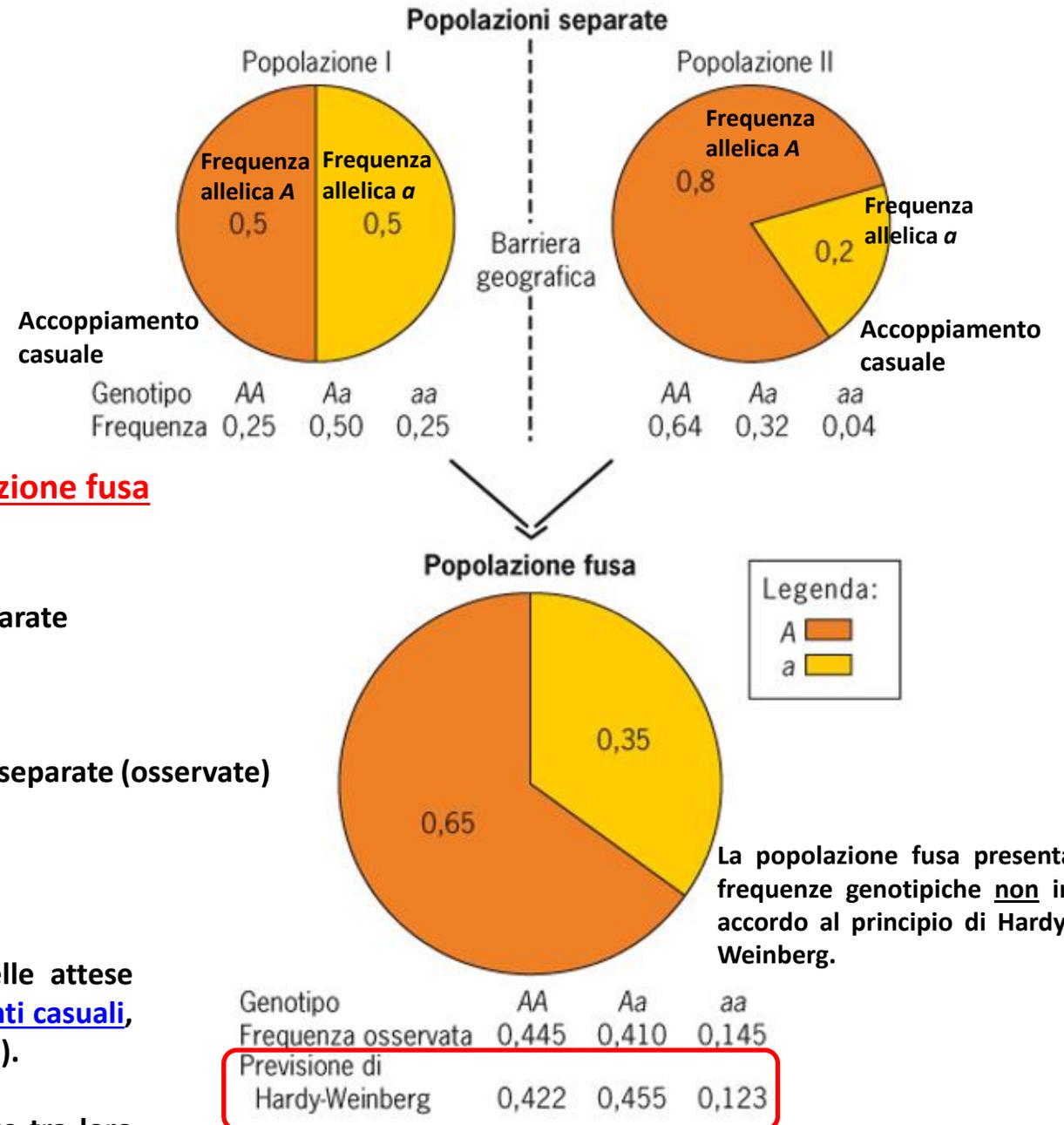
Frequenza genotipica Aa → $(0,5 + 0,32)/2 = 0,410$

Frequenza genotipica aa → $(0,25 + 0,04)/2 = 0,145$

In disaccordo con il principio di Hardy-Weinberg.

Le frequenze genotipiche osservate non sono in accordo con quelle attese secondo il principio Hardy-Weinberg (non sono frutto di accoppiamenti casuali, ma la somma delle frequenze genotipiche di due popolazioni separate).

Se, successivamente, le due popolazioni si accoppiassero casualmente tra loro per almeno una generazione, verrebbero ristabilite le frequenze secondo H-W.



Importanza frequenze alleliche nella CONSULENZA GENETICA

Qual è la probabilità che la coppia II-1/II-2 abbia un figlio affetto dalla malattia di Tay-Sachs?

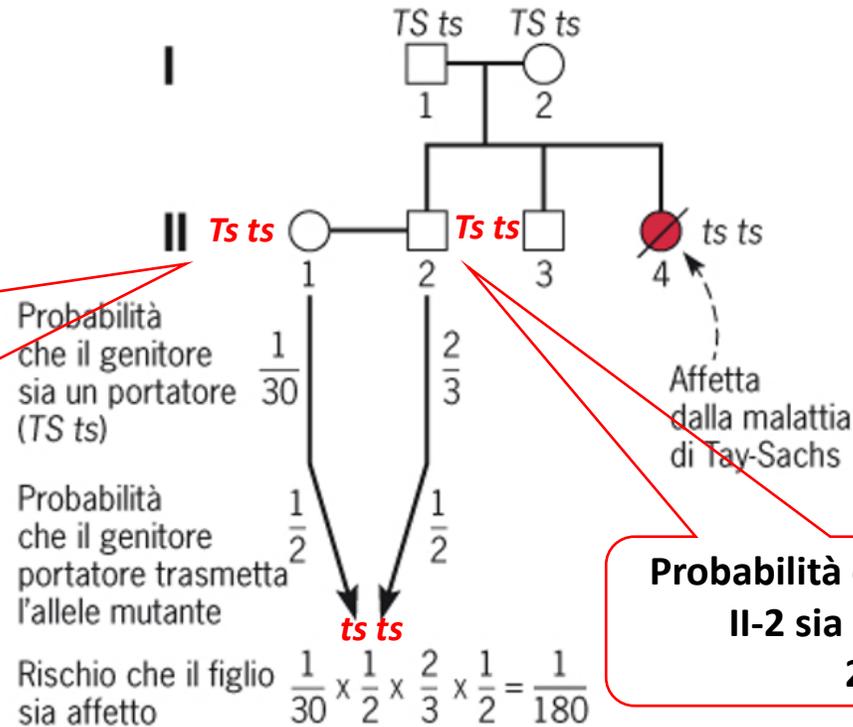
Frequenza dell'allele *ts*, responsabile malattia Tay-Sachs, nel gruppo etnico II è
~ 0,017

Probabilità che il genitore II-1 sia portatore
(principio di Hardy-Weinberg)
 $2 \cdot (0,983) \cdot (0,017) = 0,033 \rightarrow \sim 1/30$
↑
 $2pq$

Malattia di Tay-Sachs

Grave malattia neurologica progressiva appartenente al gruppo delle patologie da accumulo lisosomiale, causate dalla carenza di enzimi attivi nei lisosomi (accumulo di molecole non degradate).

Mutazione autosomica recessiva del gene (*ts*) codificante per l'enzima *esosaminidasi A*, la cui carenza porta all'accumulo nei neuroni di ganglioside GM2.



Probabilità che il genitore II-2 sia portatore
 $\frac{2}{3}$

La coppia presenta un rischio ~20 volte maggiore rispetto alla popolazione con una frequenza dell'allele mutante di 0,017

$$0,006 \leftarrow q^2$$

$$q^2 \rightarrow (0,017)^2 = 0,00029$$

$$0,006 / 0,00029 = 20,8$$

SELEZIONE NATURALE

Charles Darwin

Gli organismi viventi generano un numero di discendenti più numeroso rispetto a quanto l'ambiente ne può sostenere.



Lotta per la sopravvivenza (**competizione**)



Gli organismi in grado di sopravvivere e riprodursi saranno in grado di trasmettere alla progenie i caratteri che favoriscono la **sopravvivenza** e la **riproduzione**.



Nel tempo, i caratteri che sono alla base di una forte capacità competitiva divengono prevalenti.

Capacità di sopravvivenza/riproduzione (← rappresenta un **fenotipo**)



FITNESS (w)

La fitness di un soggetto si misura mediante il suo successo riproduttivo, considerando il numero di figli generati.

$w=0$ muore o non si riproduce

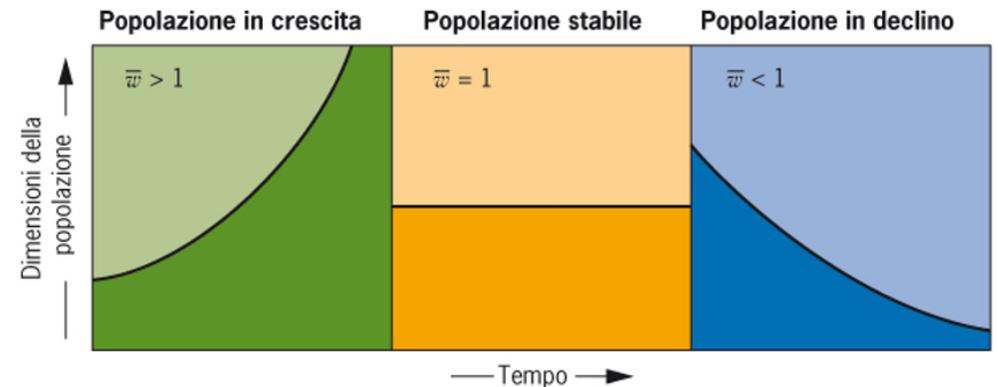
$w=1$ se sopravvive e genera 1 figlio

$w=2$ se si riproduce e genera 2 figli

...

Selezione naturale (→effetti sulle frequenze alleliche?)

Effetto della **fitness media** sulla dimensione di una popolazione in funzione del tempo.



La media di questi valori rappresenta la **fitness media** di una popolazione (\bar{w})

Effetto della selezione naturale sulle frequenze alleliche e genotipiche

Data una popolazione di insetti

Fitness ↔ un **singolo gene** con 2 alleli (**A**, colore scuro; **a**, colore chiaro)

Insetti colore scuro → sopravvivono meglio in una foresta fitta

Insetti colore chiaro → sopravvivono meglio in aperta campagna



Approccio matematico → **Fitness relativa**

FORESTA

Insetti con colore scuro → $w=1$ (competitivamente superiori a quelli chiari)

Insetti colore chiaro → $w=1-s$ (risentono di una deviazione da 1)

Coefficiente di selezione (s)

Misura l'**intensità della selezione naturale**

<u>Genotipo</u>	<u>AA</u>	<u>Aa</u>	<u>aa</u>
Fenotipo	scuro	scuro	chiaro
Fitness relativa foresta	1	1	$1-s_1$
Fitness relativa campagna	$1-s_2$	$1-s_2$	1

Se $s_1=1$ il genotipo aa si comporterebbe da **letale** (fitness relativa=0) → riduzione della frequenza di a nella popolazione.

Se $s_1<1$ la riduzione della frequenza di a sarà più lenta.

Effetto della selezione naturale sulle frequenze alleliche

Dati disponibili

- Habitat: **foresta**
- Frequenze alleliche iniziali: $p=0,5$, $q=0,5$
- Coefficiente di selezione (s_1)= $0,1$
- Genotipi con frequenza Hardy-Weinberg ad ogni generazione

Genotipo	<i>AA</i>	<i>Aa</i>	<i>aa</i>
Fenotipo	scuro	scuro	chiaro
Fitness rel. foresta	1	1	$1-0,1 = 0,9$
Alla fecondazione (freq.)	$p^2=0,25$	$2pq=0,50$	$q^2=0,25$

Dopo fecondazione si otterrà una frequenza genotipica in funzione delle frequenze alleliche della popolazione.

In presenza di selezione naturale, qual è il contributo relativo dei diversi genotipi alla formazione dei gameti per la generazione successiva?
 I gameti *a* saranno di meno in funzione della selezione verso il genotipo *aa*.

Ricavato dalla divisione dei singoli contributi relativi per la loro somma
 $(0,25+0,50+0,225= 0,975)$

Frequenze genotipiche dopo selezione

Contributo proporzionale alla generazione successiva

<i>AA</i>	<i>Aa</i>	<i>aa</i>
$(0,25 \times 1)$	$(0,50 \times 1)$	$(0,25 \times 0,9)$
0,25	0,50	0,225
0,256	0,513	0,231
$(0,25/0,975)$	$(0,50/0,975)$	$(0,225/0,975)$

Frequenza allelica di *a* dopo una generazione (in presenza di selezione)

$$q' = 0,231 + (1/2)(0,513) = 0,487$$

$\frac{1}{2} Aa$

Frequenza allelica di *a* leggermente inferiore a quella iniziale ($0,5 \rightarrow 0,487$)

Nell'ambito di una popolazione la selezione naturale modifica le frequenze degli alleli!

Con il tempo, la selezione naturale contro gli omozigoti *aa* tenderà ad eliminare l'allele *a*.

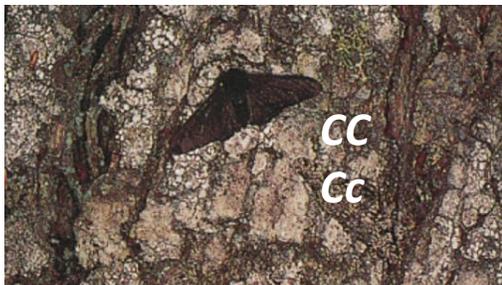
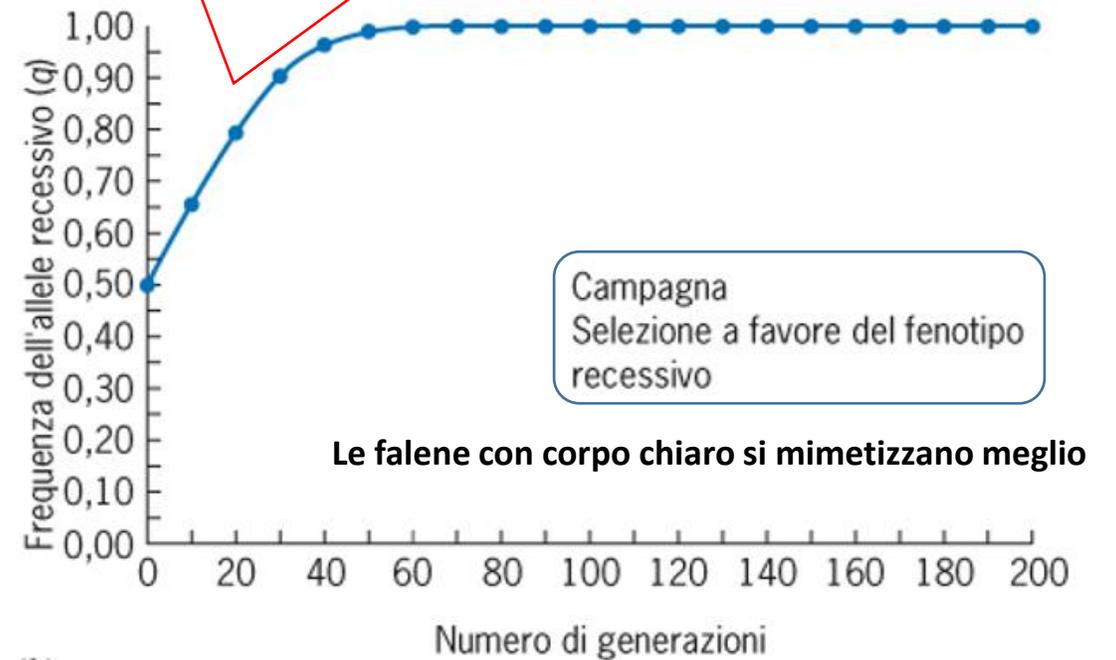
Viceversa, in aperta campagna la frequenza di *a* aumenta fino a raggiungere valore 1 (fissazione dell'allele *a* ad opera della selezione).

Andamento della frequenza dell'allele recessivo in presenza di selezione



In una popolazione, un allele recessivo dannoso persiste più a lungo rispetto ad un allele dominante dannoso.

Rapido innalzamento della frequenza dell'allele recessivo a (fino alla fissazione).
 Tutti i fenotipi dominanti (genotipi AA ed Aa) sono soggetti all'azione negativa della selezione.



Falena *Biston betularia*
varietà scura e chiara

Oltre alla selezione naturale, eventi imprevedibili (imponderabili) possono indurre cambiamenti casuali nelle frequenze alleliche.

DERIVA GENETICA

Selezione naturale

Eventi casuali

- Mutazioni
- Migrazioni
- Modalità trasmissione caratteri (deriva genetica casuale)

cambio frequenze alleliche

EVOLUZIONE

Eventi casuali legati al mendelismo possono alterare (aumentare/diminuire) le frequenze geniche.

Probabilità che la frequenza di *c* aumenti → 5/16

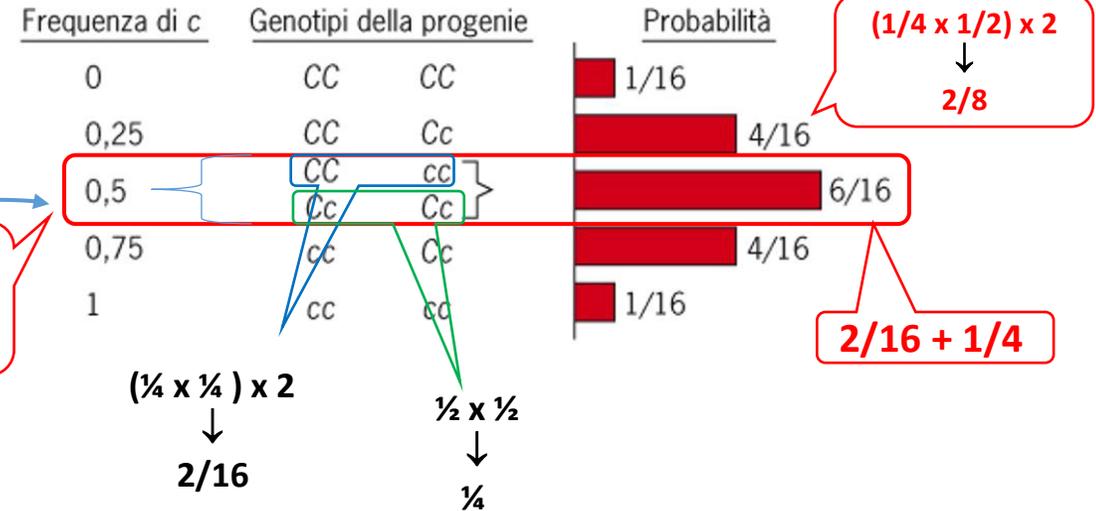
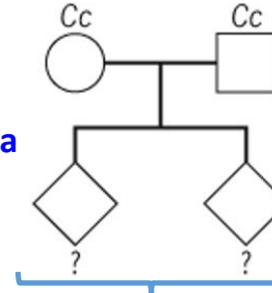
Probabilità che la frequenza di *c* diminuisca → 5/16

Probabilità che la frequenza di *c* cambi → 10/16

La probabilità che la frequenza di *c* cambi (10/16) è maggiore che resti immutata (6/16).

Qual è la probabilità che la frequenza di *c* non cambi?

Frequenza di *c* = 0,5



Cambiamenti casuali delle frequenze alleliche nell'ambito di un approccio di tipo mendeliano (segregazione)

DERIVA GENETICA CASUALE

Considerando tutte le coppie di genitori è evidente come questi eventi possano indurre cambiamenti nelle frequenze alleliche in una popolazione.

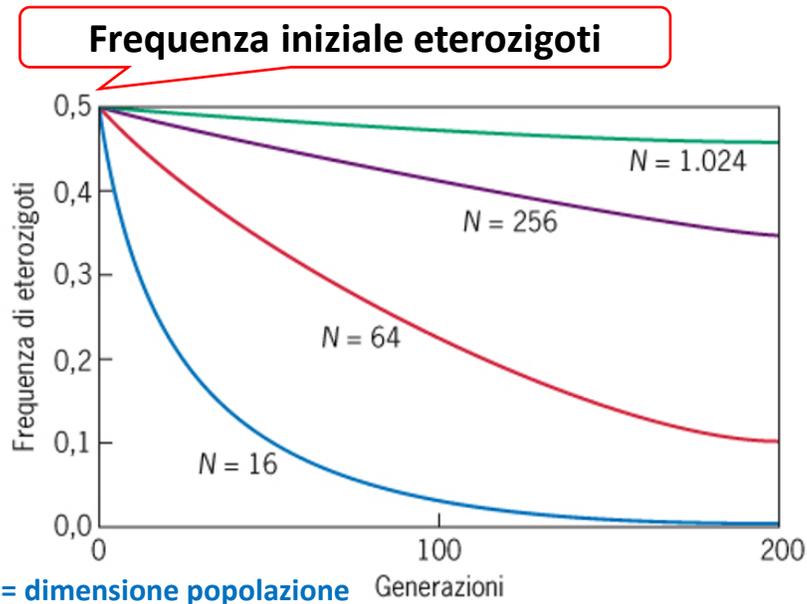
Cambiamenti frequenze alleliche anche in assenza di selezione naturale.

Dimensioni delle popolazioni e frequenze geniche

Gli effetti della deriva genetica sono più accentuati nelle popolazioni di piccole dimensioni:

- pochi individui contribuiscono al pool genico;
- alcuni alleli sono presenti solo in pochi individui.

Effetto grandezza della popolazione sottoposta a deriva genetica casuale sulla frequenza degli eterozigoti



Qual è la probabilità che un allele venga fissato o perso dalla popolazione?

Probabilità fissazione allele C → dipende dalla frequenza p nella popolazione

Probabilità fissazione allele c → dipende dalla frequenza q

Probabilità perdita C → $1-p$ (quanto più alta è la frequenza di C tanto più bassa è la probabilità della perdita)

Probabilità perdita c → $1-q$

In una popolazione grande, in equilibrio Hardy-Weinberg, le frequenze di C e c sono costanti (eterozigoti → $2pq$)

Popolazione piccola ($\downarrow N$)

Frequenze C e c, se alleli selettivamente neutrali, cambiano in modo casuale (← deriva genetica)



Diminuzione eterozigoti (eterozigosità misura la variabilità genetica della popolazione) → perdita di alleli e riduzione della variabilità.

Frequenza eterozigoti (H) nella popolazione

N= dimensione popolazione

$$H = \left(1 - \frac{1}{2N}\right) H$$

Fattore diminuzione eterozigosità per deriva genetica casuale ad ogni generazione.
Velocità perdita di variabilità genetica.

Frequenza eterozigoti nella generazione successiva (H')

Ad ogni generazione, la deriva genetica diminuisce l'eterozigosità

$$H' = \left(1 - \frac{1}{2N}\right) H$$

Relazione matematica tra H ed H'

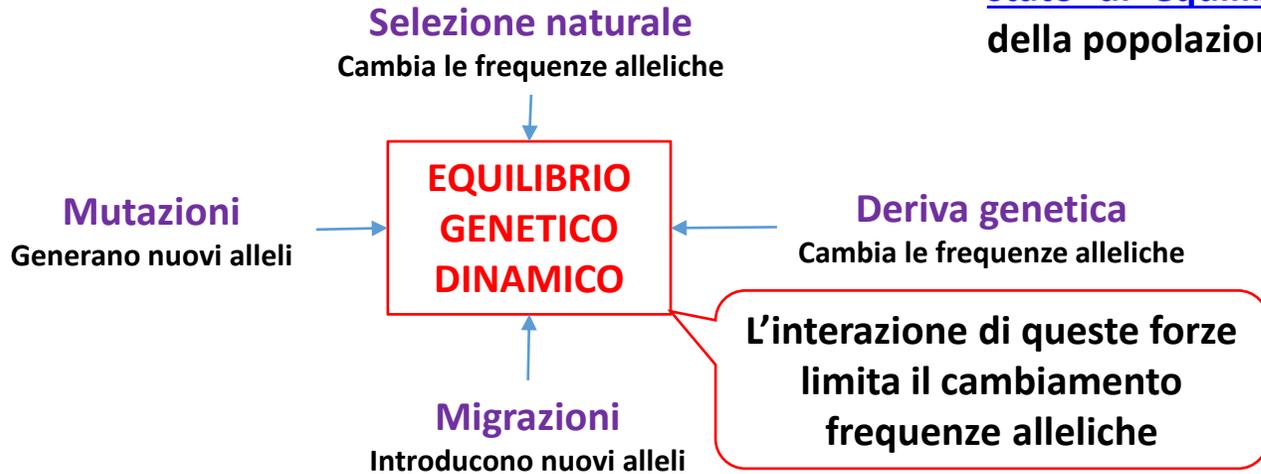
Dopo t generazioni

$$H_t = \left(1 - \frac{1}{2N}\right)^t H$$

Dopo molte generazioni, gli eterozigoti potrebbero scomparire, con perdita della variabilità e fissazione di uno degli alleli ($p=1$ e $q=0$, oppure $p=0$ e $q=1$).

In una popolazione in equilibrio secondo il modello H-W non ci sono forze evolutive attive.

← Forze opposte, tuttavia, possono generare uno stato di equilibrio genetico (dinamico) all'interno della popolazione.



SELEZIONE BILANCIATA o VANTAGGIO DEGLI ETEROZIGOTI
(contribuisce allo stabilirsi di un equilibrio genetico bilanciato)

Quando la selezione naturale favorisce gli eterozigoti, a discapito degli omozigoti, si parla di **selezione bilanciata** o **vantaggio degli eterozigoti (sovradominanza)**.

s, t
Coefficienti di selezione

Assegnando agli eterozigoti fitness relativa 1

Genotipo	AA	Aa	aa
Fitness relativa	1-s	1	1-t
	↑		↑

Fitness degli omozigoti inferiore all'eterozigote, in funzione di s e t

Quando si stabilisce il punto di equilibrio?

Se

AA → omozigote letale ($s=1$)

aa → fitness ridotta 50% ($t=0,5$)

Equilibrio dinamico quando:

$$p = 0,5 / (0,5 + 1) = 1/3$$

$$q = 1 / (0,5 + 1) = 2/3$$

Stato di polimorfismo bilanciato

La selezione tende ad eliminare gli alleli A ed a mediante gli omozigoti, ma fa in modo di conservarli per poter esercitare il suo effetto sugli eterozigoti, fino a stabilire un **equilibrio dinamico**.

Frequenze alleliche al punto di equilibrio
A → $p = t / (s + t)$; a → $q = s / (s + t)$

POLIMORFISMO BILANCIATO

Anemia falciforme → esempio di polimorfismo bilanciato
 Allele mutante del gene per la β-globina → HBB^s

Genotipo	$HBB^s HBB^s$	$HBB^s HBB^A$	$HBB^A HBB^A$
Fitness relativa	1-s	1	1-t
Fitness omozigoti inferiore all'eterozigote			

s, t
 Coefficienti di selezione

Dati disponibili per l'Africa occidentale

Allele HBB^s

$p = 0,1$

Frequenza all'equilibrio

$s = 1$ ← omozigote letale ($HBB^s HBB^s$)

È possibile stimare la forza della selezione contro $HBB^A HBB^A$

$$p = t / (s + t)$$

$$0,1 = t / (1 + t)$$

$$0,1 (1 + t) = t \rightarrow 0,1 + 0,1t - t = 0 \rightarrow 0,1 = -0,1t + t \rightarrow 0,1 = 0,9t$$

$$t = 0,1 / 0,9 = 0,11$$



Fitness omozigoti $HBB^A HBB^A$ 11% inferiore agli eterozigoti $HBB^s HBB^A$

Il polimorfismo bilanciato mantiene entrambi gli alleli della β-globina nella popolazione

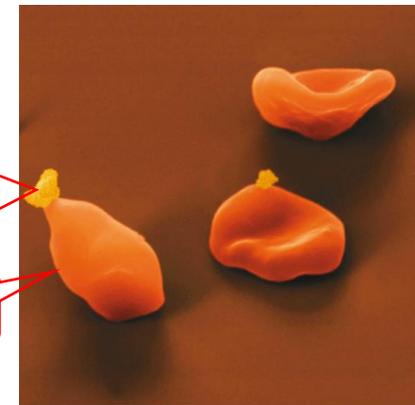
L'anemia falciforme (drepanocitosi) è una malattia genetica che interessa i globuli rossi, caratterizzata dalla produzione di emoglobine anomale, tra cui la più comune è l'emoglobina HbS. Il nome della malattia deriva dal fatto che l'emoglobina S, in determinate condizioni, tende a precipitare e, quindi, a conferire al globulo rosso una tipica forma a falce.

Allele normale selvatico (Hbb4)

NORMAL β-GLOBIN			
DNA.....TGA	GGA	CTC	CTC.....
mRNA.....ACU	CCU	GAG	GAG.....
Amino acid.....thr	pro	glu	glu.....
MUTANT β-GLOBIN			
DNA.....TGA	GGA	CAC	CTC.....
mRNA.....ACU	CCU	GUG	CTC.....
Amino acid.....thr	pro	val	glu.....

Plasmodium falciparum
 Protozoo trasmesso dalla femmina della zanzara *Anopheles*.
 La patogenicità dei plasmodi è legata alla loro capacità di invadere e distruggere i globuli rossi.

emazia



le modificazioni strutturali dell'emoglobina tipiche dell'anemia falciforme impediscono lo sfruttamento delle risorse cellulari da parte di *Plasmodium falciparum*, il parassita responsabile della malaria.

Tutte le cellule HbbA HbbS sono resistenti alla malaria e così facendo l'allele HbbS è dominante su HbbA, ma per l'eterozigote è fortunatamente recessivo rispetto ad HbbA per quanto riguarda il fenotipo anemia. Se invece consideriamo il suo effetto generale sulla salute in condizioni normali, l'allele HbbA è dominante su HbbS.

Equilibrio genetico dinamico da **BILANCIAMENTO MUTAZIONE-SELEZIONE**

Altro esempio di equilibrio dinamico



Eliminazione alleli svantaggiosi, generati da mutazioni, da parte della selezione.

Tasso di **MUTAZIONE**
 3×10^{-6} /generazione

Allele recessivo dannoso **a**

Mutazione dell'allele selvatico A

Introduzione per mutazione



Quando, nel tempo, l'allele mutante diventa abbastanza frequente cominciano a formarsi gli omozigoti *aa*

Tasso di eliminazione

sq^2

Eliminazione per selezione

La forza della **SELEZIONE** sarà correlata alla frequenza degli omozigoti *aa* ed al relativo coefficiente di selezione *s* ($\rightarrow sq^2$)

Equilibrio dinamico

A \rightarrow mutazione \rightarrow **a** \leftarrow selezione

Tasso mutazione = *u*, coefficiente selezione = *s*

Genotipo	AA	Aa	aa
Fitness relativa	1	1	1-s
Frequenza	p^2	2pq	q^2

Calcolo frequenza allele mutante **a** all'equilibrio

dopo bilanciamento mutazione-selezione,

dove tasso mutazione e tasso eliminazione si eguagliano $\rightarrow u = sq^2$.

Frequenza all'equilibrio dell'allele mutante $\rightarrow q = \sqrt{u/s}$

Per un allele mutante letale in omozigosi (*aa*), se il coefficiente di selezione (*s*) è 1, la **frequenza di a** sarà pari alla radice del tasso di mutazione (*u*).

Equilibrio genetico dinamico da **BILANCIAMENTO MUTAZIONE-DERIVA GENETICA**

Deriva genetica → riduce la variabilità (stabilizza gli omozigoti)

Mutazioni → apportano variabilità

La variabilità genetica può essere stimata calcolando la **frequenza degli eterozigoti**.

La frequenza degli eterozigoti viene indicata come **eterozigosità (H)**.

omozigosità = 1-H

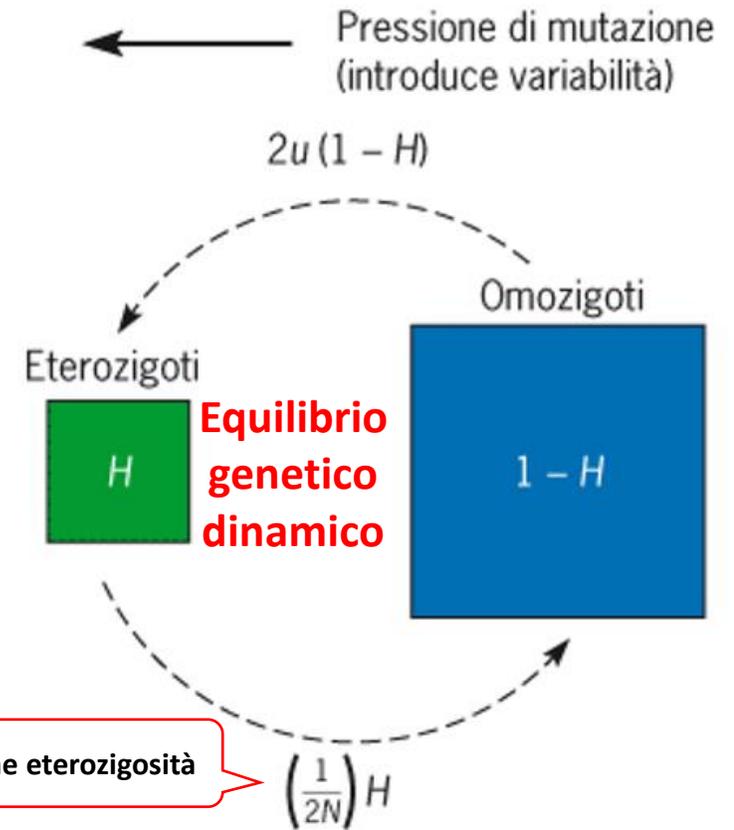
La deriva genetica riduce l'eterozigosità, pertanto

omozigosità = 1-H

Le **mutazioni**, aumentando l'eterozigosità, riducono l'omozigosità.

La **deriva genetica**, riducendo l'eterozigosità, aumenta l'omozigosità.

Il livello di equilibrio della variabilità (eterozigosità) è funzione della dimensione della popolazione e del tasso di mutazione.



$1/2N$ Fattore diminuzione eterozigosità

Deriva genetica (elimina variabilità)

Quando **mutazione=deriva** si stabilisce un livello di equilibrio della variabilità (H).

All'equilibrio, la frequenza degli eterozigoti è funzione della **dimensione della popolazione** e del **tasso di mutazione**

$$\hat{H} = \frac{4Nu}{4Nu+1}$$